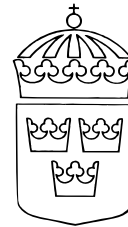


# Regeringens proposition

## 2003/04:32



Genomförande av EG-direktivet om kliniska  
prövningar av humanläkemedel

Prop.  
2003/04:32

---

Regeringen överlämnar denna proposition till riksdagen.

Stockholm den 13 november 2003

*Göran Persson*

*Lars Engqvist*  
(Socialdepartementet)

### Propositionens huvudsakliga innehåll

Propositionen innehåller förslag som syftar till att genomföra Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/20/EG av den 4 april 2001 om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar rörande tillämpning av god klinisk sed vid kliniska prövningar av humanläkemedel.

Direktivet uppställer till skydd för försökspersoner och patienter vissa villkor som måste vara uppfyllda för att en klinisk läkemedelsprövning skall få utföras. Direktivet innehåller även bestämmelser som syftar till att förenkla och harmonisera de administrativa rutinerna för igångsättande av kliniska prövningar inom EU.

I propositionen görs bedömningen att svensk rätt redan till stor del uppfyller kraven i direktivet. De lagändringar som föreslås i propositionen rör framför allt krav på information och samtycke samt begränsningar av i vilka fall kliniska läkemedelsprövningar får utföras på underåriga och icke beslutskompetenta vuxna.

I propositionen föreslås att läkemedelslagen (1992:859) ändras så att samtycke till deltagande i kliniska läkemedelsprövningar alltid skall inhämtas, oavsett om prövningarna har samband med sjukdomsbehandling eller ej. Vidare föreslås att det i lagen anges från vem samtycke skall inhämtas. Därutöver föreslås att rätten att återta ett lämnat samtycke regleras i lagen samt att det i lagen införs en bestämmelse om att patienter och försökspersoner som avses delta i en klinisk läkemedelsprövning skall informeras om denna rätt. Det föreslås vidare att det införs särskilda bestämmelser om information och samtycke beträffande underåriga och icke beslutskompetenta vuxna.

Förbudet mot kliniska läkemedelsprövningar utan samband med sjukdomsbehandling på den som får vård enligt lagen (1991:1128) om

psykiatrisk tvångsvård eller lagen (1991:1129) om rättspsykiatrisk vård föreslås vara kvar. Det föreslås att det därutöver införs bestämmelser i läkemedelslagen som anger i vilka fall kliniska läkemedelsprövningar får företas på underåriga som inte omfattas av förbudet och på icke beslutskompetenta vuxna. Vidare föreslås att det i lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor anges att dessa bestämmelser skall tillämpas vid etikprövning av kliniska prövningar på människor.

Därutöver föreslås i propositionen att det i läkemedelslagen införs en bestämmelse om att en förutsättning för tillstånd till klinisk läkemedelsprövning är att den person, det företag, den institution eller den organisation som ansvarar för att inleda, organisera och eventuellt finansiera prövningen kostnadsfritt tillhandahåller patienterna och försökspersonerna prövningsläkemedlet och, i förekommande fall, den utrustning som krävs för att använda läkemedlet. Undantag från denna skyldighet föreslås gälla för kliniska prövningar som genomförs utan medverkan av läkemedelsindustrin, prövningar som avser särsläkemedel för vilka godkännandena förenats med villkor om uppföljande undersökningar samt prövningar som är av särskild betydelse för folkhälsan. Det föreslås vidare att det i läkemedelslagen införs en definition av begreppet prövningsläkemedel.

I övrigt föreslås vissa ändringar i läkemedelslagens bestämmelser om tillstånd. Ändringarna innebär bl.a. att tillstånd till klinisk läkemedelsprövning, utom i vissa särskilt angivna fall, skall anses beviljat i enlighet med ansökan, om Läkemedelsverket inte har fattat beslut inom 60 dagar från det att en fullständig ansökan kom in till verket. Ett tillstånd som anses beviljat på detta sätt kan återkallas, om villkoren i ansökan om tillstånd inte längre är uppfyllda eller om något krav som är av särskild betydelse för kvalitet och säkerhet inte följts.

Lagändringarna föreslås träda i kraft den 1 maj 2004.

1	Förslag till riksdagsbeslut.....	5
2	Lagtext.....	6
2.1	Förslag till lag om ändring i läkemedelslagen (1992:859).....	6
2.2	Förslag till lag om ändring i lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor .....	13
3	Ärendet och dess beredning.....	14
4	Direktivet om kliniska prövningar.....	14
5	Gällande rätt .....	15
5.1	Läkemedelslagen (1992:859).....	15
5.2	Läkemedelsförordningen (1992:1752).....	18
5.3	Läkemedelsverkets föreskrifter och allmänna råd (LVFS 1996:17) om klinisk läkemedelsprövning.....	18
5.4	Läkemedelsverkets föreskrifter och allmänna råd (LVFS 2003:6) om klinisk prövning av läkemedel för humant bruk .....	21
5.5	Lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor .....	24
6	Genomförande av direktivet .....	26
7	Allmänna utgångspunkter.....	27
7.1	Överensstämmelse med lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor .....	27
7.2	Med minderårig avses en person som är under 18 år.....	28
8	Skydd av försökspersoner och patienter vid kliniska prövningar ...	28
8.1	Avvägning mellan risker och förväntad nytta, m.m. ....	28
8.2	Information .....	29
8.3	Samtycke.....	32
8.3.1	Samtycke skall alltid inhämtas .....	32
8.3.2	Samtycke för underåriga.....	35
8.3.3	Samtycke för icke beslutskompetenta vuxna.....	39
8.3.4	Återtagande av samtycke .....	45
8.4	Skydd för integritet och privatliv .....	46
8.5	Föreskrifter om försäkringar eller skadestånd .....	47
8.6	Ansvaret för den medicinska vården.....	50
9	Ytterligare villkor för kliniska prövningar på minderåriga och icke beslutskompetenta vuxna.....	50
9.1	Begränsningar av i vilka fall kliniska läkemedelsprövningar får utföras .....	51
9.2	Etikkommitténs sakkunskap .....	55
10	Etikkommitté .....	55
11	Tillstånd.....	58
12	Ändring av en klinisk prövning.....	61
13	Utbyte av information.....	63

14	Avbrytande av en klinisk prövning .....	64	Prop. 2003/04:32
15	Tillverkning och import av provningsläkemedel .....	66	
16	Tillsyn.....	67	
17	Rapportering av incidenter och allvarliga biverkningar .....	68	
18	Tillhandahållande av provningsläkemedel .....	70	
19	Övrigt.....	72	
20	Ikraftträdande .....	72	
21	Konsekvenser .....	73	
22	Författningskommentar .....	73	
22.1	Förslaget till lag om ändring i läkemedelslagen (1992:859).....	73	
22.2	Förslaget till lag om ändring i lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor .....	78	
Bilaga 1	Direktivet om kliniska prövningar.....	79	
Bilaga 2	Sammanfattning av promemorian Genomförande av EG-direktivet om kliniska prövningar .....	102	
Bilaga 3	Promemorians lagförslag.....	103	
Bilaga 4	Förteckning över remissinstanser .....	108	
Bilaga 5	Parallelluppställning .....	109	
Bilaga 6	Lagrådsremissens lagförslag.....	111	
Bilaga 7	Lagrådets yttrande .....	119	
	Utdrag ur protokoll vid regeringssammanträde den 13 november 2003 .....	122	
	Rättsdatablad.....	123	

# 1 Förslag till riksdagsbeslut

Prop. 2003/04:32

Regeringen föreslår att riksdagen antar regeringens förslag till

1. lag om ändring i läkemedelslagen (1992:859),
2. lag om ändring i lagen (2003:460) om etikprovning av forskning som avser människor.

Regeringen har följande förslag till lagtext

## 2.1 Förslag till lag om ändring i läkemedelslagen (1992:859)

Härigenom föreskrivs<sup>1</sup> i fråga om läkemedelslagen (1992:859) dels att 1, 13, 14 och 20 §§ skall ha följande lydelse, dels att det i lagen skall införas sju nya paragrafer, 13 a–g §§, av följande lydelse.

*Nuvarande lydelse*

*Föreslagen lydelse*

### 1 §<sup>2</sup>

Med läkemedel avses i denna lag varor som är avsedda att tillföras människor eller djur för att förebygga, påvisa, lindra eller bota sjukdom eller symtom på sjukdom eller att användas i likartat syfte.

