



KOMMISSIONEN FOR DE EUROPÆISKE FÆLLESSKABER

Bruxelles, den 03.09.1997
KOM(97) 369 endelig udg.

97/0197 (COD)

Forslag til

EUROPA-PARLAMENTETS OG RÅDETS DIREKTIV

om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes lovgivning og administrative bestemmelser
om gennemførelse af God Klinisk Praksis (GCP) ved gennemførelse af kliniske
afprøvninger af lægemidler til human brug

(forelagt af Kommissionen)

BEGRUNDELSE

1. BAGGRUND

Med gennemførelsen af den første lovgivning om lægemidler blev der fastlagt to principper, der vedrører beskyttelse af den offentlige sundhed og produkternes frie bevægelighed. Direktiv 65/65/EØF om tilnærmelse af lovgivning om lægemidler kræver, at lægemidler skal have en markedsføringstilladelse, inden de kan placeres på markedet i Det Europæiske Fællesskab. Desuden er de kriterier, der gælder, for at produkterne kan markedsføres - kvalitet, sikkerhed og effekt - blevet klart fastsat. Bevis især for de to sidstnævnte kriterier er normalt afhængig af kliniske afprøvninger på forsøgspersoner.

Standarderne for gennemførelse af kliniske afprøvninger er blevet udviklet gradvis, både inden for Det Europæiske Fællesskab og internationalt. Disse standarder blev kodificeret i Den Europæiske Unions vejledning om god klinisk praksis (GCP) i 1990 og lægemiddelindustrien følger dem inden for den kliniske forskning. Med globaliseringen af lægemiddelindustrien blev der også gennemført en international harmonisering af standarderne inden for rammerne af den internationale harmoniseringskonference.

Siden januar 1997 er den internationalt harmoniserede GCP nu indarbejdet i klinisk praksis inden for Fællesskabet i kraft af deres indføjelser i "regler for lægemidler gældende i Den Europæiske Union", som Kommissionen har offentliggjort i henhold til bilaget i direktiv 75/318/EØF om tilnærmelse af medlemsstaternes lovgivning om normer og forskrifter vedrørende analytiske, toksikologiske, farmakologiske og kliniske undersøgelser af lægemidler med senere ændringer. Da sådanne vejledninger ikke er bindende, er det nødvendigt med en støttende lovgivningsramme. Dette skal opnås ved hjælp af to metoder. For det første i form af dette forslag til et rådsdirektiv, som gennemfører eksisterende praksis og harmoniseringsprocedurer for påbegyndelse af kliniske afprøvninger: for det andet ved at give Kommissionen bemyndigelse til at vedtage et direktiv, der indeholder de detaljerede principper og retningslinjer for GCP.

2. SUBSIDIARITET OG PROPORTIONALITET

Alle medlemsstater har enten lovgivning og/eller administrative bestemmelser vedrørende påbegyndelse af en klinisk afprøvning. Kravene er imidlertid ikke de samme, og i betragtning af at de nuværende måder, hvorpå den kliniske sikkerhed og effekt påvises, (f.eks. placebokontrolleret dobbelt-blindforsøg) ofte omfatter tusinder af forsøgspersoner, er der blevet udviklet en praksis, hvor man anvender den samme forsøgsprotokol på mange forskellige afprøvningssteder. Disse såkaldte kliniske "multicenterafprøvninger" bliver, når der er tale om Den Europæiske Union, ofte gennemført i mere end én medlemsstat. På nuværende tidspunkt skal gennemførelsen af den samme afprøvning således opfylde forskellige nationale bestemmelser, hvilket giver anledning til forsinkelser på op til ni måneder i forbindelse med indledning af en klinisk afprøvning, med deraf følgende forsinkelser for patienterne.

Dette forslag til lovgivning går derfor ud på at bygge på medlemsstaternes nuværende erfaringer, således at man opnår samme niveau vedrørende patientbeskyttelse og videnskabelige standarder, men samtidig en rationalisering af de dokumenter og administrative procedurer, der indgår i de kliniske multicenterafprøvninger. Derudover indeholder forslaget en række definitioner, som er internationalt anerkendte, og som kodificerer de begreber, der anvendes i medlemsstaterne, og som følge heraf kan kliniske afprøvningsdata, der udarbejdes i Den Europæiske Union, anvendes internationalt.

Det er vigtigt at notere, at dette forslag, der er baseret på artikel 100A, rent faktisk er en rationalisering af lovgivningen, idet de samlede administrative og bureaukratiske krav vil blive mindsket i overensstemmelse med en "risikobaseret" løsning, således at ny medicin inden for rimelig tid kan blive stillet til rådighed for patienter. Det er også hensigten, at det skal forenkle regelbyrden for små og mellemstore virksomheder, f.eks. nystartede bioteknologiske firmaer, for hvem de nuværende udviklede nationale krav gør det næsten umuligt at gennemføre afprøvninger i mere end en medlemsstat.

3. BESKYTTELSE AF FORSØGSPERSONER

Det anerkendte grundlag for gennemførelse af kliniske afprøvninger på mennesker bygger på den nuværende udgave af Helsinki-erklæringen og Europa-Rådets udkast til konvention om beskyttelse af menneskerettighederne og menneskets værdighed med hensyn til anvendelse af biologi og medicin (Konvention om Menneskerettigheder og Biomedicin).

I praksis betyder dette, at den kliniske afprøvning er blevet behandlet af en etisk komité og af den kompetente myndighed i medlemsstaten. Desuden er investigator ansvarlig for forsøgspersonernes personlige sikkerhed og velfærd ved kliniske afprøvninger. I medlemsstaternes lovgivning er forsøgspersonernes beskyttelse sikret gennem vedtagelse af internationale konventioner og yderligere lovgivningsbestemmelser. I overensstemmelse med subsidiaritetsprincippet og i betragtning af at den beskyttelse, som de forskellige medlemsstater kræver, ser ud til at være tilstrækkelig og ikke skader det indre marked, foreslås der ingen harmonisering. Imidlertid anføres nogle grundlæggende principper, som på nuværende tidspunkt anvendes i alle medlemsstater, også i forslaget.

For at beskytte forsøgspersonerne ved kliniske afprøvninger er det vigtigt, at der gives fuldstændig information, og at der om nødvendigt kan anmodes om yderligere oplysninger. Forsøgspersonernes deltagelse i den kliniske afprøvning er hemmelig, og da de data, der vedrører undersøgelsen, kan stilles til rådighed for tredjeparter såsom monitorer og kontrollerende organer, bør de forblive anonyme. Alle data skal sikres mod uautoriseret adgang, og der skal opretholdes tavshedspligt i alle situationer. Dette direktiv gælder ikke forud for direktiv 95/46/EØF om beskyttelse af enkeltpersoner med hensyn til behandling af personlige data og fri bevægelighed for sådanne data.

Inden en forsøgsperson medtages i en klinisk afprøvning, skal forsøgspersonen have letforståelige oplysninger om afprøvningens art (patientinformation) og have lejlighed til at stille spørgsmål og få svar på spørgsmålene. Samtykke til at deltage bekræftes derefter ved dokumentation for "informeret samtykke".

Lovteksterne er i sig selv kun en ramme, som der kan arbejdes inden for. Ethiske hensyn kan ikke påhæftes en afprøvning - de skal være indbygget fra starten. I sidste instans er det en etisk holdning, der skal gennemsyre den kliniske afprøvning fra start til slutning.

