

Nye regler for forskning med lægemidler

Cand.pharm. Karin Friis Bach, sygeplejerske Karen Friis & cand.pharm. Annette Jørgensen

Københavns Universitetshospitals GCP-enhed,
Odense Universitetshospitals GCP-enhed, og
Århus Universitetshospitals GCP-enhed

Kliniske forsøg med lægemidler har i mange år i Danmark stort set kørt ad to spor: De store, internationale firmaforsøg, der ofte udføres efter temmelig bureaukratiske procedurer, og de som regel mindre, lægeinitierede forsøg, der typisk kan gennemføres langt lettere. En af de væsentligste grunde til, at de to slags forsøg har udviklet sig så forskelligt, er GCP [1]. GCP står for *Good Clinical Practice* og er en kvalitetsstandard, som er udarbejdet i fællesskab af sundhedsmyndighederne i EU, Japan og USA. GCP er en *guideline* og har dermed kun vejledende karakter, men sundhedsmyndighederne har dog klart meldt ud, at ethvert forsøg, der skal anvendes som dokumentation ved ansøgning om godkendelse af et nyt lægemiddel, bør være udført efter GCP. Dette betyder i praksis, at alle medicinfirmaer gennem de seneste ca. 10 år har udført deres forsøg efter GCP, mens andre forskere har kunnet nøjes med at opfatte GCP som »et godt råd«.

Nye lovkrav

Men fremover er gode råd imidlertid ikke nok. Fra den 1. maj 2004 bliver GCP et lovkrav. Dette skyldes det såkaldte GCP-direktiv [2], der blev vedtaget i april 2001. I dette direktiv er det bl.a. angivet, at *alle* kliniske lægemiddelforsøg (dog undtaget observationelle undersøgelser) skal udføres efter GCP. De enkelte medlemslande har haft tiden frem til maj 2003 til at sikre implementeringen af direktivet i deres respektive lovgivning og herefter et år til at forberede de ændringer, det vil medføre.

I Danmark har implementeringen af direktivet ført til en ændring af Lægemedelloven [3] og en ændring af Lov om et videnskabsetisk komité-system og behandling af biomedicinske forskningsprojekter [4]. For at præcisere, hvad der forventes af forskerne, vil EU-Kommissionen i løbet af foråret 2004 vedtage et såkaldt støttedirektiv. Dette direktiv skal danne grundlag for en ny dansk bekendtgørelse, der mere detaljeret skal beskrive, hvordan de nye regler vil blive tolket i Danmark og håndteret i praksis.

Hvad indebærer GCP?

GCP bygger på to væsentlige principper, nemlig kvalitetssikring og kvalitetskontrol. Det første indebærer, at der opbygges systemer, som sikrer kvaliteten. Dette kan f.eks. gøres ved

skriftlige instruktioner, der beskriver alle væsentlige procedurer i forbindelse med forsøget, så det sikres, at disse udføres ensartet og kan reproducere. Sådanne skriftlige instruktioner kan enten være beskrevet i forsøgsprotokollen eller i mere generelle *Standard Operating Procedures* (SOP'er). Kvalitetskontrollen er den efterfølgende kontrol af, at man faktisk gør som beskrevet. Denne kontrol kaldes monitorering og bør udføres af en erfaren person (monitor), som ikke er involveret i forsøget. Det er også monitors opgave at kontrollere, at de krav, der stilles til forskeren, sponsor-investigator (**Figur 1**), bliver opfyldt. Herudover er det et krav i GCP, at man en gang imellem skal lade sig auditere af en uafhængig person, dog ikke nødvendigvis for hvert forsøg.

Et af de første krav, forskeren støder på i forbindelse med et GCP-forsøg, er kravet om, at forsøgsprotokollen skal være skrevet i henhold til GCP. Dette betyder, at der skal tages stilling til og beskrives en lang række forhold, allerede inden forsøget går i gang, f.eks. hvordan randomiseringsproceduren præcist skal foregå, hvem der må bryde koden og i hvilke tilfælde, hvornår en patient skal trækkes ud af forsøget, og hvem der må tage denne beslutning, samt hvor og hvordan data registreres, overføres til database og analyseres.

