



Statens legemiddelverk
Sven Oftedals vei 6
0950 OSLO

Vår ref:

Deres ref: 200703887- / NHT

Dato: 19. november 2007

Høringsuttalelse: Ny forskrift om klinisk utprøving av legemidler på mennesker

Bioteknologinemnda viser til høringsbrev av 15. august 2007 fra Helse- og omsorgsdepartementet med utkast til ny forskrift om klinisk utprøving av legemidler på mennesker og endring i forskrift om tilvirkning og import av legemidler. Bioteknologinemnda sto ikke på høringslisten, men fant høringen på departementets hjemmeside. Nemnda ber om å være på høringslisten til senere revisjoner av denne forskriften og liknende regelverk.

Den nye forskriften om klinisk utprøving skal gjennomføre samlet EUs to direktiver som gjelder klinisk utprøvinger (2001/20 EF og 2005/28/EF). Forskriften har i utkastet fått en annen systematikk, og målet er i henhold til departementet at forskriften skal gi bedre veiledning med hensyn til hvilke krav som stilles i forbindelse med klinisk utprøving av legemidler til mennesker. Det legges opp til en veiledning til forskriften, som vil bli utarbeidet først etter høringen.

Bioteknologinemnda behandlet saken på møtet 31. oktober.

Innledende kommentarer

Forskriftens lovmessige betydning

Forskriften om klinisk utprøving av legemidler på mennesker er et sentralt dokument som regulerer kliniske utprøvinger i Norge. Siden den skal implementere EU-direktiver som Norge er bundet av gjennom EØS-avtalen, vil den i praksis gjelde som norsk lov og gripe inn i annet regelverk. Dette er tidligere illustrert ved at departementet har vurdert at særskilte bestemmelser i forskriften går foran biobanklovens bestemmelser der disse er i konflikt.¹ I forslaget til helseforskningslov, som er foreslått å erstatte biobankloven når det gjelder forskning, er det presisert i lovens saklige virkeområde at for kliniske utprøvinger av legemidler på mennesker gjelder legemiddeloven § 3 med forskrifter, og at helseforskningsloven kun gjelder utfyllende så langt den passer. Dette kan blant annet omfatte reglene for samtykke. Denne forskriften er dermed av stor lovmessig betydning.

¹ Brev fra Helse- og omsorgsdepartementet til Sosial- og helsedirektoratet av 24.08.2005 ”Vedrørende fortolkning av biobankloven § 14”.

Manglende redegjørelse for foreslåtte endringer

Forslaget til ny forskrift følges av et meget kort høringsbrev. Nemnda ser at noen av bestemmelser i gjeldende forskrift er fjernet, mens andre er lagt til. Ikke alle disse endringene samsvarer direkte med teksten i de EU-direktivene forskriften skal implementere. Noen av endringene kan potensielt ha stor betydning for personer som deltar i kliniske utprøvinger. Videre skal det utarbeides en veileder i etterkant av høringen, som også vil kunne være av betydning for hvordan forskriften skal forstås.

Bioteknologinemnda savner en redegjørelse for de innholdsmessige endringene som er foreslått, hvilke avveininger og valg som er gjort, og hvilke konsekvenser endringene vil kunne få. Det er generelt ikke samme krav til utredning og utfyllende høringsnotater når det gjelder forskrifter, men denne forskriften vil i praksis fungere som en lovtekst siden den griper inn i eksisterende lovverk. Nemnda mener det burde vært spesielt redegjort for hvor stort handlingsrom Norge har i de ulike spørsmålene nå ved utforming av ny forskrift om kliniske utprøvinger.

Mulighet for å gi innspill tidlig i prosesser

Når EU-direktiver skal innlemmes i norsk lov, er det som regel for sent å påvirke innholdet utover et begrenset handlingsrom. Bioteknologinemnda ber derfor om å bli informert og få mulighet til å gi innspill i prosesser som angår Bioteknologinemndas område.

Åpenhet om kliniske studier

Bioteknologinemnda vil også fremheve betydningen av åpenhet om hvilke kliniske studier som gjennomføres i Norge. Dette er informasjon som burde være lett tilgjengelig for dem som av ulike årsaker er interessert i dette. Kliniske utprøvinger kan i mange tilfeller likne mye på markedsføring. Dette tilsier også en større åpenhet om kliniske studier. Nettsider med tilrettelagte søkefunksjoner er laget blant annet i USA (www.clinicaltrials.gov) og i Storbritannia (www.controlled-trials.com). Nemnda mener at det bør lages en tilsvarende nettside i Norge med søkbar informasjon om både pågående og avsluttede kliniske legemiddelutprøvinger.

