

Kære Indenrigs- og Sundhedsminister Bertel Haarder

-- maj 2010

Medlemmerne af Folketingets Sundhedsudvalg

Fra Statsministerens pressemøde d. 23.3.2010:

- - - en stribe ministre: Integrations-, Undervisnings-, Justits- og Socialministeren på deres område fremlægger lovforslag, som konkretiserer Regeringens meget ambitiøse afbureaukratiserings bestræbelser.
- - - at nogle af de barrierer, hindringer og særligt indviklede regler, som givetvis er opfundet med gode argumenter i sin tid, men stablet ovenpå hinanden, når det et niveau, hvor de generer god opgaveløsning i kommuner, regioner og stat.
- - - - det nye arbejdsgrundlag Danmark 2020, at vi på et senere tidspunkt i år kommer med en helt ny pakke af afbureaukratiseringsforslag.

Med henvisning til denne formålserklæring tillader vi (underskrivere) os at mene, at disse bestræbelser også må omfatte Sundhedsministeriet.

Vi tillader os derfor denne direkte henvendelse til Indenrigs- og Sundhedsminister Bertel Haarder og medlemmerne af Folketingets Sundhedsudvalg om en sag af stor betydning.

Gennem ca. 40 år er der indført systematisering i lægevidenskabelig forskning parallelt med udviklingen i andre vestlige lande. Dette har ført til dannelse af det landsdækkende system med Lægevidenskabsetiske Komiteer, hvilket har resulteret i et højt niveau i etik og patientsikkerhed. Godkendelse af forsøg i Videnskabsetisk Komite sikrer patienternes kvalitet i forskningen, samt sikkerhed.

Under EU-samarbejdet er der ydermere udstukket fælles retningslinier for klinisk lægevidenskabelig forskning med vægt på patientsikkerhed. I Danmark er dette udmøntet i Lægemiddeloven, Komitelovent og Persondataloven. Overholdelsen af disse love hører under De Lægevidenskabsetiske Komiteer, Datatilsynet, GCP-enhederne (Good Clinical Practice) og Lægemiddelstyrelsen.

Dette har ført til en ekstrem tung administrativ konstruktion, hvor den kliniske forsker skal indsende enslydende dokumenter til alle fire instanser, korrespondere og rette dokumenter parallelt til alle fire instanser, samt udfylde komplicerede EU-skemaer af rent administrativ art. Altså godkendes af alle fire instanser. Fra idefase til godkendelse i alle fire instanser forløber minimalt 6 måneder, men oftest mere.

Under det godkendte forsøgs gennemførelse skal forskerne, hvis lægemidler indgår, være bekendt med Lægemiddelstyrelsens 49 skemaer, der kan komme i anvendelse, samt med ugers mellemrum modtage ofte timelange besøg af repræsentant for GCP-enheten, der kræver alt indført i GCP-skemaer, der er en standard, som alle forsøg skal indpasses i. Der foreligger ikke nogen form for dokumentation for nytten af denne GCP-kontrol.

I Region Hovedstaden og Sjælland er GCP enheden i de senere år vokset til 17 medarbejdere. Alle forsøg skal godkendes af GCP-enheten, og der skal være underskrevet kontrakt for forsøgsstart (kr. 6.885,-). Kontrakten indeholder 200 timers "hjælp" (kontrol) dækket af bevilling fra Regionerne. GCP fastlægger selv hyppigheden af kontrol, og overskrides de 200 timer, takseres "hjælpen" (kontrollen) til 700,- kr per time. Der kan komme en stor efterregning, jvf. GCP Hovedstadens hjemmeside, referat fra årsmøde 2009, hvor den meget

forskningsaktive og erfarne fertilitetsklinik, Rigshospitalet fik en efterregning på 50.000,- kr. Og herefter opgav forsøget (<http://gcp-enhed.dk/index.php?id=127>).

Vi tillader os at henvise til en aktuel korrespondance i Ugeskrift for Læger (bilag).

