

Nýjar reglur um klínískar lyfjarannsóknir

Rætt við Pétur S. Gunnarsson og Magnús Jóhannsson hjá Lyfjastofnun um lyfjarannsóknir á Íslandi

Í MAÍHEFTI Læknablaðsins var fjallað um þær breytingar sem orðið hafa í íslenskum lífvísindum á undanförunum árum. Þar var rætt við fulltrúa tveggja stofnana sem hafa það hlutverk að vaka yfir því að rannsakendur fari rétt og siðlega að og íþyngi ekki þátttakendum um of, Persónuvernd og Vísindasiðanefnd. Þriðja stofnunin sem fylgist með störfum rannsakenda er Lyfjastofnun en hún einskorðar sig við klínískar lyfjarannsóknir á mönnum, auk ákveðinna rannsókna á dýrum en þær liggja utan við það svið sem við ætlum að lýsa.

Rannsóknir sem eftirlit Lyfjastofnunar tekur til eru allar rannsóknir þar sem lyf koma við sögu. Það á ekki bara við rannsóknir á verkun lyfja heldur einnig ef verið er að rannsaka tiltekna meðferð og þáttur í henni er að sjúklingum eru gefin lyf, svo sem til deyfingar.

Að sjálfsgöðu gilda strangar reglur um klínískar lyfjarannsóknir og hefur svo verið um langt árabil. Nú eru að verða nokkrar breytingar á þessu regluverki því í maí tók í gildi reglugerð sem byggð er á tilskipun Evrópusambandsins frá 2001. Af því tilefni tók Læknablaðið tali þá Pétur S. Gunnarsson deildarstjóra upplýsingadeilar Lyfjastofnunar og Magnús Jóhannsson lækni sem starfar við skráningardeild stofnunarinnar. Fyrst innti ég þá eftir því hver aðdragandinn að nýju reglugerðinni væri.

Rafrænar umsóknir

„Það má rekja þessa reglugerð aftur til ársins 1996 þegar svonefndur ICH-hópur (*The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*) gaf út reglur sem nefndar hafa verið Good Clinical Practice. Í þessum hópi eru Bandaríkin, Japan og Evrópusambandið. Þessar reglur voru síðan lagðar til grundvallar tilskipun ESB nr. 20/2001 og þar með var Íslendingum skylt að innleiða þær hér á landi í krafti aðildar okkar að Evrópska efnahagssvæðinu.

Nýja reglugerðin leysir af hólmi reglur sem gilt hafa frá árinu 1986 en þær voru mótaðar að norrænni fyrirmynd. Hins vegar var farið að fylgja reglum ICH-hópsins eftir að þær litu dagsins ljós svo breytingin nú er ekki eins mikil og ætla mætti,“ segja þeir Pétur og Magnús.

– En einhverjar breytingar verða þó.

„Já, nýju reglurnar eru mun ítarlegri en þær gömlu og þær breyta bæði verklagi eftirlitsstofnananna og vinnubrögðum rannsakenda, einkum hvað varðar



*Pétur S. Gunnarsson og
Magnús Jóhannsson á
skrifstofu Lyfjastofnunar.*

umsóknir um rannsóknarleyfi og skráningu rannsókna. Nýja reglugerðin hefur ekki mikil áhrif á starfsemi Persónuverndar en nokkur á Vísindasiðanefnd. Nefndinni er gert kleift að spyrja nánar en gert hefur verið út í greiðslur sem inntar eru af hendi til lækna og þátttakenda í rannsóknum.