4. ETISKE KOMITEER

Traktaten om Den Europæiske Union anerkender behovet for at respektere Unionens forskellige nationaliteters historie, kultur og traditioner. Der er en lang række forskellige kulturelle traditioner i Europa. Ligeledes er der også forskelle med hensyn til religiøs tro. Denne kombination har ført til forskellige forventninger og praksis, både lovgivningsmæssigt og etisk. Alligevel skaber solidariteten mellem folkene i Unionen et fast grundlag for skabelsen af det fremtidige Europa.

Etiske principper afspejler derfor folkenes kultur, tradition og forventning. Etikken afspejler også synspunkterne på deres tid, og må nødvendigvis tilpasses i tide. Fastsættelse af detaljerede etiske krav i lovgivningsteksterne har derfor ikke været normal praksis i medlemsstaterne. Det er snarere de standarder og principper, der skal følges, der er fastlagt i lovgivningsform.

Disse erfaringer er blevet fulgt i dette forslag. Det er derfor blevet fastsat, hvordan principperne for rådspørgning af de uafhængige etiske komiteer og disses skriftlige udtalelser skal være, og at disse løbende skal forelægges oplysninger. Generelt nedsættes der en uafhængig etisk komité på hvert center, hvor der gennemføres en klinisk afprøvning, og medlemmerne heraf er andre læger, end dem der er involveret i afprøvningen, sygeplejersker og/eller andre sundhedsprofessioner samt folk uden for sundhedsprofessionerne, såsom sagførere, administratorer og lægfolk. Komitéen skal følge den kliniske afprøvning for at sikre, at de i afprøvningen involverede forsøgspersoners rettigheder, sikkerhed og velfærd beskyttes. I kraft af dette uafhængige opsyn opnås der også offentlig sikkerhed for, at denne beskyttelse foreligger.

Der er derfor blevet udarbejdet følgende principper:

- ♦ For den samme kliniske afprøvning skal alle etiske komiteer forelægges de samme oplysninger;
- ♦ Udtalelse fra den etiske komité på det sted, hvor afprøvningen rent faktisk finder sted, skal indhentes, især da det er denne komite, som vil være mest bekendt med investigators faciliteter og kvalifikationer.

Imidlertid vil der kunne ske en rationalisering af de administrative procedurer, herunder den videnskabelige dokumentation, der skal forelægges for at opnå en etisk komites udtalelse, efter den høje standard, der er nødvendig til beskyttelse af forsøgspersoner.

I forbindelse med kliniske multicenterafprøvninger i flere medlemsstater, kan der deltage op til 50-60 steder. Koordineringen af etiske udtalelser fra alle disse steder kan give vanskeligheder og forsinkelser. I en række medlemsstater er der allerede blevet udarbejdet procedurer, så enten en national etisk komité, eller en koordinering af regionale komiteer eller den etiske komité for hovedinvestigator bliver førende med hensyn til afgivelse af en udtalelse om afprøvningen. Derefter godkender eller afslår de etiske komiteer på hvert enkelt sted afprøvningen for det pågældende sted.

Denne fremgangsmåde er blevet fulgt i forslaget - hver medlemsstat udarbejder sin egen procedure for at nå frem til en "ledende" udtalelse om en klinisk multicenterafprøvning i flere medlemsstater. I stedet for at der således kommer 50-60 forskellige udtalelser, kommer der én udtalelse pr. medlemsstat, med en godkendelse eller afslag på afprøvningen af den etiske komité på afprøvningsstedet.

5. INNOVERENDE MILJØ

Lægemiddelindustrien i Europa er i høj grad innoverende og bidrager til folkesundheden ved at frembringe ny medicin mod sygdomme, hvor behandlingen på nuværende tidspunkt er utilstrækkelig eller slet ikke findes. Industriens innoverende karakter bygger på forskning, især klinisk forskning. På samme måde bidrager gennemførelsen af forskning i Europa til det videngrundlag, der findes om den praktiske ydeevne af lægemidlet i den europæiske patient, og giver kliniske investigatore mulighed for at arbejde tæt sammen med udviklingsvidenskaberne. Det er derfor vigtigt, at klinisk forskning ikke begrænses af unødvendige administrative procedurer.

I de fleste medlemsstater er der krav om, at der enten skal gives underretning til eller foreligge tilladelse fra den kompetente myndighed, inden der påbegyndes en klinisk afprøvning på den pågældende medlemsstats område. Udover at beskytte forsøgspersonerne har den nuværende erfaring med systemerne med underretning/godkendelse vist sig at være effektive, og udgør derfor grundlaget for denne del af forslaget. En sponsor skal således underrette den kompetente myndighed om den kliniske afprøvning, den kompetente myndighed får mulighed for at reagere, men hvis der ikke er nogen reaktion vil man anse afprøvning for at være godkendt. Denne godkendelse gælder for hele afprøvningens varighed.

For at kunne påvise sikkerhed og effekt ved vigtige innovationer på lægemiddelområdet er disse afhængige af kliniske multicenterafprøvninger. De seneste offentliggørelser har vist, at et grundlag på 2000-3000 forsøgspersoner ikke er usædvanlig i forbindelse med udviklingen af et nyt aktivt stof. Sådanne kliniske afprøvninger gennemføres på universiteter, hospitaler eller klinikker, hvor ingen af disse enkeltvis ville være i stand til at rekruttere det nødvendige antal personer, op til 50 eller 60 centre er nogle gange involveret i én enkelt afprøvning. I Den Europæiske Union er disse centre spredt ud over mere end en medlemsstat. Oprindeligt overvejede man muligheden for én enkelt procedure for påbegyndelse af transnationale kliniske afprøvninger. Dette ville have givet mulighed for, at der efter anmodning fra sponsor kun ville blive indgivet en enkelt ansøgning til det for nyligt etablerede agentur for lægemiddelvurdering. Imidlertid blev der rejst indvendinger mod dette, fordi erfaringerne med god klinisk praksis og samarbejde mellem medlemsstater på dette område endnu var for utilstrækkeligt til at kunne udgøre et grundlag for en fællesskabsprocedure på dette tidspunkt. Kommissionen beklager, at det derfor ikke var muligt at foreslå en sådan fællesskabsordning i dette forslag, men håber at dette aspekt kan tages op til fornyet behandling, når der er gjort nye erfaringer.

Det er vigtigt, at løbende information om kliniske afprøvninger står til rådighed for alle kompetente myndigheder. Det er derfor hensigtsmæssigt, at udvalgte elementer af den oprindelige ansøgning, samt ændringer af afprøvningen sammen med et resumé af anmeldelsen af afslutningen af afprøvningen, hvad enten dette skyldes en for tidlig afbrydelse af afprøvningen eller i henhold til den forventede varighed, registreres i en database, hvortil kun kompetente myndigheder har adgang. Ligeledes bør der ske en harmonisering af de oplysninger, der skal forelægges medlemsstaterne forud for påbegyndelse af en klinisk afprøvning, både med hensyn til indhold og form, således at det sikres, at alle medlemsstater modtager samme oplysninger. Som en del af disse oplysninger indgår de nødvendige toksikologiske og farmakologiske forsøg med dyr, som gennemføres for på forhånd at fastslå risikoen for menneskers sundhed.

