



Ny EU-förordning om kliniska prövningar

Socialdepartementet

2012-09-07

Dokumentbeteckning

KOM(2012) 369 slutlig

Förslag till Europaparlamentets och rådets förordning om kliniska prövningar av humanläkemedel och om upphävande av direktiv 2001/20/EG

Sammanfattning

Kommissionen föreslår en ny förordning om kliniska prövningar av humanläkemedel. Förordningen ska även upphäva direktivet om god klinisk sed vid kliniska prövningar av humanläkemedel.

Regeringen ställer sig preliminärt i huvudsak positiv till utkastet till förordning.

1 Förslaget

1.1 Ärendets bakgrund

Kliniska prövningar är läkemedelsundersökningar som utförs på människor enligt ett forskningsprotokoll och där läkemedlen används utanför normal klinisk praxis.

Kliniska prövningar utförs i många olika sammanhang. Såväl ansökningar om godkännande för försäljning av läkemedel som publikationer i medicinska tidskrifter baseras på data som genererats vid kliniska prövningar. Kliniska prövningar är därför en oumbärlig del av den kliniska forskningen, som i sin tur är nödvändig för att man ska kunna utveckla läkemedel och förbättra vården. Utan kliniska prövningar skulle det inte

finnas några nya läkemedel, någon vidareutveckling av befintliga läkemedel och ingen evidensbaserad förbättring av behandling med läkemedel.

Patienter, hälso- och sjukvården, forskare, läkemedelsindustri, inklusive små- och medelstora biotechföretag, och medlemsstaterna drar fördel av ett klart och tydligt regelverk kring kliniska prövningar.

I EU- och EES-länderna lämnas cirka 4 400 ansökningar om tillstånd för kliniska prövningar in varje år. Ungefär 60 procent av de kliniska prövningarna sponsras av läkemedelsindustrin och 40 procent av andra intressegrupper, till exempel forskare. Cirka 24 procent av alla kliniska prövningar för vilka tillstånd söks i EU är multinationella, dvs. avsedda att utföras i minst två medlemsstater. Av dessa omfattar 24 procent ungefär 67 procent av alla försökspersoner som deltar i kliniska försök. Det betyder att i genomsnitt en klinisk prövning med fler än 40 försökspersoner utförs i fler än en medlemsstat. De kliniska prövningar som bara utförs i en medlemsstat är vanligen småskaliga med låga rekryteringsmål.

Kliniska prövningar definieras i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/20/EG om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar rörande tillämpning av god klinisk sed vid kliniska prövningar av humanläkemedel.

Nuvarande direktiv om kliniska prövningar (direktiv 2001/20/EG) har lett till att säkerheten och de etiska aspekterna vid kliniska prövningar förbättrats avsevärt inom EU och de data som genereras har blivit tillförlitligare. Direktivet har emellertid även kritiserats eftersom det anses hämma antalet kliniska prövningar som utförs inom den europeiska unionen. Antalet ansökningar om kliniska prövningar minskade med 25 procent från år 2007 till år 2011. Dessutom har kostnaderna för kliniska prövningar ökat. Jämfört med den situation som rådde innan direktiv 2001/20/EG började gälla har antalet anställda som sponsorerna inom industrin behöver för att handlägga tillståndsförfarandet för kliniska prövningar fördubblats. I små företag har ökningen varit ännu större. För icke-kommersiella sponsorer har enligt kommissionen de ökade administrativa kraven på grund av direktivet lett till att de administrativa kostnaderna har ökat med 98 procent. Under samma tid har dessutom försäkringspremierna stigit med 800 procent för sponsorerna inom industrin. Den genomsnittliga fristen för att inleda en klinisk prövning har ökat med 90 procent till 152 dagar.

Direktivet har således haft många direkta konsekvenser för kostnaderna och genomförbarheten för kliniska prövningar, vilket i sin tur har enligt kommissionen lett till att verksamheten på detta område avtagit i EU. Andra orsaker, inklusive lönekostnader och behovet av multinationella studier för att nå rekryteringsmålen, har dessutom förvärrats på grund av de rättsliga kraven i direktivet om kliniska prövningar.

