

UDENRIGSMINISTERIET

1254

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
EUK

24. september 2004

KOMITÉSAG

Til underretning for Folketingets Europaudvalg vedlægges Indenrigs- og Sundhedsministeriets notat samt grundnotat vedrørende forslag til Kommissionens direktiv om principper og detaljerede retningslinjer for god klinisk praksis (GCP) i forbindelse med testpræparater til human brug samt krav i forbindelse med tilladelse til fremstilling eller import af sådanne præparater.

Direktivet behandles på et møde i Det Stående Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler den 27. september 2004.

Anders Fogh Rasmussen

Notat til Folketingets Europaudvalg om forslag til Kommissionens direktiv om principper og detaljerede retningslinjer for god klinisk praksis (GCP) i forbindelse med testpræparater til human brug samt krav i forbindelse med tilladelse til fremstilling eller import af sådanne præparater.

Ovennævnte forslag er beskrevet i vedlagte grundnotat.

Europa-parlamentet og Rådet vedtog den 4. april 2001 direktiv 2001/20/EF om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes love og administrative bestemmelser om anvendelse af god klinisk praksis ved gennemførelse af kliniske forsøg med lægemidler til human brug (GCP-direktivet). Dette direktiv fastsætter, at en række gennemførelsesforanstaltninger skal vedtages af Kommissionen.

Kommissionen har på denne baggrund fremsat et forslag til Kommissionsdirektiv om principper og retningslinjer for god klinisk praksis (GCP) for lægemidler til kliniske forsøg samt krav til autorisation af fremstilling samt import af sådanne testpræparater.

Kommissionens beslutning træffes efter forvaltningsproceduren i Det Stående Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler. Hvis der er kvalificeret flertal for forslaget, vedtager Kommissionen forslaget. Opnås der ikke kvalificeret flertal, forelægger Kommissionen forslaget for Rådet, der træffer afgørelse med kvalificeret flertal. Rådet kan forkaste forslaget ved simpelt flertal. Har Rådet ikke inden for en frist på 3 måneder truffet nogen afgørelse, vedtager Kommissionen forslaget.

Direktivet behandles på et møde i Det Stående Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler den 27. september 2004.

Forslaget til Kommissionsdirektivet har til formål at fastlægge de gennemførelsesforanstaltninger, der er forudsat med GCP-direktivet, vedrørende:

- principper for god klinisk praksis og detaljerede retningslinjer for disse principper for så vidt angår design, udførelse og afrapportering af kliniske forsøg
- mindstekrav til autorisation til fremstilling og import af testpræparater
- detaljerede retningslinjer for dokumentation om kliniske forsøg, som skal føres under hele forsøget (Trial Master File) og arkiveringsmetoder
- detaljerede vejledninger for inspektørernes kvalifikationer og
- detaljerede vejledninger for inspektionsprocedurer.

Formålet med fastlæggelsen af principper og vejledninger om disse forhold er dels at sikre beskyttelsen af de forsøgspersoner, som indgår i kliniske forsøg med lægemidler til human brug, dels at sikre en høj og ensartet kvalitet i udførelsen og dokumentationen af kliniske forsøg, der danner grundlag for ansøgning om markedsføringstilladelse til nye lægemidler.

Det foreliggende forslag omfatter en række krav til gennemførelse af kliniske forsøg, herunder krav til dokumentation af kliniske forsøg, til de etiske komitéer og til de inspektører, der varetager kontrollen med kliniske forsøg

Det er Lægemedelstyrelsens opfattelse, at gennemførelse af direktivforslaget generelt vil medvirke til at sikre beskyttelse af de patienter/raske forsøgspersoner, som indgår i kliniske forsøg. Det vil medvirke til at sikre en mere ensartet kvalitet i udførelsen, i kontrollen med, og i dokumentationen af kliniske forsøg samt kvaliteten af de lægemidler, der anvendes ved kliniske forsøg.

Fra dansk side er der dog 3 væsentlige betænkeligheder ved det foreliggende Kommissionsforslag:

- 1) Der er tvivl om Kommissionens hjemmel til at udstede bindende regler om en række forhold
- 2) Forslaget omfatter ikke alle aftalte GCP-principper – aftalt internationalt og inden for EU og
- 3) Forslaget omfatter ikke bestemmelser, der præciserer eventuelle særregler for ikke-kommercielle forsøg

Regeringen kan på den baggrund ikke støtte vedtagelsen af Kommissionens forslag i dets nuværende form.

Grundnotat til Folketingets Europaudvalg om forslag til Kommissionens direktiv om principper og detaljerede retningslinjer for god klinisk praksis (GCP) i forbindelse med testpræparater til human brug samt krav i forbindelse med tilladelse til fremstilling eller import af sådanne præparater.

