

Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse

Den 4. november 2013

Samlenotat til Folketingets Europaudvalg vedrørende forslag til Europa-Parlamentets og Rådets forordning om kliniske forsøg med humanmedicinske lægemidler og om ophævelse af direktiv 2001/20/EF, KOM(2012) 369

Forslag til Europa-Parlamentets og Rådets forordning om kliniske forsøg med humanmedicinske lægemidler og om ophævelse af direktiv 2001/20/EF (KOM(2012) 369)
- Tidlig forelæggelse

Revideret udgave af samlenotat forud for rådsmøde (beskæftigelse, socialpolitik, sundhed og forbrugerbeskyttelse) den 21. juni 2013. Ændringer er markeret med en streg i margenen.

1. Resumé

Kommissionen har den 17. juli 2012 fremsat forslag til Europa-Parlamentets og Rådets forordning om kliniske forsøg med humanmedicinske lægemidler og om ophævelse af direktiv 2001/20/EF. Hovedformålet med forordningsforslaget er at fremme antallet af kliniske lægemiddelforsøg i EU, herunder forsøg med det samme lægemiddel i flere EU-lande.

Forslaget fremsættes som en forordning for at sikre ens regler både for godkendelse og for den samlede gennemførelse og overvågning af kliniske forsøg i hele EU. I forslaget fastholdes centrale principper fra det gældende direktiv 2001/20/EF om god klinisk praksis ved gennemførelse af kliniske lægemiddelforsøg. Som et generelt princip må et klinisk forsøg kun gennemføres, hvis forsøgspersonens rettigheder, sikkerhed og velfærd beskyttes, og hvis data fra forsøget bliver pålidelige og robuste. Desuden videreføres en række kvalitetsstandarder for de forskellige forsøgsfaser og for håndteringen af data.

Forslaget indeholder også væsentlige ændringer i forhold til det eksisterende system for kliniske forsøg. Der introduceres bl.a. en ny model for indsendelse af og samarbejde om godkendelsen af forsøg. Ansøgninger om kliniske forsøg skal indsendes til en fælles EU-portal med tilhørende database, således at al information om forsøg i EU er samlet ét sted. Ved forsøg, der ønskes gennemført i flere lande, samarbejder de berørte lande om godkendelsen. Kommissionen og Det Europæiske Lægemiddelagentur yder teknisk bistand til den fælles vurdering. Vurderingen af de etiske aspekter ved forsøg skal dog kun ske særskilt i hver medlemsstat.

Desuden foreslås, at medlemsstaterne forpligtes til at etablere en national erstatningsordning for skader, der påføres forsøgspersoner i visse kliniske forsøg. Erstatning skal ydes under hensyntagen til landenes egne bestemmelser om erstatningsansvar. Af andre ændringer omfatter forslaget bl.a. regler om forsøg i akutte situationer, risikobaserede krav til ansøgningsmateriale, kortere tidsfrister i sagsbehandlingen og forenklede regler om sikkerhedsindberetning i forsøgsperioden.

Forslaget har siden fremsættelsen været drøftet på en række møder i Rådets arbejdsgruppe for lægemidler og medicinsk udstyr, og overordnet stiller medlemslandene sig positivt til, at der indføres en revideret lovgivning om kliniske lægemiddelforsøg.

Der tegner sig nu en række kompromisforslag på arbejdsgruppeniveau om centrale elementer i forordningsforslaget, og det vurderes, at forhandlingerne bevæger sig ind i en afgørende fase. Formandskabet prioriterer sagen højt og har den 6. november 2013 indledt trilogrdrøftelser med Europa-Parlamentet med henblik på en mulig førstelæsningsaftale.

2. Baggrund

Forordningsforslaget omfatter, ligesom det gældende direktiv 2001/20/EF, kliniske forsøg med lægemidler på mennesker, hvor lægemidlerne anvendes uden for normal klinisk praksis på grundlag af en forsøgsprotokol.

I kliniske forsøg undersøges bl.a. lægemidlets farmakologiske virkninger, bivirkninger og behandlingsmæssige fordele og ulemper. Kliniske forsøg gennemføres til brug for mange forskellige formål, især til dokumentation i ansøgninger om markedsføringstilladelse til lægemidler og til dokumentation for patientbehandlingen med lægemidler.

Kliniske forsøg er uundværlige for udviklingen af lægemidler og for overvågningen af sikkerheden ved markedsførte lægemidler – og dermed for forbedring af medicinsk behandling.

I EU/EØS indgives der hvert år omkring 4400 ansøgninger om kliniske forsøg. Ca. 60 % af dem sponsoreres af medicinalindustrien og 40 % af andre interessenter, fx forskere. Ifølge Kommissionens oplysninger ønskes omkring 24 % af de ansøgte forsøg i EU gennemført i mindst to medlemsstater, såkaldte multinationale forsøg. I denne fjerdedel af forsøgene deltager ca. 67 % af alle forsøgspersoner; dvs. at forsøg med mere end 40 forsøgspersoner i gennemsnit gennemføres i mere end én medlemsstat. Kliniske forsøg, der kun gennemføres i én medlemsstat, indskrænker sig til mindre undersøgelser med et begrænset antal forsøgspersoner.

Direktiv 2001/20/EF har på vigtige områder forbedret kliniske forsøgs sikkerhed, deres etiske forsvarlighed og pålideligheden af forsøgsdata. Alle aktører på området - patienter, industri og forskere - har imidlertid også kritiseret direktivet, idet man finder, at dets bestemmelser har forsinket godkendelsesprocessen og forhøjet udgiftsniveauet for gennemførelse af forsøg. Kritikken understøttes af tilgængelige data. Antallet af kliniske forsøg er faldet med 25 % i perioden fra 2007 til 2011. Den gennemsnitlige forsinkelse for iværksættelse af kliniske forsøg er vokset med 90 % til 152 dage, og omkostningerne til gennemførelse af kliniske forsøg er vokset. Industriens sponsorer har således brug for dobbelt så meget personale (107 %) til at håndtere godkendelsesprocessen for kliniske forsøg i forhold til før direktiv 2001/20/EF, og for små virksomheder er behovet vokset endnu mere. For ikke-kommercielle sponsorer har de øgede administrative krav som følge af direktiv 2001/20/EF ført til en stigning på 98 % i de administrative omkostninger. Desuden er forsikringsbyrderne for industriens sponsorer steget med 800 % siden gennemførelsen af direktivet.

Selv om den faldende aktivitet i gennemførelsen af kliniske forsøg ikke udelukkende skyldes kravene i direktiv 2001/20/EF, er det Kommissionens vurdering, at det aktuelt er nødvendigt med ændringer i reglerne.

3. Formål og indhold

Formål

Hovedformålet med forslaget er at imødegå de problemer, som direktiv 2001/20/EF har medført. Med forordningsforslaget ønskes etableret en moderne lovramme for indgivelse og vurdering af ansøgninger om kliniske forsøg, der tager hensyn til det multinationale forskningsmiljø. Ny lovgivning skal også tages hensyn til den globale dimension af kliniske forsøg, bl.a. ved mål for overholdelse af standarderne for god klinisk praksis ved forsøg, der udføres i tredjelande.

Operationelle mål skal sikre en hurtigere iværksættelse af kliniske forsøg. Samtidig tilstræbes en reduktion af de administrative byrder og driftsomkostninger, herunder også i forhold til udgifterne til en årlig sikkerhedsrapport og en obligatorisk forsikrings- og erstatningsordning.

Målsætningen er desuden at etablere lovkrav som er tilpasset praktiske forhold, begrænsninger og behov - uden at det går ud over forsøgspersonernes sikkerhed, velbefindende og rettigheder - og uden at det går ud over tilliden til forsøgsresultaterne. Resultaterne skal være nøjagtige, robuste og pålidelige.

Forslaget fremsættes som en forordning for at sikre ens regler for gennemførelse af kliniske forsøg i EU, herunder sikre en sammenhængende godkendelsesprocedure og samme krav til sikkerhedsindberetning og mærkning af forsøgslægemidler.

Indhold

Anvendelsesområde (kapitel 1 og 2)

Anvendelsesområdet for forordningsforslaget er det samme brede anvendelsesområde som for direktiv 2001/20/EF, dvs. alle kliniske forsøg med lægemidler, der indeholder en indgriben i forhold til normal klinisk praksis. Udelukket fra forslaget er kun de såkaldte ikke-interventionsundersøgelser (fx undersøgelser blandt læger hvor lægemiddelbehandlingen følger normal praksis), der er reguleret af direktiv 2001/83/EF om lægemidler til mennesker.

Godkendelsesprocedure og godkendelsesdossier (indgivelse, vurdering, beslutning; kapitel 2, 3, 14 og 15)

Med forslaget indføres en ny godkendelsesprocedure for kliniske forsøg. Som et generelt princip må et klinisk forsøg kun gennemføres, hvis forsøgspersonens rettigheder, sikkerhed og velfærd beskyttes, og hvis de data, der udvikles i forsøget, vurderes at blive pålidelige og robuste.

Ansøgninger om forsøg, der kun ønskes gennemført i ét medlemsland, skal indgives til en fælles EU-portal for kliniske forsøg. Vurderingen af ansøgningen skal som hidtil behandles af myndighederne i det land, hvor forsøget ønskes gennemført. Sagsbehandlingen af ansøgningen skal foregå via EU-portalen.

