

GENNEMPRØVNING AF LÆGEMIDLER

Klinisk Lægemedelvurdering

Eigill Hvidberg

Revideret august 2000 af Henrik Lublin

Når nye lægemidler introduceres til almindeligt brug, dvs. registreres og markedsføres, sker det efter en lang, grundig og stærkt reguleret procedure. Både præklinisk og klinisk må nye lægemidler være velkarakteriserede med hensyn til såvel sikkerhed og effekt som med hensyn til høj og ensartet farmaceutisk kvalitet. Herudover har samfundet, patienterne og lægerne en naturlig interesse i, at afprøvningen sker under betryggende og hensigtsmæssige former, og at der for ethvert nyt lægemiddel foreligger en rimelig medicinsk motivering. Kravene til etik, planlægning, udførelse og vurdering af kliniske afprøvninger er derfor store. Reglerne er mange og kontrolforanstaltningerne er strenge.

Omkring et halvt hundrede nye lægemidler kommer på markedet om året, men kun et par af disse er virkelige gennembrud eller innovationer. Kun omkring 10% af de stoffer, der kommer til undersøgelse præklinisk, fortsætter til undersøgelse på mennesker. Af disse vil igen kun omkring 10% blive markedsført. Den samlede tid for udvikling af et nyt lægemiddel (fra opdagelse til markedsføring) varierer meget, men er gennemsnitlig 11-12 år. De totale udgifter løber ofte op i flere milliarder kroner.

Før et potentielt lægemiddel når frem til undersøgelser på mennesker, har det bl.a. gennemløbet en lang række biokemiske, dyrefarmakologiske og -toksikologiske undersøgelser. Disse prækliniske faser skal ikke omtales nærmere her.

Når det skønnes forsvarligt, at lægemidlet kan påbegynde den humane del af udviklingsprogrammet, skal man gøre sig følgende principper klart vedrørende den kliniske målsætning:

1. Det må først fastslås, om stoffet overhovedet kan indgives til mennesker uden indlysende risiko, og derefter skal stoffets farmakokinetik og dynamik i den sunde og den syge menneskelige organisme klarlægges og sammenholdes med tilsvarende dyreforsøg.
2. Stoffets terapeutiske effektivitet, om muligt sammenlignet med den eksisterende standardbehandling, må nøje belyses.
3. Det pågældende lægemiddels toksiske virkninger, ulemper og risici må kortlægges, og forholdet mellem dets relative effektivitet og dets sikkerhed (eller risiko) grundigt vurderes.
4. Doseringer og administrationsformer må fastlægges og særlige problemer for hvert enkelt lægemiddel må undersøges.
5. Langtidsvurdering (sene eller sjældne bivirkninger, effektivitet på længere sigt, endelige plads i behandlingsspektret osv.) må udføres, men sker ofte efter markedsføringen.

Disse punkter udmøntes ved at afprøvningen på mennesker foregår ifølge den såkaldte faseinddeling, som udgør det strukturelle fundament for klinisk lægemedelvurdering.

FASE 1

Vurderingen af om det overhovedet er forsvarligt at afprøve et nyt stof på mennesker, er i sig selv vanskeligt. Beslutningen tages, efter at resultaterne af de prækliniske undersøgelser er vurderet og efter grundige etiske overvejelser. Der findes nøje regler for, hvilke forudsætninger (fx dyretoksikologiske), der skal være opfyldt, før et nyt stof kan benyttes i humanstudier. Herefter går de første undersøgelser ud på, om man efterfølgende kan tillade sig at udføre terapiforsøg med stoffet. Sædvanligvis anvendes sunde forsøgspersoner, men for fx cancerkemoterapeutika gælder naturligvis særlige regler. Der kræves meget omhyggelig observation, et veludrustet laboratorium og stor erfaring med sådanne undersøgelser. Først

