

Lægemiddelstyrelsens rolle ved lægemiddelforsøg

STATUSARTIKEL

Anne Catrine Simonsen

Med ikrafttræden af lov om lægemidler i 1976 indførtes myndighedsregulering vedrørende afprøvning af lægemidler på mennesker.

Det egentlige og væsentligste formål med lovgivningen var og er at sikre, at ingen patienter udsættes for unødigt risiko i forbindelse med afprøvningen af lægemidler. De bestemmelser, der er gældende i Danmark i dag, bygger i væsentlig grad på et fælles internationalt regelsæt, ICH guidelines (1). Lovgivningen omtaler en række punkter, der skal følges, når man ønsker at udføre lægemiddelforsøg. Nedenfor gennemgås de vigtigste regler, der har relevans for danske læger. Formålet med gennemgangen er at uddybe enkelte punkter for at fremme forståelsen for myndighedsarbejdet. For en mere detaljeret gennemgang henvises til Lægemiddelstyrelsens vejledning (2).

Man har som læge pligt til at anmelde forsøg til myndighederne, hvis der afprøves lægemidler på mennesker. Lægemiddelstyrelsen er den ene af de myndigheder i Danmark, der varetager vurderingen af anmeldelser af lægemiddelforsøg. Den anden myndighed er det videnskabetiske komité-system.

Pligten til at anmelde forsøg til Lægemiddelstyrelsen er beskrevet i § 24 i lægemiddeloven (3).

Lægemiddelforsøg vedrører afprøvninger på mennesker, hvor et lægemiddel indgår, og hvor der på systematisk vis prospektivt indsamles data om lægemidlet (2). Det gælder alle forsøg med lægemidler, hvad enten man bruger lægemidlet til de indikationer, det er godkendt til, man ønsker at afprøve lægemidlet på nye sygdomme, eller der er tale om at afprøve et helt nyt lægemiddel. Kodeordene for, hvilke forsøg der er anmeldelsespligtige, er således systematisk, prospektiv indsamling af data vedrørende lægemidlet.

Et lægemiddel defineres i lægemiddelovens § 1 som en vare, der er bestemt til at tilføres mennesker for at forebygge, erkende, lindre, behandle eller helbrede sygdomme. Definitionen spænder således over naturlægemidler, visse vitaminpræparater, røntgenkontrastmidler, medicinske gasser, modificerede celler, blodprodukter, hudmidler og mere.

Lægemiddelstyrelsen modtager årligt ca. 300 anmeldelser af kliniske forsøg med lægemidler på mennesker. Heraf er omkring en tredjedel initieret af læger, mens de andre to tredjedele er initieret af medicinalfirmaer, primært med det formål at fremskaffe data med henblik på brug i forbindelse med ansøgning om en markedsføringstilladelse af et nyt lægemiddel.

Anmeldelserne skal iht. vejledningen (2) som et minimum indeholde et anmeldesskema, en forsøgsprotokol, en fuldmagtserklæring/patientinformation og bevis for indbetaling af gebyr.

Myndighedernes vurderingsproces

Når Lægemiddelstyrelsen har modtaget alt relevant materiale, gennemgår protokollen og tilhørende dokumenter en vurderingsproces, som samlet sigter på at vurdere, om lægemidlet er tilstrækkeligt sikkert at give til forsøgspersonerne (den farmaceutiske sagsbehandling), og om forsøget er designet på en sådan måde, at det kan tilføre væsentlig ny viden om produktet, uden at forsøgspersonerne udsættes for unødigt risiko (den lægefaglige sagsbehandling).

Den farmaceutiske sagsbehandling

Ved den farmaceutiske sagsbehandling skelnes der mellem, om forsøget omfatter lægemidler, der allerede er tilgængelige i klinikken (de markedsførte præparater), eller lægemidler, der er under udvikling, og derfor endnu ikke er vurderet af myndighederne med henblik på opnåelse af en markedsføringstilladelse.