Med radioaktiva läkemedel avses läkemedel som avger joniserande strålning. Till radioaktiva läkemedel räknas inte slutna strålkällor.

*Med prövningsläkemedel avses en farmaceutisk beredning av en aktiv substans eller placebo som prövas eller används som referens vid en klinisk läkemedelsprövning, inklusive produkter*

*1. som redan har godkänts för försäljning men som används eller sätts samman (bereds eller förpackas) på annat sätt än det godkända,*

*2. som används för en icke godkänd indikation, eller*

*3. som används för att få ytterligare information om en redan godkänd användning.*

I fråga om narkotiska läkemedel, om läkemedel som utgör dopningsmedel och om läkemedel som omfattas av lagen (1999:42) om förbud mot vissa hälsofarliga varor tillämpas bestämmelserna i denna lag, om de inte strider mot vad som är särskilt föreskrivet om dessa varor.

<sup>1</sup> Jfr Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/20/EG av den 4 april 2001 om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar rörande tillämpning av god klinisk sed vid kliniska prövningar av humanläkemedel (EGT L 121, 1.5.2001, s. 34, Celex 32001L0020).

<sup>2</sup> Senaste lydelse 1999:54.

## 13 §

En klinisk undersökning på människor eller djur av ett läkemedels egenskaper (*klinisk läkemedelsprövning*) får utföras för att utreda i vad mån läkemedlet är ändamålsenligt. För klinisk prövning på människor finns även bestämmelser i lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor. För klinisk prövning på djur finns bestämmelser i djurskyddslagen (1988:534). Den kliniska läkemedelsprövningen får utföras i samband med sjukdomsbehandling eller utan sådant samband. En klinisk läkemedelsprövning får utföras på människor endast av en legitimerad läkare eller legitimerad tandläkare och på djur endast av en legitimerad veterinär. Den som utför prövningen skall ha tillräcklig kompetens på det område som prövningen avser.

*De patienter eller försökspersoner som avses delta i en klinisk läkemedelsprövning skall få sådan information om prövningen att de kan ta ställning till om de vill delta i denna.*

*För prövningar som inte har samband med sjukdomsbehandling skall samtycke till deltagandet alltid inhämtas. Sådana prövningar får inte företas på den som enligt föräldrabalken har god man eller förvaltare eller på den som får vård enligt lagen (1991:1128) om psykiatrisk tvångsvård eller lagen (1991:1129) om rättspsykiatrisk vård. För prövningar som har samband med sjukdomsbehandling skall samtycke till deltagandet inhämtas, om inte synnerliga skäl föreligger att ändå företas prövningen.*

Nuvarande lydelse

Föreslagen lydelse

## 13 a §

*De patienter eller försökspersoner som avses delta i en klinisk läkemedelsprövning skall få sådan information om prövningen att de kan ta ställning till om de vill delta i den. De skall vidare informeras om sin rätt att när som helst avbryta sin medverkan.*

*Om patienten eller försökspersonen är underårig eller en*

*person vars mening inte kan inhämtas på grund av sjukdom, psykisk störning, försvagat hälsotillstånd eller något annat liknande förhållande, skall informationen lämnas till de personer vars samtycke till deltagande i prövningen skall inhämtas enligt 13 b § andra eller tredje stycket. Dessutom skall patienten eller försökspersonen så långt möjligt informeras personligen om prövningen. Om han eller hon är underårig skall informationen lämnas av personal med pedagogisk erfarenhet.*

### *13 b §*

*Samtycke till deltagande i klinisk läkemedelsprövning skall alltid inhämtas. Samtycke skall, om inte annat följer av andra eller tredje stycket, inhämtas från de patienter eller försökspersoner som avses delta i prövningen eller, vid prövning som skall utföras på djur, från djurägaren.*

*När det gäller underåriga skall samtycke inhämtas från vårdnadshavarna. Den underåriges inställning skall så långt möjligt klarläggas. Även om vårdnadshavarna har samtyckt till prövningen får den inte utföras om den underåriga inser vad prövningen innebär för hans eller hennes del och motsätter sig att den utförs.*

*När det gäller personer vars mening inte kan inhämtas på grund av sjukdom, psykisk störning, försvagat hälsotillstånd eller något annat liknande förhållande skall samtycke inhämtas från god man eller förvaltare enligt 11 kap. 4 eller 7 § föräldrabalken med behörighet att sörja för den enskildes person. Samtycke skall inhämtas även från patientens närmaste anhöriga. Samtycket skall uttrycka patientens förmodade vilja. Även om samtycke till*



*prövningen har inhämtats får den inte utföras om patienten i någon form ger uttryck för att inte vilja delta.*

### 13 c §

*Ett samtycke till deltagande i klinisk läkemedelsprövning får när som helst tas tillbaka med omedelbar verkan. De data som har hämtats in dessförinnan får dock användas i prövningen. Ett återtaget samtycke får inte påverka det fortsatta omhändertagandet av patienten eller försökspersonen.*

### 13 d §

*Kliniska läkemedelsprövningar som inte har samband med sjukdomsbehandling får inte utföras på den som får vård enligt lagen (1991:1128) om psykiatrisk tvångsvård eller lagen (1991:1129) om rättspsykiatrisk vård.*

### 13 e §

*Kliniska läkemedelsprövningar får, om inte 13 d § gäller, utföras på underåriga endast om*

*1. forskningen kan förväntas leda till direkt nytta för denna patientgrupp,*

*2. forskningen är avgörande för att bekräfta uppgifter som erhållits i kliniska läkemedelsprövningar med personer som har förmåga att samtycka till deltagande i prövningar eller genom andra forskningsmetoder,*

*3. forskningen hänför sig direkt till ett kliniskt tillstånd som den underåriga lider av eller är av sådan art att den endast kan utföras på underåriga, och*

*4. inga incitament eller ekonomiska förmåner ges, undantaget kostnadsersättningar.*

### 13 f §

*Kliniska läkemedelsprövningar får utföras på den vars mening*

*inte kan inhämtas på grund av sjukdom, psykisk störning, försvagat hälsotillstånd eller något annat liknande förhållande endast om*

*1. forskningen är avgörande för att bekräfta uppgifter som erhållits i kliniska läkemedelsprövningar med personer som har förmåga att samtycka till deltagande i prövningar eller genom andra forskningsmetoder,*

*2. forskningen hänför sig direkt till ett livshotande eller försvagande kliniskt tillstånd som den berörda personen lider av,*

*3. det finns anledning anta att medicineringen med det läkemedel som skall prövas medför nytta som uppväger riskerna för patienten eller inte innebär några risker alls, och*

*4. inga incitament eller ekonomiska förmåner ges, undantaget kostnadsersättningar.*

### 13 g §

*För att genomföra en klinisk läkemedelsprövning förutsätts att den person, det företag, den institution eller den organisation som ansvarar för att inleda, organisera och eventuellt finansiera prövningen kostnadsfritt tillhandahåller patienterna och försökspersonerna prövningsläkemedlet och, i förekommande fall, den utrustning som krävs för att använda det.*

*Detta gäller inte vid kliniska läkemedelsprövningar som*

*1. genomförs utan medverkan av läkemedelsindustrin,*

*2. avser särlekemedel för vilka godkännandet förenats med villkor om uppföljande undersökningar, eller*

*3. är av särskild betydelse för folkhälsan.*

En klinisk läkemedelsprövning får endast genomföras sedan tillstånd till prövning har meddelats. Frågor om tillstånd prövas av Läkemedelsverket.

En klinisk läkemedelsprövning får endast genomföras sedan tillstånd till prövning har meddelats eller anses beviljat enligt tredje stycket. Frågor om tillstånd prövas av Läkemedelsverket.

*Om Läkemedelsverket finner att tillstånd inte kan beviljas, skall sökanden underrättas om detta. Sökanden får vid endast ett tillfälle ändra innehållet i ansökan för att avhjälpa de brister som Läkemedelsverket funnit. Om ansökan inte ändras skall den avslås.*

*Om Läkemedelsverket inte har fattat beslut inom 60 dagar från det att en fullständig ansökan kom in till verket, skall tillstånd anses beviljat i enlighet med ansökan.*

*Vad som sägs i tredje stycket gäller inte vid ansökan om tillstånd att genomföra en klinisk läkemedelsprövning som innefattar*

*1. läkemedel för genterapi och somatisk cellterapi, inklusive xenogen cellterapi,*

*2. läkemedel som innehåller genetiskt modifierade organismer,*

*3. läkemedel som inte godkänts för försäljning i enlighet med Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel<sup>3</sup>, senast ändrat genom kommissionens direktiv 2003/63/EG<sup>4</sup>, och som omfattas av del A i bilagan till förordning (EEG) nr 2309/93, eller*

*4. läkemedel vars aktiva beståndsdel eller beståndsdelar är en biologisk produkt som härstammar från människa eller djur eller innehåller biologiska komponenter som härstammar från*

<sup>3</sup> EGT L 311, 28.11.2001, s. 67 (Celex 32001L0083).

