

Danmarks Apotekerforening

Kanonbådsvej 10 · Postboks 2181 · 1017 København K
Telefon 33 76 76 00 · Fax 33 76 76 99
apotekerforeningen@apotekerforeningen.dk · www.apotekerforeningen.dk

apotek

Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse

Att.: Hanne Bonne Jørgensen

Holbergsgade 6
1057 København K

02-09-2012
HJ/801/00006

Danmarks Apotekerforening har modtaget forslag til Europa-Parlamentets og Rådets forordning om kliniske forsøg med humanmedicinske lægemidler mv. med bilag j.nr. 1208105 i høring.

Foreningen har ikke bemærkninger til det fremsendte forslag.

Med venlig hilsen

Helle Jacobsgaard

Helle Jacobsgaard

NOTAT

Til
Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse

DANSKE
REGIONER



03-09-2012

Sag nr. 12/1518

Dokumentnr. 37605/12

Maj-Britt Juhl Poulsen

Tel. 35 2981 17

E-mail: mjp@regioner.dk

Administrativt høringssvar vedr. EU-forslag om kliniske lægemiddel-forsøg

Ministeriet har den 10. august 2012 sendt et EU-forslag til forordning om kliniske forsøg med humanmedicinske lægemidler og om ophævelse af Direktiv 2001/20/EF i høring hos blandt andet Danske Regioner og de tre GCP-enheder. Danske Regioner har indhentet kommentarer fra regionerne.

Den korte høringsperiode har gjort det svært at realitetsbehandle så omfattende et materiale endsige få politisk godkendelse. Vi har i denne omgang valgt at vedhæfte de kommentarer der er indkommet fra de enkelte regioner, dvs. kommentarer fra Region Sjælland, Region Nordjylland og Region Hovedstaden. Vi henviser også til de høringssvar der kan komme fra de enkelte GCP-enheder og vi tager forbehold for politisk behandling af høringssvar.

Overordnet set er ønsket om forenkling og effektivisering af procedurer jo altid godt. Det er også fint at man fra EU's side forsøger at harmonisere således at slutproduktet fjerner forhindringer for gennemførelse af lægemiddelforsøg i EU. Patienternes sikkerhed og patientrettigheder skal dog altid komme i første række og forud for videnskabelige interesser.

Det bør derfor også bemærkes, at den største bekymring fra regionerne går på konsekvenserne for den videnskabetiske vurdering af kliniske forsøg i Danmark. For eksempel vil det med de meget korte sagsbehandlingsfrister, der fastsættes i forordningen, ikke være muligt at opretholde den nuværende videnskabetiske bedømmelse, hvor projekterne bedømmes på de regio-

nale videnskabetiske komiteers møder. Regionerne er også bekymrede over at der efter forordningen er meget få muligheder for at afvise et forsøg i Danmark samt bekymret over indførelse af "stiltiende godkendelse", hvis en frist ikke overholdes.

Side 2

Endeligt vurderes det, at der vil ske en svækkelse af lægmandselementet i den videnskabetiske vurdering ifølge forordningen. I forordningen stilles der således ikke krav om et protokolresumé på det for landet relevante sprog til glæde for lægmænd.

Bilag:

Høringssvar fra Region Sjælland, Region Nordjylland og Region Hovedstaden

Til **Danske Regioner**
Att: Maj-Britt Juhl Poulsen

Telefon +45 48 20 50 00
Direkte 21 69 90 31
Fax +45 48 20 56 61
Web www.regionh.dk

CVR/SE-nr: 30 11 36 83

Dato: 28. august 2012

Administrativt hørings svar fra Region Hovedstaden til Danske Regioner vedrørende Europaparlamentets og Rådets forordning om kliniske forsøg med humanmedicinske lægemidler mv.

Danske Regioner har ved skrivelse af 16. august 2012 og med frist d. 30. august 2012 anmodet regionerne om høringsbidrag til Europaparlamentets og Rådets forslag til forordning om kliniske forsøg med humanmedicinske lægemidler.

Som følge af den meget korte høringsfrist har det ikke været muligt at forelægge forslaget politisk i Region Hovedstaden, hvilket vil ske efterfølgende. Nærværende hørings svar er en administrativ besvarelse fra Region Hovedstaden, og der tages derfor forbehold for eventuelle efterfølgende politiske bemærkninger til forordningen.

Forordningen erstatter det eksisterende direktiv om kliniske forsøg (direktiv 2001/20/EF – GCP-direktivet), der er blevet kritiseret for at medvirke til omstændelige ansøgnings- og vurderingsprocedurer, som skal gennemføres i hver enkelt medlemsstat. Forordningen har til formål at forenkle og harmonisere området og skal dermed bl.a. bidrage til at bryde den negative udvikling, der igennem de seneste år har været i antallet af kliniske forsøg i EU-landene.

Med forordningen indføres en ny godkendelsesprocedure som bl.a. omfatter følgende hovedelementer:

- Et harmoniseret godkendelsesdossier (dvs. et fælles udgangspunkt for vurdering af protokoller).
- En fælles anmeldelsesportal – forbundet til EU-database.
- En fælles vurderingsprocedure underlagt medlemsstaternes kontrol.
- Klare frister med anvendelse af begrebet ”stiltiende godkendelse”.
- Etablering af et forum for koordinering og rådgivning, ledet af Kommissionen
- Klar sondring mellem forhold som medlemsstaterne er fælles om at vurdere, og forhold af etisk/national karakter, hvor vurdering sker af hver enkelt medlemsstat.
- Fastlæggelse af en ”Opt-out”-procedure (træde ud af) for medlemslandene i visse særlige tilfælde, hvor man ikke er enig i den fælles vurdering af en ansøgning.

- Det er op til hver medlemsstat at definere de organisatoriske rammer, der er nødvendige, for at overholde godkendelsesproceduren. Der sker derfor ikke en harmonisering af de etiske komiteers funktioner eller vurderinger. Det er medlemsstaterne, der internt tilrettelægger fordelingen af opgaver på forskellige organer.

Det er Region Hovedstadens vurdering, at forordningen generelt vil kunne medvirke positivt til at skabe bedre rammebetingelser for gennemførelsen af kliniske forsøg i EU.

Det er dog samtidigt Region Hovedstadens vurdering, at forordningen i flere henseender vil have store konsekvenser for den nuværende videnskabetiske vurdering af kliniske forsøg i Danmark.

Problemstillingerne knytter sig til følgende punkter:

Korte tidsfrister for bedømmelse af kliniske forsøg

Forordningen sætter nogle meget korte frister for medlemslandenes bedømmelse af forslagene til kliniske forsøg.

Hver medlemsstat skal ifølge forordningen afgive to vurderingsrapporter: Vurderingsrapport I er en konklusion, hvor bl.a. forsøgets gevinst i terapeutisk henseende bedømmes samt risici og ulemper for forsøgspersonerne vurderes. Vurderingsrapport II skal afgives inden 10 dage i kliniske lav-interventionsforsøg. Inden 25 dage i andre kliniske forsøg end kliniske lav-interventionsforsøg og inden 30 dage i forsøg med forsøgslægemidler til avanceret terapi.

I alle typer af forsøg skal der inden for 10 dage foreligge en vurderingsrapport II, hvor der tages stilling til om kravene til informeret samtykke, rekruttering mv. er overholdt.

Det bør sikres, at der stadig sker en videnskabetisk bedømmelse af sundhedsvidenskabelige forskningsprojekter i Danmark. Med de meget korte sagsbehandlingsfrister, der fastsættes i forordningen, er det ikke muligt at opretholde den nuværende videnskabetiske bedømmelse af forskningsprojekterne, hvor projekterne bedømmes på de regionale videnskabetiske komiteers møder.

Af hensyn til forsøgspersonernes sikkerhed er det meget vigtigt, at der er tilstrækkelig tid til at vurdere projekterne. Særligt i forhold til forsøg med avanceret terapi forekommer det betænkeligt, at der er så kort en frist (30 dage) til bedømmelsen. Til sammenligning er der i dag i forsøg med avanceret terapi, 90 dages sagsbehandlingsfrist både for Sundhedsstyrelsen og for Det videnskabetiske Komitesystem. Der er hertil mulighed for yderligere 90 dages udsættelse af den videnskabetiske bedømmelse, hvis det er nødvendigt at høre nævn og råd – f.eks. Etisk Råd - forud for afgørelsen.

Begrænsning af mulighederne for at kunne afvise et forsøg i Danmark

Efter forordningen er der meget få muligheder for at afvise et forsøg i Danmark, hvis de danske myndigheder ikke er enige i konklusionerne fra det rapporterende medlemsland. Det gælder både i det tilfælde, hvor forsøget skal godkendes for første gang og det tilfælde, hvor et forsøg, der allerede er godkendt i nogle medlemslande, skal udvides til også at foregå i Danmark.

Det bør sikres, at Danmark bevarer adgangen til at afslå, at et forsøg gennemføres i Danmark, hvis de danske myndigheder vurderer, at forsøget er uetisk, eller at det medfører væsentlige risici for deltagerne.