Når et lægemiddel er godkendt af myndighederne til markedsføring, er det således vurderet med henblik på, om effekt og sikkerhed står i rimeligt forhold til den sygdom, det skal anvendes mod, og om det pågældende produkt er mere eller lige så effektivt og sikkert som andre sammenlignelige, allerede tilgængelige lægemidler på markedet.

I forbindelse med markedsføringstilladelsen bliver der udfærdiget et såkaldt produktresumé, som ofte refereres til som *summary of product characteristics* (SPC'et). SPC'et udarbejdes af myndighederne efter et oplæg fra det ansøgende firma og indeholder alle relevante effekt- og sikkerhedsdata om lægemidlet. SPC'et kan anvendes som en rettesnor for, til hvilke sygdomme og hvordan man med passende sikkerhed kan anvende lægemidlet. Indholdet i SPC'et er til en vis grad og i forkortet udgave gengivet i den produktinformation, der er anført i Lægemiddelkataloget og Medicinfortegnelsen. SPC'erne kan hentes via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside (4).

Ved anmeldelse af et nyt lægemiddelforsøg med et markedsført produkt vurderes sikkerheden i forhold til det senest godkendte SPC, og der er således ikke krav om, at der tilsendes yderligere dokumentationsmateriale. Dog, hvis lægemidlet ønskes afprøvet på en indikation, i en dosering eller i øvrigt anvendes på en måde, der ikke er anført i

Lægens væsentligste forpligtelser over for myndighederne i forbindelse med anmeldelse og gennemførelse af et lægemiddelforsøg

- Lægen har *anmeldelsespligt* af forsøget.
- Lægen har *indberetningspligt* for alvorlige bivirkninger, der er opstået i forbindelse med forsøget.
- Lægen har *pligt til* at indsende en *afslutningsrapport* efter forsøgets ophør.

SPC'et, vil der være behov for, at der indsendes oplysninger, der retfærdiggør brugen af lægemidlet på den nye måde.

For lægemidler under udvikling, der ikke tidligere har været vurderet hos myndighederne med henblik på at opnå en markedsføringstilladelse, foreligger der ikke et SPC, og der skal derfor medsendes dokumentation for produktets kvalitet, virkning og sikkerhed. Når der udføres forsøg med ikkegodkendte lægemidler, skal det firma, som har fremstillet lægemidlet, imidlertid anmelde forsøget sammen med den forsøgsansvarlige læge (2). Det vil derfor ofte være firmaerne, der påtager sig ansvar for at sende den relevante dokumentation for det ikkegodkendte produkt. Omfanget af den dokumentation, Lægemiddelstyrelsen skal bruge til sin vurdering, vil dels afhænge af, hvor langt lægemidlet er i udviklingen, og dels af hvilken type lægemiddel det drejer sig om. Der er således ikke nogle helt faste krav til, hvad der skal medsendes, men der foreligger en række fælles europæiske retningslinjer, som er vejledende inden for de enkelte områder. Gældende retningslinjer kan bl.a. findes via det europæiske lægemiddel agenturs (EMA's) hjemmeside www.emea.eu.int eller på <http://pharmacos.eudra.org>.

Det fremsendte dokumentationsmateriale gennemgår en farmaceutisk vurdering, som omfatter en farmaceutisk-kemisk, en præklinisk og en klinisk vurdering.

Den farmaceutisk-kemiske vurdering tager sigte på at vurdere lægemidlets kvalitet. For lægemidler, der er fremstillet efter bioteknologiske metoder, f.eks. rekombinante lægemidler som insulin og vækstfaktorer, lægemidler fremstillet ud fra biologisk materiale, f.eks. faktor VIII-medicin til blødere, eller produkter hvor genteknologiske metoder er anvendt, er vurderingen specielt rettet mod sikring af, at det er dokumenteret, at alle ikkeønskede rester af biologisk materiale er fjernet eller inaktiveret.