Vi ønsker med denne henvendelse at gøre opmærksom på, at det opbyggede system har nået et goldt administrativt niveau, hvor der er reel fare for, at rekrutteringen af yngre forskere indenfor klinisk lægevidenskabelig forskning ophører. Med den aktuelle mangel på speciallæger udgår den meritering i forskning, der tidligere var nødvendig for at opnå slutstilling i hospitalsvæsenet. Besværlige kontrol- og dokumentationsregler tager fokus fra det faglige indhold og svækker engagementet. Dette vil sænke det faglige niveau både i afdelingernes daglige rutinearbejde og i den kliniske forskning og skade patientsikkerheden, som bør have stor opmærksomhed.

Vi finder det derfor bydende nødvendigt, at danske politikere aktivt modificerer eksisterende og foreliggende planer i EU-regi, der sigter på drastisk udvidelse af dokumentationspligten, inddrager endnu mere under Lægemedel- eller Komiteloven, samt forenkler implementeringen af EU-reglerne i Danmark i betydelig grad.

QuickTime™ and a  
decompressor  
are needed to see this picture.

Henrik Husted; overlæge, leder af Alloplastiksektionen, Ortopædkirurgisk afd., Hvidovre Hospital (medlem af team med 800 publikationer, incl. disputatser og Ph D afhandlinger).

QuickTime™ and a  
decompressor  
are needed to see this picture.

Christen Kirk Axelsson, pensionist, kirurgisk overlæge i 29 år (Vejle, Odense, Herlev) (medlem af team med 200 publikationer).

## **Bilag**

### **Debatindlæg 1**

Ugeskr Læger 2010;172(6):484

Klinisk forskning - en tour de force i anmeldelser ...

Overlæge Henrik Husted, leder af Alloplastiksektionen, Ortopædkirurgisk Afdeling, Hvidovre Hospital.

Overlæge Henrik Husted. E-mail: [henrikhusted@dadlnet.dk](mailto:henrikhusted@dadlnet.dk)

Nedenfor refereres de genvordigheder, man som klinisk forsker udsættes for, når man skal anmelde et projekt.

En protokol om anvendelse af fibrinklæber til minimering af blodtabet ved knæalloplastik blev anmeldt til Videnskabsetisk Komite (VEK), som godkendte protokollen efter nogle rettelser. Så langt så godt - men så ændrede producenten navnet på fibrinklæberen - indikation og anvendelse af produktet var uændret godkendt i Danmark.

Hmm, tænkte jeg, vi må hellere lige give VEK besked herom - for god ordens skyld. Jeg ringede ind - og fik at vide, at en tillægsprotokol var påkrævet. Jamen, det er jo bare navnet, der er ændret - kan vi ikke lige klare det pr. telefon? Nej, det kunne vi ikke, og var projektet godkendt af Lægemedelstyrelsen (LMS)? Øh nej, vi anvender jo et præparat på den indikation, det er registreret til - det kræver vel ikke godkendelse? Det kan man aldrig vide, lød det opmuntrende svar.

Med bange anelser blev LMS kontaktet - og et eksemplar af den godkendte protokol inkl. tillægsprotokol blev fremsendt. Se, så er systemet således indrettet, at det er LMS selv, der afgør, om projektet også skal anmeldes her. Der skal - i parentes bemærket - erlægges et lille vederlag på knapt 7.000 kr. herfor - og ikke overraskende var konklusionen, at projektet skulle anmeldes. Alle argumenter om, at det jo var anvendelse af et lægemiddel på den dertil registrerede og allerede godkendte indikation og at selve forsøgets udførelse allerede var godkendt af VEK, mødte venlighed og en vis forståelse, som dog desværre ikke kunne udmøntes i en ændring af beslutningen.

Jeg loggede ind på LMS' hjemmeside og blev linket til en engelsksproget hjemmeside, EudraCT, med en ganske besværlig procedure med indhentning af en sikkerhedskode, et EudraCT-nummer, og endelig udfyldelse af selve formularen - der er ganske omfattende. Jeg anvendte godt tre timer på at udfylde den - og selvom jeg anser mig selv for at være rimeligt begavet og mere end habil på engelsk - så endte jeg op med en computergenereret mangelliste. Prøv selv et par enkelte:

»For situations where the IMP to be used in the CT has a MA in the MS concerned but the protocol allows that any brand of the IMP with a MA in that MS be administered to the trial subjects and it is not possible to clearly identify the IMP(s) in advance of the trial start«

eller

»The products to be administered as IMPs are defined as belonging to an ATC group. If 'Yes', give the ATC group of the applicable authorised codes in the ATC code field (level 3 or the level that can be defined) in D.3.3«.