Inden forsøget går i gang, er det nødvendigt at have udarbejdet et skema, hvor alle data kan registreres (en *case report form* - CRF). Dette kan enten være papirskemaer eller elektroniske skemaer. Hvis der anvendes elektroniske skemaer, kræves der samme muligheder for at se rettelser, som hvis man havde anvendt et papirskema. Dette betyder i praksis, at der skal anvendes et program, hvor der føres en log over alle rettelse, der foretages.

Det er også forskerens opgave at kunne dokumentere, at medicinkomplians overholdes. Dette gøres ved at føre nøje regnskab med, hvor meget medicin der udleveres til patienterne, og hvor meget der kommer retur. For at tilgodese den efterfølgende kvalitetskontrol er det nødvendigt at gemme

Investigator:

A person responsible for the conduct of the clinical trial at a trial site.

Sponsor:

An individual, company, institution or organization which takes responsibility for the initiation, management and/or financing of a clinical trial.

Sponsor-Investigator:

An individual who both initiates and conducts, alone or either others, a clinical trial. The term does not include any person other than an individual (e.g. it does not include a corporation or an agency).

Figur 1. Definition på investigator, sponsor og sponsor-investigator i henhold til Note for *Guidance on Good Clinical Practice* [1].

alle forsendelsespapirer, der viser, hvor meget medicin man har modtaget, og hvor meget der slutteligt er sendt til destruktion.

Rapportering af bivirkninger til myndighederne er også den ansvarlige forskers opgave. Fremover skal alle uventede, alvorlige bivirkninger rapporteres til Lægemedelstyrelsen umiddelbart efter hændelsen. Desuden skal alle alvorlige bivirkninger rapporteres samlet i en rapport til Lægemedelstyrelsen og en Videnskabsetisk Komité en gang årlig, mens mindre alvorlige bivirkninger og hændelser kun skal rapporteres i den endelige rapport, der fremsendes til Lægemedelstyrelsen efter forsøgets afslutning.

For at kunne dokumentere, hvordan forsøget er udført, er det nødvendigt, at der kvitteres for udførelsen af alle procedurer. Det skal på et ansvarsfordelingskema være angivet, hvilke opgaver den enkelte projektdeltager må udføre, og der skal foreligge curriculum vitae, der dokumenterer, at de, der skal udføre væsentlige opgaver i forsøget (f.eks. udvælgelse af forsøgspersoner og vurdering af effekt- og sikkerhedsparametre), er kvalificerede til dette. Endelig er der i GCP angivet en række dokumenter (f.eks. protokol og tillæg, myndighedsgodkendelser, underskrevne patientsamtykker, screeningsliste, patientidentifikationsliste m.m.), som bør være samlet i en mappe, kaldet *trial master file*, hos forskeren.

Offentlige GCP-enheder

Ovennævnte krav kan måske synes at være uoverkommelige at opfylde for en selvstændig forsker, der har tænkt sig at sætte et lægemiddelforsøg i gang på egen hånd. Men et væsentlig aspekt i GCP er imidlertid muligheden for at overdrage forsøgsrelaterede funktioner til andre personer eller firmaer. Ved universitetshospitalerne i København, Odense og Århus er der oprettet offentlige GCP-enheder, der netop har til opgave at servicere forskere i hele landet mht. at efterleve GCP-kravene [5, 6].

GCP-enhederne er organiseret forskelligt, men fælles for enhederne er en tæt forankring til brugerne, idet enhederne refererer til formandskab og styregrupper, hvor forskerne er repræsenteret. De ansatte i enhederne er sygeplejersker og akademiske medarbejdere, bl.a. farmaceuter.

GCP-enhederne finansieres dels af amterne og dels af universiteterne. Det er intentionen, at forskerne økonomisk skal belastes mindst muligt af GCP-kravet. GCP-enhederne varetager derfor uden beregning kvalitetssikring og -kontrol af mindre studier og ph.d.-projekter. Ved kvalitetssikring af større forsøg, skal enhederne have omkostningerne dækket for timer ud over de første 100 timer. GCP-enhederne har et tæt samarbejde, når det gælder monitorering af f.eks. multicenterforsøg og her vil hver enhed kunne bidrage med 100 timer, som der ikke afregnes for.