Svækkelse af lægmandselementet i den videnskabetiske vurdering

For at tilgodese lægmandselementet i den videnskabetiske bedømmelse, er det efter den danske komitelev et krav, at ansøger indsender et dansk protokolresume sammen med ansøgningen. I forordningen stilles der ikke krav om indsendelse af protokolresume. Der vil dermed ske en svækkelse af lægmandselementet.

Inddragelse af patienter

Der stilles i forordningen krav om, at der skal tages hensyn til mindst en patient/-patientorganisations holdning. Der er på nuværende tidspunkt ikke krav herom i dansk lovgivning, hvorfor den nationale lovgivning skal tilpasses hertil. Kravet om patientinddragelse er samtidigt med til at lægge yderligere pres på i forhold til de kortere sagsbehandlingstider, som i forordningen også foreslås indført (jf. diskussionen ovenfor).

Danske Regioner
Att.: Maj-Britt Juhl Poulsen
Dampfærgevej 22
2100 København Ø

Dato: 31. august 2012

Brevid: 1838841

Hørings svar, EU-forslag om kliniske lægemiddelforsøg

Danske Regioner har med mail af 16. august bedt om kommentarer til et EU-forslag til forordning om kliniske forsøg med lægemidler.

Region Sjælland har følgende bemærkninger til forslaget:

Generelle overvejelser om baggrunden for forslaget:

Forslaget til forordning motiveres blandt andet med en konstatering af en nedgang i antallet af lægemiddelforsøg, som medicinalfirmaerne henlægger til EU samt et ønske om at forbedre patientsikkerheden i forbindelse med afprøvninger. Samtidig udtrykker kommissionen med sit udkast et ønske om at stræbe mod en forenkling og effektivisering af godkendelsesprocedurerne i forbindelse med medicinalfirmaers ansøgninger om at måtte udføre en afprøvning i et medlemsland.

Ønsket om forenkling og effektivisering af procedurerne er i sig selv prisværdigt, men det er tvivlsomt, om effekten af de nye bestemmelser vil være en forøgelse af antallet af afprøvninger i EU.

Det generelle fald i antallet af afprøvninger gennem de senere år (ca. 25 %) hænger formentlig først og fremmest sammen med, at en række lande uden for EU har forøget deres kapacitet til at gennemføre afprøvninger af høj videnskabelig kvalitet til en pris, som EU dårligt kan konkurrere med - også selv om den ny forordning andet lige vil forbedre EU's konkurrenceevne på området. Hertil kommer, at andre lande stiller krav om, at lægemidler er afprøvet på studiepopulationer med en genetisk sammensætning, der svarer til deres egen befolkning - det begrænser potentialet for at tiltrække afprøvninger, der i dag gennemføres i andre lande.

Medicinalfirmaer kan få klinisk afprøvninger udført nogle gange for under 50 % af udgiften i EU i lande uden for EU. Det relevante spørgsmål er derfor ikke, hvordan vi i EU kan gøre os konkurrencedygtige - for det kan vi objektivt set ikke gøre os. Ikke på pris i det mindste. Det rejser spørgsmålet om, hvorfor firmaerne alligevel ønsker at gennemføre afprøvningerne?

Det er et problem for medicinalfirmaer, hvis de potentielle aftagere i EU

Kvalitet og Udvikling

Alléen 15
4180 Sorø

Tlf.: 70 15 50 00
Dir.tlf. 57 87 52 55

kvalitetudvikling
@regionsjaelland.dk
hob@regionsjaelland.dk

www.regionsjaelland.dk

af deres nye produkter stiller spørgsmål ved kvaliteten af afprøvninger udført i visse lande uden for EU og derfor ikke tør tage disse nye midler i brug, men hvis formålet med en afprøvning er at nedbryde en salgsbarriere i form af skepsis over for resultater opnået i andre lande, forsvinder de videnskabelige motiver for afprøvningen.

Hvis et lægemiddels effekt allerede er kendt af firmaet, når det vender sig til EU med ønsket om en afprøvning, står vi overfor et betydeligt etisk problem og et problem i forhold til i det hele taget at opfatte en afprøvning som en videnskabelig undersøgelse.

Alt andet lige må man gå ud fra, at firmaer ikke vil overveje at sende et produkt til en dyr afprøvning i EU, hvis resultaterne af en forudgående afprøvning uden for EU har givet et negativt resultat. Hvis resultatet har været positivt, vil firmaerne heller ikke afsætte store beløb til en ny afprøvning, hvis det ikke selv forventer, at resultaterne vil blive reproduceret. Derfor vil firmaerne gøre meget for at kvalitetssikre ikke bare EU-afprøvningerne, men også de forudgående studier, de måtte have iværksat uden for EU. Disse afprøvninger bør selvfølgelig producere samme grad af robuste og valide data, som EU kræver gennem sine GCP-standarder. Endnu mindre vil et rationelt tænkende firma gentage undersøgelse i et dyrt regi, hvis der er konstateret bivirkninger undervejs, som bringer det dyre markedsføringsprojekt i fare, hvis de dukker op igen.

En forklaring på ønskerne om gennemførelse af forsøg kan være, at *kliniske afprøvninger* ligner en god markedsføringsmekanisme. De kliniske forsøgsdeltagere bliver trygge ved præparatet i fase III-afprøvninger og kan ved selvsyn opleve, hvordan det nye præparat opfører sig i forhold til foreliggende alternativer, firmaernes henvendelser om deltagelse kan ses som udtryk for faglig anerkendelse, og deltagelse i afprøvningerne medfører betaling til de deltagende afdelingers forskningskonti, om end det må forventes, at firmaerne kompenseres for denne medfinansiering ved prisfastsættelsen på præparaterne.

Høringsrunden for den ny forordning åbner mulighed for at foreslå et par tiltag, som kan indarbejdes i den endelige forordning:

Et tiltag kan være at kræve, at al dokumentation om nye lægemidler i fremtiden skal være baseret på europæiske data, for at et præparat kan godkendes i EU. Det vil legitimere alle afprøvninger og fjerne de etiske aspekter, der måtte gemme sig i skjult markedsføring i forbindelse med gentagelse af afprøvninger, hvor man på forhånd kender resultatet. Et sådan sæt bestemmelser vil alt andet lige gøre den samlede dokumentation dyrere, men det vil tillade firmaerne at være ærlige i forhold til deres forventninger til de ønskede effekter af præparatet i de tilfælde, hvor de allerede kender dem.

Alternativt kan man foreslå EU at tage initiativ til at etablere en global og offentlig database for afprøvninger. Dette kan evt. gøres i samarbejde med WHO, som i forvejen står for den globale tildeling af generiske lægemiddelnavne. EU kunne herefter kræve i forordningen, at firmaer skal registrere alle deres afprøvninger *worldwide* i databasen for at opnå tilladelse til at få et præparat til afprøvning i et medlemsland. Det vil give de godkendende myndigheder mulighed for indsigt i, hvad der allerede foreligger af information på området, og stillingtagen til, om man vil udsætte sit lands patienter for en afprøvning, som måske ikke forventes at give nogen ny videnskabelig information, da hele fundamentet for den ny forordning jo er på én gang at tilgodese nuværende og fremtidige patienters interesser, samtidig med at man beskytter patienter mod urimelig risiko.

Kommentarer vedr. den videnskabsetiske godkendelsesprocedure

Region Sjælland finder det vigtigt, at det videnskabsetiske komité-system fungerer effektivt, herunder omkostningseffektivt, og er enkelt og dermed bl.a. enstrenget.

Et af motiverne bag forslaget er et ønske om at nedbringe de administrative omkostninger ved gennemførelse af forsøg – på baggrund af at det aktuelle direktiv ikke - som det var hensigten bag direktivet - har ført til lavere omkostninger. Paradoksalt nok er der stor risiko for, at implementering af forslaget til forordning vil indebære yderligere stigninger i omkostningerne til den videnskabetiske godkendelsesproces (jf. nedenfor).

Region Sjælland finder at:

Der bør fortsat ske en selvstændig videnskabetisk vurdering af forholdet mellem risiko og gevinst for forsøgspersoner.

For at sikre en nuanceret vurdering af forsøg bør den videnskabetiske vurdering foregå i et forum med deltagelse af flere lægpersoner og forskningsaktive medlemmer.

Derfor er det vigtigt, at den videnskabetiske komité-funktion bibeholdes og udvikles, og at komité-systemet involveres i arbejdet med at afgive vurderingsrapport (del I) i de forsøg, hvor Danmark er rapporterende medlemsstat. Desuden bør komité-systemet inddrages i at give betragtninger til den rapporterende medlemsstat om aspekter af ansøgningen vedrørende del I af vurderingsrapporten, for så vidt angår de forsøg hvor Danmark er en berørt medlemsstat, samt afgivelse af beslutning. Det vil også være naturligt, at komité-systemet afgiver en selvstændig vurdering af aspekter omfattet af vurderingsrapportens del II.