Et centralt element i de foreslåede regler er et samarbejde medlemslandene imellem om forsøg, der ønskes gennemført i to eller flere lande. For hver ansøgning skal udarbejdes en vurderingsrapport, der består af 2 dele. Del I, jf. artikel 6, omfatter lægemidlets egenskaber, behandlingsmæssige gevinst, risici og ulemper, og den udarbejdes af et land, der er udpeget som "rapporterende medlemsstat". Del II, jf. artikel 7, omfatter etiske aspekter og andre forhold af national eller lokal art, og den udarbejdes af hvert af de berørte lande. Vurderingen af etiske aspekter ved de enkelte forsøg skal kun ske individuelt i hver medlemsstat.

Det er tanken, at de to aspekter skal vurderes sideløbende - således at samarbejdet omkring ansøgningen løber i et spor, mens medlemsstaterne parallelt vurderer de forhold, der er af national art. Den enkelte medlemsstat skal koordinere vurderingen hos sine egne myndigheder - dvs. etiske komiteer og lægemiddelmyndigheder - og bidrage med en "single opinion". Herefter vurderes ansøgningen, undtagen de etiske forhold, i fællesskab af de berørte lande. Kommissionen og Det Europæiske Lægemiddelagentur skal kun yde teknisk bistand i forbindelse med den fælles vurdering.

Forslaget regulerer ikke hvilke organer, der skal behandle ansøgningerne i de enkelte medlemsstater. Hver enkelt medlemsstat kan selv fastsætte den organisatoriske opbygning og de interne kompetencer til brug for vurdering af godkendelser af kliniske forsøg. Internationale retningslinjer for assessorer forudsættes overholdt. Der stilles ikke krav om et eventuelt samarbejde mellem de etiske komitéer i EU.

En medlemsstat har i visse tilfælde mulighed for at erklære sig uenig i den rapporterende medlemsstats konklusioner "kvalificeret opt-out". Det kan bl.a. være, hvis medlemsstaten vurderer, at forsøget vil give forsøgspersonerne en ringere behandling end normal klinisk praksis i den stat, eller hvis forsøget vil indebære en overtrædelse af medlemsstatens lovgivning vedr. stamceller. Uenighed kan betyde, at forsøget ikke gennemføres i det pågældende land.

Den nye godkendelsesprocedure omfatter i øvrigt følgende hovedelementer:

- Et harmoniseret godkendelsesdossier, der delvist kodificerer de eksisterende retningslinjer fra Kommissionen.
- En "enkelt portal" for indgivelse af ansøgninger om gennemførelse af kliniske forsøg, der er forbundet med en EU-database. Denne database skal forvaltes af Kommissionen og skal være gratis for sponsorer. Det nærmere indhold af fællesportalen er ikke klarlagt i forslaget.
- En klar fremgangsmåde til udpegning af en "rapporterende medlemsstat".
- En fleksibel og hurtig vurderingsprocedure, der overvejende er underlagt medlemsstaternes kontrol. Alle medlemsstater, hvor sponsor agter at gennemføre det kliniske forsøg, er involveret i vurderingen.
- Differentierede krav ved forsøg med henholdsvis høj og lav risiko for forsøgspersonerne.
- Frister for de berørte medlemsstaters tilbagemelding til den rapporterende medlemsstat. Kortere frister ved forsøg med lav risiko.
- Klare frister for hvornår et manglende svar anses som "stiltiende godkendelse".
- Etablering af et nyt forum for koordinering og rådgivning til at behandle spørgsmål i forbindelse med godkendelsesproceduren. Dette forum ledes af Kommissionen, der også varetager formandskabet.
- En hurtig procedure for "udvidelse" af et klinisk forsøg til yderligere medlemsstater.
- Ændringer af godkendte forsøg skal kun forelægges til ny godkendelse, hvis ændringen har væsentlig betydning for forsøgspersonernes sikkerhed og rettigheder eller for validiteten af forsøgets resultater.

Beskyttelse af forsøgspersoner og informeret samtykke (kapitel 5)

I overensstemmelse med Den Europæiske Unions charter om grundlæggende rettigheder indeholder direktiv 2001/20/EF regler om beskyttelse af forsøgspersoner og om frit og informeret samtykke fra dem. Forordningsforslaget ændrer ikke ved substansen i disse regler.

Da det gældende direktiv imidlertid ikke tager højde for de særlige situationer, hvor det på grund af situationens hastende karakter ikke er muligt at indhente frit og informeret samtykke fra forsøgspersonen eller dennes juridiske repræsentant, er der i forslaget tilføjet særlige bestemmelser om kliniske forsøg i akutte situationer.

Disse regler, der svarer til eksisterende internationale retningslinjer, indebærer, at der på visse betingelser kan indhentes informeret samtykke og gives information om det kliniske forsøg *efter* forsøgets påbegyndelse. Dette kræver, at det ikke har været muligt at indhente informeret samtykke eller informere forsøgspersonen *inden* forsøget - på grund af situationens hastende karakter som følge af en pludselig livstruende sygdom eller anden pludselig alvorlig sygdom. Som andre betingelser foreslås, at der ikke har været en juridisk repræsentant til rådighed, at forsøgspersonen ikke tidligere har fremført indvendinger, som investigator er bekendt med, at forsøgene vedrører en sygdomstilstand, som gør det umuligt at indhente forudgående samtykke og give forudgående information, og at det kliniske forsøg medfører en minimal risiko og en minimal byrde for forsøgspersonen.

Personoplysninger om forsøgspersoner, der deltager i et klinisk forsøg, vil ikke indgå i EU-databasen for forsøg.

Sikkerhedsindberetning (kapitel 7)

I forordningsforslaget er de gældende regler om sikkerhedsindberetning i forsøgsperioden blevet forenklet og opdaterede på følgende felter:

- Investigator kan undlade at indberette hændelser til sponsor, hvis dette er fastsat i forsøgsprotokollen.
- Sponsor kan foretage direkte indberetning af formodede alvorlige uventede bivirkninger til den europæiske database Eudravigilance, der indgår i systemet for lægemiddelovervågning for

markedsførte lægemidler. Hvis sponsor ikke har ressourcer til at foretage denne indberetning, skal indberetning ske til den medlemsstat, hvor denne bivirkning indtraf.

- Sponsors årlige rapport om sikkerheden ved hvert forsøgslægemiddel kan indsendes elektronisk til Det Europæiske Lægemiddelagentur. For godkendte forsøgslægemidler, der anvendes til den godkendte indikation, udarbejdes ikke en årlig sikkerhedsrapport til agenturet, idet disse lægemidler omfattes af de almindelige regler for lægemiddelovervågning.

Det Europæiske Lægemiddelagentur skal fremsende de indberettede oplysninger til de berørte medlemsstater, herunder den årlige sikkerhedsrapport.

Nærmere krav til sikkerhedsindberetning i forsøgsperioden anføres i et bilag til forordningen med henblik på løbende opdatering ved delegerede retsakter.

Forsøgets gennemførelse (kapitel 8)

Bestemmelser om den faktiske gennemførelse af kliniske forsøg foreslås samlet i forordningsforslaget. I dag er der kun få bestemmelser om den faktiske gennemførelse af kliniske forsøg i direktiv 2001/20/EF. Reglerne står i stedet i Kommissionens direktiv 2005/28/EF om principper og detaljerede retningslinjer for god klinisk praksis i forbindelse med testpræparater til human brug og om krav i forbindelse med tilladelse til fremstilling eller import af sådanne præparater og supplerende i Kommissionens retningslinjer.

Forsøgslægemidler og hjælpelægemidler, fremstilling og mærkning (kapitel 9 og 10)

Bestemmelser om fremstilling, import og mærkning af forsøgslægemidler og hjælpelægemidler foreslås samlet i forordningsforslaget.

I dag står reglerne om fremstilling, import og mærkning af lægemidler til forsknings- og udviklingsforsøg i direktiv 2001/20/EF, i Kommissionens direktiv 2005/28/EF om principper og detaljerede retningslinjer for god klinisk praksis i forbindelse med testpræparater til human brug og om krav i forbindelse med tilladelse til fremstilling eller import af sådanne præparater og supplerende i Kommissionens retningslinjer.

Det gældende begreb "forsøgslægemiddel" videreføres i forslaget, men det fremgår tydeligere af de nye bestemmelser, at et forsøgslægemiddel både kan være et nyt produkt uden markedsføringstilladelse og et lægemiddel med markedsføringstilladelse efter direktiv 2001/83/EF om lægemidler til mennesker.

Desuden indeholder forslaget regler om fremstilling og mærkning af de såkaldte hjælpelægemidler. Det er lægemidler, som anvendes i forbindelse med et klinisk forsøg, men som ikke er forsøgslægemidlet. Disse hedder i dag "ikke-testpræparater".

Sponsorer, medsponsorering, EU-kontaktperson (kapitel 11)

Ethvert klinisk forsøg skal have en "sponsor", dvs. en fysisk eller juridisk person, der er ansvarlig for at igangsætte og lede det kliniske forsøg. Det er Kommissionens vurdering, at det er mest hensigtsmæssigt med én sponsor for hvert forsøg. Hermed kan man bedst sikre, at alle oplysninger om forsøget forelægges de myndigheder, der overvåger forsøget.