Der kan være en risiko for miljøet i forbindelse med nye testpræparater, der indeholder eller består af genmodificerede organismer. Det er derfor nødvendigt at indføre en miljørisikovurdering af sådanne produkter, som svarer til, hvad der er fastsat i direktiv 90/220/EØF om udsætning i miljøet af genetisk modificerede organismer. Rapporten¹ om revision af direktiv 90/220/EØF går ind for en "vertikalisering" af del B, da dette vil give mulighed for mere effektive og sektortilpassede løsninger. Det ser også ud til, at den farmaceutiske sektor for fremtiden vil være en sektor, hvor dette kan være særlig relevant. Når der således er blevet indhøstet egnede erfaringer, vil dette direktiv blive genbehandlet med henblik på en vertikalisering af vurderingen i del B i direktiv 90/220/EØF.

¹ KOM(96)630 final

På nuværende tidspunkt er det ikke nødvendigt at anmelde afprøvninger, der foretages i andre medlemsstater, og der er således et hul i de oplysninger, der foreligger for de kompetente myndigheder, dette gælder især for multicenterafprøvninger. I betragtning af disse oplysningers betydning, herunder også for vurderingsprocessen vedrørende markedsføringstilladelse, bliver behovet for at udveksle oplysninger om kliniske afprøvninger tydeligt. Der sørges derfor for, at der oprettes et databaselager, som er i stand til at give adgang til ovennævnte dataelementer og hvortil alle kompetente myndigheder har adgang.

Inden for lægemiddelsektoren er der ved at blive oprettet et elektronisk netværk, som forbinder de kompetente myndigheder i medlemsstaterne, det europæiskeagentur for lægemiddelvurdering og Kommissionen under navnet EudraNet. Inden for dette kan der hurtigt udveksles kortfattede oplysninger om kliniske afprøvninger, og muligheden for elektronisk overførsel af information fra sponsorer kan også undersøges. Desuden vil denne udveksling også bidrage til, at der skabes ensartethed i evalueringsprocessen i medlemsstaterne, således at der er gensidig tillid i forbindelse med gennemførelsen af kliniske afprøvninger.

6. GOD FREMSTILLINGSPRAKSIS

I direktiv 65/65/EØF, artikel 2 og i artikel 34 i direktiv 75/319/EØF, er der anført en undtagelse fra kapitel II til V i direktiv 65/65/EØF for "lægemidler bestemt til forsknings- eller udviklingsforsøg". For sådanne lægemidler er en markedsføringstilladelse ikke nødvendig, og deres fremstilling er ikke underlagt en fremstillingstilladelse, ligesom mærkningsbestemmelserne heller ikke gælder. Imidlertid var alle medlemsstater på det tidspunkt, da Kommissionens direktiv 91/356/EØF blev vedtaget, enige om at principperne om god fremstillingspraksis skulle opfyldes ved fremstilling af lægemidler til brug ved kliniske afprøvninger. Mange medlemsstater har indføjet dette krav i deres nationale lovgivning.

For at undgå forskellige krav, som er særlig problematisk i forbindelse med kliniske multi-center multimedlemsstatsafprøvninger, anvendes der i forslaget principperne om god fremstillingspraksis på nye lægemidler, herunder en fremstillingstilladelse fra den kompetente myndighed.

Bestemmelserne om mærkning skal ligeledes kodificeres, så det sikres, at nye lægemidler kan bevæge sig frit over de nationale grænser. Kommissionens arbejdsgruppe af inspektører har allerede behandlet disse spørgsmål, og har udarbejdet en vejledning (III/3004/91 af 22.12.92), hvori det anbefales, at der blev medtaget et minimum af oplysninger på mærkningen. Til støtte for anvendelsen af GMP er bilaget til vejledning for god fremstillingspraksis ved at blive revideret, så det kommer til at omfatte en opdatering af vejledning III/3004/91, og det vil foreligge i nær fremtid.

Da der (nogle gange) kun er behov for små mængder til en klinisk afprøvning, fremstilles mange testpræparater i laboratorier eller endog på hospitalsapoteker. Den gradvise gennemførelse af træningskravene til den "kvalificerede person", som fastsat i artikel 23 i direktiv 75/319/EØF vil forhindre, at de nuværende leverancer af sådanne produkter afbrydes, og der er derfor indsat en særlig undtagelse.

7. VERIFIKATION AF OVERENSSTEMMELSEN

Begrebet GCP har til formål at understrege behovet for og betydningen af en klar dokumentationsgang for den kliniske afprøvning, fra dens start til dens afslutning og analyse. Implicit i kravet om, at kliniske afprøvninger skal opfylde GCP-standarden, er behovet for audit af undersøgelsen. Audit kan gennemføres af en uafhængig intern afdeling hos sponsor eller af eksterne kontrahenter. Der bør udstedes et audit-certifikat.

Inspektion foretaget af den relevante kompetente myndighed er et officielt gennemført audit. På denne måde kan opfyldelse af standarden sikres. Nogle medlemsstater har lovbestemmelser, som giver mulighed for inspektion af kliniske afprøvningssteder og/eller sponsorer og/eller individuelle patientjournaler. Fraværet af en fælles mekanisme om gensidig anerkendelse af inspektioner, der er foretaget af medlemsstaterne, kan skabe vanskeligheder i forbindelse med godkendelsen af undersøgelser, der er gennemført i andre medlemsstater.

Den internationale accept af kliniske afprøvninger, der gennemføres i Fællesskabet, især af myndigheder uden for Det Europæiske Fællesskab, nødvendiggør en lovgivningsmæssig understøttelse af kliniske afprøvnings overensstemmelse med GCP-standarden.

For at opnå en optimal sundhedsbeskyttelse bør de ressourcer, der allokeres til lægemiddelforskning, ikke spredes ud på unødvendige eller gentagne tests enten inden for Fællesskabet eller i tredjelande. Derfor bør den internationale harmonisering af de tekniske krav i forbindelse med udvikling af lægemidler fortsættes. Internationale fora, herunder den internationale konference om harmonisering, giver mulighed for videnskabelig opstilling af standarder, som kan forhindre dobbeltarbejde.

Forslaget indeholder bestemmelser om verifikation af overensstemmelsen med GCP på Fællesskabets vegne foretaget af inspektører, der er udpeget af medlemsstaterne. Muligheden for inspektion af afprøvninger, der foretages uden for Fællesskabet, og hvis resultater forelægges som del af ansøgningen om markedstilladelse, er også anført, samt et krav til dem, der skal underkastes inspektion, om at tillade en sådan inspektion.

Behovet for at dele viden og erfaring og at opbygge et system med inspektion er indlysende. Opstillingen af fælles kriterier for gennemførelse af inspektion for at sikre gensidig anerkendelse mellem medlemsstaterne indbyrdes, inspektionsprocedurer for multi-center multinationale undersøgelser, inspektørernes kvalifikation og udarbejdelse af inspektionsrapporter er praktiske aspekter, som kan udarbejdes i vejledninger. Da det ikke vil være praktisk eller effektiv udnyttelse af ressourcer at inspicere enhver afprøvning, bør der udarbejdes en inspektion af kvalitetssystemer. Desuden skal der udarbejdes en inspektionsrapport, som angiver, i hvor høj grad der er overensstemmelse med GCP efter inspektionen.

8. LÆGEMIDDELOVERVÅGNING

Det er klart, at der for nye lægemidler bør anvendes samme standarder vedrørende kontrol af sikkerheden som ved brug af lægemidler. Bestemmelserne om lægemiddelovervågning udvides derfor til at omfatte nye lægemidler.