De tre offentlige GCP-enheder indgår i et fællesskab, der benævnes GCP-netværksgruppen. Målet med denne netværksgruppe er at skabe et forum for idéudveksling vedrørende implementering af GCP inden for offentlig klinisk lægemiddelforskning. I enhederne samarbejder man bl.a. om

at udarbejde og revidere SOP'er, hvilket sikrer en ensartet tolkning af GCP-reglerne og håndtering af forsøgene. Dette er igen en forudsætning for at kunne samarbejde om monitorering af f.eks. multicenterforsøg.

Hvilke opgaver kan GCP-enhederne løse?

I GCP-enhederne arbejdes der efter et SOP-system, der udgør skelettet i Good Clinical Practice. Ved at kontakte enhederne – helst så tidligt som muligt i planlægningen af et lægemiddelforsøg – kan man som forsker få assistance til de enkelte processer, så man sikrer sig, at ens forsøg lever op til de gældende krav hele vejen igennem.

Optimalt vil enhederne gerne involveres, når der ligger udkast til forsøgsprotokol, patientinformation, lægmandsinformation og eventuelt CRF; men inden dokumenterne sendes ind til godkendelse i Lægemedelstyrelsen, en Videnskabsetisk Komité og Datatilsynet. Begrundelsen for dette ligger bl.a. i, at der fremover kun rettes én henvendelse fra Lægemedelstyrelsen og den Videnskabsetisk Komité mhp. afklaring af spørgsmål og mangler, i den tid hvor sagen ligger til behandling. Det bliver derfor fremover vigtigt, at de nævnte dokumenter er i orden fra begyndelsen.

Når man henvender sig til enhederne om assistance, vil man typisk indlede samarbejdet med et projektmøde. Projekt mødet omfatter gennemgang af forsøgsprotokol mhp. efterlevelse af GCP, patientinformation og -samtykke samt fuldmagtserklæring, vejledning i anmeldelsesprocedurer og hjælp til hensigtsmæssig udformning af forsøgsrelaterede dokumenter.

Inden selve forsøget går i gang i praksis, afholdes der et initieringsbesøg, hvor man kontrollerer, at de påkrævede tilfaldelser og dokumenter er til stede, at ansvarsfordelingen er beskrevet, at forskeren har de fornødne resurser, at der er beskrevet procedurer for håndtering af testmedicin og laboratorieprøver, og at der er indgået samarbejdsaftaler hvis nødvendigt.

Undervejs i forsøgsperioden foretages der monitoreringsbesøg på de involverede centre. Omfanget og hyppigheden af disse besøg tilrettelægges afhængigt af det enkelte forsøg, men indeholder kontrol af samtykke- og fuldmagtserklæringer, in- og eksklusionskriterier, at forsøget udføres og dokumenteres som beskrevet i protokollen, verifikation af data, håndtering af testmedicin og bivirkningsrapportering.

Efter forsøgets afslutning afholdes et afsluttende monitoreringsbesøg med gennemgang af databehandling, arkivering, rapportering og afslutning af medicinregnskab.

Alle disse møder og besøg følges hver især op af en rapport til forskeren. Rapporterne beskriver, hvad der er gennemgået; uklarheder, mangler eller afvigelser noteres, og aftaler, råd og rettelser skrives ned og følges siden hen op.

Ud over arbejdet med de enkelte forsøg afholder man i GCP-enhederne kurser. Disse kurser henvender sig primært til forskere, projektsygeplejersker og ph.d.-studerende. Annoncering af kurser kan findes på enhedernes hjemmesider. Her findes også generelle vejledninger om f.eks. udarbejdelse af

VIDENSKAB OG PRAKSIS | LÆGEMIDDELINFORMATION

protokol, CRF, beregning af stikprøvestørrelse, udformning af patientinformation, GCP-vejledning for læger og eksempler på diverse arbejdsoplysninger til brug i praksis.