Forslaget indebærer meget stramme tidsfrister for den fælles beslutningsprocedure: 25 dage for afgivelse af vurderingsrapport (del I) eller afgivelse af bemærkninger til den rapporterende medlemsstat, samt 10 dage for afgivelse af vurdering af aspekter efter artikel 7 (del II), og 10 dage herefter den endelige beslutning vedr. projektet. Det er vigtigt, at godkendelsesproceduren bliver reel og ikke kun en formel proces, og de foreslåede tidsfrister skal ses på baggrund af:

- De risici for forsøgspersonerne der er forbundet med forceret godkendelse af forsøg.
- Tidsrummet til udvikling af lægemidler og udformningen af anmeldelsen af forsøget.
- Tidsrummet til gennemførelsen af selve forsøget.
- Tidsforbruget til koordinering i og mellem medlemsstaterne.
- De udgifter der vil være forbundet med at etablere et beredskab der altid kan overholde tidsfristerne uanset variationen over tiden i antallet af modtagne forsøg.

Hvis de stramme tidsfrister i forslaget implementeres, vil det reelt gøre det umuligt at videreføre den aktuelle videnskabetiske vurdering af lægemiddelforsøg i komitéer, der mødes fysisk. Det vil sige, at vurderingen i stedet må varetages af professionelle (styrelses-regi) eller enkeltpersoner. En løsning i styrelses-regi vil medføre en væsentlig fordyrelse og et ringere folkeligt mandat – og dermed risiko for ringere folkelig opbakning - bag vurderingen. Samtidig vil den videnskabetiske vurdering blive splittet op i flere strenge med deraf følgende risiko for forskelle i praksis i lægemiddelforsøg og ikke-lægemiddelforsøg.

Hvis forslaget om stramme tidsfrister fastholdes, kan en del af ovennævnte problemstillinger i Danmark imødegås ved, at den videnskabetiske vurdering af lægemiddelforsøg fortsat foregår i de regionale komitéer, således at komitéernes sekretariater modtager anmeldelserne og forelægger dem for komitéernes formandskaber (forskningsaktiv formand og læg næstformand), der så foretager vurderingen. Sagen forelægges derpå hele komitéen i førstkommande møde, hvorved der iværksættes en læringsproces, så formandskabets vurderinger afspejler hele komitéens vurderinger. På baggrund af den meget store læsebyrde, der er forbundet med behandling af disse forsøg forekommer det urealistisk at etablere en særlig komité til vurdering af lægemiddelforsøg.

For at animere myndighederne til at behandle anmeldelser af forsøg hurtigt indeholder forslaget en regel om, at manglende tilbagemelding fra den kompetente myndighed anses for en stiltiende bekræftelse. Det skal bemærkes, at sådanne regler kan være hensigtsmæssige i situationer, hvor det er myndigheden selv, der bærer evt. omkostninger ved ikke at opfylde en tidsfrist, men i den aktuelle situation kan omkostningen blive påført forsøgspersonerne i stedet for myndighederne.

I forslaget lægges der op til, at patienter/patientorganisationer skal deltage i vurderingen. På baggrund af at alle borgere er eller har været patienter, foreslås det, at der stilles krav om deltagelse af lægmænd, og at det overlades til de enkelte stater at afgøre, hvordan lægmændene kan udvælges, så længe det rimelige krav om uafhængighed af sponsor mv. er opfyldt. Politisk valgte/udpegede lægpersoner - som i det danske komité-system - har et bredt folkeligt mandat, mens repræsentanter for patientforeninger i nogle lande kan repræsentere en enkelt patientgruppe (hyppigst elektive patientgrupper), og de kan være embedsmænd ansat af patientforeningen, hvorved man mister en del af gevinsten ved inddragelse af lægpersoner.

For at sikre en regulær videnskabetisk vurdering må der udarbejdes et protokolresumé på det relevante sprog i hvert af de lande, som forøget ønskes gennemført i.

På baggrund af den vægt som forsøgspersonernes sikkerhed tillægges, er det påfaldende, hvor generelt kravene i forslaget til deltagerinformation er udformet - det gælder både beskrivelsen af proceduren for indhentelse af informeret samtykke og kravene til den skriftlige og mundtlige information til forsøgspersoner. Region Sjælland foreslår at indsætte de krav, der i dag følger af komitéloven og informationsbekendtgørelsen.

For så vidt angår forsøgsprotokollen bør denne også omfatte en beskrivelse af de videnskabetiske aspekter af forsøget, hvordan forsøgspersonerne informeres mundtligt og skriftligt (jf. ovenfor), samt de økonomiske forhold (finansieringskilde og forsøgsdeltagernes økonomiske interesser i forsøget).

Kommentarer vedr. forskerinitierede lægemiddelforsøg

Det foreslås generelt at have in mente, at der gennemføres meget værdifulde forskerinitierede lægemiddelforsøg på ikke-kommercielle vilkår, og at forordningen bør udformes på en sådan måde, at disse forsøg ikke påføres større administrative byrder og omkostninger end i dag, idet disse forskere kan savne et talerør der løbende minder om forordningens konsekvenser for deres forskning.

Med venlig hilsen

Hans Okkels Birk
Konsulent



Danske Regioner
Att. Maj-Britt Juhl Poulsen

Høringssvar vedr. EU-forordning om kliniske forsøg med humanmedicinske lægemidler og om ophævelse af Direktiv 2001/20/EC

Sundhed - Plan og Kvalitet

Niels Bohrs Vej 30
9220 Aalborg Ø
Tlf.: 9635 1000
www.m.dk

Ref. Ane Allemann
Direkte tlf: 9635 1843
E-mail:aaa@m.dk

Sagsnummer:2012-152831

Region Nordjylland skal hermed afgive sit høringssvar, der ikke er entydigt, da høringsparterne internt i organisationen har afgivet forskellige svar.

Forskningschef på Aalborg Sygehus, Lars Hvilsted Rasmussen, finder forslaget positivt, når man fra EU's side forsøger at harmonisere og lempe reglerne for dermed at fjerne forhindringer for gennemførelse af lægemiddelforsøg uden at det på nogen måder kompromitterer patienternes sikkerhed eller øvrige patientrettigheder. Denne holdning er afstemt med GCP-enheden på Aarhus Universitet, hvorfra Danske Regioner også modtager høringssvar.

Den Videnskabetiske Komité for Region Nordjylland har følgende bemærkninger til forslaget:

Overordnet set bifaldes det, at man ønsker at fremme den sundhedsvidenskabelige forskning i Europa. Men komitéen finder dog, at der er visse betænkeligheder forbundet med forslaget.

Medlemslandenes vedtagelse af forordningsforslaget vil betyde, at det nuværende godkendelsessystem skal nytænkes i Danmark – et medlem foreslår, at man evt. i Danmark laver et godkendelsessystem i to spor; et internationalt spor og et nationalt spor. De beskrevne godkendelsesprocedurer vil være uforenelige med det nuværende system/nuværende organisering og vil i høj grad ligge op til centralisering for at kunne opfylde tidsfristerne for den behandling, der i dag dels foregår hos Sundhedsstyrelsen og dels i de videnskabetiske komitéer. Dette er efter komitéens mening meget betænkeligt – og synes at være ikke blot en afbureaukratisering, men også en afdemokratisering.

Komitéen finder det ligeledes betænkeligt, at mulighederne for "opt-out" er meget begrænsede samt at et land stiltiende godkender et projekt, hvis det ikke når at gøre indsigelser grundet den meget korte frist, hvori der fremadrettet også skal høres mindst én patient.

Lægemiddelforsøg er ofte komplekse forsøg og dette synes at være svært foreneligt med en meget kort tidsfrist til sagsbehandlingen. Som et eksempel problematikken omkring de kortere tidsfrister og konsekvensen af, at et land ikke kan overholde disse – nemlig den stiltiende godkendelse – kan nævnes. At et klinisk lav-interventionsforsøg (med kortere frister) formodes at kunne være et forsøg, hvor godkendt lægemiddel afprøves på børn.

I løbet af den korte frist skal der også inddrages pædiatrisk ekspertise. Overholdelse af fristerne uden at risikere, at den vurdering der i dag foretages hos Sundhedsstyrelsen samt den videnskabetiske komité bliver overfladisk, synes umiddelbart at blive en stor udfordring for medlemslandene. Og man må altid holde sig for øje, at hensynet til forsøgspersonernes rettigheder, sikkerhed og velbefindende skal gå forud for videnskabelige og samfundsmæssige interesser.

Med venlig hilsen

Ane Allermann
chefkonsulent

Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse
Holbergsgade 6
1057 København K
jurmed@sum.dk og hbj@sum.dk

Finsensvej 15
DK-2000 Frederiksberg

Tel +45 7226 9370
dnvk@dnvk.dk
www.dnvk.dk

3. september 2012
Sags nr.: 1208723
Sagsbeh.:
SPJ.DKETIK/DKETIK
Dok nr.: 1022264

Høring over forslag til Europa-Parlamentets og Rådets forordning om kliniske forsøg med humanmedicinske lægemidler, m.v.

Den Nationale Videnskabetiske Komité (DNVK) har den 10. august 2012 modtaget ovennævnte høring, som har været behandlet på DNVK's møde, den 24. august 2012.

Forordningen vil komme til at gælde for ca. 1/3 af de forsøg, som komitésystemet behandler.

Generelt finder DNVK, at forordningsforslaget giver mulighed for en smidigere godkendelsesproces af lægemiddelforsøg inden for EU, og vil kunne begrænse de administrative omkostninger for sponsorer og derved forbedre mulighederne for lægemiddelforskning i Europa, også inden for akutforskningen.