Kontakt til LMS afslørede, at problemer hermed mere var reglen end undtagelsen, og de plejede selv at udfylde de manglende punkter efter bedste evne - det glædede mig umiddelbart at høre.

Desværre var glæden kortvarig: en mail om mangler ankom. Flere dokumenter manglede, bl.a. en særskilt fuldmagtserklæring fra patienten, der tillader en monitor og LMS adgang til hele journalen; dokumentation for lægemidlet (produktresumé).

Se, det er jo (også) lidt underligt at skulle fremsende dokumentation for lægemidlet til den instans, som godkender anvendelsen heraf? Det må da vel med rimelighed formodes, at sådan dokumentation er LMS bekendt? Lad mig selv svare: produktresumet findes bl.a. på det Europæiske Lægemedelagentur (EMA) hjemmeside.

Og mht. monitorering: Hvorfor skal LMS monitorere anvendelsen af et produkt på den dertil registrerede og godkendte indikation? Er der eksempler på, at LMS ikke har godkendt protokoller, som allerede er godkendt af VEK? Kunne man forestille sig dette i aktuelle tilfælde? Ud over et besynderligt skisma ville situationen jo så være den, at præparatet ikke fremover kunne anvendes på den dertil godkendte og registrerede indikation - for det er jo

det, vi gør i projektet. Så ville præparatet skulle fjernes fra markedet - fordi vi ville lave et projekt. Hvis ikke dette er et muligt udkomme, så er der jo tale om en »skueproces« uden reelt indhold - blot en økonomisk indtægtskilde for LMS, et irritationsmoment for forskere og en tidsrøver af dimensioner.

LMS har efterfølgende meddelt, at projektet opfattes som lægemiddelafrøvning og at evt. godkendelse er betinget af monitorering af en GCP-enhed - dette på trods af ovenstående samt det faktum, at forskningsgruppen tilsammen har ca. 800 publicerede artikler i internationale tidsskrifter, flere doktordisputatser og ph.d.-afhandlinger på vej, og at GCP-kursus indehaves - vi kan godt lave forskning ...

Nu mangler der så »kun« godkendelsen fra LMS - og så selvfølgelig anmeldelse til Datatilsynet og Clinical Trials, så er vi ved at være i mål - med ansøgningsprocedurerne! Det har taget måneder - og mon ikke, der skal rettes noget, der igen kan udskyde dette aldeles uproblematisk projekts opstart?

Lad mig slå fast: jeg er for anmeldelse af projekter, gennemsigtighed og en vis kontrol. Men jeg er imod unødvendigt papirarbejde, tunge procedurer og i særdeleshed mangel på almindelig fornuft! Selvfølgelig skal et randomiseret forsøg anmeldes til VEK, men:

Hvor er den person, der kan udvise konduite og verbalt sanktionere fortsættelse trods et ligegyldigt navneskifte på et præparat?

Hvor er den person, der - hinsides potentielle pekuniære interesser - kan sanktionere et projekt med et lægemiddel på den dertil registrerede indikation?

Hvorfor er anmeldelsesprocedurerne så tunge - og uforståelige - til irritation for både ansøger og ansøgte (her tænker jeg på de venlige mennesker i LMS, der konstant forstyrres)?

Hvorfor ansøger man ikke samlet et sted? Så kan de relevante instanser trække deres informationer der.

Hvorfor kan afdelinger med mange forskningsprojekter ikke få en »generel« godkendelse af Datatilsynet og VEK - til beslægtede projekter? Hvorfor sidder der ikke en person med indsigt og kompetence til umiddelbar godkendelse af uproblematisk projekter?