<sup>4</sup> EUT L 159, 27.6.2003, s. 46 (Celex 32003L0063).

20 §<sup>5</sup>

Beslut av Läkemedelsverket som avses i 5 §, 6 § fjärde stycket, 12 § andra stycket, 14 §, 16 § eller 17 § första stycket skall fattas inom den tid som regeringen föreskriver.

Ett tillstånd enligt 5 § andra eller tredje stycket, 14 §, 16 § eller 17 § första stycket får återkallas om någon av de väsentliga förutsättningar som förelåg när tillståndet meddelades inte längre föreligger eller om något krav som är av särskild betydelse för kvalitet och säkerhet inte följts.

Ett tillstånd enligt 5 § andra eller tredje stycket, 14 § *första stycket*, 16 § eller 17 § första stycket får återkallas om någon av de väsentliga förutsättningar som förelåg när tillståndet meddelades inte längre föreligger eller om något krav som är av särskild betydelse för kvalitet och säkerhet inte följts.

*Ett tillstånd som skall anses beviljat enligt 14 § tredje stycket får återkallas om villkoren i ansökan om tillstånd inte längre är uppfyllda eller om något krav som är av särskild betydelse för kvalitet och säkerhet inte följts.*

Särskilda bestämmelser finns om handläggning av sådana ärenden som har anknytning till det europeiska ekonomiska samarbetsområdet.

---

Denna lag träder i kraft den 1 maj 2004. Äldre föreskrifter gäller dock i stället för de nya när ansökan om tillstånd till klinisk läkemedelsprövning har gjorts före ikraftträdandet.

<sup>5</sup> Senaste lydelse 1996:1153.

## 2.2 Förslag till lag om ändring i lagen (2003:460) om etikprovning av forskning som avser människor

Prop. 2003/04:32

Härigenom föreskrivs<sup>1</sup> att det i lagen (2003:460) om etikprovning av forskning som avser människor skall införas en ny paragraf, 11 a §, av följande lydelse.

*Nuvarande lydelse*

*Föreslagen lydelse*

### *11 a §*

Vid etikprovning av klinisk undersökning på människor av ett läkemedels egenskaper (klinisk läkemedelsprovning) skall, utöver vad som följer av denna lag, bestämmelserna i 13 e och f §§ läkemedelslagen (1992:859) tillämpas.

---

Denna lag träder i kraft den 1 maj 2004.

<sup>1</sup> Jfr Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/20/EG av den 4 april 2001 om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar rörande tillämpning av god klinisk sed vid kliniska provningar av humanläkemedel (EGT L 121, 1.5.2001, s. 34, Celex 32001L0020).

Europaparlamentet och rådet antog den 4 april 2001 ett direktiv (2001/20/EG) om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar rörande tillämpning av god klinisk sed vid kliniska prövningar av humanläkemedel (direktivet om kliniska prövningar). Den svenska versionen av direktivet är fogad till denna lagrådsremiss som *bilaga 1*.

Regeringskansliet (Socialdepartementet) har utarbetat en promemoria om de lagändringar som behövs för genomförandet av direktivet om kliniska prövningar. En sammanfattning av promemorian finns i *bilaga 2* och dess lagförslag i *bilaga 3*. Promemorian har remissbehandlats. En förteckning över remissinstanserna finns i *bilaga 4*. En sammanställning av remissyttrandena finns tillgänglig i Socialdepartementet (dnr 2003/2537/HS).

Under den fortsatta beredningen av propositionen inkom synpunkter från Läkemedelsverket angående den i lagrådsremissen föreslagna lydelsen av 13 g §. Bestämmelsen föreslås därför få en något annorlunda utformning än i lagrådsremissen. Den nya lydelsen överensstämmer i stor utsträckning med den lydelse som lagrådet haft att ta ställning till. Enligt regeringens bedömning är ändringens beskaffenhet sådan att lagrådets hörande skulle sakna betydelse.

#### *Lagrådet*

Regeringen beslutade den 18 september 2003 att inhämta Lagrådets yttrande över de lagförslag som finns i *bilaga 6*. Lagrådets yttrande finns i *bilaga 7*. Lagrådets synpunkter behandlas i avsnitt 9.1. Regeringen har följt Lagrådets förslag. Ett par redaktionella ändringar har också gjorts.

### 4 Direktivet om kliniska prövningar

I direktivet om kliniska prövningar fastställs särskilda bestämmelser för sådana kliniska prövningar, inklusive multicenterprövningar, som utförs på människor och som avser läkemedel enligt definitionen i artikel 1 i rådets direktiv 65/65/EEG av den 26 januari 1965 om tillnärmning av bestämmelser som fastställts genom lagar eller andra författningar och som gäller farmaceutiska specialiteter<sup>1</sup>. Bestämmelserna avser särskilt tillämpningen av god klinisk sed. Direktivet är inte tillämpligt på observationsstudier.

*God klinisk sed* utgör enligt direktivet en rad internationellt erkända etiska och vetenskapliga kvalitetskrav som måste beaktas vid utformningen, genomförandet, registreringen och rapporteringen av en klinisk prövning där försökspersoner medverkar. Bestämmelser om god klinisk sed kodifierades på gemenskapsnivå år 1990 i "Europeiska unionens

<sup>1</sup> Direktivet har kodifierats genom Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel, senast ändrat genom kommissionens direktiv 2003/63/EG.

riktlinjer om god klinisk sed” (Good Clinical Practice, GCP) och följdes i januari 1997 av en internationell harmonisering inom ramen för Internationella harmoniseringskonferensen (ICH). Dessa riktlinjer är inte bindande.

Med *klinisk prövning* avses i direktivet varje undersökning som utförs på människor i syfte att fastställa eller bekräfta kliniska, farmakologiska och/eller andra farmakodynamiska effekter av ett eller flera prövningsläkemedel, och/eller att identifiera biverkningarna av ett eller flera läkemedel som prövas, och/eller att studera upptagning, distribution, ämnesomsättning, och utsöndring av ett eller flera läkemedel som prövas, i syfte att klargöra preparatets/preparatens säkerhet och/eller effektivitet. Häri inbegrips kliniska prövningar som utförs på ett eller flera prövningsställen i en eller flera medlemsstater. Med *klinisk multicenterprövning* avses klinisk prövning som utförs enligt samma prövningsprotokoll, men på mer än ett ställe och sålunda av mer än en prövare. Prövningsställena kan ligga i en enda medlemsstat, i flera medlemsstater och/eller i medlemsstater och tredje länder.

I direktivet avses med *prövningsläkemedel* en farmaceutisk beredning av en aktiv substans eller placebo som prövas eller används som referens vid en klinisk prövning, inklusive produkter som redan har godkänts för försäljning men som används eller sätts samman (formulerad eller förpackad) på annat sätt än det godkända, eller som används för en icke godkänd indikation, eller för att få ytterligare information om en redan godkänd användning.

Med *försöksperson* avses i direktivet person som deltar i en klinisk prövning och antingen får det läkemedel som prövas eller ingår i en kontrollgrupp. Med *sponsor* avses person, företag, institution eller organisation som ansvarar för att inleda, organisera och/eller finansiera en klinisk prövning.

Direktivet innehåller bestämmelser om bl.a. skydd av försökspersoner vid kliniska prövningar, kliniska prövningar på minderåriga, kliniska prövningar på vuxna som är oförmögna att ge sitt informerade rättsligt bindande samtycke, etikkommittéer, påbörjande och genomförande av kliniska prövningar, utbyte av information, avbrytande av kliniska prövningar eller överträdelser, tillverkning och import av prövningsläkemedel, kontroll av överensstämmelsen med god klinisk sed och god tillverkningssed för prövningsläkemedel samt rapportering av incidenter och allvarliga biverkningar.

## 5 Gällande rätt

### 5.1 Läkemedelslagen (1992:859)

Läkemedelslagen (1992:859) innehåller de grundläggande bestämmelserna om läkemedel. Bestämmelser om kliniska prövningar av läkemedel finns i 13 och 14 §§.