Kontakt

Kontaktoplysninger, vejledninger, annoncering af kurser m.m. kan findes på GCP-enhedernes respektive hjemmesider, som er:

- GCP-enheden, Århus Universitetshospital:
<http://www.auh.dk/gcp/dk>
- GCP-enheden, Odense Universitetshospital:
<http://www.ouh.dk>, søg gcp
- GCP-enheden, Københavns Universitetshospital:
<http://www.gcp-enhed.dk>

Korrespondance: Karin Friis Bach, Københavns Universitetshospitals GCP-enhed, Amtssygehuset i Gentofte, DK-2900 Hellerup.
E-mail: kabac@gentoftehos.kbhamt.dk

Antaget: 29. marts 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. EMEA. Note for Guidance on Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95). London: EMEA, 1997.
2. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice on the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Official Journal of the European Communities 2001, L121, 34-44.
3. Lov om ændring af lov om lægemidler og lov om apoteksvirksomhed (Kliniske forsøg med lægemidler, bivirkningsindberetning, inspektioner i forbindelse med lægemiddelovervågning m.v.). Lov nr. 382 af 28/05/2003.
4. Lov om et videnskabetisk komitéssystem og behandling af biomedicinske forskningsprojekter. Lov nr. 402 af 28/05/2003.
5. Krogsgaard K, Buch Andreasen P. Hvordan får man etableret GCP-enheder i Danmark? Ugeskr Læger 2003;165:1665-7.
6. Jørgensen A, Hassing Rønnow I, Nexø E. GCP i offentligt regi – erfaringer fra Århus Universitetshospital. Ugeskr Læger 2003;165:1667-9.

Behandling med trombocyttaggregationshæmmeren clopidogrel ved iskæmisk sygdom

Olav H. Helø, Jan Kyst Madsen & Jens Kastrup

Resumé

Clopidogrel er en ny trombocyttaggregationshæmmer, der er lige så effektiv som acetylsalicylsyre (ASA) til sekundær profylakse ved iskæmisk hjertesygdom. ASA er dog fortsat førstevalgspræparat ved sekundær profylakse ved iskæmisk hjertesygdom, men clopidogrel anbefales ved ASA-intolerans. Til forebyggelse af akut stenttrombose efter perkutan koronar intervention (PCI) med ballonangioplastik og intrakoronar stentimplantation anbefales nu kombinationsbehandling i op til 12 måneder med ASA og clopidogrel. Ved akut non-ST-elevations-koronarsyndrom anbefales tidlig påbegyndelse af clopidogrelbehandling og i reglen fortsat i op til mindst ni måneder. Varigheden af clopidogrelbehandling ved akut non-ST-elevations-koronarsyndrom er dog endnu ikke helt afklaret, idet behandlingseffekten ikke er undersøgt ved den nuværende rutinemæssige, mere aggressive medicinske og invasive behandling. De fleste af disse patienter vil dog modtage 12 måneders clopidogrelbehandling efter PCI med stent. Effekten af en kombinationsbehandling med clopidogrel og ASA ved perifer arteriel sygdom og cerebrovaskulære insulter er endnu ikke afklaret.

rosklerose. Den enkelte patient har ofte kliniske tegn på aterosklerose i flere kargebeter [1]. Behandling med acetylsalicylsyre (ASA, 75-375 mg daglig) giver en risikoreduktion på 25% for myokardieinfarkt, iskæmisk *stroke* eller vaskulær død [2]. ASA er derfor førstevalgspræparat til sekundær profylakse hos patienter med aterosklerotisk karlidelse.

I 1998 blev der introduceret en ny trombocytthæmmer i Danmark, clopidogrel. ASA hæmmer tromboxan-A₂-syntesen via en irreversibel acetylering af cyklooxygenaseenzymet i trombocytten, hvorved trombocytternes aggregationssevne nedsættes. Clopidogrel hæmmer derimod trombocytaktivering via en selektiv og irreversibel binding til trombocytens adenosindifosfat (ADP)-receptor. Samtidig behandling med ASA og clopidogrel giver en synergistisk hæmning af trombocytterne, dvs. effekten er større end summen af enkeltstofferens virkning.

Flere og flere patienter med iskæmisk hjertesygdom revaskulariseres med ballonangioplastik og anlæggelse af stent i koronararteriestenosen. Clopidogrel anvendes til at modvirke stenttrombose.

Formålet med denne oversigt er at belyse anvendelsen af clopidogrel til sekundær profylakse ved iskæmisk hjertesyg-

Myokardieinfarkt, iskæmisk cerebrovaskulært insult og perifer arteriel lidelse (PAD) er kliniske manifestationer af ate-