Det kan gøres bedre - uden at kompromittere patientsikkerheden

## **Debatindlæg 2**

Ugeskr Læger 2010; 172(12):985

Til kolleger, lægevidenskabelige selskaber og Lægeforeningen: Klinisk forskning trænger til hjælp

Overlæge Christen Kirk Axelsson, Virum E-mail: cax@dadlnet.dk

Henrik Husted gennemgår i kronikken: »Klinisk forskning - en tour de force i anmeldelser ...« (Ugeskr Læger 2010; 172: 484-5), hvor kompliceret og dyrt det er at opnå godkendelse af videnskabelige forsøg med anvendelse af medikamenter. Kronikken foreslår en harmonisering af ansøgningsprocedurerne. Den velskrevne kronik har overraskende ikke affødt kommentarer. På Brystkirurgisk Afdeling F, Herlev Hospital, har vi i snart et år arbejdet med at få

et forsøg godkendt. Der anvendes prednisolon mod inflammatorisk eksudat, hvilket har været kendt i 50 år. Men det forenkler ikke ansøgningsproceduren. Lægemiddelstyrelsen skal have tak for tålmodig mundtlig vejledning med udfyldelse af de uforståelige felter i EudraCT-skemaet. Godkendelse foreligger endnu ikke snart to måneder efter. Ydermere skal forsøgsprotokollen efter loven godkendes af GCP-enheden, der på hjemmesiden præsenteres som et hjælpende system, men forslag fra GCP-enheden er et påbud. Der skal skrives kontrakt = 200 timers gratis monitorering. Er det en blankocheck? Jf. de to kompetente videnskabsmænds indlæg fra GCP's årsmøde på GCP-hjemmesiden! Desuden fremsatte GCP tilbud om benyttelse af GCP-database (kr. 15.000) med bemærkning om, at anvendelse af databasen Access ikke er lovlig. Godkendelse fra Datatilsynet (Access) foreligger dog! Godkendelse fra alle instanser kan næppe fremkomme hurtigere end seks måneder.

Til kolleger og til myndigheder: Vi er havnet i gold administration. Strømmen af dokumenter gør én åndeløs: der er f.eks. en liste med 49 dokumenter/indberetningskemaer vedrørende ansøgning og forsøgsafvikling til Lægemiddelstyrelsen, og mange er identiske til Videnskabsetisk Komite (VEK). Er det rimeligt, at samme dokumenter skal indsendes - og vurderes - i forskellige instanser? En ansøgning fra et erfarent team kræver mange mange timers arbejde (Henrik Husted's team har erfaring fra ca. 800 publikationer, vi fra ca. 200). Alligevel skal vi kontrolleres af i øvrigt søde og venlige GCP-medarbejdere uden videnskabelig erfaring, men med stor erfaring i at indføre alt i GCP-skemaer, som åbenbart er guldstandard. Kan der fremlægges nogen dokumentation for, at papirvældet har højnet den videnskabelige kvalitet? Jeg ved godt, at retningslinjerne kommer fra EU. Men retningslinjer kan efterleves mere eller mindre rigtigt. Arbejdet med VEK har været prisværdigt, og godkendelse herfra legitimerer forskernes projekter. Systemet må ændres, så forskere fortsat skal sende godkendelsesansøgning til VEK og herudover kun ét (kort) dokument til de øvrige instanser, der kun behandler det helt emnespecifikke. Disse gives elektronisk adgang til ansøgningen i VEK, og gebyr afskaffes. Det foreslås også, at det bliver Lægemiddelstyrelsens opgave at udfylde det EU-obligatoriske EudraCT-skema. Gebyrer fører kun til en ond cirkel med flere medarbejdere -> større gebyrer. Kan Lægeforeningen eller de videnskabelige selskaber ikke gøre deres indflydelse gældende?

> Svar af

Kontorchef Henrik G. Jensen, Lægemiddelstyrelsen

E-mail: [hgj@dkma.dk](mailto:hgj@dkma.dk).

Overlæge Henrik Husted og overlæge Christen Kirk Axelsson har i Ugeskrift for Læger udtrykt en vis utilfredshed med bl.a. Lægemiddelstyrelsens arbejde i forbindelse med godkendelse af kliniske forsøg med lægemidler.