gives lave enkeltdoser til få personer, fx 10-100 gange mindre end den ud fra dyreforsøg skønnede mindste effektive dosis. Plasmakoncentrationen måles samtidigt, og erfaringerne fra dyreforsøg kan evt. være til hjælp, da forholdet mellem plasmakoncentration og virkning ofte er mere konstant dyrearterne imellem end dosis-virkningsforholdet. Efter langsom dosisøgning (enkelt indgift) registreres evt. begyndende effekt, men man må stedse være indstillet på uventede reaktioner. Undersøgelser over påvirkninger af hæmatologi, CNS, lever, nyre, hjerte og kredsløb m.fl. gøres løbende. Jævnsideundersøges stoffets skæbne i organismen bl.a. ved koncentrationsforløbet i blodet, urinudskillelse osv. Genoptagelse af toksikologiske eksperimenter med den eller de dyrearter, der for det pågældende stof mest ligner menneskets med hensyn til farmakokinetiske forhold, fx metabolitmønsteret, kan blive nødvendigt. Ifølge sagens natur må fase 1 studier omfatte alle tænkelige toksikologiske aspekter, men udføres til gengæld på et begrænset antal forsøgspersoner. Undersøgelserne i fase 1 tager ofte relativ kort tid og udføres nu hyppigt på specielle afdelinger.

FASE 2

Efter en samlet vurdering af det prækliniske materiale og resultaterne fra fase 1 afgøres om videre undersøgelser af præparatets egenskaber skal påbegyndes, dvs. overgå til fase 2. Det drejer sig stadig om farmakologiske undersøgelser, men nu på den syge organisme, og derfor benyttes relevante patienter i mindre grupper. Der er stadig kun tale om et begrænset antal forsøg udført under omhyggelig overvågning af den enkelte. Formålet med fase 2 studier er at vurdere, om stoffet har terapeutisk brugbare egenskaber og at finde frem til den mest hensigtsmæssige dosering og administrationsmåde. Om muligt skal dosis-virkningsammenhængen karakteriseres enten hos den enkelte patient eller (oftest) i grupper. Hertil kommer fortsat registrering af bivirkninger og en vurdering af deres relation til dosis. Denne primære kliniske vurdering af et nyt lægemiddel stiller store krav til undersøgerens viden om og erfaring med behandling af den pågældende sygdom. Undersøgelserprogrammerne kan bestå af både randomiserede og ikke-randomiserede projekter, og af blindede eller åbne undersøgelser. Hensigten er for en stor del, at kunne gøre protokollerne i den senere fase 3 så korrekte og relevante som muligt. Man kan altså ikke på baggrund af fase 2 resultater generelt udtale sig om stoffets brugbarhed som terapeutisk middel.

FASE 3

Denne del af lægemidlets kliniske udvikling omfatter de egentlige terapeutiske forsøg, hovedsagelig i form af kontrollerede kliniske undersøgelser (på engelsk ofte RCT = randomized clinical trial). Princippet om relevant sammenligning er grundlæggende. Formålet er på relevante, store patientgrupper overbevisende at kortlægge sikkerhed, effekt og brugbarhed af lægemidlet i undersøgelser, hvor bias så vidt muligt er elimineret.

Den kontrollerede kliniske undersøgelses metodologi er et meget omfattende område og er beskrevet i talrige lærebøger, hvortil henvises. Desuden er der fra EU udgivet vejledende retningslinier. Her skal kun de vigtigste hovedpunkter nævnes.

Formål

Hver enkelt undersøgelse skal begrundes og have et præcist. og gerne enkelt formål.

Planlægning (design)

Der udarbejdes en nøje protokol, som starter med hypotese, målsætning og baggrund. Undersøgelsessted(er) præciseres inkl. medarbejdere. Herefter defineres indgangskriterier og patientmaterialets sammensætning, behandling, kontrol og dosering. Statistisk planlægning og beregning af patientantal skal klart fremgå. Procedure for randomisering og blinding (enkelt- eller dobbeltblinding osv.) beskrives, og der redegøres for undersøgelsesmetoder, resultatregistrering og -beregninger. De etiske forhold, behandlingsdetaljer, forholdsregler vedrørende brud af koden, finansielle forhold osv. osv. skal også omfattes af protokollen. Der findes særlige vejledninger herfor.

Etiske forhold

En nøje overvejelse af alle etiske aspekter ud fra kendskabet til Helsinki Deklaration er helt uomgængelig. Specielt vedrørende evt. placebo, informeret samtykke, invasive procedure, ansvar og forsikring.

Lægemidlet

Såvel det lægemiddel, som undersøgelsen angår, som referencesubstanser skal være karakteriseret bedst muligt (farmaceutisk, toksikologisk, farmakologisk evt. med dosisvirkningskurver på mennesker). Doseringsproblemerne i kliniske undersøgelser er store og afgørende. Anden terapi, forholdsregler for overholdelse af "compliance" samt behandlingssekvenser må være nøje planlagt og må følges.