Sammantaget finner kommissionen att de befintliga bestämmelserna om kliniska prövningar verkar ha missgynnat kliniska prövningar i Europa. Kommissionen har därför valt att agera genom att föreslå ett förändrat regelverk. Förslaget presenterades den 17 juli 2012.

2011/12:FPM182

1.2 Förslagets innehåll

Godkännande av en klinisk prövning (kapitel 2, 3, 4, 14 och 15 i förslaget)

I förslaget till förordning införs ett nytt tillståndsförfarande för kliniska prövningar baserat på ett antal principer. En klinisk prövning ska föregås av en enhetlig ansökan som lämnas in genom en webbportal som skapas. Portalen ska vara knuten till en databas som administreras av kommissionen. Användandet av portalen ska vara gratis för sponsorerna. När ansökan är inlämnad är det däremot medlemsstaterna som (i huvudsak?) ska stå för bedömningen av ansökan. Alla medlemsstater där sponsorn önskar genomföra den kliniska prövningen deltar i bedömningen med en medlemsstat som påtar sig rollen som rapporterande medlemsstat. Under tillståndsförfarandet för ansökan kan en samordnande och rådgivande grupp behandla frågor som uppstår. Alla ansökningar om kliniska prövningar måste bedömas gemensamt av ett rimligt antal personer som är oberoende och som tillsammans har nödvändig kompetens och erfarenhet på de relevanta områdena. Även lekmäns synpunkter ska beaktas.

En viktig princip i bestämmelserna om tillstånd för kliniska prövningar är att det görs tydlig åtskillnad mellan frågor kring vilka medlemsstaterna ska samarbeta vid bedömningen av ansökan om tillstånd för klinisk prövning och frågor i vilka medlemsstaterna gör sin egen bedömning. Till de senare hör frågor som är nationella (t ex ansvar), etiska (t ex informerat samtycke) eller lokala (t ex prövningsställets lämplighet) till sin natur.

Att man skiljer på dessa olika frågor påverkar inte vilket organ i en medlemsstat som gör bedömningen. Förordningen innehåller inga bestämmelser av betydelse för medlemsstaternas interna beslut om vilka organ som ska delta i beviljandet av tillstånd för kliniska prövningar och vilka som inte ska det. Medlemsstaterna får själva besluta om organisationen så länge tillståndsförfarandet i förordningen följs. I motsats till direktiv 2001/20/EG fastställer förordningen inte vilket eller vilka organ inom en medlemsstat som ska ge tillstånd eller inte till en klinisk prövning. Etikkommittéers arbetssätt regleras eller harmoniseras inte och det föreskrivs inte heller att etikkommittéerna i EU ska systematiskt samarbeta på praktisk nivå.

Skydd för försökspersoner och informerat samtycke (kapitel 5 i förslaget)

I enlighet med EU:s stadga om de grundläggande rättigheterna måste den berörda personen ge sitt fria och informerade samtycke till alla interventioner inom biologi och medicin. EU-lagstiftningen måste vara förenlig med denna

princip. Bestämmelserna om skydd av försökspersoner och om fritt och informerat samtycke diskuterades utförligt när direktiv 2001/20/EG togs fram. Dessa bestämmelser har till stor del flyttats över till förordningen om än med vissa redaktionella ändringar. En nyhet är dock att förordningen ska reglera bestämmelser om kliniska provningar i nödsituationer. De bestämmelser om dessa situationer som föreslagits ska enligt kommissionen ligga i linje med befintlig internationell vägledning.

Säkerhetsrapportering (kapitel 7 i förslaget)

Säkerhetsrapporteringen utgör ett viktigt inslag i provningen. Enligt kommissionen rationaliseras, förenklas och uppdateras reglerna kring rapportering i förslaget till förordning. Bland annat får provaren låta bli att rapportera incidenter till sponsorn, om rapportering inte krävs enligt provningsprotokollet. Misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar ska rapporteras direkt av sponsorn till den europeiska databasen EudraVigilance. Databasen är redan i bruk och administreras av den europeiska läkemedelsmyndigheten, EMA. Inlämnandet av sponsorns årliga säkerhetsrapport har förenklats. Säkerhetsrapporter behöver dessutom inte lämnas in för provningsläkemedel som har godkänts för försäljning och som används för den godkända indikationen. För dessa gäller regler om säkerhetsövervakning för redan godkända läkemedel.

