

Medlemmerne af Folketingets Europaudvalg
og deres stedfortrædere

Asiatisk Plads 2
DK-1448 København K
Tel. +45 33 92 00 00
Fax +45 32 54 05 33
E-mail: um@um.dk
Telex 31292 ETR DK
Telegr. adr. Etrangeres
Girokonto 300-1806

Bilag
1

Journalnummer
400.C.2-0

Kontor
N.1

5. august 1999

Til underretning for Folketingets Europaudvalg fremsendes vedlagt Sundhedsministeriets grundnotat vedrørende forslag til Europa-Parlamentets og Rådets Direktiv om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes lovgivning og administrative bestemmelser om gennemførelse af God Klinisk Praksis (GCP) ved gennemførelse af kliniske afprøvninger af lægemidler til human brug.



Grundnotat til Folketingets Europaudvalg vedrørende ændret forslag til Europa-Parlamentets og Rådets Direktiv om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes lovgivning og administrative bestemmelser om gennemførelse af God Klinisk Praksis (GCP) ved gennemførelse af kliniske afprøvninger af lægemidler til human brug.

Resumé

Direktivforslaget har til formål dels at beskytte sikkerheden for personer, der deltager i et klinisk forsøg med lægemidler, dels at harmonisere medlemsstaternes regler om påbegyndelse og gennemførelse af kliniske forsøg, herunder fastsættelse af regler for multicenterforsøg.

Direktivet fastsætter således regler, der skal tilgodese patientsikkerheden, regler om en etisk komites godkendelse af påbegyndelse af et forsøg og om den kompetente myndigheds adgang til at forbyde påbegyndelsen af forsøg samt at standse et igangværende forsøg. Desuden indeholder forslaget regler om indberetning af uønskede hændelser og bivirkninger til henholdsvis den etiske komite og den kompetente myndighed, regler om myndighedernes udveksling af oplysninger om kliniske forsøg samt regler om fremstilling af lægemidler, der benyttes i et forsøg.

1. INDLEDNING

Kommissionens og Europaparlamentets forslag til rådsdirektiv om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes lovgivning og administrative bestemmelser om gennemførelse af God Klinisk Praksis (GCP) ved gennemførelse af kliniske afprøvninger af lægemidler til human brug KOM(97) 369 endelig udg. 97/0197 (COD) er ved Kommissionens skrivelse af 3. september 1997 oversendt til Rådet.

På baggrund af Europa-Parlamentets første udtalelse af 17. november 1998 har Kommissionen med skrivelse af 29. april 1999 fremsendt ændret forslag til det omhandlede direktivforslag KOM (1999) 193.

2. RETSGRUNDLAG

Det ændrede forslag har ligesom det oprindelige forslag hjemmel i Traktatens artikel 100 A (nu artikel 95) og kan vedtages af Rådet med kvalificeret flertal i fælles beslutningstagen med Europa-Parlamentet efter proceduren i artikel 189 B (nu artikel 251).

3. FORSLAGETS FORMÅL OG INDHOLD

Forslaget har til formål at harmonisere medlemsstaternes lovgivning om procedurer for påbegyndelse af og kontrol med kliniske afprøvninger. Samtidig anføres nogle grundlæggende principper vedrørende patientbeskyttelse i direktivet.

Forslaget bestemmer, at en klinisk afprøvning skal gennemføres i overensstemmelse med god klinisk praksis og på grundlag af principperne i Helsinki-erklæringen. Efter forslaget skal personer, der deltager i en klinisk afprøvning, endvidere have adgang til et oplysningscenter, der er uafhængigt af de personer, der gennemfører den kliniske afprøvning. Med det ændrede forslag præciseres det, at sponsor (den person eller virksomhed, der har ansvaret for igangsætning, ledelse og/eller finansiering af et forsøg) er ansvarlig for etableringen af oplysningscentret. Det præciseres endvidere, at oplysningscentret skal kunne besvare spørgsmål fra forsøgspersonerne om et forsøgs forløb. Forslaget begrænser ikke medlemsstaternes adgang til at fastsætte yderligere bestemmelser med henblik på at styrke patientsikkerheden forudsat, at sådanne bestemmelser ikke strider med de procedurer og tidsfrister, der er fastsat i direktivet.

Efter det oprindelige forslag skulle sponsor, inden en klinisk afprøvning påbegyndes, forelægge en ansøgning for såvel en etisk komité som for medlemsstatens kompetente myndighed.

Efter det ændrede forslag skal der fortsat indgives en ansøgning til den etiske komite, men alene en anmeldelse til medlemsstatens kompetente myndighed. Er der tale om forsøg med bioteknologiske lægemidler, skal forsøget tillige anmeldes til Lægemiddelagenturet.

Den kliniske afprøvning må først finde sted, når der foreligger en positiv udtalelse fra den etiske komité. Udtalelsen fra den etiske komité

skal afgives skriftligt til ansøgeren inden 30 dage efter modtagelse af en gyldig ansøgning.