Effektmåling

Metodernes egnethed, følsomhed, variation og præcision må være nøje kendt. Tidspunkter og hyppighed for målinger må planlægges omhyggeligt. En nøjagtig procedurebeskrivelse for effektregistrering og -rapportering må foreligge, så alle involverede har noget at rette sig efter.

Bivirkninger og kontrolforanstaltninger

Alle uønskede og eller uforudsete virkninger (begivenheder) må registreres, og metoder og (hvor muligt) tidspunkter fastlægges. Laboratorieprøver og andre undersøgelser, der er af betydning for at kortlægning af stoffets påvirkning af organismen må tilrettelægges.

Analyser og fortolkning

Egnede statistiske beregningsmetoder skal være planlagt og regler for primær og sekundær eksklusion herunder "drop-outs", må foreligge. Signifikansniveauer (beta og 2 alfa) må være fastsat og eventuelle interimanalyser forudset. Den endelige fortolkning må omfatte både statistisk og klinisk signifikans.

Dataadministration

Sædvanligvis anvendes primært særligt udarbejdede ark (Case Report Form = CRF), hvorpå alle oplysninger og rådata registreres. Overføringen til EDB kræver et omhyggeligt kontrolapparat og nøje instruktion.

Såfremt undersøgelsen tænkes brugt som del af den dokumentation, som medsendes ved ansøgning om registrering og markedsføring, kan alle data blive kontrolleret (inspiceret) af myndighederne, så pålideligheden af data og det etiske niveau af selve undersøgelsen kan verificeres.

FASE 4

Undersøgelser af markedsførte lægemidler

En nærmere definition af fase 4 er vanskeligere end af faserne inden registrering, men følgende vil være nogenlunde dækkende: Alle aspekter af lægemiddelundersøgelser efter markedsføring under betingelser, der skabes af lægemidlets almene tilgængelighed og generelle kliniske brug. Undersøgelser over fx nye indikationer må principielt henregnes til førregistreringsfaserne.

Den klinisk kontrollerede, blinde og randomiserede undersøgelse skal betragtes som en gylden standard for, hvad det pågældende præparat kan udrette under optimale omstændigheder hos en som oftest stærk selekteret patientgruppe af specialister inden for området. Afprøvningen i klinisk praksis under naturalistiske former hos så vidt mulig hele bredden af patientpopulationen er derfor vigtig: En række opgaver i fase 4 ligger derfor lige for, fx bredere anlagte effektivitetsstudier, bivirkningsregistrering, forbrugsundersøgelser og epidemiologiske undersøgelser. Af mere specielle årsager til fortsatte undersøgelser skal nævnes: Nye indikationsområder (se ovenfor) alle nye virkninger og bivirkninger, der dukker op efterhånden som erfaringerne med stoffet øges. Det er ofte nødvendigt med nøjere undersøgelser af virkningsmekanismer såvel som af stoffets skæbne i organismen. Ikke sjældent benyttes lægemidler også som værktøj til at undersøge fysiologiske eller patologiske mekanismer. Dertil kommer, at

nye undersøgelsesmetoder til stadighed fremkommer. Endelig må det erkendes, at mange stoffer tidligere registreredes på et ringere grundlag, end man ville have benyttet i dag.

Fase 4-undersøgelser omfatter såvel blindede undersøgelser som åbne, men der må forlanges samme videnskabelige kvalitet som i de tidligere faser. En eller anden form for kontrol(gruppe) er derfor nødvendig, ligesom randomisering. I fase 4 skal klinikerne være opmærksom på, at markedsføringsinteresser kan få en uacceptabel indflydelse på udformningen af undersøgelsen, hvilket må forhindres, da disse undersøgelser er betydningsfulde.

Anmeldelser, tilladelser og offentlig kontrol

Der er betydelig interesse fra samfundets og myndighedernes side for, at den kliniske lægemiddelvurdering foregår korrekt (både etisk og videnskabeligt), samt at man har brug for og kan stole på resultaterne. Der er derfor en stigende kontrol med klinisk afprøvning af lægemidler.