En væsentlig bagside ved forslaget er dog, at mulighederne for, at de enkelte lande kan "opt-out" af en fælles beslutning er begrænsede. Det skal desuden bemærkes, at de foreslåede tidsfrister i den fælles beslutningsproces vil gøre det særdeles vanskeligt at opretholde den nuværende organisering af komitésystemet for så vidt angår lægemiddelforsøg.

Godkendelsesproceduren (artiklerne 5-8)

Generelt set finder DNVK, at komitésystemet skal inddrages i beslutningsproceduren, som er beskrevet i forordningens kapitel III.

DNVK mener, at der fortsat bør ske en selvstændig videnskabetisk vurdering fra komitésystemet side af forholdet mellem risiko og gevinst for forsøgspersonerne, nærmere bestemt de vurderinger, der er skitseret i forordningens artikel 6, nr. 1, litra a).

DNVK mener således, at det er vigtigt, at komitésystemet bliver involveret i processen med at afgive vurderingsrapport efter artikel 6, nr. 2-4, såfremt Danmark er rapporterende medlemsstat. Desuden bør komitésystemet inddrages i at give betragtninger til den rapporterende medlemsstat om aspekter af ansøgningen vedrørende del I af vurderingsrapporten, som skitseret i artikel 6,

nr. 5, såfremt Danmark er en berørt medlemsstat, samt ved afgivelse af beslutning efter artikel 8.

Herudover finder DNVK det naturligt, at komitésystemet foretager en selvstændig vurdering, som skitseret i artikel 7 om aspekter omfattet af vurderingsrapportens del II, jf. artikel 7, litra a) – h).

DNVK finder det uklart i forordningsteksten, hvilken betydning en negativ vurdering af forholdene nævnt i artikel 7, litra a) – h) (de nationale, lokale og etiske forhold) fra en enkelt medlemsstat, har på beslutningsprocessen. Dette bør afklares og præciseres i teksten.

Det bør desuden sikres, at processen for udvælgelse af den rapporterende medlemsstat ikke på sigt giver mulighed for at ”shoppe” mellem medlemsstater.

Muligheden for at ”opt-out” (artikel 8, nr. 2)

DNVK finder, at mulighederne for at ”opt-out” af processen er for begrænsede, og at det ser ud til, at det i sidste ende vil være den rapporterende medlemsstat, der kommer til at træffe afgørelse på Danmarks vegne vedrørende forhold, der vedrører forsøgspersonernes sikkerhed samt nationale, lokale og etiske forhold. Der henvises til det ovenfor nævnte om, at det er uklart, hvilken betydning det har, såfremt et medlemsland giver en negativ vurdering af forholdene nævnt i artikel 7, litra a) – h).

DNVK finder, at der skal være mulighed for, at man fra dansk side træder ud af processen, således at forsøget ikke kan gennemføres i Danmark, hvis det anses for nødvendigt af hensyn til en overhængende risiko for folkesundheden, sikkerheden for forsøgsdeltagerne, jf. også formuleringen af artikel 6, nr. 1, litra a) eller væsentlige etiske hensyn, som fx nævnt i artikel 7.

Tidsfristerne

Der er fastsat meget stramme tidsfrister for den fælles beslutningsprocedure. DNVK finder, at disse frister er meget korte, henset til kravene om koordinering internt i medlemsstaterne og medlemsstaterne imellem. Det må anses for vigtigt, at der bliver tilstrækkelig tid til vurderingerne, da der kun skal afgives én beslutning pr. medlemsstat.

Organisering

Det fremgår af det fremsendte høringsmateriale, at det er op til hver medlemsstat at definere de organisatoriske rammer, der er nødvendige for at overholde godkendelsesproceduren. Det er oplagt, at der skal etableres et nyt system i Danmark for samarbejdet mellem Sundhedsstyrelsen og komitésystemet om gennemførelse af den fælles beslutningsproces ved vurderinger af lægemiddelforsøg.

Det skal bemærkes, at sådan som komitésystemet er organiseret i dag, vil komitésystemet få vanskeligt ved at løfte opgaverne under beslutningsprocedurerne inden for de i forordningen angivne tidsfrister.

Det fremgår af forordningsforslagets artikel 9, at medlemsstaterne skal sikre, at der ved vurderingen af ansøgningen skal der tages hensyn til mindst en patients holdning i forbindelse med vurderingen. DNVK finder det uhenigtsmæssigt at inddrage patienter som lægmænd i vurderingen, jf. den solide lægmandsrepræsentation i de regionale komiteer.

Fælles ansøgningsdossier (artikel 25 og bilag 1)

Bestemmelserne vedrørende indholdet af skriftlig og mundtlig information forud for indhentelse af det informerede samtykke er ikke lige så detaljerede bestemmelser, som påkrævet efter reglerne i den danske bekendtgørelse nr. 538 af 11. juni 2012 om information og samtykke til deltagelse i sundhedsvidenskabelige forskningsprojekter samt om anmeldelse af og tilsyn med sundhedsvidenskabelige forskningsprojekter. Krav herom er overordnet beskrevet i forordningens artikel 29 og i bilag 1.

Det foreslås, at forordningen og / eller bilag 1 suppleres med uddybende krav til indholdet af den skriftlige og mundtlige information.

Akutforsøg (artikel 32)

DNVK kan tilslutte sig, at der fremover kan gennemføres lægemiddelforsøg i akutte situationer uden forudgående samtykke fra forsøgspersonen efter regler, der svarer til reglerne i komitélovens § 11, som er i overensstemmelse med artikel 19 i Europarådets tillægsprotokol til Bioetikkonventionen (Strasbourg, 2005).

Det er efter forslaget et kriterium, at forsøgspersonen ikke tidligere har fremført indvendinger (artikel 32, litra c). Det bør fremgå af forordningen, hvordan dette i givet fald skal finde sted, uden at man derved forspilder formålet med gennemførelse af forsøget (den akutte behandling).

Klage over beslutning om ej godkendelse

Det bør overvejes, om der skal være adgang til at anke beslutninger truffet efter forordningen. Forordningen ses ikke at tage stilling hertil. En klage over en beslutning truffet efter forordningens artikler 6, 7 og 8, kan – henset til forordningens regime – ikke stoppe den samlede proces i EU, men må i givet fald relatere sig til, hvorvidt forsøget kan godkendes i Danmark.

Det synes derfor hensigtsmæssigt, at man fra dansk side overvejer at etablere en klageordning, således at endelige beslutninger om, at et klinisk forsøg med lægemidler ikke kan godkendes i Danmark, jf. artikel 8, nr. 2, jf. artikel 6, litra a, kan ankes til en myndighed, der er uafhængig af godkendelsesprocessen. Såfremt afgørelsen ændres, kan sponsor indgive ansøgning om godken-

delse på ny, jf. forslagets artikel 13. Det bør sikres, at artikel 13 kan anvendes i sådanne tilfælde.

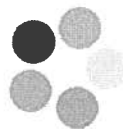
DNVK bemærker afslutningsvist, at man tilslutter sig begrundelsen for forslaget, men understreger samtidig, at en gennemførelse heraf vil indebære væsentlige ændringer i det nuværende danske komitéssystem for så vidt angår lægemiddelforsøg.

Med venlig hilsen

Johs Gaub
Formand



På formandens vegne
Susanne Pihl Jakobsen
Specialkonsulent



Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse
Holbergsgade 6
DK – 1057 København K

Att. Hanne Bonne Jørgensen

Fremsendt per mail: jurmed@sum.dk og hbj@sum.dk

Det Frie Forskningsråds høringssvar vedr. forslag til Europa-Parlamentets og Ministerrådets forordning om kliniske forsøg med humanmedicinske lægemidler m.v.

Det Frie Forskningsråd er i henvendelse af 10. august 2012 anmodet om bemærkninger til forslag til Europa-Parlamentets og Ministerrådets forordning om kliniske forsøg med humanmedicinske lægemidler m.v.

Det Frie Forskningsråd kan efter høring i DFF | Sundhed og Sygdom fremsende følgende bemærkninger på engelsk:

Regarding revision of the Clinical Trials Directive 2001/20/EC

The Danish Ministry of Science, Innovation and Higher Education has asked the Danish Council for Independent Research to comment upon the revision of the Clinical Trials Directive 2001/20/EC.

The Council has the following remarks regarding the new regulation:

The Danish Council for Independent Research, represented by Professor Niels Frimodt Møller, is a member of The European Medical Research Councils (EMRC).

In December 2011 the EMRC published the ESF-EMRC Position Paper "*Proposal for a revision of the 'Clinical Trials Directive' (2001/20/EC) and other recommendations to facilitate clinical trials*". This paper contains a number of suggestions to improve on the current directive.

First and foremost, the Council is most pleased that the EU has decided to revise the Clinical Trials Directive. The Council is furthermore pleased to note that the current draft contains a number of improvements that take into account a lot of the criticism that was put forth in the EMRC Position Paper. The importance of reducing the administrative procedures in the current directive cannot be stressed enough.