For kliniske afprøvninger, som søges gennemført i flere medlemslande samtidigt, skal medlemsstaten sørge for, at der indføres en procedure, der sikrer, at der kan afgives en samlet udtalelse fra komitésystemet om forsøget. Er den samlede udtalelse positiv, kan den etiske komité for det enkelte afprøvningssted altid inden en nærmere fastsat tidsfrist afvise, at forsøget gennemføres det pågældende sted på grund af manglende kapacitet eller manglende faciliteter.

Efter det oprindelige forslag skal en klinisk afprøvning endvidere godkendes af de kompetente myndigheder i medlemsstaten. Foreligger der en positiv udtalelse fra den etiske komité, skal den kompetente myndighed godkende afprøvningen. Efter forslaget kan en medlemsstat dog beslutte, at de kompetente myndigheder kan afslå at tillade visse afprøvninger, selvom der foreligger en positiv udtalelse fra den etiske komité. Er et sådant afslag ikke meddelt senest 30 dage efter modtagelsen af ansøgningen, skal den kompetente myndighed godkende, at afprøvningen iværksættes.

Efter det ændrede forslag kan forsøget – forudsat en positiv udtalelse fra den etiske komite – påbegyndes, medmindre den kompetente myndighed inden 30 dage efter modtagelsen af anmeldelsen har rejst indsigelse mod forsøget. Er der tale om forsøg med genteknologiske lægemidler, kan forsøget dog først påbegyndes, når der foreligger en skriftlig tilladelse fra den kompetente myndighed. I sådanne sager skal den kompetente myndighed træffe afgørelse senest 60 dage efter anmeldelsens modtagelse.

Efter påbegyndelsen af et klinisk forsøg kan en række nærmere i det ændrede forslag opregnede ændringer i forsøget kun foretages, såfremt proceduren for forsøgets påbegyndelse følges. Det præciseres endvidere i det ændrede forslag, at såvel den etiske komite som den kompetente myndighed skal underrettes om forsøgets afslutning. Afbrydes forsøget, skal underretningen ske inden 14 dage, i andre tilfælde inden 90 dage.

Lægemidler, der indgår i en klinisk afprøvning, skal være fremstillet på en virksomhed, der af medlemsstatens kompetente myndighed er godkendt til at fremstille lægemidler. Med det ændrede forslag præci-

seres det, at fremstillingen af forsøgslægemidlet skal ske i overensstemmelse med principperne for god fremstillingspraksis.

Efter såvel det oprindelige som det ændrede forslag skal lægemiddelinspektører, som udpeges af medlemsstaterne, endvidere på fælleskabets vegne kontrollere, at de kliniske afprøvninger gennemføres i overensstemmelse med retningslinierne for god klinisk praksis.

Såvel efter det oprindelige som det ændrede forslag forpligtes den enkelte medlemsstat til at indberette relevante oplysninger om den enkelte afprøvning og dennes gennemførelse og afslutning til en fælles database, som kun medlemsstaterne, Lægemiddelagenturet og Kommissionen har adgang til.

Forslaget indeholder bestemmelser om forsøgslederens pligt, herunder tidsterminer, til at indberette uønskede hændelser til den etiske komité og til sponsor samt om sponsors indberetning af bivirkninger til medlemsstaternes kompetente myndigheder.

Overholdes betingelserne for en klinisk afprøvning ikke, eller fremkommer der nye oplysninger, der rejser tvivl om de sikkerhedsmæssige eller videnskabelige aspekter ved afprøvningen, kan et medlemsland efter forslaget afbryde eller forbyde afprøvningen. Den etiske komité, Lægemiddelagenturet og de øvrige medlemsstater skal underrettes om beslutningen.

Efter forslaget kan Kommissionen efter en komité-procedure (procedure III a) ændre direktivet i overensstemmelse med den tekniske og videnskabelige udvikling, ligesom Kommissionen efter en komité-procedure (procedure III a) kan fastsætte bestemmelser om principperne for god klinisk praksis.

4. SUBSIDARITETSPRINCIPPET

Kommissionen påpeger, at forslaget bygger på medlemsstaternes nuværende erfaringer med gennemførelse af kliniske afprøvninger, således at man opnår samme niveau for patientbeskyttelse og videnskabelige standarder samtidig med, at man opnår en rationalisering af de dokumenter, der skal benyttes i de administrative procedurer. Specielt for små og mellemstore virksomheder, der gennemfører samme afprøvning samtidigt på flere afprøvningssteder i flere medlemslande, vil harmoniseringen af reglerne indebære en lettelse, idet det samme do-

kumentationsmateriale kan forelægges for de etiske komitéer og myndighederne i de respektive afprøvningslande.

5. EUROPA-PARLAMENTETS UDTALELSE

Parlamentet foreslår, at den kliniske afprøvning alene anmeldes til den kompetente myndighed, og at afprøvningen som udgangspunkt kan gå i gang, når der foreligger en positiv udtalelse fra den etiske komite. Parlamentet foreslår endvidere en række ændringer med henblik på styrkelse af garantiene for beskyttelse af forsøgspersoner.

Parlamentet foreslår herudover en række ændringer, der sikrer den etiske komité en række oplysninger under forløbet af den kliniske afprøvning.