Følgende skal iagttages ved planlægning af klinisk afprøvning:

- a. Undersøgelsen skal anmeldes (særlig formular) til Lægemiddelstyrelsen af undersøgeren og firmaet (sponsor). Protokollen og andre relevante papirer skal medsendes. Afprøvningen kan først påbegyndes, når Lægemiddelstyrelsen har godkendt projektet. De nærmere regler for anmeldelsen er beskrevet nedenfor.
- b. Undersøgeren skal anmelde afprøvningen til den regionale etiske komité (særlig formular) og Datatilsynet.
- c. Flere hospitaler kræver nu, at undersøgelser, der sker i hospitalets regi anmeldes (godkendes) af økonomiske grunde. Lægemiddelkomitéen står sædvanligvis for vurderingen. Oplysninger herom må søges lokalt.
- d. Drejer sig om en såkaldt multi-praksis undersøgelse, bør den anmeldes til Multipraksisudvalget under Dansk Selskab for Almen Praksis og Praktiserende Lægers Organisation (PLO). Udvalget bedømmer bl.a. hensigtsmæssigheden af undersøgelsen.

Det er af afgørende vigtighed at iagttage ovennævnte administrative procedurer, ligesom det er uomgængeligt at gennemlæse og forstå de instruktioner, "guidelines" og checklister, som disse procedurer omfatter. Herunder er det muligt at kende resultaterne fra de prækliniske forsøg samt at have sat sig ind i de generelle regler for klinisk lægemiddelafprøvning.

Særlige regler for anmeldelse til Lægemiddelstyrelsen

Det lovmæssige grundlag for lægemiddelområdet administration er Lov om lægemidler (1975 med senere ændringer, senest 1995) og Lov om apoteksvirksomhed (1984 med senere ændringer, senest 1998). Hertil kommer en række bekendtgørelser og cirkulærer.

Ifølge lægemiddeloven må kliniske afprøvninger først påbegyndes, når de er anmeldt til og godkendt af Lægemiddelstyrelsen. Lægemiddelstyrelsen kan stille betingelser for afprøvningen og kan på ethvert tidspunkt kræve den standset eller ændret. Anmeldelse foretages af den læge, tandlæge eller dyrlæge, der forestår afprøvningen samt af lægemidlets fremstiller eller dennes repræsentant. Anmeldelse indebærer, at det er den afprøvende undersøger samt medicinfirmaet, der er ansvarlige for afprøvningen - ikke Lægemiddelstyrelsen. Såfremt flere lægemidler indgår, kræves medandmeldelse fra de pågældende medicinfirmaer, og dispensation fra dette krav kan kun forventes i to situationer: Når det pågældende lægemiddel er fremstillet uden for en egentlig medicinindustri (fx i et universitetslaboratorium) eller i tilfælde, hvor firmaet ved at nægte medandmeldelse for et markedsført lægemiddel søger at hindre en velmotiveret afprøvning i sammenligning med et nyt lægemiddel. Indgår der flere lægemidler i en afprøvning, skal således alle producenter (importører) medandmelde.

Anmeldelse foregår ved hjælp af et særligt skema, der kan rekvireres fra Lægemiddelstyrelsen. Anmeldesskemaet er ledsaget af en udførlig vejledning, der bør studeres grundigt inden anmeldelsens udarbejdelse.

Ved en klinisk afprøvning forstås en undersøgelse - inden for den kliniske lægemiddelvurdering - der på systematisk vis har til hensigt at frembringe eller efterprøve viden vedrørende lægemidlers kliniske effekt og/eller bivirkninger (farmakodynamik) samt undersøgelser af lægemidlets skæbne i den menneskelige og dyriske organisme (farmakokinetik).

Samtlige lægemiddelafrøvningsprocedurer fra fase 1-4, hvadenten de omhandler registrerede eller ikke registrerede lægemidler, skal således anmeldes, og det gælder, hvadenten det drejer sig om kontrollerede eller ukontrollerede forsøg, og hvadenten de omfatter patienter eller frivillige forsøgspersoner.

Foruden anmeldesskemaet skal fremsendes en fyldestgørende forsøgsprotokol. Den skal indeholde en kortfattet beskrivelse af resultaterne af de dyreeksperimentelle undersøgelser, herunder toksikologiske, og eventuelle resultater af andre undersøgelser på forsøgspersoner og patienter. Selve forsøgsprotokollen skal indeholde de på den medfølgende instruktion angivne punkter.

Anmeldelsen skal desuden indeholde dokumentation for ikke-registrerede lægemidlers sammensætning. Også for registrerede lægemidler, der i forbindelse med undersøgelsen anvendes i ændret form, udseende eller sammensætningen (fx i forbindelse med blinde undersøgelser), skal et sådant katalogiserings-skema fremsendes. Dette gælder også placebopræparater. Kravene til etikettering af lægemidler, der udleveres til kliniske afprøvninger fremgår endvidere af de nævnte vejledninger.