The Council would, however, like to point toward the fact that the OECD Global Science Forum has suggested a risk classification system (A-C) that the EU may

3. september 2012

Styrelsen for Forskning og Innovation

Bredgade 40
1260 København K
Telefon 3544 6200
Telefax 3544 6201
E-post fi@fi.dk
Netsted www.fi.dk
CVR-nr. 1991 8440

Sagsbehandler
Rune Odgaard Jensen
Telefon 7231 8307
E-post ruoj@fi.dk

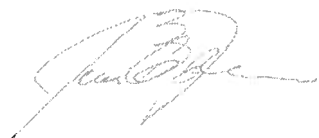
Sagsnr. 12-131870
Dok nr. 2398823
Side 1/2

wish to implement. This would be beneficial, as this system would be implemented in several important non-EU countries.

The overall impression of the draft revision is therefore positive – even though the full scope of the changes can be somewhat difficult to foresee.

Afslutningsvist skal Det Frie Forskningsråd anmode Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse om, at blive direkte part på kommende høringer med et forskningsfagligt indhold (dff@fi.dk).

Med venlig hilsen



Jens Christian Djurhuus
Bestyrelsesformand for Det Frie Forskningsråd

**Styrelsen for Forskning
og Innovation**

Side 2/2

Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse
Att. jurmed@sum.dk
Cc. hbi@sum.dk

Afdeling for Klinisk Biokemi og Farmakologi

Kontakt: Charlotte Calov
ccalov@health.sdu.dk
Direkte tlf. 65504360

3. september 2012
Side 1/2

Hørings svar fra GCP-enheden ved Odense Universitetshospital til udkast til Europa-Parlamentets og Rådets forordning om kliniske forsøg med humanmedicinske lægemidler mv. med bilag

GCP-enhedens bemærkninger er givet på baggrund af erfaringer med non-kommercielle lægemiddelforsøg.

3.4, sidste afsnit

Det er anført, at der ved konstatering af "fejl" i et forsøg er vigtigt, at alle forsøg med involvering samme investigator kan spores. Det er forståeligt, at det skal være tilfældet ved konstatering af videnskabelig uredelighed, men den nuværende formulering kan tolkes således, at en investigator også ved mindre "fejl" kan blive "set efter i sømmene" og udelukket for at medvirke i forskningsprojekter, hvilket ikke vil fremme den offentlige forskning.

Generelt vedr. EU-database

Lokale myndigheder (SST) bør, på sponsors vegne, kunne indberette til/ajourføre oplysninger i EU-databasen i investigator-initierede forsøg. Det vil være meget ressourcekrævende at udvikle og vedligeholde sådanne kompetencer i det ikke-kommercielle miljø.

Artikel 2, 2, c

Der står "hvordan forsøgspersonen skal anvendes", men det rigtige må være "hvordan forsøgslægemidlet skal anvendes".

Artikel 2, 28

Definitionen bør ændres, så det er en uønsket medicinsk hændelse efter inklusion i forsøget og ikke først efter behandling med et lægemiddel. Kun således vil det blive tydeligt, om der er procedurer i forbindelse med selve forsøget (f.eks. som følge af seponering af tidligere medicin eller belastende protokolprocedurer inden administration af første dosis forsøgsmedicin), der giver en uacceptabel risiko for forsøgsparticipanterne.

Kapitel VI, generel bemærkning

Det forventes, at lokale myndigheder (SST) kan assistere ved indberetning til EU-database i investigator-initierede forsøg. Vil 15-dages fristen da gælde sponsors indberetning til lokale myndigheder eller vil sponsors frist blive kortere, for at lokale myndigheder kan nå at indberette videre til EU-databasen?

Artikel 34, 1

Er det bevidst, at 90-dages reglen for indberetning af planlagt afslutning er bortfaldet? Der bør være længere frist end 15 dage for indberetning af planlagt afslutning af forsøg.

Artikel 37, 1

"Unormale analyseresultater" bør være omfattet af "hændelser" i definitionerne og ikke anføres selvstændigt i dette kapitel.

Artikel 39, 1 (som beskrevet i 3.5)

Ved at undtage forsøg med godkendte forsøgslægemidler på godkendt indikation fra kravet om årlig sikkerhedsrapport, vil myndighederne ikke kunne kontrollere, om forsøget giver en øget risiko for forsøgsdeltagerne (f.eks. hyppigheden af SAE'er som følge af manglende behandling, risikofyldte undersøgelser m.m.)

Bilag 1, 10

Der er ikke anført tekst.

Venlig hilsen

Charlotte Calov
Funktionsleder

GCP-enheden ved Odense Universitetshospital

Fra: Annette Jørgensen [ANJOR@KI.AU.DK]
Sendt: 3. september 2012 11:12
Til: Hanne Bonne Jørgensen
Emne: SV: Høring om EU-forslag om kliniske lægemiddelforsøg - j.nr. 1208105
Vedhæftede filer: Høring_forordning vedr. kliniske forsøg_20120829.docx

Kære Hanne Bonne

Tak for muligheden for at kommentere på en nye forordning. Vi vedlægger her kommentarer fra GCP-enheden i Aarhus.

Venlig hilsen
Annette Jørgensen

Annette Jørgensen
Afdelingsleder, cand. pharm., ph.d.
GCP-enheden ved Århus Universitetshospital
Regionshuset, Aarhus
Olof Palmes Allé 15
8200 Aarhus N
Telefon: 7841 3950
www.gcp-enhed.dk



Fra: Hanne Bonne Jørgensen [<mailto:hbj@sum.dk>]
Sendt: 10. august 2012 21:07
Til: apotekerforeningen@apotekerforeningen.dk; pd@pharmadanmark.dk; info@patientsikkerhed.dk; regioner@regioner.dk; DNVK Kontorpostkasse Den Centrale Videnskabsetiske Komité; serum@ssi.dk; fi@fi.dk; info@tandlaegeforeningen.dk; dadl@dadl.dk; info@lifdk.dk; lvs@dadl.dk; karin.friis.bach@regionh.dk; ccalov@health.sdu.dk; Annette Jørgensen; fivu@fivu.dk
Cc: Sundhedsstyrelsen Institutionspostkasse
Emne: Høring om EU-forslag om kliniske lægemiddelforsøg - j.nr. 1208105

Høring.

Til Danmarks Apotekerforening, Danmarks Farmaceutiske Selskab, Dansk Selskab for Patientsikkerhed, Danske Regioner, Den nationale videnskabsetiske komité (DNVK), Lægeforeningen, Lægemiddelindustriforeningen, Ministeriet for Forskning, Innovation og Videregående Uddannelser, Styrelsen for forskning og innovation, Tandlægeforeningen, Lægevidenskabelige Selskaber (LVS), GCP-enheden ved Aarhus Universitetshospital, GCP-enheden ved Odense Universitetshospital, GCP-enheden ved Københavns Universitetshospital og Serum Institutttet.

Vedlagt fremsendes i høring forslag til Europa-Parlamentets og Rådets forordning om kliniske forsøg med humanmedicinske lægemidler mv. med bilag.

Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse skal anmode om at modtage eventuelle bemærkninger til forslaget senest mandag den 3. september 2012.

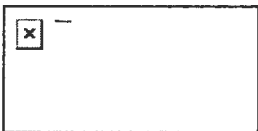
Bemærkninger bedes sendt til kontorpostkasse: jurmed@sum.dk med kopi til hbj@sum.dk

Mvh

Hanne Bonne

Hanne Bonne Jørgensen
Specialkonsulent, JURMED
Direkte tlf. 7226 9507
Mail: hbj@sum.dk

Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse • Holbergsgade 6 •
1057 København K • Tlf. 7226 9000 • Fax 72 626 9001 • www.sum.dk



Hørings svar

Europa-Parlamentets og Rådets forordning om kliniske forsøg med humanmedicinske lægemidler og om ophævelse af direktiv 2001/20/EF

Definitioner

Artikel 2, punkt 4:

En klinisk undersøgelse, der opfylder et af kriterier a-e defineres som et klinisk forsøg. Et kriterium er, at der anvendes diagnose eller kontrolprocedurer, udover normal klinisk praksis. Vores erfaring er, at en ekstra blodprøve med den nuværende lovgivning er afgørende for, om et forsøg defineres som et klinisk forsøg eller et non-interventionsforsøg med heraf markant større administrativ byrde. Et sådan forsøg vil med den nye lovgivning blive defineret som et lav interventionsforsøg, men er fortsat et klinisk forsøg.

Det bør overvejes om non-interventionsbegrebet kan udvides og således omfatte forsøg, som beskrevet af ovenstående.

Indgivelse af en ansøgning

Artikel 5:

Der er generelt anført korte svarfrister i forbindelse med indgivelse af en ansøgning. Det er som udgangspunkt positivt. Det fremgår f.eks., at sponsor har 6 dage til at fremsætte bemærkninger eller til at fuldstændiggøre en ansøgning. For akademiske sponsorer, der ikke nødvendigvis har administrativ støtte, kan det synes at være en urealistisk kort frist taget i betragtning, at ansøgningen anses for at være trukket tilbage, hvis fristen ikke overholdes.