Kommentarer til forslaget til forskrift

Tilbakekall av samtykke og destruksjon av biologisk materiale (til § 2-3)

Bioteknologinemnda ser at det er foreslått å endre bestemmelsen om tilbakekall av samtykke til å inkludere *biologisk materiale* som er innsamlet frem til tilbakekall, i studiedata (vår utheving):

”§ 2-3. Tilbakekall av samtykke

Avgitt samtykke til å delta i en klinisk utprøving etter § 2-2, kan når som helst kalles tilbake. Pasientdata og biologisk materiale som er innsamlet frem til tilbakekallelse vil inngå som studiedata, men ingen ytterligere data skal samles inn.”

Forslaget om å inkludere biologisk materiale i studiedata er særskilt nevnt i høringsbrevet, men det er ikke redegjort for hvorfor denne endringen gjøres. Så langt nemnda kan se, er endringen ikke begrunnet i en tilsvarende tekst i de EU-direktivene forskriften skal implementere. Det er heller ikke diskutert hvilke konsekvenser endringen vil få.

Endringen ser for nemnda ut til å innebære at en deltaker som tilbakekaller sitt samtykke, ikke lenger vil ha rett til å få sitt biologiske materiale destruert, hverken materiale som ennå ikke er analysert eller inngår i et annet biologisk produkt, eller overskuddsmateriale.

Det kan være ulike grunner til at en deltaker vil tilbakekalle sitt samtykke. Dersom det skyldes at personen har endret mening om studien og ikke lenger ønsker å støtte den kliniske utprøvingen, kan det være særskilt viktig for personen å kunne trekke seg helt ut, også med sitt biologiske materiale. Biologisk materiale kan inneholde sensitiv personinformasjon, for eksempel om genetiske forhold, og dette kan være en ytterligere grunn til at en person ønsker å få materialet destruert.

Både i biobankloven og i forslaget til helseforskningslov er hovedregelen at deltakerne har rett til å få sitt avgitte biologiske materiale destruert. Dagens forskrift om klinisk utprøving av legemidler henviser i veiledningen til biobanklovens ordlyd om tilbakekall av samtykke. Sosial- og helsedirektoratet og Legemiddelverket har vært uenig om omfanget av adgangen til å få destruert materiale ved kliniske utprøvinger, og Helse- og omsorgsdepartementet har presisert at *”ved kliniske utprøving av legemidler går således ikke destruksjonsadgangen lenger enn det som følger av forskrift om klinisk utprøving av legemidler til mennesker.”*¹ Årsaken til dette er at forskriften gjennomfører et EU-direktiv. Siden departementet har avklart at forskriften om klinisk utprøving får forrang på dette punkt i forhold til biobankloven, skapes det en helt ny og uavklart situasjon når all innsamlet biologisk materiale nå er foreslått inkludert i studiedata.

Departementet henviser til at det følger av forskrift om klinisk utprøving av legemidler til mennesker § 5-3 at kildedata skal være tilgjengelig på utprøvsstedet i minst 15 år etter at sluttrapport foreligger.² Det er ikke presisert i høringsbrevet om det er denne bestemmelsen som er den fulle bakgrunnen for forslaget om at innsamlet biologisk materiale skal inngå i studiedata. Det kan for deltakeren være stor forskjell på å utsette destruksjon av kildemateriale i 15 år og det å ikke destruere noe materiale i det hele tatt.

Det er i forslaget til helseforskningslov foreslått en mulighet til å *utsette* destruksjonen av materialet ved tilbakekall av samtykke når særlig sterke samfunns- eller forskningshensyn tilsier det og etter tillatelse av regional forskningsetisk komité (REK).³ Nemnda uttalte seg om denne adgangen i forbindelse med Nylenna-utvalgets utredning om en egen helseforskningslov og var delt i synet på dette.⁴

² EU-direktiv 2003/63/EF punkt 5.2 c) “Marketing authorisation holders must arrange for essential clinical trial documents (including case report forms) other than subject’s medical files, to be kept by the owners of the data: - for at least 15 years after completion or discontinuation of the trial, [...]”

³ Fra forslaget til helseforskningslov: § 16 Tilbaketrekking av samtykke
Et samtykke til å delta i et forskningsprosjekt kan når som helst trekkes tilbake.

Ved tilbaketrekking av samtykke må forskningen på vedkommendes biologiske materiale eller helseopplysninger opphøre. Den som har trukket sitt samtykke tilbake, kan kreve at det biologiske materialet destrueres og at helseopplysningene slettes eller utleveres innen 30 dager.

Adgangen til å kreve destruksjon, sletting eller utlevering etter andre ledd gjelder ikke dersom materialet eller opplysningene er anonymisert, dersom materialet etter bearbeidelse inngår i et annet biologisk produkt, eller dersom opplysningene allerede er inngått i utførte analyser.