Forordningsforslaget indfører imidlertid et nyt begreb "medsponsorering" for at tage hensyn til den udvikling, at kliniske forsøg i stigende omfang igangsættes af løse netværk af videnskabsmænd eller videnskabelige institutioner i én eller flere medlemsstater. I nogle tilfælde har disse netværk af praktiske eller juridiske grunde svært ved at aftale, hvem der skal fungere som "fællessponsor", og forslaget giver derfor medsponsorerne mulighed for at dele ansvaret for det kliniske forsøg imellem sig. Selv om ansvaret deles, er alle medsponsorer dog stadig ansvarlige for at udpege én sponsor, som kan træffe

de foranstaltninger, som en medlemsstat kræver, og som kan give oplysninger om det kliniske forsøg i sin helhed.

Forpligtelserne for sponsor er de samme – uanset om sponsor er etableret i EU eller i et tredjeland. Hvis sponsor er etableret i et tredjeland, skal der udpeges en EU-kontaktperson, således at der kan sikres en effektiv overvågning af forsøget. Myndighedernes kommunikation med EU-kontaktpersonen anses som kommunikation med sponsor.

Skadeserstatning (kapitel 12)

Med direktiv 2001/20/EF blev indført krav om en obligatorisk forsikrings- eller erstatningsordning for skade, der påføres forsøgspersoner i kliniske lægemiddelforsøg. Det konkrete erstatningsansvar afhænger af national lovgivning.

Der er ikke dokumentation for, at antallet af skader eller de udbetalte skadesbeløb er steget siden direktivets ikrafttræden i maj 2004. Direktivets krav om erstatning for eventuelle skader har imidlertid medført en væsentlig forøgelse af omkostningerne til forsikringer. Dette har især været byrdefuldt for de ikke-kommercielle sponsorer.

I forordningsforslaget lægges derfor op til at indføre forskellige erstatningsmuligheder for forsøg med henholdsvis lav og høj risiko for forsøgspersonerne. Det er Kommissionens vurdering, at såkaldte kliniske lav-interventionsforsøg ikke i alle tilfælde vil indebære en yderligere risiko, eller kun en ubetydelig højere risiko, for forsøgspersonerne - sammenholdt med behandling i normal klinisk praksis. For interventionsforsøg med lav risiko finder Kommissionen på den baggrund, at det ikke er nødvendigt med en særlig skadeserstatningsordning, idet lægens eller institutionens forsikring eller produktansvar vil give tilstrækkelig dækning.

Ved forsøg hvor et klinisk forsøg udgør en yderligere risiko, stiller forslaget krav til sponsor om at sikre, at der ydes erstatning for skader, som påføres forsøgspersonerne. Skadeserstatningen ydes uafhængigt af sponsors og forsøgslederens finansielle kapacitet, idet medlemsstaterne forpligtes til at etablere en national erstatningsordning.

Det skal være gratis for sponsor at anvende den nationale erstatningsordning, når forsøget ikke gennemføres med henblik på at opnå markedsføringstilladelse til et lægemiddel. For andre kliniske forsøg kan der indføres et gebyr for anvendelse af ordningen, men således at gebyret fastsættes uden hensigt om fortjeneste.

Inspektioner (kapitel 13)

Forordningsforslagets regler om inspektioner af kliniske forsøg er overvejende baseret på de gældende bestemmelser i direktiv 2001/20/EF. Medlemsstaterne skal således fortsat udpege inspektører til at føre tilsyn med, at forordningen overholdes.

Som en ny tilsynsbestemmelse foreslås, at Det Europæiske Lægemiddelagentur koordinerer samarbejdet om inspektioner mellem medlemsstaterne og samarbejdet om inspektioner, som medlemsstaterne foretager i tredjelande. Som et andet nyt tiltag skal landene fremover via EU-portalens indsende inspektionsrapporter til EU-databasen for kliniske forsøg.

Endvidere får Kommissionen en ny beføjelse til at kontrollere, om medlemsstaterne fører korrekt tilsyn med forordningens overholdelse.

Nedsættelse af en koordinerende og rådgivende gruppe for kliniske forsøg (artikel 81)

Forordningsforslaget lægger op til, at der etableres en koordinerende og rådgivende gruppe for kliniske forsøg (Clinical Trials Coordination and Advisory Group – "CTAG"), der skal bestå af en repræsentant fra hver enkelt medlemsstat.

Det foreslås, at gruppen skal støtte udvekslingen af oplysninger mellem medlemsstaterne og Kommissionen om erfaringerne med gennemførelsen af forordningen. Desuden skal gruppen bistå Kommissionen i dennes arbejde med at støtte medlemsstaterne, herunder støtte til landenes samarbejde inden for godkendelsesprocedurerne.

Gruppen skal holde møde med regelmæssige mellemrum samt efter behov efter anmodning fra Kommissionen eller en medlemsstat. Kommissionen varetager formandskabet i gruppen og sekretariatsarbejdet.

Gebyrer (kapitel 16)

Forordningsforslaget berører ikke medlemsstaternes mulighed for at opkræve gebyr for de aktiviteter, der er beskrevet i forordningen.

Det foreslås dog, at gebyrer skal fastsættes på en gennemsigtig måde og på grundlag af princippet om omkostningsdækning. Desuden må medlemsstaterne ikke foretage gebyropkrævning i flere omgange hos forskellige organer i forbindelse med vurderinger foretaget under godkendelsesproceduren, herunder ved ændringer i løbet af godkendelsesproceduren.

Gennemførselsretsakter og delegerede retsakter (kapitel 17)

Efter forslaget tillægges Kommissionen blandt andet delegationsbeføjelser med henblik på ændring af bilag I om ansøgningsdossieret vedrørende den oprindelige ansøgning og med henblik på ændring af bilag II om ansøgningsdossier for væsentlige ændringer, således at disse tilpasses den tekniske udvikling, eller så der tages hensyn til den internationale reguleringsmæssige udvikling.

Kommissionen tillægges endvidere beføjelser til at vedtage delegerede retsakter for at ændre bilag III om sikkerhedsindberetninger med det formål; at sikre et højt niveau for forsøgspersoners beskyttelse, at forbedre oplysningerne om lægemidlers sikkerhed, at tilpasse tekniske krav til den tekniske udvikling, at fastlægge eller ændre detaljerede bestemmelser om samarbejdet om vurderingen af de oplysninger, der er indberettet i overensstemmelse med artikel 38 og 39, og for at tage hensyn til den internationale reguleringsmæssige udvikling på området for kliniske forsøg.

Herudover tillægges Kommissionen beføjelser til at vedtage delegerede retsakter for at specificere de detaljerede krav til god fremstillingspraksis med henblik på at sikre forsøgslægemidlers kvalitet under hensyntagen til forsøgspersonernes sikkerhed eller dataenes pålidelighed og robusthed, den tekniske udvikling og den internationale reguleringsmæssige udvikling.

Endeligt tillægges Kommissionen beføjelser til at vedtage delegerede retsakter for at ændre bilag IV om mærkning af forsøgslægemidler og hjælpelægemidler med henblik på at sikre forsøgspersonernes sikkerhed og pålideligheden og robustheden af data genereret i et klinisk forsøg eller for at tage hensyn til den tekniske udvikling.

4. Europa-Parlamentets udtalelser

Europa-Parlamentets Udvalg for Miljø, Folkesundhed og Fødevarerikkerhed (ENVI) har den 29. maj 2013 vedtaget sin rapport om Kommissionens forslag til forordning om kliniske forsøg med humanmedicinske lægemidler og om ophævelse af direktiv 2001/20/EF, KOM(2012) 369.

I rapporten fremlægger Europa-Parlamentet en række forslag til ændringer baseret på Kommissionens oprindelige forslag, hvoraf nedenstående centrale elementer kan fremhæves.

Godkendelsesprocedure og godkendelsesdossier

I forordningsforslaget lægges der op til, at der vælges en rapporterende medlemsstat, som har til opgave at koordinere godkendelsesprocedurerne mellem de berørte medlemslande i det pågældende kliniske forsøg. Det fremgår af forordningsforslaget, at den rapporterende medlemsstat vælges ved, at sponsor foreslår en af de berørte medlemsstater som rapporterende medlemsstat. Hvis den foreslåede rapporterende medlemsstat ikke ønsker at være rapporterende medlemsstat, skal den aftale med en anden medlemsstat, at denne er rapporterende medlemsstat. Hvis ingen medlemsstat ønsker at være rapporterende medlemsstat, skal den af sponsor foreslåede medlemsstat være den rapporterende medlemsstat. Europa-Parlamentet foreslår en model, hvor den rapporterende medlemsstat udpeges blandt de berørte medlemsstater i en procedure, der er baseret på objektive kriterier fastsat i forordningen.

I forhold til de foreslåede tidsfrister for vurderinger af ansøgninger om kliniske forsøg med lægemidler har Europa-Parlamentet overordnet lagt sig tæt op ad Kommissionens oprindelige forslag.