Personer, der vurderer ansøgningen

Artikel 9:

Det fremgår, at personer, der vurderer ansøgningen skal være uafhængig af bl.a. institutionen på forsøgsstedet. Med den nuværende organisering af komite-systemet i DK, synes det at være urealistisk at sikre, at videnskabelige medlemmer i f.eks. et nationalt multicenterforsøg er uafhængige af de institutioner, hvor forsøgsstederne er placeret.

Det fremgår endvidere, at der i vurderingen skal tages hensyn til mindst en patients holdning. Det er ikke nærmere defineret, hvorvidt denne patient skal tilhøre patientgruppen i forsøget. Endvidere giver det ikke umiddelbart mening, at en patient, skal indgå i vurderingen af et forsøg med raske forsøgspersoner.

Godkendelsesprocedure for en væsentlig ændring

Kap. III:

En nærmere definition af, hvad der skal betragtes som en væsentlig ændring, mangler.

Ansøgningsdossier:

Kap IV

Under punkt 4 er det anført, at hvis der i ansøgningsdossieret henvises til data fra kliniske forsøg, skal dette kliniske forsøg være udført i henhold til denne forordning. Umiddelbart giver det ikke mening, at man ikke kan henvide til forsøg udført i henhold til det nuværende direktiv.

Afslutning af det kliniske forsøg, afbrydelse af det kliniske forsøg

Artikel 34:

Det er uklart, hvad der menes med punkt 5.

Sikkerhedsindberetning i forbindelse med et klinisk forsøg

Artikel 37:

Det er beskrevet, at investigator skal registrere **alle** alvorlige hændelser. Det bør overvejes, om der kan gøres undtagelser for dette. Erfaringen viser, at visse alvorlige hændelser i f.eks. et cancersygdomsforløb behandlet med markedsførte præparater er forventelige, hvorfor en registrering ikke nødvendigvis bidrager med værdifuld viden.

Artikel 41:

Det er beskrevet, at sponsor hvert år skal underrette markedsføringsindehaveren om formodede alvorlige bivirkninger ved godkendte lægemidler, som anvendes i overensstemmelse med markedsføringstilladelsen.

Det er uklart, om det udelukkende drejer sig om godkendte forsøgslægemidler, eller om det også omfatter f.eks. hjælpelægemidler. Endvidere kan det i akademiske forsøg være nødvendigt at skifte præparat undervejs, da erfaringen viser, at lægemidler inden for visse terapeutiske grupper hurtigt afregistreres. Endvidere er der mulighed for at anvende forskellige forsøgslægemidler med samme virksomme stof. Det betyder, at der i et forsøg kan være flere Markedsføringsindehavere involveret, hvorfor en mulighed for at definere en markedsføringsindehaver, der rapporteres til, vil være ønskelig.

På vegne af

GCP-enheden ved Aarhus Universitetshospital

Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet

Regionshuset, Aarhus

Olof Palmes Allé 15

8200 Aarhus N



Lægemiddel
Industri
Foreningen

Lersø Parkallé 101
2100 København Ø
Telefon 39 27 60 60
Telefax 39 27 60 70

info@lif.dk
www.lif.dk

Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse
Holbergsgade 6
1057 København K.

Att.: Hanne Bonne

Dato: 03-09-2012

Vedr. høring af forslag til forordning om kliniske forsøg med lægemidler til mennesker

Lægemiddelindustriforeningen (Lif) ønsker indledningsvist at takke for muligheden for at kommentere på EU-Kommissionens forslag til forordning om kliniske forsøg med lægemidler til mennesker. Med henvisning til ministeriets henvendelse den 10. august 2012 ønsker Lif at komme med følgende bemærkninger til det fremsatte forslag:

Generelt

Lif hilser kommissionens ønske om at strømline procedurerne for og arbejdet med ansøgninger, vurderinger og afgørelser hos både virksomheder og myndigheder i forbindelse med kliniske forsøg velkomment. Implikationerne i form af øget konkurrence mellem medlemsstaterne synes i den forbindelse meget positivt.

Det fremsatte forslag, der er en videreudvikling og legal implementering af den eksisterende "Voluntary Harmonisation Procedure (VHP)", er et vigtigt skridt i den rigtige retning – et skridt, hvor man efter Lifs opfattelse har søgt at adressere input fra alle interessenter på området.

Lif finder, at forslaget generelt er acceptabelt, så længe de foreslåede processer og mekanismer med definerede tidslinjer for beslutninger understøttes og fastholdes igennem lovgivningsprocessen, og der ikke introduceres nye regulatoriske og administrative byrder. Hvor det er muligt, bør man dog forsøge at reducere de administrative byrder i forbindelse med gennemførelse af kliniske forsøg i EU yderligere – samt at bruge forordningen til at sikre ensartethed i praksisser og fortolkning.

Da forordningen skal tjene EU i de næste mange år – på et område hvor der sker hastige forandringer – foreslås det, at forordningen underkastes regelmæssig revurdering, således at den vedbliver at være relevant og fyldestgørende i lyset af den videnskabelige og teknologiske udvikling.

Lif har ikke på nuværende tidspunkt haft mulighed for at vurdere de praktiske konsekvenser af alle detaljerne i forslaget. Nogle ændringer synes dog åbenlyst påkrævet, hvilket vil fremgå af de nedenstående mere detaljerede bemærkninger. Senere vil Lif meget gerne bidrage med yderligere og mere uddybende bemærkninger til de enkelte dele af Kommissionens forslag.

Indsendelse, vurdering og beslutning vedrørende ansøgninger om kliniske forsøg

Lif kan tilslutte sig en række af de centrale forslag, herunder særligt princippet om indsendelse af én ansøgning, der skal leve op til definerede og harmoniserede krav, via en elektronisk portal samt princippet om ét kontaktpunkt per medlemsstat.



Lif finder, at de foreslåede tidslinjer for myndighedernes vurdering af ansøgninger om kliniske forsøg har potentiale til at blive konkurrencedygtige, og samtidig rummer de mulighed for, at ansøgninger om kliniske forsøg, der gennemføres i kun ét land, kan godkendes endnu hurtigere i de enkelte lande. For at fastholde Europas konkurrencedygtighed når det kommer til placering af kliniske forsøg, er det essentielt, at disse tidslinjer ikke forlænges.

Med det formål at opnå harmoniserede beslutninger, særligt i forbindelse med vurdering af del 1, vil Lif foreslå, at den koordinerende og rådgivende gruppe for kliniske forsøg (CTAG) gives et klart mandat til at facilitere løsning på divergerende tilgange og holdninger blandt de implicerede medlemsstater.

Det skal gøres klart i forordningen, at sponsor kan starte et forsøg, så snart alle forsøgsaspekter specificeret i forordningen har været vurderet. Der må ikke stilles krav om yderligere vurderinger på hverken nationalt eller lokalt niveau (institutionsniveau) – f.eks. som en betingelse for indgåelse af en kontrakt. Dette bør præciseres i kapitel II og III.

Lif kan tilslutte sig Kommissionens ambition om at reducere de administrative byrder introduceret gennem lovgivningen på området. Der findes dog efter Lif's opfattelse yderligere muligheder for at reducere de administrative byrder. Disse muligheder omfatter blandt andet sikring af proportionale dokumentationskrav i forbindelse med indsendelse af ansøgning om kliniske forsøg (artikel 25 samt bilag I og II), fjernelse af kravet om underretning til hver medlemsstat om rekrutteringen af forsøgspersoner (artikel 33) samt opdateringshyppigheden af investigatorbrochuren (artikel 52).

Lif kan tilslutte sig, at både lægmænd og patienter involveres i vurderingen af ansøgninger om kliniske forsøg (jf. artikel 9). Lif skal dog henstille til, at processerne omkring identifikation, udpegning og involvering af patienter til denne opgave ikke forsinker sagsbehandlingen og vurderingen af ansøgninger om kliniske forsøg.

For at sikre ensartethed medlemsstaterne imellem er der behov for et lovgivningsmæssigt grundlag for udstedelse af uddybende retningslinjer. Det glæder blandt andet i forhold til dokumentationskrav (kapitel II) og væsentlige ændringer (kapitel III).

Videnskabetiske Komitéer

Lif støtter forslaget om, at der i hvert medlemsland træffes én samlet beslutning vedrørende godkendelse af ansøgninger om kliniske forsøg. Lif formoder i den forbindelse, at mange medlemsstater må tilpasse deres processer og lovgivning omkring den videnskabetiske vurdering. Dette bør efter Lif's opfattelse føre til en strømlining af praksisser og organiseringsmåder for de videnskabetiske komitéer. Dette kan yderligere faciliteres via en større grad af networking og samarbejde mellem de videnskabetiske komitéer – eksempelvis ved introduktion af en mekanisme for øget samarbejde gennem en EU-finansieret platform for videnskabetiske komitéer.

Lif har noteret sig, at forordningen ikke specifikt omtaler videnskabetiske komitéer. Det bør naturligvis sikres, at forordningens bestemmelser er i overensstemmelse med kravene defineret i ICH-GCP.