Dersom særlig sterke samfunns- eller forskningshensyn tilsier det, kan den regionale komiteen for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk tillate fortsatt forskning på materialet og utsatt destruksjon, sletting eller utlevering til forskningsprosjektet er gjennomført.

⁴ http://www.bion.no/uttalelser/20050630_Horingssvar_NOU2005_1.pdf

Nemnda vil oppfordre til at muligheten for utsatt destruksjon benyttes der det er strengt nødvendig i henhold til oppbevaringsplikten ved kliniske utprøvinger.

Bioteknologinemndas konkrete forslag

Nemnda mener at det ikke bør legges til ”og biologisk materiale” i § 2-3 under studiedata som ikke kan destrueres ved tilbakekall av samtykke. Endringen er etisk problematisk, den kan undergrave den norske biobanklovgivningen på området og den synes ikke å være underkastet en skikkelig konsekvensutredning. Det bør i forskriften heller henvises konkret til oppbevaringsplikten av kildedata, slik det er i dagens forskrift.

Endring av protokoll og deltakerens samtykke (til § 5-1)

Det er foreslått at protokollen kan endres vesentlig dersom endringene vurderes og godkjennes av REK og Legemiddelverket. Det er ikke foreslått et krav om samtykke fra deltakerne for endringer som kan være av betydning for dem.

Dette kan for eksempel gjelde ny eller utvidet bruk av biologisk materiale. I dag står det i veiledningen for § 4-7 Informasjon til forsøkspersonene at ”Dersom biologisk materiale skal brukes til noe annet enn hva som er opprinnelig godkjent, skal nytt samtykke innhentes. Unntak fra dette må søkes til Helsedepartementet og REK.” Dersom endret bruk av materialet inngår i en protokollendring, legges det i forslaget ikke opp til at det skal innhentes nytt samtykke fra deltakeren til dette.

I forslaget til helseforskningslov er det foreslått en utvidet adgang for REK til å vurdere ny og utvidet bruk av forskningsbiobanker fremfor at det innhentes nytt samtykke fra giveren av materialet. Likevel er det foreslått at det ved vesentlige endringer i forskningsprosjektet må innhentes nytt samtykke dersom endringene antas å ha betydning for deltakerens samtykke. Siden helseforskningsloven kun er ment å gjelde tilpasset den foreslåtte forskriften, mener nemnda at de samme regler må spesifiseres i denne forskriften.

Bioteknologinemndas konkrete forslag

Nemnda mener det bør være en bestemmelse i § 5-1 som tilsvarer § 15 i forslaget til helseforskningslov som kan lyde:

”Ved vesentlige endringer i protokollen, må det innhentes nytt samtykke etter § 2-2 dersom endringene antas å ha betydning for deltakerens samtykke.”

Genetiske undersøkelser (til § 1-13)

Det er i gjeldende forskrift og i det nye forslaget opplysninger til søker om forhold som er søknadspliktige etter andre lover, som genterapi og bruk av genmodifiserte organismer. Nemnda vil spille inn at det tilsvarende er et behov for å opplyse om bioteknologilovens bestemmelser for genetiske undersøkelser i forskning i denne forskriften.

Genetiske undersøkelser kan være aktuelt i forbindelse med kliniske utprøvinger, enten for å avgjøre om deltakerne fyller inklusjonskriteriene, eller som en del av det som skal studeres, for eksempel farmakogenetiske forhold. Bioteknologiloven har egne bestemmelser for genetiske undersøkelser, og disse kan også gjelde for forskning.⁵ For å rekvirere genetiske

⁵ Fra Bioteknologilovens virkeområde (§ 1-2): ”Loven gjelder ikke for forskning som ikke har diagnostiske eller behandlingsmessige konsekvenser for deltakeren eller hvor opplysninger om den enkelte ikke føres tilbake til vedkommende.” <http://www.lovdatab.no/all/hl-20031205-100.html>

undersøkelser som er prediktive, presymptomatiske eller bærerdiagnostiske, kreves det godkjenning av virksomheten og av den enkelte sykdom/sykdomsdisposisjon. Ved slike undersøkelser skal deltakerne ha genetisk veiledning før de avgir et skriftlig samtykke. Videre er det begrensninger på hvilke prediktive genetiske undersøkelser som kan gjøres av barn under 16 år. Definisjonen av genetisk undersøkelse er vid og omfatter mer enn kun DNA-analyser.