13 § innehåller sådana bestämmelser om kliniska läkemedelsprövningar som bedömts vara nödvändiga för att skydda dem som deltar i prövningarna. Enligt paragrafens första stycke får en klinisk undersökning på

människor eller djur av ett läkemedels egenskaper (klinisk läkemedelsprövning) utföras för att utreda i vad mån läkemedlet är ändamålsenligt. Det innebär enligt förarbetena att varje prövning måste ha som mål att ett nytt eller bättre läkemedel eller i vart fall likvärdigt läkemedel kan introduceras i sjukvården eller att ett redan använt läkemedel kan få ett utvidgat användningsområde. Sedan ett läkemedel godkänts kan det bli fråga om att utreda t.ex. nya indikationer, nya biverkningar, nya interaktioner med andra läkemedel och verkan av läkemedlet hos nya patientkategorier (prop. 1991/92:107 s. 96).

I första stycket föreskrivs vidare att prövningen, som skall vara etiskt försvarlig, får utföras i samband med sjukdomsbehandling eller utan sådant samband. En prövning får utföras på människor endast av en legitimerad läkare eller legitimerad tandläkare och på djur endast av en legitimerad veterinär. Den som utför prövningen skall ha tillräcklig kompetens på det område som prövningen avser.

Den 1 januari 2004 träder lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor (etikprövningslagen) i kraft (se vidare avsnitt 5.5). Etikprövningslagen omfattar etikprövning av kliniska läkemedelsprövningar. Samtidigt träder en ändring i 13 § första stycket läkemedelslagen i kraft som innebär att det införs en upplysning om att det för klinisk prövning av läkemedel på människor även finns bestämmelser i etikprövningslagen.

Enligt 13 § andra stycket läkemedelslagen skall de patienter eller försökspersoner som avses delta i en klinisk läkemedelsprövning få sådan information om prövningen att de kan ta ställning till om de vill delta i denna.

I paragrafens tredje stycke föreskrivs att för prövningar som inte har samband med sjukdomsbehandling skall samtycke till deltagandet alltid inhämtas. Sådana prövningar får inte företas på den som enligt föräldrabalken har god man eller förvaltare eller på den som får vård enligt lagen (1991:1128) om psykiatrisk tvångsvård eller lagen (1991:1129) om rättspsykiatrisk vård. För prövningar som har samband med sjukdomsbehandling skall samtycke till deltagandet inhämtas, om inte synnerliga skäl föreligger att ändå företas prövningen.

Möjligheten att vid synnerliga skäl företas kliniska prövningar som har samband med sjukdomsbehandling (dvs. deltagarna är patienter och inte försökspersoner) utan att samtycke har inhämtats har i förarbetena motiverats på följande sätt (prop. 1991/92:107 s. 97):

Till skillnad från försökspersonen kan patienten ha ett eget intresse av att använda det läkemedel som skall utprövas. Detta gäller särskilt när det är fråga om att annan terapi har prövats men inte visats ge någon bot eller lindring. Förutom denna olikhet, när det gäller för deltagarna att själva få nytta av läkemedlet, finns det en annan aspekt som bör vägas in. I mycket speciella fall kan nämligen de kliniska prövningarna avse t.ex. att undersöka egenskaper hos ett läkemedel, som bara används på personer som är medvetlösa. Det kan t.ex. gälla uppvakningsmedel. Om ett krav på ett absolut samtycke skulle upprätthållas, blev det omöjligt att pröva ut sådana läkemedel.

Enligt 14 § får en klinisk läkemedelsprövning endast genomföras sedan tillstånd till prövning har meddelats. Frågor om tillstånd prövas av Läke-medelsverket.



I 15 § föreskrivs att tillverkning av läkemedel skall äga rum i ändamålsenliga lokaler och utföras med hjälp av ändamålsenlig utrustning. En sakkunnig med tillräcklig kompetens och tillräckligt inflytande skall se till att kraven på läkemedlens kvalitet och säkerhet uppfylls. Enligt 16 § får yrkesmässig tillverkning av läkemedel bedrivas endast av den som har Läkemedelsverkets tillstånd. Utan sådant tillstånd får läkemedel för ett visst tillfälle tillverkas på apotek.

Enligt 17 § första stycket får läkemedel importeras från ett land utanför det europeiska ekonomiska samarbetsområdet av den som har tillstånd till tillverkning av eller handel med läkemedel. Läkemedelsverket får besluta om särskilt tillstånd för sådan import. En importör skall anlita en sakkunnig med tillräcklig kompetens och tillräckligt inflytande som skall se till att kraven på läkemedlens kvalitet och säkerhet iakttas.

Av 20 § första stycket följer att beslut av Läkemedelsverket som avses i 14 § skall fattas inom den tid som regeringen föreskriver. Föreskrifter om handläggningstider finns i 13 § läkemedelsförordningen (1992:1752).

Enligt 20 § andra stycket läkemedelslagen får ett tillstånd enligt 14 § återkallas om någon av de väsentliga förutsättningar som förelåg när tillståndet meddelades inte längre föreligger eller om något krav som är av särskild betydelse för kvalitet och säkerhet inte följts. I paragrafens tredje stycke anges att särskilda bestämmelser finns om handläggning av sådana ärenden som har anknytning till det europeiska ekonomiska samarbetsområdet.

I 23 och 24 §§ regleras Läkemedelsverkets tillsynsansvar. Läkemedelsverket har tillsyn över efterlevnaden av rådets förordning (EEG) nr 2309/93 av den 22 juli 1993 om gemenskapsförfaranden för godkännande för försäljning av och tillsyn över humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel samt om inrättande av en europeisk läkemedelsmyndighet<sup>2</sup>, av läkemedelslagen samt av de föreskrifter och villkor som har meddelats med stöd av lagen. Den nämnda förordningen innehåller bestämmelser om tillsynen över sådana läkemedel för vilka ansökan om godkännande för försäljning prövas eller har prövats av Europeiska gemenskapen. Läkemedelsverket har rätt att på begäran få de upplysningar och handlingar som behövs för tillsynen och får meddela de förelägganden och förbud som behövs för att lagen eller föreskrifter som har meddelats med stöd av lagen skall efterlevas. För tillsyn har Läkemedelsverket rätt till tillträde till bl.a. utrymmen där prövning av läkemedels egenskaper utförs. Läkemedelsverket får i sådana utrymmen göra undersökningar och ta prover. Den som förfogar över bl.a. läkemedel skall på begäran lämna nödvändigt biträde vid undersökningen. Beslut om föreläggande eller förbud får förenas med vite. Vägras tillträde eller biträde får Läkemedelsverket också förelägga vite.

Den som ansöker om tillstånd att få utföra en klinisk läkemedelsprövning skall enligt 25 § betala ansökningsavgift.

Enligt 26 § läkemedelslagen kan den som med uppsåt eller av oaktamhet bryter mot bl.a. 14 § i lagen, dömas till böter eller fängelse i högst ett år, om gärningen inte är belagd med straff enligt brottsbalken eller enligt lagen (2000:1246) om straff för smuggling. I ringa fall skall inte dömas till ansvar.

<sup>2</sup> EGT L 214, 24.8.93, s. 1 (Celex 393R2309/S).

I 29 § läkemedelslagen bemyndigas regeringen att besluta om ytterligare föreskrifter som behövs för att skydda människors eller djurs hälsa eller miljön. Regeringen får överlåta till Läkemedelsverket att besluta om sådana föreskrifter.

## 5.2 Läkemedelsförordningen (1992:1752)

I 10 § läkemedelsförordningen (1992:1752) föreskrivs att ansökan om tillstånd att genomföra en klinisk läkemedelsprövning skall göras av den som skall ansvara för utförandet av prövningen.

Enligt 13 § skall beslut av Läkemedelsverket enligt 14 § läkemedelslagen (1992:859) fattas inom 42 dagar.

Enligt 15 § skall den som ansöker om tillstånd hos Läkemedelsverket och inte är bosatt inom det europeiska ekonomiska samarbetsområdet företräddas av ett ombud som är bosatt inom detta område.

I 17 § anges att Läkemedelsverket får meddela de ytterligare föreskrifter som behövs för att skydda människors eller djurs hälsa eller miljön. Vidare får Läkemedelsverket meddela ytterligare föreskrifter om verkställigheten av läkemedelslagen och av förordningen.