Ifm indgivelse af en ansøgning fremgår det i Kommissionens forslag, at den foreslåede rapporterende medlemsstat senest seks dage efter indgivelsen af ansøgningsdossieret skal underrette sponsor via EU-portalen, om den er rapporterende medlemsstat, eller om en anden berørt medlemsstat er rapporterende medlemsstat, om det kliniske forsøg er omfattet af forordningen, om ansøgningen i overensstemmelse med bilag I er fuldstændig, og om det kliniske forsøg er et klinisk lav-interventionsforsøg, såfremt det påstås af sponsor. Hvis den foreslåede rapporterende medlemsstat ikke har underrettet sponsor inden for fristen på seks dage, anses det kliniske forsøg efter forslaget for at falde ind under forordnings anvendelsesområde, ansøgningen anses for at være fuldstændig, det kliniske forsøg anses for at være et klinisk lav-interventionsforsøg, hvis det påstås af sponsor, og den foreslåede rapporterende medlemsstat skal være rapporterende medlemsstat. Europa-Parlamentet har hertil foreslået, at tidsfristen på seks dage forlænges til otte dage.

I det oprindelige forordningsforslag fremgår det endvidere, at den rapporterende medlemsstat udarbejder udkast til del I af vurderingsrapporten. Udkast til del I af vurderingsrapporten forelægges for sponsor og de berørte medlemsstater. Udkast til del I af forordningsforslaget skal forelægges for sponsor og de berørte medlemsstater senest 10 dage efter valideringsdatoen for kliniske lav-interventionsforsøg, senest 25 dage efter valideringsdatoen for andre kliniske forsøg end lav-interventionsforsøg og senest 30 dage efter valideringsdatoen for kliniske forsøg med et lægemiddel til avanceret terapi. Europa-Parlamentet foreslår, at tidsfristerne på 10 og 25 dage forlænges til henholdsvis 12 og 27 dage.

Hver berørt medlemsstat færdiggør sin vurdering af aspekter i del II af vurderingsrapporten senest 10 dage efter valideringsdatoen. Europa-Parlamentet har foreslået, at tidsfristen herfor forlænges til 12 dage.

I forordningsforslaget defineres lav-interventionsforsøg som kliniske forsøg, hvor der anvendes forsøgslægemidler, som er godkendte; hvor forsøgslægemidlerne anvendes i overensstemmelse med betingelserne i markedsføringstilladelsen, eller hvor forsøgslægemidlerne anvendes som standardbehandling i en af de berørte medlemsstater; eller hvor den yderligere diagnose- eller kontrolprocedure kun udgør en minimal ekstra risiko eller byrde for forsøgspersonernes sikkerhed sammenlignet med normal klinisk praksis i en berørt medlemsstat. Europa-Parlamentet foreslår, at begrebet lav-interventionsforsøg erstattes med begrebet lav-risikoforsøg. Europa-Parlamentets begrundelse for dette synes at være, at lav-interventionsforsøg må forventes at have en lille, midlertidig eller ingen indflydelse på forsøgspersonens helbred. Begrebet bør ifølge Europa-Parlamentet dermed relatere sig

til risikobyrden for den enkelte og ikke til hvilken type af intervention, der er tale om. Europa-Parlamentet støtter desuden Kommissionens forslag om, at det bør være muligt at anvende forsøgs-lægemidler i tilfælde, hvor disse anvendes som en standardbehandling i et af de berørte medlemslan-de.

I forordningsforslaget fremgår det, at sponsor skal indgive et ansøgningsdossier via EU-portalen for at opnå en godkendelse af et klinisk forsøg. Europa-Parlamentet har foreslået, at ansøgningsdossieret gøres offentligt tilgængeligt via EU-portalen, når del I af vurderingsrapporten er færdiggjort. Europa-Parlamentet har endvidere foreslået, at der i forordningsforslaget indsættes en betragtning med hen-visning til Det Europæiske Lægemiddelagenturs retningslinjer for adgang til dokumenter, der indsen-des til Det Europæiske Lægemiddelagentur ifm en ansøgning om markedsføringstilladelse. Europa-Parlamentet lægger op til, at Det Europæiske Lægemiddelagenturs regler for åbenhed også bør gæl-de for kliniske forsøg med lægemidler, som gennemføres med henblik på markedsføringstilladelse. Kliniske forsøgsrapporter bør dermed ikke anses som frotrolige, når lægemidlet har opnået markeds-føringstilladelse, eller når beslutningsprocessen for en ansøgning om markedsføringstilladelse er gen-nemført.

Det fremgår af forordningsforslaget, at sponsor senest et år efter det kliniske forsøgs afslutning skal indsende et resumé af det kliniske forsøgs resultater til EU-databasen. Europa-Parlamentet har i sin udtalelse om forordningsforslaget foreslået, at der samtidig hermed indsendes et resumé, som er præsenteret i et sprog, der er let forståeligt for lægfolk.

Beskyttelse af forsøgspersoner og informeret samtykke

Det fremgår af forordningsforslaget, at kliniske forsøg i akutte situationer kun må medføre en minimal risiko og en minimal byrde for forsøgspersonen. Europa-Parlamentet har stillet ændringsforslag om, at minimal risiko og minimal byrde erstattes med, at risikoen for deltagelse i kliniske forsøg i akutte situa-tioner skal være proportional med den underliggende livstruende sygdom, som patienten lider af, og at deltagelse i forsøget kun må medføre en byrde, der er proportional med forsøgspersonens tilstand. I tilfælde hvor der er en formodning om, at forskningen vil resultere i en klinisk relevant fordel for patien-ten, men hvor den direkte fordel for forsøgspersonen ikke kan sikres, skal forskningen have til formål at bidrage til en betydelig forbedring i den videnskabelige forståelse af individets tilstand, sygdom eller lidelse, til den endelige opnåelse af resultater, som kan være til fordel for forsøgspersonen eller andre personer, der er ramt af samme sygdom eller lidelse, eller som har samme tilstand.

Europa-Parlamentet har i sin rapport tilføjet, at kliniske forsøg på personer uden handleevne kun må gennemføres, såfremt de er nødvendige for at fremme sundheden for befolkningsgruppen, som forsø-get omhandler, og hvor forsøgspersoner med handleevne ikke kan erstatte forsøgspersoner uden handleevne.

Europa-Parlamentet har i sin rapport endvidere stillet forslag om, at der tilføjes en artikel om kliniske forsøg med deltagelse af gravide eller ammende kvinder. Forsøg med deltagelse af gravide forsøgs-personer må kun gennemføres, hvor forsøget har til formål at bidrage til den maksimale opnåelse af resultater til fordel for ammende kvinder eller andre kvinder i relation til reproduktion eller andres em-bryoer, fostre eller børn. Ligeledes tilføjer Europa-Parlamentet, at kliniske forsøg med deltagelse af gravide eller ammende kvinder ikke kan godkendes, såfremt forsøgene kan gennemføres med sam-menlignelige resultater på kvinder, der ikke er gravide eller ammende. Europa-Parlamentet har desu-den tilføjet en artikel om gennemførelse af kliniske forsøg på frihedsberøvede.

EU-portal og tilhørende database

I forordningsforslaget fremgår det, at Kommissionen opretter og vedligeholder en EU-portal og tilhø-rende database. Europa-Parlamentet foreslår, at Det Europæiske Lægemiddelagentur på Kommissio-nens vegne opretter og vedligeholder en portal på EU-plan som central portal for indsendelse af data

og oplysninger vedrørende kliniske forsøg i henhold til forordningen. Portalen skal være teknisk avanceret og brugervenlig, så unødigt arbejde undgås. Europa-Parlamentet foreslår endvidere, at Det Europæiske Lægemiddelagentur på Kommissionens vegne opretter og vedligeholder en database på EU-plan.

5. Nærhedsprincippet

Forordningsforslaget er ligesom direktiv 2001/20/EF baseret på artikel 114 og artikel 168, stk. 4, litra c i traktaten om Den Europæiske Unions funktionsmåde (TEUF). I direktiv 2001/20/EF - og med forordningsforslaget – fastlægges udtømmende regler for kliniske forsøg på EU-plan.

Kommissionen finder, at en harmoniseret regulering af kliniske forsøg er forenelig med nærhedsprincippet. Da næsten alle større kliniske forsøg i EU gennemføres i mere end én medlemsstat, er det vigtigt med fælles regler, som giver mulighed for at henvise til resultaterne af kliniske forsøg i ansøgninger om tilladelse til markedsføring af et lægemiddel i EU.

Ved udformning af forordningsforslaget er dog samtidig taget hensyn til begrænsningerne for harmonisering i de eksisterende traktater. Det gælder først og fremmest i forhold til de etiske og de erstatningsmæssige aspekter, herunder reglerne om informeret samtykke fra forsøgspersoner eller deres juridiske repræsentanter og om erstatningsansvaret for skader på forsøgspersoner. Disse forhold er i forslaget overladt til national kompetence.

Regeringen finder, at forordningsforslaget er i overensstemmelse med nærhedsprincippet. Regeringen kan generelt tilslutte sig behovet for en harmonisering af reglerne for tilladelse til og gennemførelse af kliniske forsøg, idet regeringen samtidig er enig i, at de etiske og erstatningsretlige forhold bedst reguleres på nationalt plan.

6. Gældende dansk ret

Den danske lovgivning er en gennemførelse af reglerne i direktiv 2001/20/EF.

De lægemiddelfaglige forhold er reguleret i lægemiddellovgivningen og de etiske forhold i lovgivningen om videnskabsetisk behandling af sundhedsvidenskabelige forskningsprojekter. Et klinisk forsøg med lægemidler må først iværksættes, når Sundhedsstyrelsen har givet tilladelse til det. Ved forsøg på mennesker skal der desuden foreligge tilladelse fra en videnskabsetisk komité.