Den kliniska provningen (kapitel 8 i förslaget)

Nuvarande direktiv om kliniska provningar innehåller få bestämmelser om själva genomförandet av provningarna. Bestämmelser om dessa finns idag dels i kommissionens direktiv 2005/28/EG av den 8 april 2005 om fastställande av principer och detaljerade riktlinjer för god klinisk sed i fråga om provningsläkemedel för humant bruk samt av krav för att få tillstånd till tillverkning eller import av sådana produkter, dels i de riktlinjer som kommissionen utfärdat. I förslaget till förordning samlas alla dessa bestämmelser på ett och samma ställe.

Prövningsläkemedel och tilläggs läkemedel (kapitel 9 och 10 i förslaget till förordning)

Läkemedel avsedda för provning i anslutning till forskning och utveckling omfattas inte av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel (läkemedelsdirektivet) utan av direktiv 2001/20/EG, direktiv 2005/28/EG och i kommissionens riktlinjer. I förslaget till förordning samlas samtliga bestämmelser på ett och samma ställe. I de nya bestämmelserna utgår man från begreppet ”prövningsläkemedel”. Det framgår tydligare av de nya

bestämmelserna att prövningsläkemedel redan kan ha godkänts för försäljning och släppts ut på marknaden i enlighet med läkemedelsdirektivet.

Vid tillämpningen av dagens regler har det visat sig behövas tydligare bestämmelser om läkemedel som används i samband med en klinisk prövning men som inte är prövningsläkemedel. I förslaget till förordning föreslås att lämpliga tillverknings- och märkningsbestämmelser ska tillämpas på dessa tilläggsläkemedel (tidigare kallade icke-prövningsläkemedel). .

Sponsorer, medsponsorer, kontaktperson i EU (kapitel 11 i förslaget till förordning)

Varje kliniskt försök måste ha en sponsor, dvs. en fysisk eller juridisk person som tar initiativet till prövningen och ansvarar för dess genomförande. Skyldigheten ska inte förväxlas med frågan om ansvar för skador som patienten lidit. Ansvar för skador som patienten lidit regleras i tillämplig nationell lagstiftning om ansvar och är oberoende av sponsors skyldigheter.

När det gäller skyldigheter är det att föredra att varje klinisk prövning har en sponsor. Det är det bästa sättet att säkerställa att all information om hela den kliniska prövningen lämnas till de organ som övervakar prövningen och att alla nödvändiga åtgärder vidtas. I allt flera fall är det dock informella nätverk av forskare eller forskningsinstitutioner inom en medlemsstat eller i flera medlemsstater som tar initiativet till en klinisk prövning. Det är av praktiska eller juridiska skäl i vissa fall svårt för dessa nätverk att fastställa vem som ska fungera som "enda sponsor". Det kan också finnas praktiska eller juridiska skäl som gör att nätverken har svårt att tillsammans bilda en juridisk enhet som fungerar som "enda sponsor". För att lösa dessa problem föreslås i förslaget att begreppet "medsponsor" införs. Utgångspunkten är att alla medsponsorer är ansvariga för hela den kliniska prövningen. I förslaget till förordning ges emellertid medsponsorena möjlighet att fördela skyldigheterna i den kliniska prövningen mellan sig. Även om medsponsorena delar upp skyldigheterna är de alla skyldiga att utse en sponsor som kan vidta eventuella åtgärder som en medlemsstat begär och som kan lämna information om hela den kliniska prövningen.

Sponsors skyldigheter är oberoende av var denne är etablerad, vare sig det är inom EU eller i ett tredje land. Om sponsorn är etablerad i ett tredjeland, måste en kontaktperson inom EU utses så att den kliniska prövningen kan övervakas effektivt. Alla meddelanden till kontaktpersonen ska anses som meddelanden till sponsorn.