I forbindelse med kodificeringen af Fællesskabets lovgivning om lægemidler til human brug er procedurerne om indberetning om lægemiddelovervågning ved at blive forenklet. De opdaterede procedurer om indberetning er derfor blevet indarbejdet i dette forslag.

9. INTERNATIONAL HARMONISERING

En proces med teknisk harmonisering af tekniske krav til lægemidler har været i gang i de seneste år. Den kaldes Den Internationale Konference om Harmonisering (ICH). Inden for ICH er der blevet udarbejdet en vejledning for god klinisk praksis på grundlag af den europæiske vejledning fra 1990.

For at opretholde den internationale sammenhæng er de definitioner og procedurer, som ICH har anvendt, blev medtaget i dette forslag, når det var relevant. De eneste undtagelser er i terminologien for lægemidler (i USA anvendes ordet "drug" ofte) og definitionen på uafhængige etiske komiteer, hvor beskrivelsen af medlemsskabet afspejler de europæiske udtryk snarere end de internationale, f.eks. "*health care professionals and non-medical members*".

Behovet for at etablere international harmonisering af inspektion og sikring af overensstemmelse med GCP med mulighed for gensidig anerkendelse af inspektioner anerkendes også og bør behandles.

FORSLAG TIL
EUROPA-PARLAMENTETS OG RÅDETS DIREKTIV

om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes lovgivning og administrative bestemmelser
om gennemførelse af God Klinisk Praksis (GCP) ved gennemførelse af kliniske
afprøvninger af lægemidler til human brug

EUROPA-PARLAMENTET OG RÅDET FOR DEN EUROPÆISKE UNION HAR -

under henvisning til traktaten om oprettelse af Det Europæiske Fællesskab, særlig artikel 100 A,

under henvisning til forslag fra Kommissionen,

under henvisning til udtalelse fra Det Økonomiske og Sociale Udvalg,

i henhold til fremgangsmåden i artikel 189 B i traktaten, og

ud fra følgende betragtninger:

Rådets direktiv 65/65/EØF² indeholder krav om, at ansøgninger om markedsføringstilladelse for lægemidler skal omfatte oplysninger og dokumentation for resultaterne af forsøg og kliniske afprøvninger, der er gennemført med præparatet; Rådets direktiv 75/318/EØF³ fastlægger ensartede bestemmelser om indsamling af disse oplysninger samt deres udformning;

Det anerkendte grundlag for gennemførelse af kliniske afprøvninger på mennesker bygger på den nuværende udgave af Helsinki-erklæringen og Europarådets udkast til konvention om beskyttelse af menneskerettighederne og værdighed for mennesker med hensyn til anvendelse af biologi og medicin; beskyttelsen af forsøgspersonerne sikres via risikovurdering, der er baseret på toksikologiske forsøg forud for enhver klinisk afprøvning, screening via etiske komiteer, medlemsstaternes myndigheder og beskyttelse af personlige data;

for at opnå den maksimale sundhedsbeskyttelse bør de ressourcer, der afsættes til lægemiddelforskning, ikke spredes på nyttige eller gentagne forsøg hverken inden for Fællesskabet eller i tredjelande; harmoniseringen af tekniske krav til udvikling af lægemidler bør derfor fortsættes inden for de egnede fora, herunder den internationale harmoniseringskonference;

² EFT nr. L 22 af 9.2.65, s. 1.

³ EFT nr. L 147 af 9.6.75, s. 1.

ved multicenterafprøvninger, der gennemføres i mere end en medlemsstat med mange forskellige undersøgelsessteder, kan der opstå forsinkelser med hensyn til afprøvningens påbegyndelse på grund af de mange forskellige procedurer, der findes, med henblik på at opnå udtalelser fra de etiske komiteer; ved sådanne afprøvninger vil en enkelt udtalelse for hver berørt medlemsstat kunne mindske forsinkelserne, uden at forsøgspersonernes velfærd derved forringes, og der vil være mulighed for at afvise den på specifikke steder, hvis faciliteterne ikke er egnede;

de medlemsstater, på hvis område afprøvningen finder sted, bør underrettes om, hvornår den kliniske afprøvning påbegyndes og afsluttes, og der bør udveksles relevante oplysninger om kliniske afprøvninger mellem medlemsstaterne indbyrdes;

standarderne for god fremstillingspraksis (GMP) bør anvendes i forbindelse med testpræparater; der bør fastsættes særlige bestemmelser for mærkning af testpræparater;

verifikation af at der er overensstemmelse med standarderne for god klinisk praksis (GCP) og behovet for at underkaste alle data, oplysninger og dokumenter inspektion for at bekræfte, at de er blevet rigtigt udarbejdet, registreret og rapporteret, er en væsentlig forudsætning for at gøre det berettiget at lade mennesker deltage i kliniske afprøvninger; de personer, der deltager i en afprøvning, skal orienteres om og give tilladelse til, at deres personlige oplysninger bliver gennemgået ved kompetente myndigheders og behørigt bemyndigede personers inspektion, forudsat at de personlige oplysninger behandles som strengt fortrolige og ikke gøres offentligt tilgængelige;

dette direktiv gælder ikke forud for Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 95/46/EØF af 24. oktober 1995 om beskyttelse af fysiske personer i forbindelse med behandling af personoplysninger og om fri udveksling af sådanne oplysninger⁴;

det er også nødvendigt at fastsætte bestemmelser for kontrol med bivirkninger, der opstår ved kliniske afprøvninger, ved at anvende Fællesskabets lægemiddelovervågningsprocedurer for at sikre, at en klinisk afprøvning straks bringes til ophør, hvis der er et uacceptabelt højt risikoniveau;

gennemførelsen af kliniske afprøvninger skal regelmæssigt tilpasses til de videnskabelige og tekniske fremskridt for at sikre størst mulig beskyttelse af forsøgspersonerne; det er derfor nødvendigt at indføre en hurtig procedure for tilpasning til de tekniske fremskridt af kravene vedrørende gennemførelse af kliniske afprøvninger, samtidig med at der sikres et nært samarbejde mellem Kommissionen og medlemsstaterne inden for et "udvalg for tilpasning til den tekniske udvikling af direktiverne om fjernelse af tekniske handelshindringer i lægemiddelsektoren" -

UDSTEDT FØLGENDE DIREKTIV:

⁴ EFT nr. L 281 af 23.11.1995, s. 31.

KAPITEL I

Definition og anvendelsesområde

Artikel 1

1. Dette direktiv vedrører kliniske afprøvninger, herunder multicenterafprøvninger, på mennesker af lægemidler, som defineret i artikel 1 i direktiv 65/65/EØF, men udelukker ikke-interventionsafprøvninger.
2. God klinisk praksis (GCP) er en international etisk og videnskabelig kvalitetsstandard for udformning, gennemførelse, registrering og rapportering af afprøvninger, som indebærer deltagelse af forsøgspersoner. Overholdelse af denne standard sikrer offentligheden, at forsøgspersonernes rettigheder, sikkerhed og velfærd beskyttes i henhold til de principper, der bygger på Helsinki-erklæringen (1964), og at data fra de kliniske afprøvninger er troværdige.
3. Principperne og retningslinjerne for god klinisk praksis vedtages i form af et direktiv rettet til medlemsstaterne i overensstemmelse med den fremgangsmåde, der er fastlagt i artikel 2c i Rådets direktiv 75/318/EØF. Kommissionen vil offentliggøre detaljerede vejledninger på grundlag af disse principper, og de vil i fornødent omfang blive revideret i henhold til den tekniske og videnskabelige udvikling.
4. Alle kliniske afprøvninger, inklusive undersøgelser af biotilgængelighed og bioækvivalens, skal udformes, gennemføres og rapporteres i overensstemmelse med standarden for god klinisk praksis.