Forsøgs- og hjælpelægemidler

Definitionen af et forsøgslægemiddel er følgende: "En lægemiddelform af et virksomt stof eller placebo, der afprøves eller anvendes som referencepræparat i et klinisk forsøg, herunder et præparat med en markedsføringstilladelse, når dets anvendelse eller formulering (udseende eller pakning) adskiller sig fra den godkendte form, eller når det anvendes til en ikke-godkendt indikation, eller for at opnå yderligere oplysninger om en godkendt anvendelse."

Andre lægemidler, der anvendes i forbindelse med et forsøg kaldes i dag "ikke-testpræparater", og i forordningsforslaget kaldes de "hjælpelægemidler".

I dag er kun forsøgslægemidler – og ikke hjælpelægemidler – omfattet af fællesskabsregulering.

Sponsor og investigator

Sponsor defineres som "den person, virksomhed eller institution, der påtager sig ansvaret for igangsætning, ledelse samt eventuelt finansiering af et klinisk forsøg".

Investigator defineres som den læge, tandlæge eller dyrlæge, der er ansvarlig for forsøgets praktiske gennemførelse.

Nye forsøg

Når Sundhedsstyrelsen har modtaget en behørigt udformet ansøgning om gennemførelse af et klinisk forsøg, træffer den afgørelse inden 60 kalenderdage. Fristen forlænges ved forsøg med lægemidler til visse behandlingsformer, fx genterapi.

Ændringer til godkendte forsøg

Sundhedsstyrelsen skal i visse tilfælde godkende ændringer i forsøgsprotokollen for et allerede tilladt klinisk forsøg, inden de må iværksættes. Det gælder bl.a., hvis ændringerne kan få indvirkning på forsøgspersonernes sikkerhed, på fortolkningen af den videnskabelige dokumentation, som afviklingen af forsøget bygger på og ændringerne må anses som væsentlige.

Beskyttelse af forsøgspersoner og informeret samtykke

Et klinisk forsøg må kun gennemføres, hvis forsøgspersonens rettigheder og sikkerhed beskyttes. Ved behandlingen af en ansøgning om et klinisk lægemiddelforsøg på mennesker afvejes risici og ulemper i forhold til gevinsten for den enkelte forsøgsperson og for andre nuværende og fremtidige patienter. Forsøget må kun påbegyndes, hvis det vurderes, at den forventede gevinst i terapeutisk henseende og for folkesundheden kan berettiggø risikoen. Forsøget må kun fortsættes, hvis det hele tiden kontrolleres, at dette krav er opfyldt.

Forsøgspersonen eller dennes stedfortræder skal give samtykke til deltagelse i forsøget, og et samtykke kan på ethvert tidspunkt kaldes tilbage. Inden der tages stilling til samtykke, skal forsøgspersonen informeres skriftligt og mundtligt om forsøgets indhold og dets forudsigelige risici og fordele. Informationen skal være tilpasset modtagerens individuelle forudsætninger med hensyn til alder, mundenhed, erfaring m.v.

Sikkerhedsindberetning og årlige sikkerhedsrapporter

I forsøgsperioden skal risici ved forsøget overvåges og indberettes.

Investigator skal indberette uventede hændelser til sponsor. Sponsor skal sikre, at alle oplysninger om uventede og alvorlige formodede bivirkninger, som er dødelige eller livstruende, registreres og indberettes til Sundhedsstyrelsen. Indberetningerne fra investigator og sponsor skal ske inden for bestemte tidsfrister, der afhænger af, hvor alvorlig hændelsen eller bivirkningen er.

I hele forsøgsperioden skal sponsor en gang årligt udarbejde en liste over alle alvorlige formodede bivirkninger, som er indtruffet i forsøgsperioden, og en rapport om forsøgspersonernes sikkerhed og indsende dem til Sundhedsstyrelsen.

Skadeserstatning

I dag har patienter – via Patientforsikringen - adgang til erstatning fra det offentlige for lægemiddel-skader i medfør af lov om klage- og erstatningsadgang inden for sundhedsvæsenet. Lægemiddelskade defineres som "fysisk skade som følge af egenskaber ved lægemidler, der er anvendt ved undersøgelse, behandling e.l."

Med patienter sidestilles personer, der deltager i kliniske forsøg, der ikke indgår som led i diagnostik eller behandling af personens sygdom.

Forsøget skal foregå indenfor Patientforsikringens dækningsområde. Forsøg udført af private firmaer eller lignende er kun omfattet af Patientforsikringens dækningsområde, hvis forsøget udføres under direkte ansvar af et sygehus, en statslig højere uddannelsesinstitution eller en privatpraktiserende autoriseret sundhedsperson. Udføres forsøget uden for Patientforsikringens dækningsområde, skal der tegnes en særskilt forsikring.

7. Konsekvenser

Lovgivningsmæssige konsekvenser

En vedtagelse af forslaget vil indebære, at alle de danske regler om kliniske forsøg, der er en gennemførelse af direktiv 2001/20/EF skal ophæves og erstattes af forordningsforslaget. Da der er tale om en forordning, skal regelsættes ikke juridisk set implementeres i dansk ret.

Som forordningsforslaget foreligger i dets nuværende form, er der krav om, at medlemsstaterne skal etablere en national erstatningsordning. En sådan ordning findes allerede i Danmark gennem Patientforsikringen.

Statsfinansielle konsekvenser

Det er ikke muligt på nuværende tidspunkt at komme med et skøn over de statsfinansielle konsekvenser ved forordningsforslaget. På en række centrale områder vil udgifterne afhænge af de kommende forhandlinger og den konkrete udformning af regelsættet.

Samlet må det forventes, at en gennemførelse af forslaget vil medføre visse merudgifter for staten: Dels til IT-løsninger, dels til administrative og videnskabelige ressourcer til vurdering og overvågning af forsøg. I den forbindelse kan bemærkes, at hvis antallet af kliniske forsøg øges – således som det er hensigten med forslaget – vil det kræve øgede ressourcer, men samtidig bidrage til nyudvikling af lægemidler og flere arbejdspladser.

For så vidt angår udgifterne til IT-løsninger, har Kommissionen oplyst, at etablering af den fælles EU-portal for data om kliniske forsøg vil blive finansieret via EU's eget budget inden for det såkaldte EU-handlingsprogram for sundhedsområdet. Desuden vil Kommissionen søge at etablere løsninger, hvor formaterne i EU-portalen kan håndteres i de nationale IT-systemer. Kommissionen har dog også oplyst, at der ikke vil blive stillet IT-support til rådighed i forbindelse med brugen af databasen. Samlet må det forventes, at der vil komme merudgifter for medlemsstaterne – af både administrativ og teknisk art - til den øgede elektroniske udveksling af forsøgsdata.

Behovet for øgede administrative og videnskabelige ressourcer i Danmark vil afhænge af omfanget af kliniske forsøg, der gennemføres herhjemme. Ressourcebehovet vil også afhænge af fordelingen mellem henholdsvis danske og multinationale forsøg. For så vidt angår de sidstnævnte, vil det også få betydning for udgiftsniveauet i hvilket omfang Danmark vælges som "rapporterende medlemsstat" med ansvaret for vurdering og koordination mellem de berørte lande. Den foreslåede forkortelse af sagsbehandlingstiderne vil i sig selv medføre et forøget ressourcetræk på myndighederne.

For mange medlemsstaterne, men ikke i Danmark, vil der også komme merudgifter som følge af det nye krav om indførelse af nationale forsikrings- eller erstatningsordninger. Det forventes, at vores eksisterende erstatningsordning med Patientforsikringen vil kunne videreføres inden for rammerne af forordningen.

Administrative og økonomiske konsekvenser for erhvervslivet

Forslaget ventes generelt at indebære administrative og økonomiske lettelser, især for de ikke-kommercielle forskere. Lettelser kan i særlig grad ventes ved gennemførelse af en centraliseret procedure for indsendelse af og vurdering af ansøgninger om forsøg, en forenkling af sikkerhedsindberetninger og ved indførelse af statslige erstatningsordninger.

8. Høring

Forslaget har i august 2012 været i høring hos Danmarks Apotekerforening, Danmarks Farmaceutiske Selskab, Dansk Selskab for Patientsikkerhed, Danske Regioner, Den nationale videnskabetiske komité (DNVK), Lægevidenskabelige Selskaber (LVS), GCP-enheden ved Københavns Universitetshospital, GCP-enheden ved Odense Universitetshospital, GCP-enheden ved Aarhus Universitetshospital, Lægeforeningen, Lægemeddelindustriforeningen, og Tandlægeforeningen.

Høringssvar er indsendt fra: Danmarks Apotekerforening, Danske Regioner, Den Nationale Videnskabsetiske Komité (DNVK), Det Frie Forskningsråd, GCP-enheden ved Odense Universitetshospital, GCP-enheden ved Århus Universitetshospital, Lægeforeningen, Lægemeddelindustriforeningen, Pharmadanmark, Region Hovedstaden, Region Sjælland, Region Nordjylland, Tandlægeforeningen.

Danmarks Apotekerforening og Tandlægeforeningen har meddelt, at de ikke har bemærkninger til høringen.