EU-portal, EU-database og offentlig indsigt

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

Lif kan naturligvis støtte, at offentligheden i videst mulig udstrækning får indsigt i data relateret til kliniske forsøg. Dog er der blandt andet en bekymring for, at hvis data tiltænkt myndighederne gøres frit tilgængelige, kan andre virksomheder potentielt benytte disse data til at opnå godkendelse af lægemidler i lande med ingen eller kun svag regulatorisk databeskyttelse. Derfor må det diskuteres og præciseres yderligere, hvad der udgør "kommercielt fortrolige oplysninger" og "personoplysninger", der skal behandles fortroligt med henblik på at beskytte virksomhedernes innovative potentiale i EU. Ligeledes må det overvejes, om offentlighedens adgang til data i visse tilfælde skal ledsages af krav til videnskabelighed, kvalitet og transparens i omgangen med de offentliggjorte data. Krav, der matcher de regler, som både myndigheder og involverede forskere og virksomheder (der har genereret data) skal efterleve.

Forhold omkring adgang til databasen bør reguleres, så der sker en balancering af på den ene side berettigede interesser og behov hos eksterne interessenter og på den anden side en nødvendig grad af hensyntagen til forsøgspersoner og virksomheder. Der bør være en differentieret politik vedrørende adgang til data.

Lif noterer sig, at forslaget om en portal og database i regi af EU-Kommissionen synes at skulle virke sideløbende med EMA's EudraVigilance database og EudraCT-database. Det bør sikres, at etableringen af de nye databaser ikke overlapper med de eksisterende databaser, da dette vil medføre ineffektivitet og unødvendige omkostninger for både virksomheder og myndigheder.

Ligeledes bør dublinger af indberetninger til både EU-databasen og et WHO-akkrediteret primært forsøgsregister (eller ICMJE godkendt register) undgås.

Sikkerhedsindberetninger

Lif hilser de opdaterede krav til sikkerhedsindberetning og justeringen ift. den nye pharmacovigilance-lovgivning velkommen.

Særligt positivt er det, at forordningsforslaget tager højde for de videnskabelige behov for meget store randomiserede, men i øvrigt helt overvejende observationelle studier. Det bør dog fremgå klart, om reglerne for DSUR rapporter gælder for begge typer randomiserede studier.

Det fremgår af direktiv 2001/83/EC, artikel 107 stk. 1 (as amended by directive 2010/84/EU), at: ".....By way of derogation from the first subparagraph, suspected adverse reactions occurring in the context of a clinical trial shall be recorded and reported in accordance with Directive 2001/20/EC". I modsætning hertil står der i forordningsforslaget (artikel 38), at kun "...information about suspected unexpected serious adverse reactions to *investigational medicinal products*...." skal indrapporteres i henhold til forordningen.

For at matche teksten i direktiv 2001/83/EC, artikel 107 stk. 1 bør forordningens indrapporteringsregler principielt tage stilling til håndteringen af alle mistænkte bivirkninger, som observeres i forløbet af et



klinisk studie. Selve beskrivelsen bør være fuldstændig. De mere nøjagtige krav til og regler vedrørende format og tidslinjer for de enkelte sager og forskellige typer af forsøg (hvor der anvendes hhv. forsøgslægemidler/godkendte forsøgslægemidler) kan udformes i de kommende guidelines.

Processerne omkring medlemsstaternes samarbejde om vurdering af sikkerhedsinformation relateret til kliniske forsøg bør udvikles yderligere i lovgivningen – herunder involveringen af den rapporterende medlemsstat.

Der er herudover behov for øget klarhed om sikkerhedsrapporteringen til investigatore og videnskabetiske komitéer – hvilket i videst mulige omfang bør faciliteres gennem EU-databasen.

Lif er lige nu ved at undersøge de potentielle fordele, kompleksiteten samt betydningen af kravet om, at sponsor skal rapportere sikkerhedsinformationer til indehaveren af markedsføringstilladelsen i tilfælde af, at der gennemføres et klinisk forsøg med et markedsført lægemiddel. En uddybning heraf vil kunne gives på et senere tidspunkt.

Forsikringer og erstatningsordninger

Lif finder, at forslaget på dette område i vid udstrækning imødekommer de involverede interessenters ønsker til forbedring af de eksisterende regler. Det må forventes, at forslaget generelt vil have positive effekter i forhold til investigator-initierede forsøg. Lif finder dog, at en yderligere harmonisering af de proceduremæssige forhold er nødvendig for at reducere risikoen for administrative byrder i forbindelse med implementering af uensartede forhold i de enkelte medlemslande (eks. omkring fastsættelse af erstatnings- og forsikringsgrænser samt krav til forsikringscertifikater).

Fremtidssikring

Den nye forordning må formodes at skulle regulere og understøtte den europæiske kliniske forskning de næste mere end 10 år. Allerede i dag undersøges og arbejdes virksomhederne med:

- Nye forsøgsdesign - der eksempelvis involverer virtuel rekruttering af forsøgspersoner
- Forskning og udvikling af nye lægemidler, der er markant anderledes end de lægemidler, som vi kender i dag – eksempelvis individualiserede lægemidler (personalised medicine) samt avancerede terapier
- Nye fremstillingsmetoder, der gør brug af den nyeste videnskabelige og tekniske viden.

Det er derfor nødvendigt, at en ny forordning også fremadrettet vil facilitere klinisk forskning og understøtte videnskabelige og teknologiske fremskridt, der gøres i de kommende år. Lif skal derfor foreslå, at forordningen revurderes hvert 5. år, således det sikres, at forordningen kontinuert understøtter den europæiske kliniske forskning.

Lif stiller sig naturligvis til rådighed for uddybning af ovenstående. Vi håber dog også, at der i de næste måneder er mulighed for at indgå i en yderligere dialog om detaljerne i EU-Kommissionens forslag. Ved en nærlæsning af forslaget kan der dukke nye aspekter og problemstillinger frem.

Venlig hilsen



Jakob Bjerg Larsen

Chefkonsulent



Ministeriet for sundhed og forebyggelse

Vedr. høring over Europa parlamentets og Rådets forordning om kliniske forsøg med humanmedicinske lægemidler og om ophævelse af Clinical Trials Directive 2001/20/EC.

Lægeforeningen har modtaget ovennævnte forslag til forordningstekst i høring og skal indledningsvist bemærke, at det er overordentlig positivt, at EU standardiserer området ved brug af hjemlen i EU traktatens art. 5 til at udstede en forordning, således, at der bliver indført ensartede procedurer for godkendelse af kliniske forsøg med lægemidler i hele EU.

Ligeledes konstaterer Lægeforeningen med tilfredshed, at der tilstræbes en enstrengt ansøgningsprocedure således, at der kun skal indgives ét enkelt ansøgningsdossier igennem en fælles EU-portal i forbindelse med godkendelsesproceduren. Dog lægger forordningen op til, så vidt Lægeforeningen kan slutte, at den etiske vurdering af ansøgningen fortsat skal varetages nationalt, jf. præambelens punkt 6, hvis ordlyd gentages i præambelens punkt 12.

En helt enstrengt ansøgningsprocedure ville lette arbejdet med administration for sponsor og investigator, og det forekommer ikke helt indlysende, at man skal respektere forskellige etiske koder og procedurer for indhentelse af informeret samtykke i de enkelte medlemslande. Lægeforeningen skal derfor foreslå, at man fortsat arbejder hen imod et fælles regelsæt og grundlag for det etiske komitearbejde.

Lægeforeningen henviser i øvrigt til det tidligere afgivne høringssvar vedr. konceptpapiret til revision af GCP-direktivet af 31. marts 2011*, for så vidt angår anbefalinger til den enstrengede ansøgningsprocedure.

Som også påpeget af Lægeforeningen i høringssvaret af 31. marts 2011, er det positivt, at der skelnes mellem lavrisiko - og højrisiko-forsøg for så vidt angår ansøgningsprocedurer. Således bør lægemidler, der er omfattet af en markedsføringstilladelse, være underlagt mindre strenge

Formanden

31. august 2012

Jr. 2012-4498/658819
CLR

Domus Medica
Kristianiagade 12
2100 København Ø

Tlf.: 3544 8500
Tlf.: 3544 8214 (direkte)
E-post: dadl@dadi.dk
E-post: ga@dadi.dk (direkte)
Fax: 3544 8505
www.laeger.dk



godkendelsesprocedurer end andre lægemidler, såfremt interventionen kun medfører en meget begrænset ekstra risiko i forhold til normal klinisk praksis.

Lægeforeningen noterer med stor tilfredshed, at behovet for udførelse af kliniske forsøg med afprøvning af lægemidler på akut inhabile patienter er blevet muliggjort ved forordningens art. 32. Patientens krav på beskyttelse findes i forordningsteksten varetaget på adækvat og relevant vis i tråd med det af Lægeforeningen tidligere anbefalede.

Reglerne omkring indberetning af alvorlige uventede hændelser fra investigator til sponsor er et yderligere tiltag hen imod beskyttelse af forsøgspersoner, som Lægeforeningen hilser meget velkommen.

Samtidig vil indførelse af nationale forsikringsordninger – i lighed med den danske ordning - sikre yderligere beskyttelse af forsøgspersoner, der deltager i kliniske forsøg med lægemidler.

Lægeforeningen kan således støtte den foreslåede forordningstekst.