Ved den prækliniske vurdering vurderes de test, der er udført i forskellige dyremodeller eller in vitro-laboriemodeller med henblik på effekt og sikkerhed. Før et forsøg på mennesker godkendes, skal der som hovedregel foreligge prækliniske test, der matcher det planlagte forsøg med hensyn til effekt, valg af dosis og behandlingsvarighed. Et af de væsentligste aspekter, der vurderes ved de prækliniske undersøgelser, er, om lægemidlet ved de valgte doser udviser tegn på toksicitet. For nogle stoffer vurderes tillige, om lægemidlet virker karcinogent, mutagen eller teratogent. For lægemidler, der skal bruges til kroniske sygdomme, kan der derudover kræves langtidsforsøg, hvor dyr udsæt-

tes for lægemidlet i en passende periode svarende til et behandlingsforløb hos et menneske, med henblik på at kunne forudsige eventuelle påvirkninger af kroppen ved langtidsbrug af lægemidlet.

Ved den kliniske vurdering gennemgås resultaterne fra de tidligere kliniske forsøg på mennesker. Den valgte dosis i det aktuelle forsøg holdes op mod de resultater, der hidtil er set, specielt med henblik på effekt og bivirkningsmønster.

Den lægefaglige sagsbehandling

Ved den lægefaglige vurdering af forsøgsprotokollen lægges der primært vægt på: at der ved forsøget opnås væsentlig ny viden om lægemidlet, at patienterne ikke udsættes for en unødigt risiko, og at forsøget er designet på en sådan måde, at det kan forventes, at forsøgets formål opfyldes. Det er således myndighedernes opgave at sikre, at ingen patienter udsættes for forsøgsmedicin, uden at der er væsentlige argumenter for, at forsøget vil give resultater, som formodes at være til gavn for den fremtidige behandling af den pågældende patientgruppe. Det gælder derfor om i forsøgsprotokollen at beskrive baggrunden og rationale for forsøget, at argumentere for valget af effektmål, valget af patientpopulation og det antal patienter, der er nødvendigt for at opnå det ønskede resultat. Et kontrolleret forsøg vil ofte med færrest muligt antal patienter kunne give et sikkert resultat. Hvis den primære effektparameter i forsøget er et objektive fund, f.eks. ændring af en laboratorieparameter eller en anden målbar enhed, kan der måske argumenteres for et åbent ukontrolleret design, mens hvis det drejer sig om subjektive effektparametre som spørgeskemaundersøgelser, bør designet for at undgå bias oftest være stramt med randomisering, blinding og evt. overkrydsning.

Det er derfor væsentligt, at protokollen indeholder oplysninger nok, til at man kan foretage en vurdering af, om forsøget vil bibringe ny viden, uden at patienterne udsættes for unødigt risiko. Hvis Lægemiddelstyrelsens vejledning følges med beskrivelse af de der opstillede punkter, vil det ofte være et godt fundament for vurderingen. Lægemiddelforsøgets karakter vil naturligt kræve, at der lægges større eller mindre vægt på de enkelte punkter.

Godkendelsesproceduren

Efter den faglige vurdering, farmaceutisk som lægelig, kan Lægemiddelstyrelsen have nogle bemærkninger eller nogle punkter, hvor der ønskes en yderligere uddybning, før den endelige godkendelse kan finde sted. Disse bemærkninger sendes til den anmeldende læge.

Den endelige godkendelse af et lægemiddelforsøg kræver dog såvel en godkendelse fra det videnskabetiske komitéssystem som en godkendelse fra Lægemiddelstyrelsen. Ved lægemiddelforsøg udsteder Lægemiddelstyrelsen på baggrund af en positiv indstilling fra det videnskabetiske komitéssystem en samlet endelig godkendelse. Et lægemiddelforsøg må således først startes, når Lægemiddelstyrelsens endelige godkendelse foreligger.

Gebyrer og sagsbehandlingstider

Vurderinger af anmeldelser af lægemiddelforsøg til Læge-

Myndighedernes væsentligste krav i forbindelse med et anmeldt lægemiddelforsøg

- Patienterne må ikke udsættes for en *unødigt risiko* i forbindelse med deltagelse i forsøget.
- Der skal ved forsøget opnås *væsentlig ny viden*.
- Forsøget skal være *vel tilrettelagt*, så man med rimelighed kan antage at forsøgets mål nås.