Skadestånd (kapitel 12 i förslaget)

I nuvarande direktiv om kliniska prövningar återfinns bestämmelser om krav på försäkring/skadestånd. Kravet har lett till att kostnaderna och den administrativa bördan för kliniska prövningar har ökat avsevärt. Det finns

däremot inga belägg för att antalet skadestånd, eller skadeståndsbeloppen, har ökat efter det att direktivet trädde ikraft.

2011/12:FPM182

I förslaget beaktas det faktum att kliniska prövningar inte alltid utgör en ytterligare risk för försökspersonerna jämfört med behandling vid normal klinisk praxis. Om det inte finns någon ytterligare risk, eller om den ytterligare risken är försumbar, är det inte nödvändigt att garantera särskilda skadestånd för den kliniska prövningen. I dessa fall ger läkarens eller institutionernas ansvarsförsäkring eller produktansvarsförsäkringen ett tillräckligt skydd.

I de fall där den kliniska prövningen utgör en ytterligare risk ska sponsorn enligt förslaget till förordning vara skyldig att garantera skadestånd antingen genom försäkring eller genom en skadeersättningsmekanism. I förslaget till förordning föreskrivs att medlemsstaterna måste införa en nationell skadeersättningsmekanism utan vinstsyfte. Detta ska hjälpa i synnerhet icke-kommersiella sponsorer att försäkra sig mot eventuella skadestånd. Sedan kravet på försäkring/skadestånd infördes i direktiv 2001/20/EG har icke-kommersiella sponsorer haft stora svårigheter att få försäkring för skadestånd.

Inspektioner (kapitel 13 i förslaget)

Bestämmelserna om inspektioner baseras i huvudsak på redan befintliga bestämmelser i det befintliga direktivet om kliniska prövningar.

Förenklade regler för kliniska prövningar med läkemedel som godkänts för försäljning och för låginterventionsprövningar

Förslaget till förordning behandlar två olika risker med kliniska prövningar. Dessa relaterar dels till försökspersonernas säkerhet och dels till datans tillförlitlighet. Riskerna för försökspersonernas säkerhet varierar bland annat på hur stor kunskap och vilka tidigare erfarenheter man har av ett prövningsläkemedel och vad det är för typ av intervention. I förslaget har man noga beaktat om riskerna är proportionerliga. Att göra en sådan bedömning av risker ska enligt kommissionen bemöta mycket av den kritik som framförts mot direktivet om kliniska prövningar.

1.3 Gällande svenska regler och förslagets effekt på dessa

Direktiv 2001/20/EG genomfördes genom tillägg och ändringar i läkemedelslagen (1992:859). I den lagen anges bland annat vad som avses

med prövningsläkemedel och förutsättningarna för att kliniska läkemedelsprövningar ska få utföras. I läkemedelsförordningen (2006:272) finns kompletterande bestämmelser till läkemedelslagen. Även lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor innehåller bestämmelser som är tillämpliga på kliniska läkemedelsprövningar. Enligt den lagen krävs det godkännande av etikprövningsnämnd för att genomföra sådan forskning som anges i lagen. Läkemedelsverket har meddelat föreskrifter och allmänna råd (LVFS 1996:17) om klinisk läkemedelsprövning och föreskrifter (LVFS 2011:19) om kliniska läkemedelsprövningar på människor. Därutöver har Läkemedelsverket meddelat föreskrifter och allmänna råd (LVFS 2004:10) om avsiktlig utsättning vid klinisk prövning av läkemedel som innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer.

Eftersom förslaget till rättsakt är en förordning och därmed direkt tillämplig i Sverige, kan de bestämmelser i ovan nämnda författningar som upprepar innehållet i EU-förordningen eller strider mot innehållet i den behöva upphävas. Vidare kan författningsbestämmelser behöva införas eller ändras för att komplettera EU-förordningen så att den får avsedd effekt.