1. Indledning

Europa-parlamentet og Rådet vedtog den 4. april 2001 direktiv 2001/20/EF om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes love og administrative bestemmelser om anvendelse af god klinisk praksis ved gennemførelse af kliniske forsøg med lægemidler til human brug (GCP-direktivet). Dette direktiv fastsætter, at en række gennemførelsesforanstaltninger skal vedtages af Kommissionen.

Kommissionen har på denne baggrund fremsat et forslag til Kommissionsdirektiv om principper og retningslinjer for god klinisk praksis (GCP) for lægemidler til kliniske forsøg samt krav til autorisation af fremstilling samt import af sådanne testpræparater.

Kommissionens beslutning træffes efter forvaltningsproceduren i Det Stående Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler. Hvis der er kvalificeret flertal for forslaget, vedtager Kommissionen forslaget. Opnås der ikke kvalificeret flertal, forelægger Kommissionen forslaget for Rådet, der træffer afgørelse med kvalificeret flertal. Rådet kan forkaste forslaget ved simpelt flertal. Har Rådet ikke inden for en frist på 3 måneder truffet nogen afgørelse, vedtager Kommissionen forslaget.

Direktivet behandles på et møde i Det Stående Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler den 27. september 2004.

2. Forslaget formål og indhold

Forslaget til Kommissionsdirektivet har til formål at fastlægge de gennemførelsesforanstaltninger, der er forudsat med direktiv 2001/20/EF (GCP-direktivet), vedrørende:

- principper for god klinisk praksis og detaljerede retningslinjer for disse principper for så vidt angår design, udførelse og afrapportering af kliniske forsøg
- mindstekrav til autorisation til fremstilling og import af testpræparater
- detaljerede retningslinjer for dokumentation om kliniske forsøg, som skal føres under hele forsøget (Trial Master File) og arkiveringsmetoder
- detaljerede vejledninger for inspektørernes kvalifikationer og
- detaljerede vejledninger for inspektionsprocedurer.

Formålet med fastlæggelsen af principper og vejledninger om disse forhold er dels at sikre beskyttelsen af de patienter/raske forsøgspersoner (forsøgspersoner), som indgår i kliniske forsøg med lægemidler til human brug, dels at sikre en høj og ensartet kvalitet i udførelsen og dokumentationen af kliniske forsøg, der danner grundlag for ansøgning om markedsføringstilladelse til nye lægemidler.

God klinisk praksis (GCP) er ikke et nyt begreb, der indføres med direktiv 2001/20/EF (GCP-direktivet) eller nærværende direktivforslag. Standarder for god klinisk praksis har været under udvikling i de seneste 10-15 år, og inden for EU har industriens lægemiddelforsøg i de senere år efterlevet en international GCP-guideline: "ICH Harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical

Practice" (ICH GCP-guideline) - udarbejdet af den Internationale Harmoniseringskonference i 1997.

I den internationale standard ICH GCP-guideline er der opstillet 13 GCP-principper. Disse principper er udviklet i samarbejde mellem de store lægemiddelregioner i EU, USA og Japan. Formålet med ensartede standarder er at sikre, at kliniske forsøg bliver udført efter samme principper i de forskellige lande, og de er dermed med til at fremme myndighedernes gensidige anerkendelse af kliniske data fra forsøg inden for EU, USA og Japan.

I "Ad hoc arbejdsgruppen vedrørende udvikling af retningslinjer for gennemførelse af direktiv 2001/20/EF om kliniske forsøg med lægemidler", som består af repræsentanter for alle EU-landene (både fra de etiske komitéer og de kompetente myndigheder), Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) og Kommissionen, er der blevet udarbejdet en "Vejledning vedrørende god klinisk praksis i udførelsen af kliniske forsøg med lægemidler". Denne vejledning indeholder ligeledes 13 GCP-principper, som nærmest er identiske med de 13 principper i ICH-GCP guideline; desuden er de kun ændret få steder i forhold til direktiv 2001/20/EF. Denne vejledning er, inklusiv GCP-principperne, blev vedtaget i Ad hoc arbejdsgruppen den 17. december 2002.