## 5.3 Läkemedelsverkets föreskrifter och allmänna råd (LVFS 1996:17) om klinisk läkemedelsprövning

Läkemedelsverket har med stöd av 17 § läkemedelsförordningen (1992:1752) efter samråd med Socialstyrelsen meddelat föreskrifter och allmänna råd om klinisk läkemedelsprövning för läkemedel för humant och veterinärt bruk.

Liksom i läkemedelslagen (1992:859) används i föreskrifterna uttrycken *försöksperson* och *patient* som benämning på personer som deltar i en klinisk prövning. Personer som i samband med sjukdomsbehandling deltar i en klinisk prövning benämns patienter och personer som utan samband med sjukdomsbehandling deltar i en prövning benämns försökspersoner. När det i föreskrifterna talas om patienter avses i tillämpliga fall även försökspersoner.

I föreskrifterna anges att planeringen, genomförandet och avrapporteringen av kliniska läkemedelsprövningar för humant bruk skall ske i överensstämmelse med de senaste versionerna av Helsingforsdeklarationen<sup>3</sup> och Good Clinical Practice (GCP)<sup>4</sup> (1 kap. 2 §).

I 2 kap. anges att ansökan om tillstånd att utföra en klinisk läkemedelsprövning skall göras av den ansvarige prövaren. Ansökan skall i tillämpliga delar innehålla de uppgifter som framgår av den ansökningsblankett som utarbetats av Läkemedelsverket. Till ansökan skall bifogas ett prövningsprotokoll enligt vad som anges i 6 kap. jämte den dokumentation som framgår av bestämmelserna i 7 kap. i föreskrifterna.

Av föreskrifterna framgår att för att säkra att en klinisk läkemedelsprövning är etiskt försvarlig skall den ansvarige prövaren ansöka om

<sup>3</sup> Helsingforsdeklarationen om etiska principer för medicinsk humanforskning antagen av World Medical Association år 1964.

<sup>4</sup> För närvarande Note for Guidance on Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95).

godkännande av prövningen hos en regional etikkommitté. Med *etik-kommitté* avses i föreskrifterna en oberoende kommitté bestående av både medicinskt vetenskaplig expertis och lekmän vars ansvar är att tillförsäkra att patienternas rättigheter, välbefinnande, säkerhet och integritet tillgodoses samt att prövningen i övrigt är ändamålsenlig och möjlig att genomföra på en bestämd plats. Prövningen får inte påbörjas förrän den godkänts av etikkommittén (3 kap. 1 §). Om etikkommitténs beslut inte bifogas ansökan till Läkemedelsverket skall den ansvarige prövaren omgående ge in en kopia till Läkemedelsverket av etik-kommitténs beslut så snart detta föreligger (3 kap. 2 §).

I allmänna råd till 3 kap. sägs att etikkommittéerna är rådgivande till Läkemedelsverket och har till uppgift att granska uppläggningsen av prövningen innan den sätts igång. Framför allt skall granskningen avse den vetenskapliga hållbarheten i projektet, de etiska problem som aktualiseras, hur informationen till patienterna utformats och hur samtycke från patienterna till att delta i prövningen inhämtas. Kommittéerna har däremot inte till uppgift att därefter följa genomförandet av prövningen. Etik-kommitténs och Läkemedelsverkets granskning av ansökan kan ske parallellt. Om yttrandet från kommittén inte föreligger då ansökan om prövningstillstånd ges in till Läkemedelsverket kan verket ändå fullfölja sin handläggning och meddela ett tillstånd som är förenat med villkoret att prövningen inte får påbörjas förrän den godkänts av etik-kommittén.

Läkemedelsverkets föreskrifter innehåller även bestämmelser om information och samtycke (8 kap.). De patienter som den ansvarige prövaren bedömer kunna ingå i en klinisk läkemedelsprövning skall få sådan information om prövningen att de frivilligt kan ta ställning till om de vill delta i den eller inte. Informationen skall i normalfallet ges såväl muntligt som skriftligt och vara begriplig för lekmän. När en underårig medverkar i en prövning skall information ges både till den underåriga och till vårdnadshavarna eller förmyndare. För prövningar som har samband med sjukdomsbehandling skall ett daterat skriftligt samtycke till deltagandet inhämtas från patienten, om inte synnerliga skäl föreligger att ändå företa prövningen. För prövningar som inte har samband med sjukdomsbehandling skall skriftligt samtycke till deltagandet alltid inhämtas. Samtycke skall, där så är möjligt, inhämtas från såväl den underåriga som skriftligt från vårdnadshavarna eller förmyndare. Vid prövningar på djur skall djurägarens samtycke inhämtas. Tillkommer nya uppgifter av betydelse under prövningens gång eller genomförs väsentliga ändringar i försöksuppläggningsen som har betydelse för patienten skall patienten informeras härom och ånyo samtycka till fortsatt deltagande i prövningen. I prövningsprotokollet skall redovisas när, hur och av vem informationen avses lämnas och samtycke inhämtas samt hur detta avses dokumenteras. Patienten har rätt att när som helst och utan att ange skäl därför avbryta sitt deltagande i prövningen utan att detta får påverka det fortsatta omhändertagandet.

I allmänna råd till 8 kap. anges bl.a. att det av informationen till patienterna bör framgå att det är fråga om ett forskningsprojekt, vad som är syftet med projektet samt vilka möjliga fördelar och nackdelar eller obehag som är förenade med ett deltagande. I de fall patienten inte kan lämna informerats samtycke kan patienten ändå tas med i en prövning

som har samband med sjukdomsbehandling, om etikkommittén lämnat sitt principiella godkännande och prövaren bedömer att det kan vara till gagn för patienten. Detta kan gälla för t.ex. patienter som är dementa, psykotiska eller medvetlösa. Anhöriga bör i detta fall få en skriftlig information.

I 9 kap. 1 § anges att sponsor svarar för att patienterna genom försäkring eller på annat sätt är garanterade ett fullgott ekonomiskt skydd, om skador skulle uppkomma i samband med prövningen. Deltar inte en sponsor i prövningen, åligger detta i stället den ansvarige prövaren.

Enligt 13 kap. 1 § åligger det sponsor att se till att prövningsläkemedel inklusive placebo finns tillgängligt samt att uppdaterad dokumentation om de läkemedel som skall användas redovisas till Läke-medelsverket. Finns inte någon sponsor åligger detta i stället den ansvarige prövaren.

I 14 kap. finns föreskrifter om på vilket sätt och inom vilka tidsfrister den ansvarige prövaren och sponsor skall rapportera läkemedelsbiverkningar och incidenter som inträffar vid läkemedelstillförelse i samband med kliniska prövningar.

I 17 kap. finns föreskrifter om ändring av en prövning och tillägg till prövningsprotokollet. Väsentliga ändringar av prövningen och/eller tillägg till prövningsprotokollet skall snarast anmälas till Läke-medelsverket. De skall godkännas av Läke-medelsverket innan de får genomföras. Ändringar och/eller tillägg rörande patienternas integritet och säkerhet samt prövningens utvärderbarhet skall även tillställas etikkommittén för yttrande och godkännande.

I allmänna råd till 17 kap. anges bl.a. att med väsentliga ändringar av prövningen avses ändringar som berör patienternas säkerhet och/eller möjligheterna att utvärdera prövningen. Detta gäller vid ändring av t.ex. utvärdering (primär effektanalys), inklusions-/exklusionskriterier, provtagningsrutiner, dosering, behandlingsgrupper och antal patienter samt behandlingstid. Vidare gäller det vid byte av tillverkare och ändringar i fråga om tillverkningsproceduren, sammansättningen, förpackningen eller märkningen av läkemedlet. Kravet på godkännande av Läke-medelsverket innan en ändring får genomföras gäller endast de förändringar som kommer att genomföras systematiskt i prövningen. Akuta åtgärder som är nödvändiga för att garantera den enskilda patienten ett gott omhändertagande är en del av prövarens medicinska ansvar. Sådana åtgärder omfattas inte av kravet på godkännande i förväg.

I 18 kap. finns föreskrifter om hur prövningen skall rapporteras. När en prövning avbryts eller avslutas i förtid skall den ansvarige prövaren eller koordinator snarast ge in en daterad och undertecknad rapport till Läke-medelsverket. En sådan rapport kan vara mindre utförlig. I det fall sponsor deltagit i prövningen skall även representant för denne underteckna rapporten. När en prövning avslutas skall den ansvarige prövaren eller koordinator snarast ge in en slutrapport till Läke-medelsverket. Slutrapporten skall vara daterad och undertecknad och innehålla en utförlig redovisning av prövningen och resultaten av denna. I det fall sponsor deltagit i prövningen skall även representant för denne underteckna rapporten.