Lægemiddelstyrelsen og de etiske kommittéer kræver, at forsøgspersoner og patienter, der indgår i kliniske afprøvninger, giver deres skriftlige tilslutning hertil efter forudgående skriftlig og mundtlig information ("informeret samtykke"). Denne information skal indeholde oplysninger om (1) at patienten deltager i en afprøvning, (2) afprøvningens vigtigste detaljer, herunder om der indgår ikke-registrerede lægemidler og/eller placebo-præparater, (3), risici og ulemper og (4) at deltagelse er frivillig, og at forsøgspersonen/patienten på ethvert tidspunkt kan trække sit tilsagn om at deltage i afprøvningen tilbage, uden at dette vil påvirke læge-patientforholdet. På anmeldesskemaet skal anføres, om de principielle krav vedrørende informeret samtykke ubetinget vil blive overholdt, men selve den skriftlige patientinformation skal ikke vedlægges til Lægemiddelstyrelsen. Såfremt de principielle krav ikke ubetinget vil blive overholdt, skal dette nærmere begrundes. Kravene svarer til, hvad der indeholdes i Helsinki Deklarationen.

Enhver ændring i forsøgsplanen skal anmeldes til Lægemiddelstyrelsen. Alvorlige bivirkninger skal omgående indberettes til Lægemiddelstyrelsen. Efter afprøvningens afslutning skal til Lægemiddelstyrelsen fremsendes en rapport over resultaterne af afprøvningen.

Afprøvningen foregår på undersøgernes og lægemiddelfremstillerens ansvar - fagligt, juridisk og forsikringsmæssigt. Lægemiddelstyrelsen kræver ingen information om løsningen af disse forhold i forbindelse med den enkelte afprøvning - hvilket også gælder de økonomiske forhold for medicinfirma, afprøver, forsøgspersoner/patienter og "det offentlige". Imidlertid orienterer Lægemiddelstyrelsen sygesikringens forhandlingsudvalg samt sygesikringen i den anmeldende læge eller tandlæges amtskommune i tilfælde, hvor en afprøvning i almen praksis eller speciallægepraksis kan indebære refusion af udgifter i forbindelse med afprøvningen. Et enkelt punkt af betydning for økonomien i forbindelse med afprøvninger er dog omtalt i lægemiddellovens § 25: Lægemidler kan sælges eller udleveres til kliniske afprøvninger uden tilladelse fra Lægemiddelstyrelsen.

Når Lægemiddelstyrelsen har modtaget en anmeldelse, foretages foruden en administrativ registrering (bl.a. omfattende check af evt. tidligere eller samtidige afprøvninger m.m.) en vurdering af, om de i afprøvningen involverede lægemidler nødvendiggør en særlig farmaceutisk vurdering (fx aktuel vedrørende biologiske produkter opnået gennem rekombinant-DNA-teknik eller monoklonale antistoffer). Herefter vurderes anmeldelsen lægeligt/etisk. Hovedvægten ved vurderingen lægges på de sikkerhedsmæssige aspekter, også omfattende de i forbindelse med afprøvningen udførte procedurer, fx klinisk-fysiologiske undersøgelser. Denne samlede vurdering af anmeldelser om kliniske afprøvninger af

lægemidler hører under registreringsnævnets arbejdsområde. I tvivlstilfælde forelægges den enkelte anmeldelse for specialister udvalgt ad hoc. Juridiske "problemsager" forelægges for Lægemiddelstyrelsens juridiske eksperter.

Referencer

1. Hvidberg, E. & Juul, P.: Kliniske Lægemiddelforskning. Kapitel 8 i: Lægevidenskabelig forskning. En introduktion. 4. udgave. (Red.: D. Andersen, B. Havsteen, E. Juul, P. Riis). FADL's Forlag, København 1987.
2. Meinert, Curtis L.: Clinical Trials. Design, Conduct, and Analysis: Oxford University Press, Oxford 1986.
3. Pocock, Stuart J.: Clinical Trials, A Practical Approach. Editors: John Wiley & Sons, Great Britain, 1986.
4. Spilker, B.: Guide to Clinical Interpretation of Data: Raven Press, New York, 1986.
5. Spilker, B.: Guide to Clinical Studies and Developing Protocols: Raven Press, New York, 1985.
6. Spilker, B. Guide to Clinical Trials: Williams and Wilkins, Philadelphia, 1991.