Kommissionens direktivforslag fastslår som overordnede principper for god klinisk praksis (GCP):

- 1) at hensynet til forsøgspersonernes rettigheder, sikkerhed og interesser går forud for hensynet til videnskabelige og samfundsmæssige interesser
- 2) at personer, der medvirker ved gennemførelsen af forsøg skal være kvalificeret til deres opgaver såvel uddannelses- som erfaringsmæssigt
- 3) at forsøg på alle måder skal være videnskabeligt og etisk velfunderede. Forsøg skal gennemføres i overensstemmelse med etiske principper fastlagt i den såkaldte Helsinki-deklaration, der er vedtaget af og løbende revideres af Verdenslægeforeningen og indeholder den internationale lægeverdens vejledende retningslinier for biomedicinske forskningsprojekter og
- 4) at medlemsstaterne skal sikre, at forsøg følger de procedurer, som garanterer kvaliteten i alle led af det enkelte forsøg.

Direktivforslaget indeholder dog ikke alle de 13 principper for GCP, der er opstillet i ovennævnte internationale standard ICH GCP-guideline. Desuden er en del af principperne for GCP blevet omformuleret.

I direktivforslaget stilles en række krav til gennemførelsen af kliniske forsøg. Kravene omfatter først og fremmest følgende:

Krav til gennemførelse af kliniske forsøg

Både investigator (står for den praktiske gennemførelse af forsøget) og sponsor (den forsøgsansvarlige) skal tage hensyn til alle relevante fællesskabsvejledninger om påbegyndelse og gennemførelse af kliniske forsøg. For så vidt angår ikke-kommercielle kliniske forsøg, som udføres af forskere uden medicinalindustriens deltagelse, vil det dog være tilladt for medlemsstaterne at indføre særlige regler - for at tage højde for disse forsøgs særegenhed. Det præciseres dog ikke nærmere, hvilke eventuelle lempelser der kan fastsættes for de ikke-kommercielle forsøg.

Krav til dokumentation af kliniske forsøg

Alle oplysninger om kliniske forsøg skal registreres, behandles og lagres således, at det er muligt dels at foretage korrekt indberetning, fortolkning og efterprøvning dels at beskytte personlige data om forsøgspersonerne.

Dokumentationen (master file) skal bestå af væsentlige dokumenter, der gør det muligt at gennemføre forsøg og vurdere kvaliteten af frembragte data. Master filen for forsøg er grundlaget for den kontrol, der skal føres med alle forsøg - både af en uafhængig tilsynsførende for sponsor og af den kompetente myndighed.

Væsentlige dokumenter om hvert enkelt forsøg skal sponsor og investigator opbevare i mindst 5 år efter forsøgets afslutning. Dokumenterne skal stilles til rådighed for den kompetente myndighed efter anmodning.

Krav til de etiske komitéer

Der skal etableres hensigtsmæssige og effektive systemer til at sikre kommunikation og erfaringsudveksling mellem de etiske komitéer og den kompetente myndighed.

Krav til lægemidler i kliniske forsøg

Der skal foreligge tilstrækkelige kliniske og ikke-kliniske data om et testpræparat til at berettiggel det foreslåede kliniske forsøg

Lægemidler, der anvendes i kliniske forsøg, skal være fremstillet og håndteret i overensstemmelse med god fremstillingspraksis (GMP).

Fremstilling og import må som hovedregel kun finde sted, når der foreligger en tilladelse fra den kompetente myndighed. Tilladelse kræves både til fuldstændig og delvis fremstilling samt til opdeling, indpakning og præsentation. Myndighederne kan knytte særlige vilkår til tilladelser ved udstedelsen eller senere, og suspendere eller tilbagekalde tilladelser helt eller delvist, såfremt relevante krav ikke opfyldes. Myndighederne skal behandle ansøgninger om sådanne tilladelser, samt ansøgninger om ændring af tilladelser, inden for bestemte tidsfrister.

Krav vedr. de inspektører, der varetager kontrollen med kliniske forsøg

De inspektører, der udpeges af de kompetente myndigheder til at varetage kontrollen med kliniske forsøg skal have en relevant uddannelse på universitetsniveau, og løbende have relevant undervisning med det formål at ajourføre og forbedre deres kvalifikationer.

Til inspektionsprocedurerne stilles krav om, at inspektioner af god klinisk praksis kan finde sted inden, under eller efter gennemførelsen af kliniske forsøg. Inspektioner kan også finde sted som led i behandlingen af ansøgninger om markedsføringstilladelse for lægemidler, eller som opfølgning på sådanne.

3. Nærheds- og proportionalitetsprincippet

Der er tale om en gennemførelsesforanstaltning for en allerede vedtagne retsakt.

4. Udtalelser

Europaparlamentet skal ikke udtale sig i sagen.