Artikel 2

I dette direktiv anvendes følgende definitioner:

Uønsket hændelse: Enhver uheldig medicinsk hændelse, der tilstøder en patient eller en forsøgsperson, der tilføres et lægemiddel, og som ikke nødvendigvis har nogen årsagssammenhæng med denne behandling.

Bivirkning: Enhver skadelig og utilsigtet reaktion på et testpræparat, uanset den indgivne dosis.

Klinisk afprøvning: Enhver afprøvning på mennesker, der har til formål at afdække eller efterprøve de kliniske, farmakologiske og/eller andre farmako-dynamiske virkninger af et testpræparat, og/eller at identificere bivirkninger ved et testpræparat, og/eller at undersøge absorption, distribution, metabolisme og udskillelse af et testpræparat med henblik på at vurdere dets sikkerhed og/eller effekt.

Det omfatter kliniske afprøvninger, der foretages på ét eller flere steder, hvadenten der er tale om én eller flere medlemsstater; ikke-interventionsafprøvninger er ikke omfattet.

Etisk komité: Et uafhængigt organ, der består af personer fra sundhedsprofessionerne og læge medlemmer, der har til opgave at sikre, at personer, der deltager i en afprøvning, beskyttes med hensyn til rettigheder, sikkerhed og velfærd, samt at fremtræde som garant over for offentligheden for denne beskyttelse, bl.a. ved at fremsætte udtalelser om forsøgsprotokollen, investigators egnethed, faciliteter, og de metoder og det materiale, der skal anvendes med henblik på at opnå og dokumentere forsøgspersonernes informerede samtykke.

Inspektion: Den handling, hvorved en kompetent myndighed gennemfører en officiel kontrol af dokumenter, faciliteter, journaler, kvalitetssikringsordninger og alle andre hjælpemidler, som den kompetente myndighed anser for at have relation til den kliniske afprøvning, og som kan være lokaliseret på afprøvningsstedet, hos sponsor og/eller kontraktforskningsorganisationen, eller på andre faciliteter, som den kompetente myndighed finder relevante.

Testpræparat: En lægemiddelform af et aktivt stof eller placebo, der afprøves eller anvendes som referencepræparat i en klinisk afprøvning, herunder et præparat med en markedsføringstilladelse, når det anvendes eller samles (formuleret eller pakket) på en anden måde end den godkendte form, eller når det anvendes til en ikke-godkendt indikation, eller når det anvendes for at opnå yderligere oplysninger om en godkendt anvendelse.

Investigator: En person, der er ansvarlig for den praktiske gennemførelse af en klinisk afprøvning på et afprøvningssted. Hvis en afprøvning gennemføres af et hold af enkeltpersoner på et afprøvningssted, er investigator den ansvarlige leder af holdet, og han kan benævnes hovedinvestigator.

Investigators brochure: En samling af kliniske og ikke-kliniske data om testpræparatet, som er relevante for undersøgelsen af testpræparatets virkning på mennesker.

Multicenterafprøvning: En klinisk afprøvning, der gennemføres efter en og samme forsøgsprotokol, men på mere end et sted, og som derfor gennemføres af mere end en investigator.

Afprøvningsstederne kan være beliggende i en enkelt medlemsstat, i en række medlemsstater og/eller i medlemsstater og tredjelande.

Ikke-interventionsafprøvning: En klinisk afprøvning, hvor udvælgelse af forsøgspersoner eller tildeling af lægemidler eller de undersøgelser, der gennemføres, eller den medicinske eller biologiske opfølgning af forsøgspersoner falder inden for normal medicinsk praksis.

Forsøgsprotokol: Et dokument, som beskriver målsætningerne, udformning, metodologi, statistiske overvejelser og tilrettelæggelse af en afprøvning. Udtrykket forsøgsprotokol henviser til forsøgsprotokollen, efterfølgende versioner af protokollen og protokolændringer.

Alvorlig uønsket hændelse eller alvorlig bivirkning: Enhver uheldig medicinsk hændelse, som uanset dosis resulterer i dødsfald, er livstruende, kræver hospitalsindlæggelse eller forlænget hospitalsophold, resulterer i vedvarende eller væsentlig handicap/invaliditet, eller er en medfødt misdannelse eller fødselsdefekt.

Sponsor: En person, firma, institution eller organisation, der tager ansvaret for igangsætning, ledelse af og/eller finansiering af en klinisk afprøvning.

Forsøgsperson: En person, der deltager i en klinisk afprøvning, enten som modtager af testpræparatet eller som kontrol.

Uventet bivirkning: En bivirkning, som ikke er nævnt i investigators brochure eller i resumeet af produkttegenskaberne, hvis et sådant foreligger.

KAPITEL II

Beskyttelse af forsøgspersoner

Artikel 3

1. Dette direktiv går ikke forud for de foranstaltninger, som medlemsstaterne har fastsat med henblik på beskyttelse af forsøgspersoner.
2. En klinisk afprøvning må først påbegyndes, når risikoen for forsøgspersonerne ikke står i et urimeligt forhold til de potentielle fordele ved den medicinske forskning. Forsøgspersonens ret til fysisk og mental integritet skal respekteres, samt retten til privatlivets fred.
3. Den ansvarlige for den behandling, der gives til, og de behandlingsmæssige beslutninger, der træffes vedrørende forsøgspersoner, skal være en tilstrækkelig kvalificeret sundhedsperson eller eventuelt kvalificeret tandlæge.
4. Forsøgspersonen skal have adgang til et kontaktpunkt, som er uafhængig af investigatorholdet, og hvorfra der kan fås yderligere oplysninger.

Udtalelse fra en etisk komité

Artikel 4

1. Det er en etisk komités opgave og ansvar at sikre alle forsøgspersoners rettigheder, sikkerhed og velfærd.

Ved udarbejdelsen af udtalelser skal den etiske komité i det mindste vurdere afprøvningens relevans og afprøvningens udformning, forsøgsprotokollen, investigators egnethed, støttepersonale, og disponible faciliteter; desuden skal den vurdere, i hvor høj grad de skriftlige oplysninger, som gives til forsøgspersoner, deres pårørende, værger og eventuelt lovlige repræsentanter, og som udgør grundlaget for samtykket, er velegnede og fuldstændige; bestemmelser om erstatning/behandling i tilfælde af en forsøgspersons tilskadekomst eller dødsfald, som skyldes en klinisk afprøvning, og forsikring eller godtgørelse til dækning af investigators og sponsors ansvar; i hvor høj grad investigatorer og forsøgspersoner kan belønnes eller kompenseres for deltagelse i afprøvningen.

2. Den kliniske afprøvning må først påbegyndes, når der foreligger udtalelse fra en etisk komité.
3. For at kunne ansøge om en udtalelse fra en etisk komité, skal der forelægges en ansøgning med dokumentation. Udtalelsen fra den etiske komité skal afgives skriftligt til ansøgeren inden 30 dage efter modtagelse af en gyldig ansøgning.
4. Inden for denne periode kan den etiske komité fremsende én enkelt anmodning om oplysninger, udover hvad der allerede er forelagt. I så fald forlænges perioden med yderligere 30 dage.