Resumé af de øvrige høringssvar:

Generelt til forslaget

Danske Regioner, Den Nationale Videnskabsetiske Komité (DNVK), Det Frie Forskningsråd, Lægeforeningen, Pharmadanmark og Region Sjælland kan tilslutte sig den foreslåede forenkling og effektivisering med ensartede procedurer for godkendelse af kliniske lægemiddelforsøg. De finder det positivt med intentionerne om at fjerne eksisterende forhindringer – for dermed at skabe bedre rammer for forskningen, som kan medvirke til at øge antallet af forsøg inden for EU.

Lægemeddelindustriforeningen (Lif) kan generelt støtte de foreslåede processer og tidsfrister. Foreningen fremhæver samtidig behovet for at nedsætte de administrative omkostninger til gennemførelse af forsøg.

Region Sjælland opfordrer til, at der tages hensyn til de forskerinitierede lægemiddelforsøg, der gennemføres på ikke-kommercielle vilkår. Forordningen må udformes således, at disse værdifulde forsøg ikke påføres større administrative byrder og omkostninger end i dag.

Danske Regioner, DNVK, Lægeforeningen, Region Nordjylland og Region Sjælland fremhæver, at den største bekymring ved forslaget er i forhold til konsekvenserne for den videnskabsetiske vurdering af kliniske forsøg i Danmark. Forslaget vil medføre behov for væsentlige ændringer i det nuværende danske komitéssystem. De opfordrer til, at der fortsat sker en selvstændig videnskabsetisk vurdering af forholdet mellem gevinst og risiko for forsøgspersonerne, og at deres sikkerhed, rettigheder og helbredstilstand prioriteres forud for videnskabelige og samfundsmæssige interesser.

Fælles procedurer for ansøgninger, vurdering og godkendelse

Det Frie Forskningsråd, Lif og Lægeforeningen kan tilslutte sig princippet om en enstrengt ansøgningsprocedure med indsendelse af ét enkelt ansøgningsdossier, der skal leve op til definerede og harmoniserede krav. En forenkling af de administrative procedurer vil lette administrationen for sponsor og investigator.

Valg af rapporterende medlemsstat

DNVK finder, at der bør sikres, at processen for udvælgelse af den rapporterende medlemsstat ikke på sigt giver mulighed for at "shoppe" mellem medlemsstater.

Ansøgningsdossier

Det Frie Forskningsråd, Lif og Lægeforeningen finder det positivt med en mere risikobaseret godkendelse af forsøg, herunder at dokumentationskravene bliver proportionale med forsøgets risici. Forskningsrådet henviser til et klassificeringssystem foreslået af OECD, der også vil kunne bruges i EU-sammenhæng.

GCP-enheden ved Aarhus Universitetshospital finder, at der i ansøgningen skal kunne henvises til forsøg udført i henhold til det gældende GCP-direktiv.

Lægemedfaglig og etisk vurdering

Lif støtter forslaget om, at der i hvert medlemsland træffes én samlet beslutning vedrørende godkendelse af ansøgninger om kliniske forsøg. Da forordningen ikke specifikt omtaler videnskabsetiske komitéer må det forventes, at mange medlemsstater vil tilpasse deres processer og lovgivning omkring den videnskabsetiske vurdering. Lif foreslår i den forbindelse, at der etableres et øget samarbejde mellem de videnskabsetiske komitéer, fx via en EU-finansieret platform for videnskabsetiske komitéer.

Lægeforeningen peger på, at kan være et problem, at den etiske vurdering af ansøgninger fortsat skal varetages nationalt. Foreningen foreslår, at der tilstræbes indført et fælles regelsæt og grundlag for det etiske komitearbejde, herunder for indhentelse af informeret samtykke fra forsøgspersonerne.

DNVK, Region Sjælland og Region Nordjylland finder generelt, at komitésystemet skal inddrages i den samlede godkendelsesprocedure. Komitésystemet bør deltage i processen med at afgive vurderingsrapport - både vedrørende rapportens del I og II – når Danmark er rapporterende medlemsstat eller en berørt medlemsstat.

Godkendelsesprocedure for en væsentlig ændring

GCP-enheden ved Aarhus Universitetshospital ønsker en klar definition på en "væsentlig ændring", som kræver ny godkendelse af et forsøg.

Stiltiende godkendelse

Region Sjælland, GCP-enheden ved Aarhus Universitetshospital og Den Videnskabsetiske Komité for Region Nordjylland finder det problematisk, såfremt en manglende tilbagemelding anses for en stiltiende bekræftelse. Bl.a. for akademiske sponsorer uden administrativ støtte, kan det være vanskeligt at overholde korte frister.

Personer, der vurderer ansøgningen

Lif kan tilslutte sig, at både lægmænd og patienter involveres i vurderingen af ansøgninger om kliniske forsøg.

DNVK, Danske Regioner, Region Hovedstaden, Region Sjælland og GCP-enheden ved Aarhus Universitetshospital foreslår, at procedurer for udpegning af lægmand overlades til national kompetence. Procedurer må sikre udpegning af personer med et bredt folkeligt mandat og uafhængighed af sponsor. Det foreslåede krav om at tage hensyn til mindst en patients holdning må præciseres nærmere. Bl.a. må afklares om denne patient skal tilhøre patientgruppen i forsøget, og om kravet også skal gælde, når forsøget alene omfatter raske forsøgspersoner.

For at sikre en regulær videnskabsetisk vurdering – og undgå en svækkelse af lægmandselementet - må der være krav til ansøger om, at denne sammen med ansøgningen indsender et protokolresumé på det relevante sprog i hvert af de lande, som forøget ønskes gennemført i.

Lif, DNVK, Region Hovedstaden og Region Sjælland Region finder det vigtigt, at processerne med identifikation, udpegning og involvering af patienter til denne opgave ikke kommer til forsinke sagsbehandlingen og vurderingen af ansøgninger om kliniske forsøg.

Tidsfrister

Lif kan tilslutte sig de foreslåede tidslinjer for myndighedernes vurdering af ansøgninger. Korte tidsfrister er afgørende for at fastholde EU's konkurrencedygtighed med hensyn til iværksættelse af kliniske forsøg.

DNVK, Danske Regioner, Region Hovedstaden, Region Sjælland og Den Videnskabsetiske Komité for Region Nordjylland finder, at tidsfristerne for den fælles beslutningsprocedure er meget korte. Da der kun skal afgives én beslutning pr. medlemsstat skal der være tid nok til koordinering internt i

hver stat - og medlemsstaterne imellem. Lægemiddelforsøg er ofte komplekse, og af hensyn til forsøgspersonernes sikkerhed er det vigtigt, at der er tilstrækkelig tid til en videnskabsetisk vurdering af forsøgene.

Såfremt de foreslåede stramme tidsfrister i den fælles beslutningsprocedure fastholdes, vil der herhjemme blive behov for at ændre organiseringen af den videnskabsetiske vurdering af kliniske lægemiddelforsøg. Der må formentlig indføres en centralisering af vurderingen, hvilket kan føre til forskellig praksis for den etiske vurdering af kliniske lægemiddelforsøg – i forhold til vurderingen af anden klinisk forskning.

Beskyttelse af forsøgspersoner og informeret samtykke

DNVK finder ikke, at forslagens bestemmelser om den information forsøgspersoner skal have forud for indhentelse af deres informerede samtykke til forsøget er tilstrækkelig detaljerede. DNVK foreslår, at forordningen eller dens bilag suppleres med uddybende krav til indholdet af den skriftlige og mundtlige information.

Akutte forsøg

DNVK og Lægeforeningen er tilfredse med, at der fremover kan gennemføres lægemiddelforsøg i akutte situationer uden forudgående samtykke fra forsøgspersonen.

Det foreslåede krav om at forsøgspersonen ikke tidligere skal have fremført indvendinger mod at deltage i et forsøg må præciseres.

Forum for koordinering og rådgivning

Lif opfordrer til, at den koordinerende og rådgivende gruppe for kliniske forsøg (CTAG) gives et klart mandat til at fremme en fælles beslutning, når der er forskellige holdninger til en ansøgning blandt de implicerede medlemsstater.

Afvisning af forsøg i Danmark og ankemulighed

Danske Regioner, DNVK, Region Hovedstaden og Den Videnskabsetiske Komité for Region Nordjylland finder, at det må afklares, hvilken betydning det har for beslutningsprocessen, når en enkelt medlemsstat kommer med en negativ vurdering af forholdene i vurderingsrapporten del II om de nationale, lokale og etiske forhold. Der skal være mulighed for, at man ved uenighed kan træde ud af processen, således at forsøget ikke gennemføres i Danmark.

DNVK foreslår i den forbindelse, at det overvejes at indføre en adgang i Danmark til at anke beslutninger truffet efter forordningen. Ved anke til en myndighed, der er uafhængig af den fælles europæiske godkendelsesproces, vil der være mulighed for konkret at tage stilling til forsøgets mulige gennemførelse her i landet.

Pharmadanmark fremhæver, at godkendelsesprocessen ikke må forsinkes på grund af uenighed landene imellem.

Sikkerhedsindberetninger

Lif kan tilslutte sig, at der indføres opdaterede krav til sikkerhedsindberetning og justeringer i forhold til den nye EU-logivning om overvågning. Lif fremhæver bl.a., at reglerne bør tage stilling til håndteringen af alle formodede bivirkninger, som observeres i forløbet af et klinisk studie. De mere detaljerede krav til format og tidsfrister for de enkelte sager og forskellige typer af forsøg kan udformes i guidelines.