Væsentligste ændringer ved indførelse med det nye direktiv

- Alle lægemiddelforsøg skal følge reglerne for *good clinical practice* (GCP):
 - a. Den forsøgsansvarlige læge skal have dokumenteret viden om GCP.
 - b. Alle forsøg skal kontrolleres/overvåges af en monitor.
- Lægernes pligt til at indberette bivirkninger til myndighederne bortfalder, når forsøget udføres i samarbejde med et firma.

middestyrelsen er delvist brugerfinansierede, derfor er sagsbehandlingen i forbindelse med godkendelse af en forsøgsprotokol behæftet med et fast gebyr. Indsendelse af ændringer af godkendte forsøgsprotokoller er ligeledes gebyrbelagt.

Gebyrets størrelse, og hvad det dækker, er beskrevet i en bekendtgørelse (5). Gebyrstørrelsen ændres løbende, og det anbefales at orientere sig på Lægemedelstyrelsens hjemmeside. Gebyret andrager i øjeblikket 6.455 kr.

Lægemedelstyrelsen har forpligtet sig til at udføre den primære vurdering af en anmeldelse inden for 30 arbejdsdage efter modtagelse af en komplet anmeldelse. Når investigator kort tid efter anmeldelsen modtager et kvitteringsbrev, vil det enten fremgå, at sagsbehandlingen påbegyndes, eller at der i anmeldelsen er mangler, som skal kompletteres, inden sagsbehandlingen vil blive påbegyndt. Vigtig tid kan derfor gå tabt, hvis anmeldelsen ikke er i orden ved indsendelsen. Efter sagsbehandlingen er påbegyndt, kan der inden for seks uger påregnes et svar fra Lægemedelstyrelsen i form af et brev med bemærkninger til anmeldelsen, en endelig tilladelse til at påbegynde forsøget eller et tilsagn om en efterfølgende godkendelse, hvis en positiv vurdering fra det videnskabetiske komitéssystem opnås. Det kan derfor ofte tidsmæssigt være en fordel, at anmeldelsen af et forsøg sendes parallelt til det videnskabetiske komitéssystem. Hvis Lægemedelstyrelsen har bemærkninger, må man – afhængigt af bemærkningernes karakter – påregne yderligere en sagsbehandlingstid på 2-3 uger efter modtagelsen af det supplerende materiale.

Som det fremgår af afsnittet om vurderingsprocessen, beror sagsbehandlingstiden på, at protokollen skal gennemgås af mindst to, men ofte også flere, fagpersoner, før den endelige vurdering kan gives.

Opfølgning på lægemiddelforsøg inklusive bivirkningsrapportering

Hvis der ændres væsentligt på forsøgsprotokollen, efter at forsøget er godkendt, skal der indsendes en ændringsprotokol (et *amendment*) til Lægemedelstyrelsen, og denne skal godkendes, før de ønskede ændringer i forsøget kan træde i kraft (2).

Hvis der, under forsøget hos en forsøgsperson i Danmark, optræder bivirkninger/hændelser, som vurderes at være alvorlige jf. Lægemedelstyrelsens vejledning (2), skal den forsøgsansvarlige læge iht. lov om lægemidler, § 24 stk. 7, indberette bivirkningen/hændelsen til Lægemedelstyrelsen. Bivirkningsrapporteringen er et vigtigt redskab for myndighedernes overvågning og skal sikre, at intet forsøg fortsættes, hvor der er set bivirkninger, som i væsentlig grad forrykker forsøgets effekt/sikkerhedsprofil og derfor udsætter forsøgspersonerne for en unødigt risiko. På baggrund af bivirkningsrapporterne kan Lægemedelstyrelsen midlertidigt standse et igangværende forsøg, indtil de forsøgsansvarlige har godtgjort, at sikkerheden ved forsøget er tilfredsstillende, så forsøget evt. atter kan igangsættes.