Artikel 5

1. Medlemsstaterne indfører en procedure, hvorved der kan fremsættes en enkelt udtalelse fra en etisk komité for den pågældende medlemsstat. For kliniske multicenterafprøvninger, som gennemføres i mere end en medlemsstat, skal denne procedure sikre, at der er én enkelt udtalelse, der gælder for den pågældende medlemsstat.
2. Medlemsstaterne kan desuden sørge for, at der fremsættes en udtalelse fra den etiske komité for hvert afprøvningssted om dette steds faciliteter og muligheder i forbindelse med den foreslåede kliniske afprøvning. Inden 15 dage efter modtagelse af den i stk. 1 omtalte udtalelse, skal den etiske komité for afprøvningsstedet ved at fremsætte en udtalelse enten godkende eller afvise gennemførelse af afprøvningen på det pågældende sted.

Artikel 6

Kommissionen skal efter høring af medlemsstaterne og de berørte parter udarbejde detaljerede retningslinjer for, hvordan en ansøgning skal udformes, og hvilken dokumentation der skal forelægges i forbindelse med en ansøgning om udtalelse fra en etisk komité, og hvilke sikkerhedsforanstaltninger der skal træffes til beskyttelse af personlige data, især vedrørende de oplysninger, som forsøgspersonerne modtager.

KAPITEL III

Påbegyndelse af en klinisk afprøvning

Artikel 7

1. Inden en klinisk afprøvning påbegyndes, skal sponsor forelægge de medlemsstater, hvor afprøvningen skal finde sted, en ansøgning.
2. Når den etiske komité har fremsat en positiv udtalelse, skal medlemsstaterne give sponsorerne tilladelse til at påbegynde de kliniske afprøvninger. Medlemsstaterne kan imidlertid beslutte, at visse kliniske afprøvninger skal være omfattet af bestemmelserne i stk. 3.

3. I forbindelse med kliniske afprøvninger, der ikke er omfattet af bestemmelserne i stk. 2, skal medlemsstaterne give en sponsor tilladelse til at påbegynde kliniske afprøvninger efter udløbet af en periode på 30 dage efter modtagelse af en gyldig ansøgning, medmindre der inden for denne periode er blevet givet en begrundelse for ikke at godkende afprøvningen.

Inden 30 dage efter modtagelse af ovennævnte begrundelse for at afprøvningen ikke godkendes, kan sponsor én enkelt gang ændre ansøgningen, så der tages hensyn til de grunde, der er fastsat i meddelelsen. Hvis sponsor ikke ændrer ansøgningen som ønsket, skal ansøgningen betragtes som værende afvist.

4. Medlemsstaterne skal underrettes om ændringer af protokollen. Disse ændringer anses for at være godkendt, medmindre den kompetente myndighed inden 30 dage giver en begrundelse for afvisningen.

I de tilfælde, hvor der anføres grunde til afvisning, følges proceduren i stk. 3.

5. Uanset stk. 4 kan sponsor træffe foreløbige nødsikkerhedsforanstaltninger for at fjerne en umiddelbar fare for forsøgspersoner.
6. Inden 90 dage efter afslutningen af en klinisk afprøvning skal sponsor underrette medlemsstaterne om, at den kliniske afprøvning er afsluttet. Denne periode nedsættes til 15 dage, såfremt afprøvningen afsluttes før tiden.
7. Kommissionen skal i samarbejde med medlemsstaterne udarbejde detaljerede retningslinjer om form og indhold af ansøgninger samt den dokumentation, der skal forelægges med hensyn til testpræparatets kvalitet og fremstilling, ethvert toksikologisk og farmakologisk forsøg, protokol og kliniske oplysninger om testpræparatet, herunder investigators brochure samt indholdet af meddelelsen om afslutningen af den kliniske afprøvning.

Udveksling af oplysninger

Artikel 8

1. Uddrag fra den oprindelige ansøgning, eventuelle ændringer hertil og meddelelsen om afslutning af den kliniske afprøvning skal af den medlemsstat, på hvis område afprøvningen finder sted, indføres i en database, hvortil kun medlemsstaterne, Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering og Kommissionen har adgang.
2. Efter anmodning fra en medlemsstat eller Kommissionen skal den kompetente myndighed, som blev underrettet om afprøvningen, fremlægge alle yderligere oplysninger vedrørende den pågældende kliniske afprøvning.

3. For kliniske multicenterafprøvninger, som gennemføres i mere end én medlemsstat kan Kommissionen, såfremt der er uoverensstemmelser mellem medlemsstaterne, anmode de berørte medlemsstater om at opstille årsagerne til uenigheden, som derefter behandles af alle medlemsstater.
4. Kommissionen udarbejder i samarbejde med medlemsstaterne detaljerede vejledninger om de relevante data, der skal medtages i denne database, samt om metoder til elektronisk fremsendelse af data.

Artikel 9

1. Såfremt betingelserne i ansøgningen ikke længere bliver overholdt eller såfremt der fremkommer nye oplysninger, som giver anledning til tvivl vedrørende de sikkerhedsmæssige eller videnskabelige aspekter, kan medlemsstaten stille afprøvningen i bero eller forbyde den. Den skal straks underrette de øvrige medlemsstater og Kommissionen herom.

Medlemsstaten skal underrette de andre medlemsstater og Kommissionen om de beslutninger, der træffes, og om baggrunden for dem.

2. Såfremt en medlemsstat finder, at sponsor eller investigator ikke længere opfylder de fastsatte forpligtelser, skal den straks underrette de andre medlemsstater og Kommissionen herom, og angive baggrunden herfor i detaljer samt handlingsforløbet.

Medlemsstaten skal straks underrette Kommissionen om, at der er blevet indledt en overtrædelsesprocedure.

KAPITEL IV

Fremstilling, import og mærkning af testpræparater

Artikel 10

1. Medlemsstaterne træffer egnede foranstaltninger til at sikre, at fremstilling og import af testpræparater er betinget af den i artikel 16 i Rådets direktiv 75/319/EØF⁵ nævnte tilladelse.
2. Kapitel IV og V i direktiv 75/319/EØF gælder for testpræparater

⁵ EFT nr. L 147 af 9.6.1975, s. 13.

3. En person, der er beskæftiget med de aktiviteter, der udføres af den i artikel 21 i direktiv 75/319/EØF nævnte person i en medlemsstat med hensyn til testpræparater på det tidspunkt, hvor dette direktiv træder i kraft i den pågældende stat, men som ikke opfylder bestemmelserne i artikel 23 og 24 i direktiv 75/319/EØF, er berettiget til fortsat at være beskæftiget med sådanne aktiviteter med henblik på fremstilling af testpræparater i den pågældende medlemsstat.

Artikel 11

For testpræparater skal Kommissionen i vejledning om god fremstillingspraksis for testpræparater, som skal vedtages i henhold til artikel 19a i direktiv 75/319/EØF, offentliggøre de oplysninger, som mindst skal være anført på det pågældende lands sprog på den ydre emballage for testpræparater, eller når der ikke er nogen ydre emballage på den indre emballage.