## 5.4 Läkemedelsverkets föreskrifter och allmänna råd (LVFS 2003:6) om klinisk prövning av läkemedel för humant bruk

Prop. 2003/04:32

Läkemedelsverket beslutade den 26 juni 2003 om föreskrifter och allmänna råd om klinisk prövning av läkemedel för humant bruk. Föreskrifterna träder i kraft den 1 maj 2004.

Föreskrifterna skall tillämpas på klinisk prövning av läkemedel på människa, inklusive biotillgänglighets- och bioekvivalensstudier. Så kallade icke-interventionsstudier omfattas inte av föreskrifterna (1 kap. 1 §).

I föreskrifterna anges att kliniska prövningar av läkemedel skall planeras, genomföras, redovisas och rapporteras i överensstämmelse med internationellt accepterade krav på etisk och vetenskaplig standard för att säkerställa rättigheter, säkerhet och välbefinnande för dem som deltar i en läkemedelsprövning som försökspersoner eller patienter samt tillförlitligheten av de resultat som erhålls (2 kap. 1 §). Principerna för god klinisk sed (Good Clinical Practice, GCP) och Helsingforsdeklarationen skall tillämpas (2 kap. 2 §). I allmänna råd till 2 § sägs att principerna för GCP anges i kommissionens riktlinjer om GCP vid genomförandet av klinisk prövning<sup>5</sup>. En utförligare beskrivning av systemet finns i riktlinjerna CPMP/ICH/135/95<sup>6</sup>.

I 2 kap. 3 § föreskrivs att förutsättningen för att få genomföra en klinisk prövning är att tillstånd lämnas av Läkemedelsverket och att godkännande ges av etikkommitté. I allmänna råd till 3 § anges att om den som ansökt hos Läkemedelsverket om tillstånd för klinisk prövning inte har fått besked om att det finns invändningar mot prövningen inom 60 dagar från det att en valid ansökan kommit in till Läkemedelsverket anses tillstånd ha meddelats och prövningen får påbörjas.

Avser prövaren att i prövningen ta med sådana patienter eller försökspersoner som inte själva kan ta ställning till om de vill delta, skall enligt 3 kap. 2 § särskilt höga krav ställas på redovisningen av skälen för att ändå genomföra prövningen på dessa liksom på redovisningen av nytta, obehag och risker med att delta. Avgörande skall enligt samma paragraf vara att prövningen är nödvändig för att konfirmera data som erhållits vid klinisk prövning på personer som kan ge informerat samtycke eller med annan vetenskaplig metodik samt att prövningen skall ha direkt samband med det kliniska tillståndet eller endast kunna genomföras på dessa patienter eller försökspersoner. I allmänna råd till 2 § anges att information om kraven för klinisk prövning på sårbara grupper, t.ex. på barn, finns i riktlinjer som utarbetats av The Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) som är tillgängliga på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida<sup>7</sup>.

Enligt 3 kap. 3 § skall prövaren se till att de patienter eller försökspersoner som ingår i en prövning har ett fullgott skydd för sina rättigheter, sin integritet och sitt välbefinnande och får den information som

<sup>5</sup> Guideline on good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use.

<sup>6</sup> Note for Guidance on Good Clinical Practice, CPMP/ICH/135/95.

<sup>7</sup> <http://www.eudra.org>

behövs för ställningstagande till om de vill delta. De som tillfrågas skall frivilligt lämna ett informerat skriftligt samtycke. Om de tillfrågade inte själva kan lämna skriftligt samtycke skall skälen till att ändå ta med dem i prövningen anges och den procedur man avser att tillämpa beskrivas utförligt. I allmänna råd till 3 § anges att det av kommissionens riktlinjer om ansökan om godkännande från etikkommitté<sup>8</sup> framgår vad informationen bör innehålla. För klinisk prövning där barn och beslutsinkompetenta personer deltar ställs särskilda krav. För ytterligare information hänvisas till regelverket om etikkommittéernas arbete.

I 3 kap. 11 § föreskrivs att prövningsläkemedel skall tillhandahållas av sponsor utan kostnad om inte särskilt undantag från detta krav har beviljats av Läkemedelsverket. I allmänna råd till 11 § anges att det vid vissa typer av studier kan beviljas undantag från kravet att tillhandahålla prövningsläkemedel gratis. Ansökan om undantag lämnas in till verket samtidigt som ansökan om tillstånd till prövningen. Undantag kan komma i fråga t.ex. vid prövning där prövningsläkemedlet används enligt godkännande för försäljning eller utgörs av ett säräkemedel (orphan drug) med beräknad liten försäljningsvolym.

Enligt 3 kap. 13 § svarar sponsor för att de som ingår i prövningen som patienter eller försökspersoner genom försäkring eller på annat sätt är garanterade ett fullgott ekonomiskt skydd, om skador skulle uppkomma i samband med prövningen. I allmänna råd till 13 § anges att skador som uppkommer vid klinisk prövning kan omfattas av patientförsäkring enligt patientskadelagen (1996:799) och/eller läkemedelsförsäkringen.

För alla kliniska läkemedelsprövningar skall en ansökan om tillstånd lämnas till Läkemedelsverket av sponsor eller sponsors ombud. Den blankett som fastställts av verket skall användas (4 kap. 1 §).

Granskningen hos Läkemedelsverket påbörjas när genomgång av ansökan visat att den är valid. Att ansökan är valid innebär att den i tillämpliga delar innehåller de uppgifter och den dokumentation som framgår av ansökningsblanketten. (5 kap. 1 §). Prövningen kan påbörjas om godkännande från etikkommitté föreligger och om Läkemedelsverket inte meddelar sponsor grundade skäl för att den inte kan accepteras senast inom 60 dagar efter det att ansökan förklarats vara valid. För prövning av vissa slag av läkemedel gäller särskilda krav, se 4 och 5 §§ (5 kap. 2 §).

Sponsor har möjlighet att vid ett tillfälle sända in kompletterande uppgifter för att avhjälpa de brister som anges som skäl för att prövningen inte kan accepteras. Detta skall ske inom den tidsfrist som Läkemedelsverket anger. Om den begärda kompletteringen inte har inkommit inom den angivna tiden skall ansökan avslås (5 kap. 3 §).

Prövningar där läkemedel med speciella karakteristika ingår får endast genomföras efter det att Läkemedelsverket givit skriftligt tillstånd och godkännande lämnats av etikkommitté. Till denna grupp hör läkemedel som innehåller aktiv(a) beståndsdel(ar) eller komponenter som är biologiska produkter och/eller biologiska produkter av humant eller animalt

<sup>8</sup> Detailed guidance on the application format and documentation to be submitted in an application for an ethics committee opinion on a clinical trial on a medicinal product for human use.

ursprung eller där sådana komponenter erfordras i tillverkningen (5 kap. 4 §).

För granskning av prövningar av läkemedel för genterapi eller somatisk cellterapi liksom av all terapi där genetiskt modifierade organismer ingår, gäller särskilda regler. I dessa fall kan Läkemedelsverket förlänga handläggningstiden med 30 dagar utöver de tidigare angivna 60 dagarna. I vissa fall kan det krävas att granskningsperioden utsträcks med ytterligare 90 dagar till sammanlagt 180 dagar. Skriftligt tillstånd från Läkemedelsverket krävs för dessa prövningar (5 kap. 5 §).

För Läkemedelsverkets granskning av prövningar av xenogen cellterapi föreligger ingen begränsning i handläggningstid. Innan en sådan prövning påbörjas krävs skriftligt tillstånd från verket (5 kap. 6 §).

Vill sponsor efter det att prövningen påbörjats genomföra väsentliga ändringar i protokollet eller av den dokumentation som sänts in tidigare, krävs nytt tillstånd av Läkemedelsverket (6 kap. 1 §). I allmänna råd till 1 § anges att vad som avses med väsentlig ändring framgår av kommissionens riktlinjer om ansökan om tillstånd för klinisk prövning<sup>9</sup>.

Den planerade, väsentliga ändringen kan genomföras om Läkemedelsverket inte har angivit grundade skäl för att så inte kan ske och under förutsättning att ändringen godkänts av etikkommitté. Har Läkemedelsverket gjort motiverade invändningar mot en ansökan om ändring skall sponsor beakta verkets invändningar och anpassa ändringsförslaget till dessa eller avstå från att genomföra ändringen (6 kap. 2 §).