Við hér í Lyfjastofnun munum samt finna mest fyrir breytingunum. Við verðum að nota nýtt eyðublað sem er rafrænt og liggur á netinu. Það er mun ítarlegra en fyrri eyðublöð og lækni sem hyggst sækja um leyfi til rannsóknar byrjar á því að fara inn á heimasíðu Lyfjastofnunar og þaðan inn á EudraCT síðuna og fá svonefnt *EudraCT* númer sem síðan fylgir rannsókninni þar til henni er lokið. Númerið og ákveðnar upplýsingar úr umsókninni fara inn í samevrópskan gagnagrunn þar sem allar klínískar lyfjarannsóknir sem gerðar eru í álfunni eru skráðar. Aðgangur að þessum gagnagrunni er takmarkaður við lyfjastofnanir aðildarríkjanna, Lyfjamálastofnun Evrópu og Framkvæmdastjórn ESB en rannsakendur geta farið inn í hann og komist í upplýsingar um eigin rannsóknir.

Þessi gagnagrunnur gerir Lyfjastofnun kleift að fylgjast með því hvort búið er að samþykkja rannsókn í öðrum löndum sem verið er að sækja um hér á landi.“

Umsóknir þarf að vanda

Önnur veigamikil breyting er á afgreiðslu umsókna en samkvæmt gildandi reglum þurfa rannsakendur að fá samþykki Vísindasiðanefndar og Lyfjastofnunar,

**Þróstur
Haraldsson**

auk þess að tilkynna Persónuvernd um rannsóknina áður en þeir geta hafist handa.

„Breytingin er sú að ef Lyfjastofnun hefur ekki brugðist við umsókn innan 60 daga frá staðfestri móttöku þá skoðast hún samþykkt. Frestur okkar til að svara umsókn er því stytur og þetta hangir saman við þá reglu að nú verður ekki lengur hægt að skila inn hálfkörüðum umsóknum. Hingað til hefur það tíðkast og þær hafa verið kláraðar í bréfaskiptum og samvinnu milli rannsakenda og eftirlitsstofnana. Nú má það ekki lengur heldur er umsókn sem augljóslega er ábótavant einfaldlega ekki móttækin, henni er vísað til baka til umsækjanda.

Við erum að koma okkur upp gátlista sem settur verður á heimasíðuna en þar geta umsækjendur séð hvaða skilyrði umsókn þarf að uppfylla. Eftir að umsókn er móttækin getum við gert athugasemdir einu sinni og fáum við ekki fullnægjandi svör við þeim ber okkur að hafna umsókninni. Þá verða umsækjendur að hefja ferlið að nýju, fá nýtt númer og greiða fyrir það.

Eflaust getur reynst einhverjum erfitt að venjast þessum nýju vinnubrögðum en þegar til lengdar lætur og menn vinna vel að umsóknum á þetta að hraða ferlinu. Þetta setur líka aukinn þrýsting á okkur að svara umsóknum fljótt og vel.“

Rannsóknir að breytast

Talið beindist nú að umhverfi klínískra lyfjarannsóknna hér á landi og kom í ljós að það er að breytast nokkuð. Fjöldi rannsókna er þó svipaður og áður en að meðaltali eru hafnar um 20 nýjar lyfjarannsóknir á hverju ári hér á landi. Flestar taka þær nokkuð langan tíma þannig að yfirleitt eru 40-50 rannsóknir í gangi. Af þessum rannsóknum eru 60-70% alþjóðlegar fjölsetrarannsóknir.

Klínískum lyfjarannsóknum er skipt upp í fjóra flokka eða fasa. Rannsókn í fyrsta flokki merkir að verið er að gefa mönnum lyfið í fyrsta sinn, heilbrigðum mönnum í því skyni að prófa hvort lyfið er skaðlegt. Eftir það er farið að gefa það sjúklingum með þann sjúkdóm sem lyfið beinist gegn. Rannsóknir í þriðja flokki eru fjölmennar og oftast en ekki fjölþjóðlegar rannsóknir á verkun lyfsins en eftir það fær lyfið markaðsleyfi. Rannsóknir í fjórða flokki eru gerðar eftir að lyfið er komið á markað.