KAPITEL V

Overensstemmelse

Artikel 12

1. Overensstemmelse med bestemmelserne om god klinisk praksis skal verificeres på Fællesskabets vegne ved inspektion på relevante steder, herunder afprøvningsstedet og fremstillingsstedet, ethvert laboratorium, der anvendes i afprøvningen og/eller sponsors lokaler, foretaget af inspektører, som medlemsstaterne har udpeget.
2. Efter inspektion udarbejdes der en inspektionsrapport, som efter anmodning skal stilles til rådighed for sponsor i enhver anden medlemsstat eller Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering.
3. Såfremt der er meningsforskelle mellem medlemsstaterne om, hvorvidt bestemmelserne i dette direktiv er blevet opfyldt, kan Kommissionen kræve en ny inspektion. Koordineringen af sådanne inspektioner foretages af Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering.
4. I henhold til eventuelle aftaler, som måtte være indgået mellem Fællesskabet og tredjelande, kan Kommissionen efter at have modtaget begrundet anmodning herom fra en medlemsstat eller på eget initiativ kræve, at afprøvningsstedet, og/eller sponsors lokaler og/eller en fremstiller, der er etableret i et tredjeland, underkastes inspektion. Inspektion skal foretages af behørigt kvalificerede inspektører fra Fællesskabet.
5. Kommissionen skal i samråd med medlemsstaterne, Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering og de berørte parter udarbejde detaljerede retningslinjer om dokumentation, arkivering, tilstrækkelige kvalifikationer hos inspektører samt inspektionsprocedurer til påvisning af, at dette direktiv overholdes.

KAPITEL VI

Rapportering om klinisk sikkerhed

Artikel 13

1. Investigator skal straks rapportere alle alvorlige uønskede hændelser til sponsor, med undtagelse af de alvorlige uønskede hændelser, som i protokollen eller investigators brochure er betegnet som hændelser, der ikke kræver øjeblikkelig rapportering. Den øjeblikkelige rapport skal opfølges af detaljerede, skriftlige rapporter. Den øjeblikkelige rapport og senere rapporter skal identificere forsøgspersonerne ved personlige kodenumre for forsøgspersonerne.
2. Uønskede hændelser og/eller laboratorieunormaliteter, som i protokollen er identificeret som værende kritiske for sikkerhedsevalueringerne, skal rapporteres til de etiske komitéer og sponsor i henhold til rapporteringskravene, og inden for de tidsfrister, der er anført i protokollen.
3. For rapporterede dødsfald skal investigator fremsende enhver form for yderligere oplysninger, som sponsor og den etiske komité måtte anmode om.
4. Sponsor skal sikre, at alle relevante oplysninger om dødelige eller livstruende uventede bivirkninger registreres og rapporteres hurtigst muligt til den medlemsstat, på hvis område bivirkningen indtraf, men under ingen omstændigheder senere end syv dage efter, at sponsor for første gang erfarer, at en sag skal rapporteres. Alle andre alvorlige bivirkninger, som ikke er dødelige eller livstruende skal rapporteres hurtigst muligt, men ikke senere end femten dage. Sponsor skal også underrette alle investigatoren.
5. Desuden skal sponsor opbevare detaljerede optegnelser over alle formodede uønskede hændelser, som investigator(er) har rapporteret til ham. Disse optegnelser skal forelægges de medlemsstater, på hvis område den kliniske afprøvning gennemføres.
6. Mindst hver tolvte måned skal sponsor under den kliniske afprøvning forsyne de medlemsstater, på hvis område den kliniske afprøvning gennemføres, med en liste over alle formodede alvorlige bivirkninger, som er indtruffet under hele undersøgelsen og en kort oversigt over forsøgspersonernes sikkerhed ved afprøvningen.
7. Hver medlemsstat skal sikre, at alle formodede alvorlige uventede bivirkninger, der indtræder på deres område med et testpræparat, som de bliver gjort opmærksom på, registreres og rapporteres øjeblikkeligt til Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering, og under ingen omstændigheder senere end 15 dage efter modtagelse af oplysningerne.

Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering skal underrette de kompetente myndigheder i de andre medlemsstater.
8. Kommissionen skal i samarbejde med Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering, medlemsstaterne og berørte parter udarbejde vejledning om indsamling, verifikation og fremlæggelse af rapporter om uønskede hændelser og bivirkninger.

KAPITEL VII

Generelle bestemmelser

Artikel 14

Dette direktiv går ikke forud for sponsors eller investigators generelle civile og strafferetlige ansvar.

Medmindre medlemsstaterne har fastsat præcise betingelser for særtilfælde, kan de lægemidler, der anvendes ved kliniske afprøvninger, ikke omsættes. Medlemsstaterne skal underrette Kommissionen om disse betingelser.

Artikel 15

Enhver ændring, som måtte være nødvendig for at ajourføre bestemmelserne i dette direktiv, så der tages hensyn til den videnskabelige og tekniske udvikling, vedtages i overensstemmelse med bestemmelserne i artikel 2c i direktiv 75/318/EØF:

Artikel 16

Medlemsstaterne træffer de nødvendige foranstaltninger for at efterkomme dette direktiv inden den 1. januar 1999. De underretter straks Kommissionen herom.

Når medlemsstaterne træffer disse foranstaltninger, skal de indeholde en henvisning til dette direktiv, eller de skal ved offentliggørelsen ledsages af en sådan henvisning. Nærmere regler for denne henvisning vedtages af medlemsstaterne.

Medlemsstaterne skal fremsende ordlyden af de bestemmelser i national lovgivning, som de vedtager på det område, som dette direktiv omfatter.

Artikel 17

Dette direktiv er rettet til medlemsstaterne.

Udfærdiget i

På Europa-Parlamentets vegne

Formand

På Rådets vegne

Formand

FINANSIERINGSOVERSIGT

1. FORANSTALTNINGENS BETEGNELSE

Forslag til Europa-Parlamentets og Rådets direktiv om indbyrdes tilnærmelse af love og administrative bestemmelser om gennemførelse af god klinisk praksis til gennemførelse af kliniske afprøvninger af humane lægemidler.

2. BUDGETPOST

B-5 3000

3. RETSGRUNDLAG

Artikel 100A i Traktaten om oprettelse af Det Europæiske Fællesskab

4. BESKRIVELSE AF FORANSTALTNINGEN

4.1 Foranstaltningens generelle formål:

At bidrage til gennemførelsen af de målsætninger, der er fastlagt i traktaten:

- at sikre et højt beskyttelsesniveau for menneskers sundhed, især for personer, der deltager i kliniske afprøvninger vedrørende nye lægemidler;
- harmonisering af medlemsstaternes krav for at undgå dobbeltarbejde og ressourcespild

4.2 Foranstaltningens varighed og nærmere bestemmelser for dens fornyelse:

Når direktivet er vedtaget, vil Kommissionen få overdraget bemyndigelse til at indføre et kommissionsdirektiv om god klinisk praksis (tekniske standarder). Dette kan forventes i 1999.

5. KLASSIFIKATION AF UDGIFTERNE/INDTÆGTERNE

5.1 Obligatoriske udgifter/ikke-obligatoriske udgifter

Nogle ekspertarbejdsgrupper (jf. 7.1) - ikke-obligatoriske udgifter

5.2 Opdelte bevillinger/ikke-opdelte bevillinger:

Opdelte bevillinger (B5-3000)

5.3 Indtægtstype:

Der følger ingen indtægter af denne foranstaltning.

6. UDGIFTERNES/INDTÆGTERNES ART

Teknisk arbejde direkte knyttet til udarbejdelsen af Kommissionens direktiv via forskriftsudvalgsproceduren (A).