Lad det være sagt med det samme, at gennemførelse af kliniske forsøg er reguleret gennem en ret omfattende europæisk lovgivning. Lovgivningen er til for at sikre patienternes sikkerhed og rettigheder samt sikre validiteten af de data,

der opnås.

Lovgivningen gælder for alle interventionsforsøg med lægemidler, uanset om lægemidlet allerede er godkendt eller ej. Samtidig tilpasses kravene til dokumentation for forsøglægemidlet til dets udviklingsniveau.

En central anke i de to overlægers kritik drejer sig om mulighed for at tage risici under forsøgene samt ønsket om en forenkling af de administrative opgaver, der er knyttet til gennemførelse af et klinisk forsøg. Lægemiddelstyrelsen kan ikke på egen hånd ændre disse regler, der netop sigter på at sikre patienterne, der deltager i forsøgene.

Omvendt ønsker Lægemiddelstyrelsen ikke, at der er forhold, som opleves som unødigt belastende. Derfor har vi taget initiativ til et møde med Lægeforeningen og overlæge Henrik Husted, hvor vi kan få drøftet udfordringerne og se på muligheder for forenklinger og forbedringer inden for det gældende regelsæts rammer. Vi ser meget frem til denne mulighed for at undersøge, om der er praktiske ting, der i forbindelse med godkendelsen af kliniske forsøg kan gøres bedre. Er der det, vil det blive gjort.

### Debatindlæg 3

□ Ugeskr Læger 2010;172(15):1154  
Hvordan får vi lettere klinisk forskning?

Cand.pharm. Karin Friis Bach, leder af Københavns Universitetshospitals GCP-enhed. E-mail: [karin.friis.bach@regionh.dk](mailto:karin.friis.bach@regionh.dk)

Kan man ikke forenkle reglerne for gennemførelse af klinisk forskning? Dette spørgsmål er rejst i Ugeskrift for Læger af overlægerne Henrik Husted og Christen Axelsson [1, 2]. Som leder af GCP-enheden i København kender jeg kravene til klinisk forskning temmelig indgående og kan kun være enig i, at vi i høj grad skal passe på ikke at havne i et bureaukrati, der gør klinisk forskning til en »tour de force« i skemaer og procedurer.

Forskere, der udfører kliniske forsøg med lægemidler, er i Danmark underlagt krav i både Lægemiddeloven, Komitéloven og Persondataloven. Inden for hvert område er der myndigheder, som udarbejder vejledninger og har deres egne tolkninger af, hvordan kravene skal implementeres i praksis. Hertil skal lægges et større antal EU-guidelines. I GCP-enheden følger vi med i alle disse regler og har jævnligt kontakt med myndighederne. Jeg ser det som vores opgave at formidle kravene på en overskuelig måde og at finde de lettest mulige løsninger for hver enkelt forsker. Det er klart, at det, som GCP-enheden kommer med, let kan opfattes som påbud, men det er blot lovens krav, vi formidler. Samtidig udnytter vi vores specialviden til aktivt at påvirke myndighederne til regelforenkling - helst via dialog, men for nylig har vi i samarbejde med Lægemiddelindustriforeningen, Lif, indsendt en klage til Sundhedsministeriet vedr. en ny dansk særregel for klinisk forskning. Vi deltager endvidere i arbejdsgrupper på europæisk plan, hvor der lige nu formuleres ændringsforslag til det gældende Clinical Trials Directive. I dette regi foreslås bl.a., at myndighederne fremover pålægges at arbejde ud fra en risikobaseret tilgang - dvs. at kravene tilpasses den faktiske risiko ved det aktuelle forsøg.

I GCP-enheden i København tilbyder vi op til 200 timers vejledning og kontrol gratis. Dette

kan lade sig gøre, fordi Region Hovedstaden, Region Sjælland og Københavns Universitet har valgt at lægge et årligt basisbeløb i GCP-enheden. I praksis betyder det, at man ved langt de fleste mindre enkeltcenterforsøg ikke behøver at skulle betale for vores ydelser, hvilket man plejer at være tilfreds med. Herudover kan vi mod brugerbetaling også hjælpe med meget andet, f.eks. udarbejdelse af ansøgninger, skemaer til dataregistrering (CRF'er) eller opsætning af et datahåndteringsprogram, der lever op til Lægemedelstyrelsens krav. Om end det ikke løser alle problemer, håber vi, at det indtil videre kan være med til at lette vejen for god forskning. En egentlig ændring af reglerne får vi dog kun ved aktiv dialog og samspil med de instanser, som formulerer kravene. Jeg kan derfor bl.a. opfordre til at deltage i vores årsmøde til efteråret, hvor netop dette emne sættes til debat mellem forskere og myndigheder.