Hér á landi hafa rannsóknir til skamms tíma eingöngu tilheyrt þriðja og fjórða flokki. Nú er að verða breyting á því þar sem verið er að hefja hér rannsóknir í öðrum og jafnvel fyrsta flokki.

„Þetta gerir nýjar og auknar kröfur bæði til Lyfjastofnunar og Vísindasiðanefndar. Þegar um er að ræða rannsókn í þriðja flokki er búið að gefa lyfið þúsundum manna, meta flest áhrif þess og hægt að fletta upp niðurstöðum kannana á mjög mörgum þáttum. Þegar um er að ræða rannsóknir á fyrstu

stigum er slíku ekki til að dreifa. Þá þurfum við að kafa ofan í grunn rannsóknarinnar og kanna framleiðslu lyfsins, eiturefnaverkun, hvernig á að dreifa því og fleira.

Þetta er að sjálfsögðu spennandi verkefni en það gerir auknar kröfur til þekkingar starfsmanna og eykur kostnaðinn við leyfisveitinguna. Sú staða getur komið upp að við þurfum að kaupa sérfræðiþekkingu erlendis frá vegna þess að við höfum ekki aðgang að henni hér á landi. Þarna er heilmikið í húfi því með því að leyfa rannsókn í fyrsta flokki erum við að leyfa fyrstu notkun lyfs í mönnum sem 27 önnur lönd í Evrópu þurfa að taka tillit til. Við erum ágætlega mönnum til að skoða framleiðsluferlið og dreifinguna en ef gerðar eru kröfur um mjög sérhæfðar rannsóknir á eiturefnavirkni gætum við þurft að leita aðstoðar hjá öðrum stofnunum.“

Sama ferli í allri Evrópu

Í lokin á spjalli mínu við þá Pétur og Magnús spurði ég hvort þeir þyrftu ekki að vera stöðugt á varðbergi gagnvart lyfjaframleiðendum. Ef marka mætti umræðuna um starfshætti þeirra væru þeir sífellt að reyna að koma sínum lyfjum inn á lækna og hafa áhrif á rannsóknarniðurstöður. Þeir gerðu ekki mikið úr því, rannsóknir hér á landi væru í föstum skorðum. Þó séu þess dæmi að sótt hafi verið um leyfi til rannsókna á lyfjum sem þegar voru komin á markað, en þær hefðu að því er virtist þann eina tilgang að venja lækna á að nota tiltekin lyf.

„Það er misjafnt hvernig tekið er á slíkum umsóknum, í sumum löndum eru þær leyfðar en í öðrum ekki. Finnar hafa til dæmis tekið upp mjög ákveðna stefnu og synja fyrirtækjum um leyfi ef grunur leikur á að rannsóknin sé eingöngu gerð vegna markaðssetningar. Við hljótum að spyrja hvort rannsókn sem gera á bæti einhverju við þekkingu okkar um viðkomandi lyf.“

Þeir nefndu einnig að áður fyrr hefðu menn stundum haft á tilfinningunni að erlend fyrirtæki sæktu um leyfi til rannsókna hér á landi af því þeir héldu að hér giltu ekki eins strangar reglur og að Ísland væri því auðveld leið inn á Evrópumarkað. „Það var bara alls ekki rétt, okkar reglur hafa ekki verið neitt slakari en annarra. En með nýju reglugerðinni er búið að samræma allt rannsóknarferlið þannig að það er eins í allri Evrópu,“ sögðu þeir Pétur og Magnús að lokum.

Því má svo bæta við að nýju reglurnar verða birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar lyfjastofnun.is eins fljótt og auðið er. Þar verður líka að finna ýmsan annan fróðleik og upplýsingar sem gagnast rannsakendum. Síðast en ekki síst má minna á að þann 15. júní verður fundur á vegum Lyfjastofnunar og Vísindasiðanefndar í Lögbergi í Háskóla Íslands þar sem nýju reglurnar verða kynntar.