En række forhold om sikkerhedsovervågningen af forsøg må præciseres nærmere. Det gælder bl.a. proces for medlemsstaternes samarbejde om vurdering af sikkerhedsinformation, herunder inddragelse af den rapporterende medlemsstat, og sikkerhedsrapporteringen til investigatorene og videnskabsetiske komitéer.

GCP-enheden ved Odense Universitetshospital finder, at definitionen af en hændelse bør ændres, så begrebet dækker en uønsket medicinsk hændelse fra forsøgspersonens indtræden i forsøget – og ikke først efter personens behandling med et lægemiddel. Hermed omfattes også uacceptable sikkerhedsrisici, der opstår før den første dosis af forsøgslægemidlet gives til forsøgspersonen, fx som følge af ophør med brug af tidligere medicin. Desuden bør definitionen omfatte unormale analyseresultater.

GCP-enheden ved Aarhus Universitetshospital finder det uklart, om det foreslåede krav til sponsor om årlig underretning til indehaveren af markedsføringstilladelsen om formodede alvorlige bivirkninger ved godkendte lægemidler, kun omfatter godkendte forsøgslægemidler, eller om det også omfatter hjælpelægemidler.

GCP-enheden ser gerne, at der overvejes indført en dispensationsmulighed for at fritage investigator for at registrere alle alvorlige hændelser – fx ved forsøg med meget syge patienter hvor visse alvorlige hændelser er forventelige.

EU-portal, database for kliniske forsøg og andre databaser

Lif m.fl. støtter forslaget om etablering af en elektronisk portal og en tilhørende database, der på EU-niveau vil være én indgang og arbejdsværktøj i forbindelse med indsendelse og behandling af data relateret til kliniske forsøg.

Lif finder, at det bør sikres, at den nye database for kliniske forsøg i Kommissionens regi ikke får opgaver, der også varetages i de eksisterende databaser for lægemiddelovervågning mv.: Det Europæiske Lægemiddelagenturs EudraVigilance database og EudraCT-database. Overlap med eksisterende databaser vil føre til ineffektivitet og unødvendige omkostninger for både virksomheder og myndigheder. Ligeledes bør dobbelte indberetninger til både EU-databasen og et WHO-akkrediteret primært forsøgsregister undgås.

Region Sjælland peger på muligheden for at etablere en global og offentlig database i samarbejde med WHO. Ved vurdering af data her vil man kunne undgå at iværksætte forsøg, der er gennemført i forvejen.

Skadeserstatning

Lif er af den opfattelse, at forslagens bestemmelser om erstatning til forsøgspersoner i vid udstrækning vil imødekomme de berørte aktørers ønsker til forbedring af de eksisterende regler. Som følge af uensartede erstatningsforhold i de enkelte medlemslande fremhæver Lif samtidig, at det vil være nødvendigt med en yderligere harmonisering af de proceduremæssige forhold for at de forsøgsansvarlige ikke skal få for store administrative byrder.

Offentlig indsigt

Lif kan støtte, at offentligheden i videst mulig udstrækning får indsigt i data med relation til kliniske forsøg. Foreningen gør dog opmærksom på, at offentliggørelse af forsøgsdata fra en lægemiddelvirksomhed vil kunne udnyttes af andre virksomheder til at opnå godkendelse af lægemidler i lande med svag databeskyttelse.

Lif finder derfor, at adgangen til EU's database om kliniske forsøg bør reguleres, så der sker en balancering af på den ene side berettigede behov hos eksterne interessenter og på den anden side en nødvendig hensyntagen til forsøgspersoner og virksomheder.

For at sikre virksomhedernes innovative potentiale i EU må det præciseres i forordningen, hvad der udgør 'kommercielt fortrolige oplysninger' og 'personoplysninger som skal behandles fortroligt'. Samtidig må det overvejes at indføre særlige krav til offentlighedens adgang til data; det kan fx være krav til videnskabelighed, kvalitet og transparens i omgangen med de offentliggjorte data.

Revision

LIF foreslår, at forordningen underkastes en regelmæssig revision, fx hvert 5. år.

Ved en regelmæssig revurdering kan sikres, at reglerne om kliniske forsøg til stadighed er relevante og fyldestgørende i forhold til den videnskabelige og teknologiske udvikling.

9. Generelle forventninger til andre landes holdninger

Der tegner sig en række kompromisforslag på arbejdsgruppeniveau om centrale elementer i forordningsforslaget, og det vurderes, at forhandlingerne bevæger sig ind i en afgørende fase. Formandskabet prioriterer sagen højt og har den 6. november 2013 indledt trilogdrøftelser med Europa-Parlamentet med henblik på en mulig førstelæsningsaftale.

Medlemslandene er overordnet positivt indstillet til en revision af de gældende regler for kliniske lægemiddelforsøg.

Under drøftelserne i arbejdsgruppen har der dog også været udtrykt skepsis til væsentlige elementer i forslaget. Flere lande har bl.a. fremhævet behovet for ændringer i de foreslåede tidsfrister, ligesom der stadig er usikkerhed om, hvorledes den meget centrale EU-portal skal finansieres og hvorledes den skal opbygges, for at den kan fungere i praksis.

Tidsfrister

Flere lande har stillet sig skeptiske over for den foreslåede stramning af tidsfristerne for godkendelsesproceduren for kliniske forsøg med henvisning til, at tidsfristerne bør tage højde for, at godkendelsesproceduren i den nye forordning ikke kun finder anvendelse ved ansøgninger om kliniske forsøg i ét land – men at den nu også anvendes ved forsøg, som ønskes gennemført i flere medlemslande. Endvidere har landene lagt vægt på at sikre, at myndighederne og de nationale etiske komitéer har mulighed for at vurdere kvaliteten af forsøget og forsøgspersonens sikkerhed inden for tidsfristerne i forordningen. Ifm vurdering af multicenterforsøg stilles der store krav til koordineringen af vurderinger fra lægemiddelmyndighederne i de berørte lande, ligesom de etiske komitéer i de berørte medlemslande også skal inddrages parallelt. Også i tilfælde hvor sponsor ønsker at gennemføre væsentlige ændringer af det kliniske forsøg, bør der være tidsfrister, som sikrer myndighedernes og de etiske komiteers mulighed for at vurdere de foreslåede ændringer. Endeligt må det forventes at føre til øgede administrative omkostninger for myndighederne i landene, såfremt tidsfristerne forkortes i overensstemmelse med forordningsforslaget.

Landene foreslået, at der gælder den samme godkendelsesprocedure for lavinterventionsforsøg, multicenterforsøg og nationale forsøg. Flere af landene stiller sig endvidere skeptiske over for anvendelse af stiltiende accept i forbindelse med tidsfrister for godkendelse af kliniske forsøg.

EU-portal og database

Opbygningen, finansieringen og forvaltningen af EU-portalen og den tilhørende database har været et centralt emne i drøftelserne. Af forordningen fremgår det, at Kommissionen opretter og vedligeholder en EU-portal og dertilhørende EU-database. Det er på arbejdsgruppeniveau blevet drøftet, hvorvidt Det Europæiske Lægemiddelagentur i stedet burde forvalte EU-portalen og den dertilhørende database. Samtidig har der været et bredt ønske blandt medlemslandene om at få det præciseret, at forordningen først bør finde anvendelse, når portalen og databasen er funktionsdygtige.

Definition af lavinterventionsforsøg

Det fremgår af forordningsforslaget, at lavinterventionsforsøg er forsøg, hvor der anvendes godkendte lægemidler. Lægemidlerne skal anvendes i overensstemmelse med markedsføringstilladelsen eller skal være en standardbehandling i et af de berørte medlemslande, som deltager i det kliniske forsøg. Et flertal af landene har været imod, at lægemidler skal kunne anvendes ifm lavinterventionsforsøg, såfremt lægemidlet anvendes som en standardbehandling i et af de berørte medlemslande.

10. Regeringens generelle holdning

Regeringen stiller sig overordnet positivt til Kommissionens forslag, idet man fra regeringens side kan støtte, at der med en forordning etableres ensartede rammer for gennemførelse af kliniske lægemiddelforsøg i EU. Fra regeringens side anses det for vigtigt, at reglerne for forsøg beskytter forsøgspersonernes sikkerhed og rettigheder bedst muligt. Samtidig skal reglerne sikre gode rammer for den europæiske lægemiddelforskning – til gavn for den fremtidige udvikling og forbedring af lægemidler – og dermed patientbehandlingen. Under forhandlingerne arbejder man derfor generelt for en udformning af regelsættet, der kan minimere de oplevede byrder ved gennemførelse af forsøg.

Anvendelsesområde

Regeringen kan støtte forslaget brede anvendelsesområde. Krav om god klinisk praksis i forbindelse med lægemiddelforsøg omfatter hermed alle kliniske lægemiddelforsøg, hvor et lægemiddel anvendes uden for normal klinisk praksis. Det vil sige også akademisk forskning, der gennemføres af ikke-kommercielle sponsorer eller videnskabelige institutioner.

Ansøgning og godkendelsesprocedure

Regeringen stiller sig overordnet positivt til, at krav til ansøgningsmateriale om forsøg og procedurer for vurderingen af ansøgninger justeres – samt at kravene til forsøg generelt differentieres i forhold til risikoen ved de enkelte forsøg. Regeringen kan også støtte en stramning af tidsfristerne for vurderingen af forsøg med det forbehold, at sagsbehandlingen fortsat skal være tilstrækkelig til at tilgodese forsøgspersonens sikkerhed.