## LITTERATUR

1. Husted H. Klinisk forskning - en tour de force i anmeldelser ... Ugeskr Læger 2010;172:484-5.

Axelsson CK. Til kolleger, lægevidenskabelige selskaber og Lægeforeningen: Klinisk forskning trænger til hjælp. Ugeskr Læger 2010;172:983-4.

### Debatindlæg 4

Ugeskr Læger 2010;172(17):1321

Hvordan får vi lettere klinisk forskning?

Overlæge Henrik Husted. Pens. overlæge Christen Kirk Axelsson. E-mail: [cax@dadlnet.dk](mailto:cax@dadlnet.dk)

Tak til cand.pharm. Karin Friis Bach (KFB) for indlægget: »Hvordan får vi lettere klinisk forskning?« KFB anfører korrekt, at forskningen er underlagt Lægemedelloven, Komitelloven og Persondataloven. Men det er kun den ene side af problemet. Den anden side er, at der er fire instanser, der mere eller mindre overlappende kontrollerer etik og patientsikkerhed: GCP-enhederne, De Videnskabsetiske Komiteer, Lægemedelstyrelsen og Datatilsynet. Resultatet er et imponerende kompleks af regler, dokumenter og inspektioner, der belaster forskerne i en grad, der virker afskrækkende specielt på rekruttering af nye kliniske forskere. Det nuværende system savner totalt dokumentation for, hvad der opnås. Man kan let forestille sig, at det stærkt stigende fokus på utilsigtede hændelser med vældet af regler, kontrol og dokumentation forstyrrer den faglige koncentration med det modsatte resultat til følge. Grundsubstansen i den eksisterende lovgivning er udarbejdet i EU, men Folketinget har haft indflydelse på den praktiske lovgivning. Vi respekterer de gode intentioner KFB fremlægger, inklusive det internationale arbejde med lignende instanser, som GCP-enheden deltager i mhp. forenkling. Måske kan der opnås noget her, men det nødvendige radikale oprydningsarbejde må foregå i lovgivende regi. Vi gentager derfor vor appel til Lægeforeningen og de videnskabelige selskaber via Dansk Medicinsk Selskab om at kræve den nødvendige forenkling.

Hertil kommer, at Henrik Husted har været inviteret til møde i LMS, hvor også Lægeforeningen og Medicinsk Selskab deltog. Mødet blev afviklet i positiv ånd og indstillingen fra LMS blev tilkendegivet som, at man gerne ville hjælpe forskerne - og det er bestemt også vort indtryk. Men lovgivningen blev gang på gang fremhævet som værende en hindring for forenkling.

Desværre blev det også på mødet meddelt, at der var internationale overvejelser om, at også ikke-randomiserede studier, der involverer lægemidler, skulle godkendes i LMS (læs: alle studier, hvor der bliver givet et lægemiddel - uanset om det er dette, der er genstand for

undersøgelsen - skal potentielt anmeldes LMS). Dette er efter vores mening et alvorligt skridt i den gale retning! Det vil betyde, at stort set alle fremtidige studier vil skulle anmeldes i alle ovenstående fire instanser - med efterfølgende monitorering i GCP-regi (eller tilsvarende).

Vi savner fortsat en samkøring af anmeldelsesprocedurerne og en risikostratificering af studierne, hvilket vil kunne give en differentieret procedure. Forskningen skal styrkes, ikke stækkes. Slutteligt vil vi appellere til andre forskere om at støtte op om ønsket om en forenkling af anmeldelsesprocedurerne - skriv gerne om jeres erfaringer.

□

Kopi:  
Den Almindelige Danske Lægeforening  
Dansk Medicinsk Selskab