Teknisk arbejde i forbindelse med udvikling af retningslinjer - arbejdsgrupper af eksperter fra medlemsstaterne (B).

7. FINANSIELLE VIRKNINGER

7.1 Beregningsmetode for de samlede omkostninger ved foranstaltningen (fastlæggelse af gennemsnitsomkostningerne pr. enhed):

De forventede udgifter beregnes på grundlag af antallet af møder:

(a) Forberedelse af forslaget: -

- ekspertarbejdsgrupper (to møder i 1997, og i 1998);
- samråd med lægemiddeludvalget (under et normalt møde).

b) Foranstaltning efter vedtagelse af forslaget: -

- forskriftsudvalg for vedtagelse af Kommissionens direktiv (et møde i 1999);
- ekspertarbejdsgrupper (gennemsnitligt to møder pr. år)

7.2 Omkostningernes fordeling på foranstaltningens elementer

Forpligtelsesbevillinger i mio. ECU (løbende priser)

Fordeling	1997	1998	1999	2000	2001	2002	Total
a	50,000	50,000					100,000
b			75,000	50,000	50,000	50,000	225,000
I alt	50,000	50,000	75,000	50,000	50,000	50,000	325,000

7.3 Operationelle udgifter til undersøgelser, eksperter osv., inkluderet i budgettets del B

Offentliggørelse af retningslinjer, som støtter anvendelse og gennemførelse af direktivet, og som medtages i "EF-bestemmelser om lægemidler" som en del af bind 3. Der er derfor ikke yderligere omkostninger (allerede dækket over det årlige budget for publikationer).

7.4 Vejledende forfaldsplan for bevillingerne

mio.ECU

	1997	1998	1999	2000	2001	2002 og efterføl- gende år	I alt
Forpligtelses- bevillinger	50,000	50,000	75,000	50,000	50,000	50,000	325,000
Betalings- bevillinger							
1997	50,000						50,000
1998		50,000					50,000
1999			75,000				75,000
2000				50,000			50,000
2001					50,000		50,000
2002 og efterfølgende år						50,000	50,000
I alt							325,000

8. FORHOLDSREGLER MOD SVIG

De normale foranstaltninger til kontrol af udgifterne, der anvendes for møder, vil finde anvendelse.

9. OPLYSNINGER OM COST/EFFECTIVENESS

9.1 Specifikke og kvantificerbare mål, målgruppe

Lægemiddelindustrien og organer såsom Den Europæiske Organisation for Kræftforskning og -behandling (EORTC) har konstateret, at der er forsinkelser i forbindelse med iværksættelsen af kliniske multicenterafprøvninger. I et memorandum om disse forsinkelser og ulemperne for fælles klinisk forskning i Europa sammenlignet med USA er der påpeget forsinkelser på op til seks måneder i forbindelse med iværksættelsen af forskning.

Det Rådgivende Udvalg for Industriel Forskning og Udvikling (IRDAC) har foreslået, at fremtidig lovgivning om den indledende afprøvning af nye lægemidler bør standardiseres i hele EU. Etablering af en fast procedure for godkendelse og fremme af igangsættelse af kliniske afprøvninger vil gøre klinisk forskning mere effektiv i Europa (et groft skøn over udgifterne til klinisk forskning er 2,5 mio. ECU pr. måned).

Forslaget indeholder også foranstaltninger til forbedring af begge disse problemer og går ud på at bidrage til et højt sundhedsbeskyttelsesniveau for personer, der deltager i kliniske afprøvninger.

9.2 Begrundelse for foranstaltningen

Forslaget har til formål at harmonisere lovbestemmelserne om gennemførelse af kliniske afprøvninger for humanlægemidler. Det indeholder internationalt fastsatte standarder og principper til beskyttelse af forsøgspersoner, ensretter de administrative procedurer for indledning af en klinisk afprøvning, harmoniserer rapporteringsprocedurerne for kontrol og indfører overvågningsforanstaltninger via inspektion.

Den tekniske harmonisering, der var nødvendig for at gennemføre det indre marked for lægemidler, blev afsluttet i 1992. Som en del af denne proces er det ikke nødvendigt at gentage kliniske afprøvninger inden for Fællesskabet, som er blevet gennemført i overensstemmelse med Fællesskabets bestemmelser.

I forbindelse med beskyttelsen af europæiske borgere, der deltager i kliniske afprøvninger, er principperne om god klinisk praksis, som bygger på Helsinki-erklæringen, et grundlæggende krav. EF-vejledningen om god klinisk praksis (GCP), som udvalget for farmaceutiske specialiteter vedtog i juli 90, blev internationalt rost for at give en klar og præcis beskrivelse af standarden for GCP. Dette blev yderligere godtgjort af verdenssundhedsorganisationens GCP, som i vid udstrækning var baseret på Fællesskabets tekst. Desuden udgjorde den europæiske vejledning rammen for en treparts GCP-vejledning mellem EF, USA og Japan inden for Den Internationale Konference om Harmonisering af tekniske krav til registrering af Humanlægemidler (ICH).

De seneste rapporter og korrespondance har afsløret store vanskeligheder med hensyn til klinisk udvikling af nye lægemidler, især forsinkelser med hensyn til igangsættelse af kliniske multicenterafprøvninger (udtalelse fra etisk komité og godkendelse fra kompetent myndighed); fremstilling og mærkning af testpræparater; påvisning af overensstemmelse med GCP. Disse forsinkelser kan bevirke at der opstår forsinkelser for industrien på op imod seks måneder (i gennemsnit 1 mio. ECU pr. måned).

9.3 Overvågning og evaluering af foranstaltningen

Evalueringen vil ske i form af sporing af gennemførelsen af fællesskabslovgivningen i medlemsstaterne og kontrol med udviklingsraten for nye lægemidler.

10. UDGIFTER TIL ADMINISTRATION (SEKTION III, DEL A I BUDGETTET)

Den faktiske mobilisering af de nødvendige administrative midler vil afhænge af Kommissionens årlige beslutning om ressourceallokering, under hensyntagen til det antal personale og yderligere beløb, som budgetmyndigheden godkender.

10.1 Indebærer foranstaltningen en forøgelse af Kommissionens personale?

Stillingstype		Personale der udpeges til at styre foranstaltningen		Kilde		Varighed
		<u>Permanente stillinger</u>	<u>Midlertidige stillinger</u>	Eksisterende ressourcer i pågældende GD eller afdeling	Yderligere ressourcer	
Tjenestemænd eller midlertidigt ansatte	A	0,25		Ja		løbende
	B					
	C					
Andre ressourcer						
I alt						

Hvis der er behov for yderligere ressourcer, angives den hastighed, hvormed de skal stilles til rådighed.

10.2 Samlet finansiel virkning af yderligere humane ressourcer

Der kræves ikke yderligere personale.

10.3 Stigning i andre administrative udgifter som følge af foranstaltningen

ECU

Budgetpost	Beløb	Beregningsmetode
B5-3000	Marginal	Publikation findes allerede, kun ekstra sider
I alt		

ISSN 0254-1459

KOM(97) 369 endelig udg.

DOKUMENTER

DA

05 14 15

Katalognummer : CB-CO-97-451-DA-C

ISBN 92-78-24343-4

Kontoret for De Europæiske Fællesskabers Officielle Publikationer

L-2985 Luxembourg