Desuden støttes som udgangspunkt etableringen af en "EU-portal" for indgivelse af ansøgninger om kliniske forsøg i mere end én medlemsstat, idet de eksisterende procedurer kan være byrdefulde for iværksættere af forsøg. Et centralt element forhandlingerne om forslaget har været EU-portalens opbygning og finansiering. Et udbygget og velfungerende IT-system er afgørende for samarbejdet landene imellem og for den samlede proces for godkendelsen af de enkelte forsøg. Det har på arbejdsgruppeniveau været drøftelser af, hvorvidt Kommissionen eller Det Europæiske Lægemiddelagentur bør varetage oprettelsen og vedligeholdelsen af EU-portalens og databasen. Regeringen kan støtte det foreliggende kompromisforslag, hvor det fastholdes, at Kommissionen varetager oprettelsen og vedligeholdelsen af EU-portalens og den dertilhørende database. Derudover er det blevet tilføjet i kompromisforslaget, at Kommissionen skal inddrage medlemslandene i oprettelsen og vedligeholdelsen af databasen, hvilket kan støttes fra regeringens side.

Det har fra regeringens side været et centralt synspunkt i forhandlingerne, at forordningen først bør træde i kraft, når EU-portalens med tilhørende database fungerer i praksis. Dette synspunkt er imødekommet i det foreliggende kompromisforslag, hvor der er indsat en artikel som præciserer, at Kommissionen i samarbejde med landene skal opstille specifikationerne for EU-portalens og databasen, ligesom Kommissionen i samarbejde med landene skal udarbejde en tidsramme for implementeringen af databasen. Kommissionen skal herefter på baggrund af en uafhængig vurdering og efter at have konsulteret Lægemiddelkomitéen bekræfte, at EU-portalens og databasen har opnået fuld funktionalitet og at systemerne opfylder de funktionelle specifikationer som medlemslandene og Kommissionen har opstillet. Det offentliggøres i Den Europæiske Unions Tidende, når portalens og databasen har opnået fuld funktionalitet og lever op til specifikationerne. Det er endvidere blevet tilføjet i kompromisforslaget, at forordningen skal træde i kraft seks måneder efter offentliggørelsen i Den Europæiske Unions Tidende om funktionaliteten af EU-databasen og portalens. Regeringen kan på den baggrund tilslutte sig kompromisforslaget.

Regeringen stiller sig som udgangspunkt positivt til den foreslåede fremgangsmåde med henholdsvis fælles vurdering af lægemiddelaspekterne og national vurdering af de etiske aspekter ved forsøg. Det vil være vanskeligt at nå til enighed om fælles regler for den videnskabsetiske vurdering, da organisationen heraf varierer landene imellem.

Flere medlemslande har stillet sig skeptiske over for den forslåede stramning af tidsfristerne for godkendelsesproceduren for kliniske forsøg, da der kan være en bekymring for, at myndighederne og etiske komitéer ikke får den nødvendige tid til at sikre kvaliteten af forsøget og forsøgspersonens sikkerhed. Set fra regeringens synspunkt er det vigtigt, at der findes en balance mellem følgende to hensyn:

- *På den ene side* at der skal være rimelige tidsfrister i sagsbehandlingen - for at virksomheder eller andre ansøgere hurtigt kan få svar på deres ansøgning og komme i gang med forsøget
- *På den anden side* at ansøgningerne skal behandles grundigt - så der ikke gives tilladelse til forsøg, som kan medføre unødigt skade på forsøgspersonerne.

Regeringen kan derfor støtte det foreliggende kompromisforslag om at forlænge tidsfristen for godkendelse af kliniske forsøg til 64 dage og 53 dage for væsentlige ændringer af kliniske forsøg. Det er vigtigt, at fristerne for godkendelsen af kliniske forsøg bidrager til at sikre, at den høje kvalitet og patientsikkerhed ved gennemførelse kliniske forsøg af i EU opretholdes. Hertil kan tilføjes, at væsentlig kortere tidsfrister for vurderinger af ansøgninger om kliniske forsøg formentlig vil føre til øget ressourceanvendelse hos myndighederne i landene.

Regeringen mener endvidere ikke, at stiltiende accept bør anvendes i forbindelse med tidsfrister for godkendelse af kliniske forsøg. Regeringen kan derfor støtte det foreliggende kompromisforslag om at slette stiltiende accept i kapitel II (Godkendelsesprocedure for et klinisk forsøg) og kapitel III (godkendelsesprocedure for en væsentlig ændring af et klinisk forsøg).

Endelig kan regeringen acceptere, at den samme godkendelsesprocedure gælder for alle typer af forsøg, som foreslået i kompromisforslaget.

Adgang til data

Det fremgår af forordningsforslaget, at EU-databasen bør indeholde alle relevante oplysninger, der ligger til grund for en godkendelse af en ansøgning om et klinisk forsøg. Det fremgår endvidere, at sponsor senest et år efter det kliniske forsøgs afslutning skal indsende et resumé af det kliniske forsøgs resultater til EU-databasen.

Regeringen finder det er vigtigt, at der af hensyn til patienterne sikres størst mulig åbenhed om resultaterne fra kliniske forsøg under afvejet hensyn til fortrolige oplysninger samt beskyttelse af personoplysninger.

Beskyttelse af forsøgspersoner og informeret samtykke

Regeringen kan tilslutte sig de forbedrede muligheder for at foretage kliniske forsøg i akutte situationer.

Regeringen finder, at akutforsøg bør kunne gennemføres med både børn og voksne som forsøgspersoner uden betingelse om, at forskningsprojektet skal komme den enkelte forsøgsperson til gavn - når forskningsprojektet til gengæld kommer den patientgruppe til gavn, som forsøgspersonen tilhører (såkaldt "gruppefordel"). Det har imidlertid ikke været muligt at få opbakning til regeringens synspunkt om gruppefordel i artikel 32 om kliniske forsøg i akutte situationer.

Regeringen kan støtte det foreliggende kompromisforslag, hvor princippet om gruppefordel indgår i artikel 30 om kliniske forsøg på forsøgspersoner uden handleevne og artikel 31 om kliniske forsøg på mindreårige, dvs. at forsøget kan gennemføres i tilfælde, hvor forsøget ikke kommer den enkelte forsøgsperson til gavn, men hvor det til gengæld kommer den patientgruppe til gavn, som forsøgspersonen tilhører.

Begrebet "clinically relevant benefit" (CRB) er blevet tilføjet i artikel 30 (forsøgspersoner uden handleevne), 31 (mindreårige) og 32 (akutte situationer) på foranledning af en række lande. Med begrebet tilføjes det, at der skal være en klinisk relevant fordel for forsøgspersonen ved at deltage i kliniske forsøg, som gennemføres på mindreårige, personer uden handleevne eller i akutte situationer. Regeringen finder overordnet, at begrebet helt bør udgå, da der ikke altid er klinisk relevante fordele for forsøgspersonen i de tidligere faser af kliniske forsøg (selvom der måske vil være klinisk relevante fordele på lang sigt). På den baggrund kan der med tilføjsen af begrebet blive skabt usikkerhed om muligheden for fortsat at kunne gennemføre visse typer af forsøg. Der arbejdes fra regeringens side særligt for, at begrebet udgår fra artikel 31 om kliniske forsøg med mindreårige.

Sikkerhedsindberetning

Regeringen kan støtte de foreslåede ændringer og forenklinger af sikkerhedsindberetningerne under gennemførelsen af kliniske lægemiddelforsøg. Man finder det positivt, at indberetning af hændelser og formodede bivirkninger skal ske direkte til den europæiske database for lægemiddelovervågning, og at de berørte medlemsstater får besked om indberetningerne fra Det Europæiske Lægemiddelagentur. Regeringen ser gerne, at medlemsstaterne også får mulighed for at få sponsors årlige sikkerhedsrapport for henholdsvis godkendte og ikke-godkendte forsøgslægemidler.

Skadeserstatning

Med hensyn til forslaget om skadeserstatning kan regeringen tilslutte sig, at der indføres krav om nationale erstatningsordninger til compensation for skader, som personer påføres ved deltagelse i kliniske lægemiddelforsøg. Det er dog regeringens holdning, at erstatningsordninger skal omfatte alle kliniske forsøg, idet en forsøgsperson bør kunne opnå erstatning for en forvoldt skade - uanset om risikoen ved deltagelse i forsøget vurderes at være høj eller lav. Dette svarer til de gældende danske regler for erstatning for lægemiddelskader.

Gennemførselsretsakter og delegerede retsakter

Regeringen kan som udgangspunkt støtte de foreslåede delegationsbeføjelser til Kommissionen, som vedrører ikke-væsentlige elementer i forordningen, og hvor der vurderes at være behov for løbende justeringer af tekniske aspekter i forordningen.

11. Tidligere forelæggelser for Folketingets Europaudvalg

Grund- og nærhedsnotat om forslaget er sendt til Folketingets Europaudvalg den 25. oktober 2012. Der henvises også til samlenotat oversendt til Folketingets Europaudvalg og Sundhedsudvalget i forbindelse med forelæggelsen i Folketingets Europaudvalg den 7. juni 2013 af dagsordenen for rådsmødet (beskæftigelse, socialpolitik, sundhed og forbrugerbeskyttelse) den 21. juni 2013.