Fremtidige ændringer af lovgivningen

Der er i EU-regi vedtaget et nyt direktiv omhandlende myndighedsbehandling af kliniske forsøg (6).

Direktivet er primært vedtaget for at harmonisere reglerne ved myndighedsbehandlingen af de kliniske forsøg og for at sikre en mere ensartet kvalitet af de forsøg, der udføres i EU. Direktivet skal være implementeret i de enkelte landes lovgivning den 1. maj 2003 med effekt senest fra den 1. maj 2004. For den danske lovgivning betyder implementeringen af direktivet i praksis kun mindre ændringer, idet den myndighedsbehandling, der foregår i øjeblikket, i store træk lever op til de retningslinjer, der er angivet i direktivet. På to meget væsentlige punkter får det dog betydning for de danske læger, som ønsker at udføre lægemiddelforsøg.

For det første skal alle lægemiddelforsøg efter direktivets ikrafttræden udføres i overensstemmelse med ICH-regelsættet om GCP (7). GCP-regelsættet beskriver et system, hvorved der opnås en standardiseret kvalitet i de enkelte lægemiddelforsøg. Det beskrives bl.a. i regelsættet, at forsøgene skal overvåges/kontrolleres af en monitor, som bl.a. skal sikre, at de indsamlede data kan dokumenteres, og at regelsættet overholdes. Det beskrives ligeledes, at den forsøgsansvarlige læge skal have modtaget undervisning eller have erfaring inden for GCP, før vedkommende kan varetage ansvaret for et forsøg.

En anden væsentlig ændring er bortfaldet af lægernes pligt til at indberette bivirkninger direkte til Lægemedelstyrelsen, når forsøget foregår i samarbejde med f.eks. et firma, der er sponsor for dette. Lægerne skal herefter på linje med praksis i de fleste øvrige EU-lande kun rapportere om bivirkninger til firmaerne (sponsor), hvorefter firmaerne rapporterer de alvorlige uventede bivirkninger videre til myndighederne. Hvis lægen selv initierer forsøget og selv fungerer som sponsor, er det stadig lægens pligt at indberette bivirkninger til Lægemedelstyrelsen, også selv om der er tale om forsøg med markedsførte lægemidler.

Med implementeringen af GCP-direktivet, hvis sigte bl.a. er at højne kvaliteten af de kliniske forsøg, vil der i fremtiden blive stillet større krav til gennemførelse af lægeinitierede forsøg. Specielt kravet om GCP-kendskab hos investigatorerne og kravet til monitorering af alle forsøg kan lægge både udmannelsesmæssige og økonomiske hindringer

i vejen for igangsættelse af de mindre forsøg. For at imødekomme kravet til monitorering har enkelte sygehuse allerede etableret såkaldte GCP-enheder, som kan påtage sig vejlednings- og monitoreringsopgaverne, og flere sådanne enheder er under oprettelse.

For at lette implementeringen af GCP-direktivet er det hensigten, at der fra Lægemiddelstyrelsens side vil blive tilbudt en række informationsmøder, hvor der vil blive orienteret om de kommende ændringer i reglerne og deres betydning for de danske læger i forbindelse med anmeldelse og udførelse af lægemiddelforsøg.

Summary

Anne Catrine Simonsen: The role of the Danish Medicines Agency in clinical trials.

Ugeskr Læger 2003;165:1653-6.

The registration and legislation concerning clinical trials are described with specific focus on subjects of importance to Danish doctors. Especially the investigators' responsibility for the registration of the trial, reporting of serious adverse events and final report to the agency are mentioned. The fact that the evaluation of a protocol will focus on the risk, the contents of essential new knowledge and the design are emphasised. The process of approval and the fees are men-

tioned, and finally the changes caused by the new GCP-directive are discussed.

Reprints: Anne Catrine Simonsen, Eskemosegårds Allé 38, DK-3460 Birkerød. E-mail: acsi@dadlnet.dk

Antaget den 11. marts 2003.

Lægemiddelstyrelsen, Sektion for Kliniske Forsøg, Inspektionen.