Endelig foreslår Parlamentet nogle ændringer, der har til formål at præcisere anvendelsen af bestemmelserne om god fremstillingspraksis for lægemidler, der indgår i et forsøg.

Kommissionen har helt eller delvist accepteret de ovenfor nævnte ændringsforslag.

Parlamentets forslag om, at forsøgslederen skal være en læge, afvises af Kommissionen.

Kommissionen afviser endvidere Parlamentets forslag om, at den etiske komité ikke skal kunne vurdere, i hvilket omfang forsøgspersoner kan belønnes.

Kommissionen afviser endvidere Parlamentets forslag til regulering af, hvorledes medlemsstaterne skal indrette deres lovgivning til sikring af personer, der ikke er i stand til at afgive et informeret samtykke. Endelig afviser Kommissionen Parlamentets forslag om, at indførsler i databasen skal godkendes af sponsor.

6. GÆLDENDE DANSKE REGLER

Kliniske afprøvninger af lægemidler er omfattet af lægemiddellovens §§ 24 og 25, der fastsætter, at afprøvningsprocedurerne skal anmeldes til Lægemiddelstyrelsen af den læge, tandlæge eller dyrlæge, der forestår afprøvningen. Heraf fremgår også, at kliniske afprøvninger af lægemidler først må påbegyndes, når Lægemiddelstyrelsen har meddelt tilladelse hertil.

I henhold til lov om et videnskabsetisk komitéssystem skal ethvert biomedicinsk forskningsprojekt, der indebærer forsøg på levendefødte menneskelige individer, anmeldes til den regionale videnskabsetiske komité. Sådanne projekter må ikke iværksættes, før der er foretaget en videnskabsetisk bedømmelse af dem og givet tilladelse af den regionale komité til iværksættelsen.

Ved projekter, hvor der indgår kliniske afprøvninger af lægemidler, der er omfattet af lov om lægemidler, afgiver den regionale komité en indstilling om den videnskabsetiske bedømmelse af projektet til Lægemiddelstyrelsen. Indstillingen skal afgives senest 6 uger efter, at den regionale komité har kunnet foretage bedømmelsen. Lægemiddelstyrelsen giver den endelige tilladelse til iværksættelsen af projektet.

7. KONSEKVENSER

En vedtagelse af forslaget vil kræve mindre ændringer af lov om lægemidler og lov om et videnskabsetisk komitéssystem og behandling af biomedicinske forskningsprojekter.

I forhold til de nugældende regler opererer forslaget med kortere tidsfrister, der efter al sandsynlighed vil medføre øgede udgifter for Lægemiddelstyrelsen og for de etiske komitéer til behandling af ansøgningerne om kliniske afprøvninger.

8. HØRING

Det ændrede forslag har været forelagt følgende høringsparter til udtalelse:

Lif, Brancheforeningen af Farmaceutiske Industrivirksomheder i Danmark, Dansk Medicinindustri, Forbrugerrådet, Danmarks Apotekerforening, Dansk Farmaceutforening, Den Almindelige Danske Lægeforening, Den Centrale Videnskabsetiske Komite, Amtsrådsforeningen, Hovedstadens Sygehusfællesskab, Københavns kommune og Frederiksberg kommune.

Lif støtter forslaget om en anmeldelsesordning, men kan samtidig støtte forslaget om, at forsøg med genteknologiske lægemidler først kan påbegyndes, når der foreligger en tilladelse fra den kompetente myndighed. Medlemsstater, der ikke er involveret i et bestemt klinisk forsøg, bør ikke have adgang til databasen for så vidt angår dette forsøg.

Forbrugerrådet kan støtte de af Kommissionen foreslåede ændringer. Forbrugerrådet anbefaler, at Lægemedelagenturet får en koordinerende rolle for så vidt angår vurdering af forsøg med nye lægemidler. Forbrugerrådet ønsker, at de etiske komiteer forpligtes til at sammenholde resultatet af et forsøg med den meddelte godkendelse.

Den Centrale Videnskabetiske Komite finder ikke, at det vil være muligt for de etiske komiteer at fremkomme med en udtalelse om et forsøg inden for en frist på 30 dage. Den centrale komite finder det utilstrækkeligt, at den etiske komite kun har adgang til at stille supplerende spørgsmål om et forsøg en gang.

Den Almindelige Danske Lægeforening og Amtsrådsforeningen finder den fastsatte frist på 30 dage for afgivelse af den etiske komites udtalelse for kort.

Hovedstadens Sygehusfællesskab finder, at det i tilfælde af multicenterundersøgelse af et lægemiddel flere steder i samme land bør præciseres, hvem der skal fremkomme med udtalelsen.

Dansk Farmaceutforening, Dansk Medicinindustri, Danmarks Apotekerforening og Københavns kommune har ikke bemærkninger til forslaget.

9. Tidligere forelæggelse for Folketingets Europaudvalg

Folketingets Europaudvalg er med Udenrigsministeriets skrivelse af 9. januar 1998 blevet orienteret om det oprindeligt fremsatte forslag.