Prediktive mv. genetiske undersøkelser som del av utprøvingen vil kunne innebære at deltakerne i henhold til bioteknologiloven skal ha genetisk veiledning i forkant av undersøkelsene. For studier der de prediktive genetiske opplysningene ikke er planlagt ført tilbake, men der det kan bli aktuelt å gi deltakerne innsyn, skal det være gjort en avtale med medisinsk-genetisk avdeling i forkant av studien for de tilfeller der noen ber om innsyn i sine genetiske opplysninger. Hvordan reglene skal praktiseres i gråsonetilfeller, er redegjort for i brev av 17. november 2005 fra Helse- og omsorgsdepartementet til Sosial- og direktoratet og gjengitt i forslaget til helseforskningslov.⁶

Bioteknologinemndas konkrete forslag

Nemnda vil anmode om at studier med genetiske undersøkelser omtales i paragraf § 1-13, siden flere typer genetiske undersøkelser kan kreve særskilt godkjenning av virksomhet og sykdomsdisposisjon. Det bør i veiledningen utdypes hvilke typer genetiske undersøkelser det her er snakk om. Teksten i forskriften § 1-13 kan for eksempel lyde:

”Klinisk utprøving som omfatter genterapi, bruk av genmodifiserte organismer som legemiddel eller *enkelte former for genetiske undersøkelser* skal også godkjennes i henhold til *lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi av 5. desember 2003 nr. 100.*”

Ytterligere forslag til endringer

Tilbakemelding til deltakeren ved informasjon av betydning

I nåværende forskrift om utprøving av legemidler, er det i § 4-7 en plikt til å informere forsøkspersonene dersom det i løpet av eller etter utprøvingen fremkommer informasjon av vesentlig betydning som berører forsøkspersonene. Dette er fjernet i forslaget til ny forskrift. I stedet er det en plikt til å iverksette nødvendige sikkerhetstiltak for å hindre at forsøkspersonene påføres skade dersom det fremkommer nye forhold eller opplysninger vedrørende den kliniske utprøvingen eller legemidlet som vil kunne påvirke forsøkspersonenes sikkerhet. Nemnda savner en begrunnelse for hvorfor denne informasjonsplikten nå er fjernet og mener det er gode grunner til at en slik informasjonsplikt bør videreføres.

Kommentarer til § 1-13 *Ytterligere meldeplikt for særskilte studier*

Denne paragrafen omfatter sentrale deler av Bioteknologinemndas mandatområde, og nemnda har flere forslag til endringer i tillegg til å inkludere genetiske undersøkelser.

Paragraftittelen:

Studier som omfatter det som nå er omtalt i denne paragrafen, krever ikke melding, men en egen søknad, både om godkjenning av studien og godkjenning av virksomheten. Vi foreslår at ”meldeplikt” i tittelen kan byttes ut med ”søknadsplikt”.

⁶ Ot.prp. nr. 74 (2006-2007) Om lov om medisinsk og helsefaglig forskning (helseforskningsloven), kap. 4.2.6. <http://www.regjeringen.no/nb/dep/hod/dok/regpubl/otprp/2006-2007/Otprp-nr-74-2006-2007-.html?id=474780>

Ledd 1:

Det henvises i forslaget til bioteknologiloven av 1994. Bioteknologiloven ble revidert i 2003, og den nye bioteknologiloven heter *lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi av 5. desember 2003 nr. 100 (bioteknologiloven)*.

Det bør i veiledningen presiseres hvordan genterapi er definert og hvilke typer legemidler som her er inkludert. Det kan for eksempel tenkes at flere typer vaksiner som baserer seg på rekombinant DNA, men som ikke inneholder levende organismer, også kan bli betraktet som genterapi. Det kan her henvises til Sosial- og helsedirektoratet.

Fra 1. januar trer bioteknologilovens nye bestemmelser om forskning på befruktete egg i kraft. Disse gjelder for forskningsprosjekter som omfatter befruktete egg og materiale fra disse. Det bør opplyses i veiledningen at REK skal vurdere de etiske sidene bruk av slik materiale spesielt.

Ledd 2:

Det fullstendige navnet for genteknologiloven er *lov om framstilling og bruk av genmodifiserte organismer m.m. av 2. april 1993 nr. 38*.

Ledd 3:

Dersom forslaget til lov om medisinsk og helsefaglig forskning (helseforskningsloven) blir vedtatt i Stortinget neste år, er det behov for å endre den foreslåtte henvisningen til biobankloven.

Kommentar til § 2-2 *Krav til informert samtykke*

Nemnda mener at det i forskriftsteksten og i veiledningen bør opplyses om at bioteknologilovens krav om genetisk veiledning før, under og etter undersøkelsen gjelder ved visse genetiske undersøkelser.

Det bør videre utførlig spesifiseres i veiledningen hvilke momenter informasjonsskrivet til deltakeren bør innholde, deriblant informasjon om oppbevaringsplikten for kildedata, om det er aktuelt å gjøre genetiske undersøkelser, og om prosedyrene for samtykke eller reservasjon for videre forskning på det biologiske materialet.

Med vennlig hilsen

Lars Ødegård
leder

Sissel Rogne
direktør

Saksbehandler: seniorrådgiver Grethe S. Foss