5. Forslagets konsekvenser for Danmark

Regler om kliniske forsøg med lægemidler til human anvendelse er fastsat i lov om lægemidler. Direktiv 2001/20/EF er gennemført i dansk ret ved lov nr. 382 af 28. maj 2003 om ændring af lægemiddeloven, der trådte i kraft den 1. maj 2004. Med denne lovændring er det bl.a. fastsat, at forsøg med lægemidler på mennesker skal foregå i overensstemmelse med god klinisk praksis.

Direktivet er endvidere gennemført ved bekendtgørelse nr. 295 af 26. april 2004 om kliniske forsøg med lægemidler på mennesker.

Vedtagelse af det foreliggende forslag til Kommissionsdirektiv indebærer, at de i direktivet fastsatte principper og vejledninger for god klinisk praksis skal gennemføres i dansk ret senest 6 måneder efter direktivets vedtagelse. En vedtagelse af Kommissionens forslag vil ikke kræve ny lovgivning, men vil kunne gennemføres i bekendtgørelsesform.

6. Høring

Direktivforslaget har af Lægemiddelstyrelsen været sendt i høring hos følgende organisationer og institutioner: Amternes Lægemiddelregistreringskontor I/S, Amtsrådsforeningen, BASF Health Nutrition A/S, B.F.I.D, Chr. Hansen, Danipharma, Dansk Diagnostika Forening (DADIF), Dansk Medicin Industri, Dansk Selskab for GCP, Dansk Selskab for Klinisk Immunologi, Dansk Selskab for Sygehusapotekere, Den Almindelige Danske Lægeforening (DADL), Den Centrale Videnskabetiske Komité, DMDA, FeF Chemicals A/S, Foreningen af Parallelimportører, GCP-enheden ved Københavns Universitetshospital, GCP-enheden ved Odense Universitetshospital, GCP-enhederne ved Århus Universitetshospital, Lægemiddelindustriforeningen (Lif), Medico Industrien, Producenter af Komprimerede gasser (PCG), Statens Seruminstitut, Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd, Statens Veterinære Serumlaboratorium.

Ikke alle har indsendt høringssvar.

Bemærkninger fra høringen:

Generelt bemærkes til forslaget, at det er for upræcist formuleret, og derfor kan føre til forskellig fortolkning i de forskellige medlemslande (bl.a. for så vidt angår muligheden for indføre nationale regler for de ikke-kommercielle forsøg), og at området dermed ikke bliver harmoniseret.

Den Almindelige Danske Lægeforening (DADL): Noterer tilfredshed med bestemmelse om kommunikation og informationsudveksling mellem etiske komitéer og kompetente myndigheder.

Lægemiddelindustriforeningen (Lif): Vil gerne have at der i præambel nr. 8 bruges en mere skærpet formulering, end blot at ICH-GCP guideline skal tages i betragtning. Desuden mener Lif, at arkiveringsperioden skal følge ICH-GCP (artikel 6 og 17 i direktivet). Endvidere udtrykker Lif bekymring for, at de brede formuleringer kan føre til mange forskellige fortolkninger.

GCP-enheden, Odense: Mener der er for svage formuleringer og har svært ved at se at harmoniseringen. Ser positivt for åbningen for ikke-kommercielle forsøg.

GCP-enheden, Århus: Ser positivt på mulighed for at lave lempelige regler for ikke-kommercielle forsøg, men er også bekymret for harmoniseringen. Mht. adgang til arkiver finder enheden, at det vil der være vanskeligt at følge direktivet på offentlige sygehuse (kun adgang for navngivne personer).

Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd: Vil gerne støtte muligheden for de lempelige regler for ikke-kommercielle forsøg. Men udtrykker samtidig bekymring for at reglerne ikke vil blive fortolket ens i medlemslandene.

Amtsrådsforeningen: Vil gerne have ændret artikel 7, pkt. 2 til: Investigator og sponsor kan være en og samme person - forudsat, at sponsor ingen kommercielle interesser har i projektet.

Den Centrale Videnskabsetiske Komité (CVK): Kommenterer henvisningen til Helsinki-deklarationen. Mener ikke at artikel 4 vedr. protokollen er fyldestgørende. Vedr. artikel 5 vil sikre tilgængeligheden specielt ved elektroniske databehandlinger.

I Artikel 20 foreslås følgende ændring: Der må ikke foretages ændringer i optegnelserne. Derimod kan der foretages et korrigerende supplement, der dateres.

Desuden har den europæiske organisation vedr. kliniske lægemiddelforsøg Efpia bl.a. udtalt til direktivforslaget, at den gerne ser, at alle principper i ICH GCP-guideline skal følges.

7. Tidligere forelæggelse for Folketingets Europaudvalg

Forslaget har ikke tidligere været forelagt Folketingets Europaudvalg.