Enligt 6 kap. 4 § är prövaren skyldig att omedelbart vidta de åtgärder som behövs för att avhjälpa akut fara eller risk för de försökspersoner eller patienter som ingår i en prövning. Sponsor skall snarast meddela Läkemedelsverket och etikkommittén om de åtgärder som vidtagits.

Prövaren är ansvarig för övervakning av säkerheten för dem som ingår i prövningen som försökspersoner eller patienter. Prövaren skall omedelbart rapportera samtliga allvarliga oönskade händelser till sponsor, om det inte framgår av protokollet eller prövarhandboken att omedelbar rapportering inte krävs. Därefter skall prövaren så snart som möjligt lämna detaljerad(e) skriftlig(a) rapport(er). Av rapporterna skall framgå det unika kodnummer som patienten eller försökspersonen har i prövningen (6 kap. 11 §). Oönskade händelser och/eller avvikande laboratorievärden, som i protokollet anges vara kritiska för säkerhetsövervakningen, skall prövaren rapportera till sponsor enligt de krav och inom de tidsramar som fastställts i protokollet (6 kap. 12 §). Om en försöksperson eller patient som ingår i en prövning avlider, skall prövaren rapportera händelsen till sponsor och ge sponsor och etikkommittén all den ytterligare information som begärs (6 kap. 13 §). Sponsor skall i detalj dokumentera alla oönskade händelser som prövare rapporterar. När en prövning eller delar av en prövning genomförts i Sverige skall dokumentationen på begäran sändas till Läkemedelsverket (6 kap. 14 §).

Sponsor skall ansvara för att all relevant information om misstänkta, allvarliga, oförutsedda oönskade reaktioner som är dödliga eller livshotande registreras och rapporteras till Läkemedelsverket och andra

<sup>9</sup> Detailed guidance on the submission to competent authorities of a request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use.

berörda kontrollmyndigheter inom EU samt till etikkommittén snarast möjligt och senast inom sju dagar efter det att det inträffade har blivit känt hos sponsor. Relevanta uppföljande uppgifter skall därefter sändas in inom ytterligare åtta dagar. Rapporteringen till verket skall ske elektroniskt på fastställd blankett (6 kap. 15 §). Sponsor skall rapportera alla övriga misstänkta, allvarliga, oförutsedda oönskade reaktioner till Läkemedelsverket och berörd etikkommitté inom högst 15 dagar efter det att de kommit till sponsors kännedom (6 kap. 16 §). Sponsor är skyldig att informera alla prövare om de misstänkta, allvarliga, oväntade reaktioner som inträffar eller rapporteras (6 kap. 17 §).

En gång per år, under den tid en prövning pågår i Sverige, skall sponsor tillstålla Läkemedelsverket och etikkommittén en lista över alla misstänkta allvarliga oönskade reaktioner som har inträffat under perioden samt en bedömning av säkerheten för dem som ingår i prövningen som försökspersoner eller patienter (6 kap. 18 §).

I 7 kap. 1 § anges att det åligger sponsor att inom 90 dagar på fastställd blankett rapportera till Läkemedelsverket att en prövning har avslutats i Sverige om detta skett i enlighet med definitionen i protokollet. När en prövning avslutas i förtid enligt sponsors beslut, skall sponsor enligt 2 § samma kapitel inom 15 dagar rapportera detta till Läkemedelsverket på fastställd blankett. Skälen till beslutet skall anges.

I 9 kap. 1 § åläggs prövare och sponsor att till Läkemedelsverket lämna den information som erfordras för att verket skall kunna fullgöra sin tillsyn över kliniska prövningar och för att verket skall kunna lägga in uppgifter i de för EU gemensamma databaserna.

Enligt övergångsbestämmelserna skall föreskrifterna tillämpas på ansökningar om tillstånd till klinisk prövning som ges in till Läkemedelsverket efter den 1 maj 2004.

## 5.5 Lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor

Den etiska granskningen av kliniska läkemedelsprövningar utförs i dag av regionala forskningsetikkommittéer som är knutna till de medicinska fakulteterna. Det finns ingen rättslig reglering av kommittéernas verksamhet avseende bl.a. organisation, sammansättning och arbetsformer. Kommittéerna arbetar utifrån Helsingforsdeklarationen. En arbetsgrupp inom Medicinska forskningsrådet har tagit fram etiska principer för den kliniska forskningen och utarbetat riktlinjer för forskningskommittéernas arbetssätt, sammansättning och befogenheter.

I juni 2003 beslutade riksdagen om en lag om etikprövning av forskning som avser människor och som träder i kraft den 1 januari 2004 (prop. 2002/03:50, bet. 2002/03:UbU18, rskr. 2002/03:213).

Lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor (etikprövningslagen) innehåller bestämmelser om etikprövning av forskning som avser människor och biologiskt material från människor och om samtycke till sådan forskning. Syftet med lagen är att skydda den enskilda människan och respekten för människovärdet vid forskning (1 §).



Lagen skall tillämpas på forskning som sker utan att forskningspersonen lämnat sitt uttryckliga samtycke och som innefattar behandling av känsliga personuppgifter enligt 13 § personuppgiftslagen (1998:204) eller personuppgifter om lagöverträdelser m.m. (3 §). Därutöver skall lagen tillämpas på forskning som innebär ett fysiskt ingrepp på en forskningsperson eller utförs enligt en metod som syftar till att påverka forskningspersonen fysiskt eller psykiskt. Kliniska läkemedelsprövningar omfattas således av etikprövningslagen (se prop. s. 194). Lagen skall gälla även för forskning som innebär ett fysiskt ingrepp på en avliden människa eller avser studier på biologiskt material som tagits från en levande eller avliden människa och som kan härledas till denna människa (4 §).

Lagen skall tillämpas på forskning som skall utföras i Sverige (5 §).

I lagen ställs upp ett krav på att den forskning som lagen omfattar skall ha godkänts vid en etikprövning för att få utföras (6 §). Ett sådant godkännande medför dock inte att forskningen får utföras, om den strider mot någon annan författning.

Lagen anger allmänna utgångspunkter för etikprövningen (7–11 §§). Forskning får godkännas bara om den kan utföras med respekt för människovärdet. Mänskliga rättigheter och grundläggande friheter skall alltid beaktas vid etikprövningen samtidigt som hänsyn skall tas till intresset av att ny kunskap kan utvecklas genom forskning. Människors välfärd skall ges företräde framför samhällets och vetenskapens behov. Forskning får godkännas bara om de risker som den kan medföra för forskningspersoners hälsa, säkerhet och personliga integritet uppvägs av dess vetenskapliga värde. Forskning får inte godkännas, om det förväntade resultatet kan uppnås på ett annat sätt som innebär mindre risker för forskningspersoners hälsa, säkerhet och personliga integritet. Forskning får godkännas bara om den skall utföras av eller under överinseende av en forskare som har den vetenskapliga kompetens som behövs.

Lagen innehåller också bestämmelser om information och samtycke bl.a. vid forskning som avser fysiskt ingrepp på en forskningsperson och forskning som bedrivs enligt en metod som syftar till fysisk eller psykisk påverkan av en forskningsperson. Om det i någon annan författning finns särskilda föreskrifter om information och samtycke vid sådan forskning, skall de föreskrifterna gälla i stället för bestämmelserna i etikprövningslagen (13 §). Detta innebär att läkemedelslagens (1992:859) bestämmelser om information och samtycke skall tillämpas vid kliniska läkemedelsprövningar, liksom föreskrifter som har meddelats med stöd av läkemedelslagen.

Forskning får godkännas bara om det kan förutsättas att tillämpliga bestämmelser om information och samtycke kommer att följas (14 §).

Ansökan om etikprövning av forskning skall göras av forskningshuvudmannen (23 §). Med *forskningshuvudman* avses i lagen en statlig myndighet eller en fysisk eller juridisk person i vars verksamhet forskningen utförs (2 §).

I etikprövningslagen anges också hur etikprövningen skall organiseras. Prövningen skall göras av regionala nämnder för etikprövning (24 §). Nämnderna skall vara självständiga i sitt beslutsfattande. Varje regional nämnd skall vara indelad i avdelningar. En avdelning skall vid avgörande

av ett ärende bestå av en ordförande, som är eller har varit ordinarie domare, tio ledamöter med vetenskaplig kompetens och fem ledamöter som företräder allmänna intressen. Regeringen skall utse alla ledamöterna (25 §).

Om en regional nämnd finner att ett forskningsprojekt som skall etikprövas ger upphov till nya och principiella frågeställningar, bör nämnden hämta in yttranden från Vetenskapsrådet och andra berörda myndigheter innan ärendet avgörs (28 §).