Med venlig hilsen

A handwritten signature in black ink, which reads "Mads Koch Hansen". The signature is written in a cursive, slightly slanted style.

Mads Koch Hansen

Fra: Marie Fog [mf@pharmadanmark.dk]
Sendt: 3. september 2012 22:49
Til: DEP JURMED; Hanne Bonne Jørgensen
Emne: Høring om EU-forslag om kliniske lægemiddelforsøg - j.nr. 1208105
Vedhæftede filer: Høring vedr forordning for kliniske forsøg 030912.pdf

Til rette vedkommende,

Ved en fejl kom jeg til at vedhæfte det forkerte dokument (word-dokument). Jeg sender hermed det rette høringssvar fra Pharmadanmark- i pdf-format!

Med venlig hilsen
Marie Fog

Fra: Marie Fog
Sendt: 3. september 2012 22:43
Til: 'jurmed@sum.dk'; 'hbj@sum.dk'
Emne: SV: Høring om EU-forslag om kliniske lægemiddelforsøg - j.nr. 1208105

Hermed fremsendes Pharmadanmarks høringssvar til nedenstående høring.

I er velkomne til at rette henvendelse til undertegnede, hvis der er yderligere spørgsmål til høringssvaret.

Med venlig hilsen
Marie Fog

Fra: Hanne Bonne Jørgensen [<mailto:hbj@sum.dk>]
Sendt: 10. august 2012 21:07
Til: apotekerforeningen@apotekerforeningen.dk; Pharmadanmark; info@patientsikkerhed.dk; regioner@regioner.dk; DNVK Kontorpostkasse Den Centrale Videnskabetiske Komité; serum@ssi.dk; fi@fi.dk; info@tandlaegeforeningen.dk; dadl@dadl.dk; info@lifdk.dk; lvs@dadl.dk; karin.friis.bach@regionh.dk; ccalov@health.sdu.dk; anjor@ki.au.dk; fivu@fivu.dk
Cc: Sundhedsstyrelsen Institutionspostkasse
Emne: Høring om EU-forslag om kliniske lægemiddelforsøg - j.nr. 1208105

Høring.

Til Danmarks Apotekerforening, Danmarks Farmaceutiske Selskab, Dansk Selskab for Patientsikkerhed, Danske Regioner, Den nationale videnskabetiske komité (DNVK), Lægeforeningen, Lægemiddelindustriforeningen, Ministeriet for Forskning, Innovation og Videregående Uddannelser, Styrelsen for forskning og innovation, Tandlægeforeningen, Lægevidenskabelige Selskaber (LVS), GCP-enheden ved Aarhus Universitetshospital, GCP-enheden ved Odense Universitetshospital, GCP-enheden ved Københavns Universitetshospital og Serum Institutet.

Vedlagt fremsendes i høring forslag til Europa-Parlamentets og Rådets forordning om kliniske forsøg med humanmedicinske lægemidler mv. med bilag.

Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse skal anmode om at modtage eventuelle bemærkninger til forslaget senest mandag den 3. september 2012.

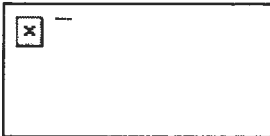
Bemærkninger bedes sendt til kontorpostkasse: jurmed@sum.dk med kopi til hbj@sum.dk

Mvh

Hanne Bonne

Hanne Bonne Jørgensen
Specialkonsulent, JURMED
Direkte tlf. 7226 9507
Mail: hbj@sum.dk

Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse • Holbergsgade 6 •
1057 København K • Tlf. 7226 9000 • Fax 72 626 9001 • www.sum.dk



Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse

20.08.2012

Høring vedrørende Europa-Kommisionens forslag til ny forordning om kliniske forsøg med humanmedicinske lægemidler

Ref.: 12-1175

Pharmadanmark
Rygårds Alle 1
2900 Hellerup

Telefon 3946 3600
Direkte 619

Fax 3946 3639

mf@pharmadanmark.dk
pharmadanmark.dk

Pharmadanmark har modtaget ovenstående høring vedrørende ophævelse af direktiv 2001/20/EF mod indførelse af en ny forordning på området.

Pharmadanmark har med interesse læst forslaget til den nye forordning, og kan overordnet tilslutte sig ideen om at ophæve det tidligere direktiv for at indføre en forordning på området. Pharmadanmark har dog enkelte bemærkninger til den del af den nye forordningen, der omhandler de berørte medlemslands rolle i godkendelsesprocessen.

I forordningen bliver det flere gange, i forskellige sammenhænge, slået fast, at en berørt medlemsstat kun kan erklære sig uenig med den rapporterende medlemsstats konklusion, hvis "...der er betydelige forskelle mellem normal praksis i den berørte medlemsstat, hvilket vil føre til, at en forsøgsperson ville modtage en ringere behandling eller hvis der er tale om overtrædelse af national lovgivning". Imidlertid er det ikke angivet hvad der reelt set vil ske, hvis en medlemsstat erklærer sig uenig. Pharmadanmark mener, at det er vigtigt, at denne del også specificeres, idet der ellers vil foreligge en risiko for at et berørt medlemsland vil kunne forsinke hele godkendelsesproceduren for et klinisk forsøg. Det er således ikke tydeligt om det kliniske forsøg blot forsinkes i det berørte medlemsland eller om det forsinkes i alle de medlemsstater i EU. Pharmadanmark vil således opfordre Ministeriet til at tage denne problemstilling op overfor kommissionen, inden den endelige høring af forordningen foretages, da en total opbremsning af et klinisk forsøg vil have økonomiske konsekvenser for virksomhederne. Dette vil i sidste ende betyde, at EU taber terræn, hvilket igen kan resultere i, at færre kliniske forsøg opstartes i EU. Og det er jo netop det man ønsker at undgå ved implementering af forordningen!

I forslaget til forordningen lægges der endvidere op til, at forordningen ikke skal fastsætte hvilket eller hvilke organer i en medlemsstat, der skal godkende et klinisk forsøg. I stedet skal det blot sikres, at medlemslandene sikrer en uafhængig vurdering, af høj kvalitet, og hver enkelt berørt medlemsland kan indhente de fornødne oplysninger via det rapporterende medlemsland til udarbejdelse af vurderingsrapportens del II, som man har besluttet ikke kan

foretages i et samlet vurderingsgrundlag (vurderingsrapporten del I). Pharmadanmark finder denne formulering en smule vag. Det bør derfor tydeliggøres, hvilke emner/spørgsmål et berørt medlemsland kan ønske besvaret inden vurderingsdatoen. Samt hvilke emner/spørgsmål, et berørt medlemsland kan kræve besvaret efterfølgende, når et rapporterende medlemsland har godkendt et klinisk forsøg i vurderingsrapporten del I. Pharmadanmark frygter, at man ved at gøre del II af vurderingsrapporten for lande-specifik igen vil opnå en situation, hvor der skal udarbejdes 27 forskellige del ansøgninger som supplement til ansøgningens del I. Hvilket ikke vil give den forenkling og harmonisering som man ønsker at opnå ved forordningen.

Sluttelig vil foreningen gerne kommentere på EU kommissionens tidsperspektiv omkring implementeringen af denne forordning. Pharmadanmark er godt bekendt med, at udarbejdelse af en ny forordning er et stort arbejde, og at der naturligvis skal være plads til en gennemgående analyse, så arbejdet bliver udført tilfredsstillende. Foreningen er dog uforstående overfor det uambitiøse mål, der er for implementering af forordningen. Allerede indledningsvis er det beskrevet, at der bør handles *nu* for at EU skal være konkurrencedygtig i kampen om at tiltrække flere kliniske forsøg. Dette er Pharmadanmark helt enig i, men stiller samtidig undrende overfor at Kommissionen har sat 2016 som målet for implementeringen af den nye forordning. Hvis EU-Kommissionen mener, at en ny forordning er det, der skal til for at få flere kliniske studier til EU, så bør de også opsætte nogle langt mere ambitiøse mål.

Med venlig hilsen

Marie Fog
Lægemiddelfaglig konsulent

Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse

Tandlægeforeningen
Amaliegade 17
1256 København K

Tel.: 70 25 77 11
Fax: 70 25 16 37
info@tandlaegeforeningen.dk
www.tandlaegeforeningen.dk

CVR nr. 21318418

Dato: 31. august 2012

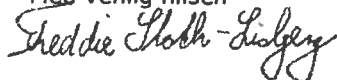
Sagsbeh: MKU
E-mail: mku@tdl.dk
Sagsnr.: hoering67_2012

Høring om EU-forslag om kliniske lægemiddelforsøg

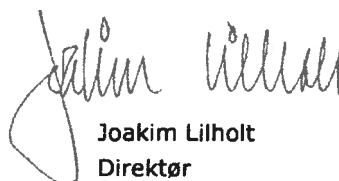
Tandlægeforeningen er af Ministeret for Sundhed og Forebyggelse blevet anmodet om eventuelle bemærkninger til udkast til ovennævnte høring.

Tandlægeforeningen har ingen bemærkninger til høringen.

Med venlig hilsen



Freddie Sloth-Lisbjerg
Formand



Joakim Lilholt
Direktør