1.4 Budgetära konsekvenser / Konsekvensanalys

Förslaget har som utgångspunkt att minska den administrativa bördan bland annat genom ett förenklat och harmoniserat ansökningsförfarande för kliniska prövningar. Förslaget avser också att underlätta för genomförande av multinationella kliniska prövningar samt införa mer enhetliga bestämmelser för kliniska prövningar. Om dessa åtgärder får önskad effekt borde det innebära en besparing för såväl EU som Sverige. Dock måste omfattningen av de budgetära konsekvenserna för Sveriges del utredas ytterligare. Mot bakgrund av Sveriges budgetrestriktiva hållning ska Sverige, i den mån förslagen är kostnadsdrivande, agera för att förordningens budgetära konsekvenser begränsas.

2 Ståndpunkter

2.1 Preliminär svensk ståndpunkt

Regeringen ställer sig preliminärt i huvudsak positiv till inriktningen i KOM:s förslag till förordning om kliniska prövningar av humanläkemedel. Med hänsyn till hur frågan utvecklas under förhandlingarna i rådsarbetsgruppen kan andra avväganden komma att behöva göras. Exempelvis måste de föreslagna bestämmelserna om nytt tillståndsförfarande när det gäller godkännande av en klinisk prövning noga uppmärksammas och analyseras i det fortsatta arbetet.

Regeringen delar kommissionens bedömning att förordningen som regleringsform är att föredra. Valet av regleringsform förenklar för aktörerna särskilt vid multinationella kliniska prövningar.

2011/12:FPM182

2.2 Medlemsstaternas ståndpunkter

Ännu inte kända.

2.3 Institutionernas ståndpunkter

Ännu inte kända.

2.4 Remissinstansernas ståndpunkter

Förslaget skickades ut på remiss i juli 2012. Remissinstansernas ståndpunkter kommer att behandlas så snart de inkommit under september månad men är vid tidpunkten för författande av FaktaPM inte kända.

3 Förslagets förutsättningar

3.1 Rättslig grund och beslutsförfarande

Artiklarna 114 och 168(4)(c) i fördraget om den Europeiska unionens funktionssätt. Kvalificerad majoritet i ministerrådet.

3.2 Subsidiaritets- och proportionalitetsprincipen

Regeringen finner förslaget förenligt med såväl subsidiaritets- och proportionalitetsprincipen.

4 Övrigt

4.1 Fortsatt behandling av ärendet

Behandlingen i ministerrådet inleddes den 24 juli 2012. Förhandlingarna kommer att fortsätta under hösten och vintern 2012/2013. Även Europaparlamentet kommer att behandla förslaget.

4.2 Fackuttryck/termer

Klinisk prövning: klinisk studie där

1. prövningsläkemedlen inte är godkända, eller

2. prövningsläkemedlen enligt protokollet till den kliniska studien inte används i enlighet med villkoren i godkännandet för försäljning i den berörda medlemsstaten, eller
3. den behandlingsstrategi som ska tillämpas på försökspersonen fastställts i förväg och inte följer vad som är normal klinisk praxis i den berörda medlemsstaten, eller
4. beslutet att förskriva prövningsläkemedlet fattas samtidigt som beslutet att inkludera försökspersonen i den kliniska studien, eller
5. förfarandena för diagnostik eller övervakning utöver normal klinisk praxis ska tillämpas på försökspersonerna.

Låginterventionsprövning: klinisk prövning där

1. prövningsläkemedlen är godkända,
2. prövningsläkemedlen enligt prövningsprotokollet används i enlighet med villkoren i godkännandet för försäljning eller deras användning är en standardbehandling i någon av de berörda medlemsstaterna, och
3. de kompletterande förfarandena för diagnostik eller övervakning inte bidrar mer än minimalt till risken eller bördan i fråga om försökspersonernas säkerhet jämfört med normal klinisk praxis i någon av de berörda medlemsstaterna.

Icke-interventionsstudie: annan klinisk studie än klinisk prövning

Prövningsläkemedel: läkemedel som håller på att testas eller som används som referens, även ett placebo preparat, i en klinisk prövning.

Tilläggläkemedel: läkemedel som används i samband med en klinisk prövning, men inte som prövningsläkemedel.

Sponsor: person, företag, institution eller organisation som ansvarar för att inleda och leda en klinisk prövning