Litteratur

1. ICH Topic E8 General Considerations for Clinical Trials. London: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Human Medicines Evaluation Unit, 1997. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/029196en.pdf>/ okt. 2002.
2. Vejledning om anmeldelse af kliniske forsøg med lægemidler på mennesker. København: Lægemiddelstyrelsen, 2002. <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk/laegemiddel/kliniske/vejledninger.asp/> okt. 2002.
3. Lov om lægemidler jf. Sundhedsministeriets lovbekendtgørelse nr. 656 af 28. juli 1995.
4. <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk/laegemiddel/oplysninger/produkt-resume.asp/> okt. 2002.
5. Bekendtgørelse nr. 1132 af 13. december 2002. <http://www.retsinfo.dk/jan.2003>.
6. Europaparlamentets og Europarådets direktiv 2001/20/Ef af 4. april 2001 om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes love og administrative bestemmelser om anvendelse af god klinisk praksis ved gennemførelse af kliniske forsøg med lægemidler til human brug. De Europæiske Fællesskabers Tidende, 1.5.2001. L 121/34-44. http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-1/new_v1/Dir2001-20_DA.pdf/ okt. 2002.
7. ICH Topic E6 Guideline for Good clinical Practice. London: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Human Medicines Evaluation Unit, 1996. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/013595en.pdf>/ okt. 2002.

Lægemiddelstyrelsens inspektion af lægemiddelforsøg

STATUSARTIKEL

Cand.pharm. Erik Jacobsen & Irene Stilbo

Et af de væsentlige elementer i regelsættet om *Good Clinical Practice* (GCP) (1) er myndighedernes kontrol af igangværende og afsluttede forsøg, de såkaldte inspektioner.

GCP-regler blev indført som vejledende regler i EU (den gang EF) i 1990, og i Danmark påbegyndtes udførelse af myndighedsinspektioner i 1992. Frem til juli 1995 gennemførtes inspektionerne som led i en frivillig ordning, hvortil lægemiddelfirmaer kunne tilmelde sig, idet egentlig lov-hjemmel hertil ikke fandtes. Ved ændring af Lægemiddel-loven i 1995 (2) blev der indført en hjemmel i lovens § 24, stk. 11 til gennemførelse af inspektioner (Fig. 1).

Formålet med disse inspektioner er at kontrollere, at gennemførelsen af lægemiddelforsøg sker eller er sket i overensstemmelse med gældende lovgivning, den godkendte forsøgsprotokol og regelsættet om GCP. Dette for at verificere at forsøgspersonernes rettigheder og sikkerhed respekteres, og at de data, der indsamles, er korrekte og troværdige. Principielt kan man sige, at forhold, der ikke er dokumenteret, ikke har fundet sted.

Inspektioner foretages dels hos sponsor, dels hos den forsøgsansvarlige læge (investigator) på et eller flere af de centre, der har rekrutteret forsøgspersoner til forsøget. I GCP-sammenhæng er sponsor defineret som den, der tager ansvar for iværksættelse, gennemførelse og/eller finansiering af det kliniske forsøg. For de forsøg, der hidtil er anmeldt som GCP-forsøg, er sponsor typisk et lægemiddelfirma. I den situation, hvor en læge selv tager initiativ til og står for gennemførelsen af et klinisk forsøg, og forsøget agtes udført som et GCP-forsøg, er lægen – ud over at være investigator – også sponsor. De opgaver og det ansvar, der ifølge GCP-regelsættet ligger hos sponsor, påhviler derfor lægen.

Endvidere kan der foretages inspektion på f.eks. Contract Research Organization (CRO)-firma, sygehusapoteket, centrallaboratoriet eller andre der har været involveret i et forsøg.

Hos lægemiddelfirmaer, der fungerer som sponsor, er inspektionerne rettet mod de systemer, der er indført for at sikre kvaliteten ved planlægning, gennemførelse og rapportering af de forsøg, sponsor iværksætter, herunder også bearbejdningen af de data, der registreres. Inspektionen omfatter organiseringen af virksomheden, herunder at der er