Om en nämnd vid överläggning är oenig om utgången av etikprövningen, kan en minoritet inom nämnden begära att ärendet skall överlämnas till nästa instans för avgörande (29 §).

Den regionala nämndens beslut i ett ärende om etikprövning får överklagas av forskningshuvudmannen, om den regionala nämnden har avgjort ärendet och beslutet har gått huvudmannen emot (36 §). Det kan vara fråga om beslut som innebär att forskningen inte godkänns vid etikprövningen eller att ett bifall förenas med villkor som forskningshuvudmannen inte anser befogade.

Överklagande eller överlämnande skall ske till en central nämnd för etikprövning av forskning (31 §). Den centrala nämnden skall bestå av en ordförande, som är eller har varit ordinarie domare, fyra ledamöter med vetenskaplig kompetens och två ledamöter som företräder allmänna intressen. Alla ledamöterna skall utses av regeringen (32 §). Den centrala nämndens beslut i ett ärende om etikprövning får inte överklagas (37 §).

Tillsynen skall utövas av den centrala nämnden i den mån tillsynen inte faller inom någon annan myndighets ansvarsområde (34 §). Det innebär att Läkemedelsverket kommer att ha kvar sitt tillsynsansvar beträffande kliniska läkemedelsprövningar.

Regeringen eller den myndighet som regeringen bestämmer får meddela föreskrifter om avgift för etikprövning enligt etikprövningslagen och får också under vissa förutsättningar föreskriva om undantag från kravet på etikgodkännande. Lagen innehåller en upplysning om att regeringen meddelar närmare föreskrifter om de regionala nämnderna och den centrala nämnden samt att regeringen eller den myndighet som regeringen bestämmer meddelar närmare föreskrifter om etikprövning.

Lagen träder i kraft den 1 januari 2004. Lagen skall dock inte tillämpas på forskning som före ikraftträdandet har etikgranskats av en statlig myndighet eller vars utförande har påbörjats.

En särskild utredare har fått i uppdrag att förbereda och genomföra bildandet av den nya organisationen för etikprövning av forskning (dir. 2003:43). Utredaren skall bl.a. lämna förslag till instruktioner för de nya nämnderna, föreslå ledamöter till nämnderna, lämna förslag beträffande avgifter samt vidta de åtgärder som krävs för att nämnderna skall kunna inrättas den 1 januari 2004.

## 6 Genomförande av direktivet

Direktiv är rättsakter som EU-institutioner riktar till medlemsstaterna och som syftar till att få till stånd samordnade regler. Ett direktiv är bindande för medlemsstaterna vad gäller det resultat som skall uppnås genom

direktivet, men överlåter åt medlemsstaterna att bestämma form och tillvägagångssätt för genomförandet (se artikel 249 i EG-fördraget). Det innebär att medlemsstaterna inte är bundna av sådant som direktivets terminologi och systematik, om väl det avsedda resultatet uppnås med en annan terminologi och systematik.

EG-direktiv måste således överföras till nationella regler. Finns redan nationella regler som uppfyller direktivets målsättning behövs inga särskilda åtgärder. Att medlemsstaterna själva väljer form och tillvägagångssätt innebär emellertid inte att alla nationella rättskällor får användas. Enligt huvudregeln skall EG-direktiv normalt sett uppfyllas genom någon form av författningsreglering. Däremot anses sådana rättskällor som förarbeten, praxis, sakens natur, doktrin m.m. i princip inte ensamma räcka till för att genomföra EG-rätt. Det är i allmänhet inte heller tillräckligt med en uppföljning genom allmänna råd, dvs. genom att en myndighet lämnar generella rekommendationer om hur en svensk författning bör tillämpas för att direktivets krav skall uppfyllas. Detta utesluter inte att det ibland är ändamålsenligt med allmänna råd om hur de föreskrifter bör tillämpas som genomför ett direktiv.

Det anförda kan för svensk del innebära att de delar av ett direktiv som fordrar lagform tas in i redan befintlig lagstiftning eller i ny lag medan andra bestämmelser i direktivet kan införlivas genom föreskrifter meddelade av regeringen eller en myndighet.

## 7 Allmänna utgångspunkter

**Regeringens bedömning:** För att regleringen av medicinsk forskning skall bli så enhetlig som möjligt bör utgångspunkten vara att de förslag som lämnas med anledning av direktivet om kliniska prövningar så långt möjligt skall överensstämma med bestämmelserna i lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor.

Direktivets begrepp minderårig är synonymt med begreppet underårig.

### 7.1 Överensstämmelse med lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor

Som framgått av avsnitt 5.5 omfattas kliniska läkemedelsprövningar av lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor (etikprövningslagen). När det gäller föreskrifter om information och samtycke skall dock läkemedelslagens (1992:859) bestämmelser i dessa frågor gälla, liksom föreskrifter som har meddelats med stöd av läkemedelslagen (se 13 § etikprövningslagen).

Enligt regeringens uppfattning bör regleringen av medicinsk forskning vara så enhetlig som möjligt. Utgångspunkten bör därför vara att de förslag som lämnas med anledning av direktivet om kliniska prövningar så långt möjligt skall överensstämma med bestämmelserna i etikprövningslagen. I vissa fall är detta dock inte möjligt på grund av direktivets innehåll.

Direktivet om kliniska prövningar innehåller ett antal bestämmelser som avser minderåriga försökspersoner och patienter.

Med minderårig avses i svenska språket en person som inte uppnått viss ålder. Denna varierar i olika sammanhang. Med minderårig avses i t.ex. arbetsmiljölagen (1977:1160) en person som inte fyllt 18 år. Brottsbalkens straffbarhetsålder är däremot 15 år.

Direktivet anger inte någon åldersgräns. I ingressen till direktivet anges att det är nödvändigt att fastställa kriterier för skydd av barn vid kliniska prövningar. Som regel avses med begreppet barn den som är under 18 år. Så definieras också begreppet i FN:s konvention om barnets rättigheter (barnkonventionen).

Bestämmelserna i direktivet är till för att skydda minderåriga försökspersoner och patienter från att bli utnyttjade. Bestämmelserna innebär bl.a. begränsningar beträffande i vilka fall kliniska prövningar får utföras på minderåriga. Andra begränsningar gäller beträffande vuxna som saknar förmåga att med rättsligt bindande verkan ge sitt samtycke till deltagande i en klinisk prövning. Med begreppet vuxen brukar regelmässigt avses den som uppnått myndig ålder.

Mot denna bakgrund får direktivets begrepp minderårig anses vara synonymt med begreppet underårig, dvs. avse en person som är under 18 år.

## 8 Skydd av försökspersoner och patienter vid kliniska prövningar

Direktivet uppställer till skydd för försökspersoner och patienter vissa villkor som måste vara uppfyllda för att en klinisk prövning skall få utföras.

### 8.1 Avvägning mellan risker och förväntad nytta, m.m.

**Regeringens bedömning:** Det krävs ingen lagändring med anledning av direktivets krav i artikel 3.2 a, 4 g och i samt 5 f och h ang. nyttan av prövningen, minimering av riskerna och patientens intresse.

**Promemorians bedömning:** Överensstämmer med regeringens bedömning.

**Remissinstanserna:** Har inte yttrat sig särskilt i denna del.

**Skälen för regeringens bedömning:** Enligt direktivets artikel 3.2 a får kliniska prövningar endast utföras under förutsättning att de förutsägbara riskerna och obehagen har avvägts med hänsyn till den förväntade nyttan för försökspersonen och för andra nuvarande och framtida patienter. En klinisk prövning får påbörjas endast om etikkommittén och/eller den behöriga myndigheten drar slutsatsen att den förväntade terapeutiska nyttan och nyttan för folkhälsan rättfärdigar riskerna, och får endast fortsätta om efterlevnaden av detta krav ständigt övervakas.

När det gäller kliniska prövningar på minderåriga eller vuxna som saknar förmåga att med rättsligt bindande verkan ge sitt samtycke till medverkan i prövningen krävs vidare enligt artikel 4 g och 5 f att prövningarna har utformats för att minimera smärta, obehag, rädsla och varje annan förutsebar risk som sammanhänger med sjukdomen och dess utvecklingsstadier; både risktröskeln och graden av lidande måste definieras specifikt och ständigt ses över. Dessutom skall enligt artikel 4 i och 5 h patientens intresse alltid väga tyngre än det vetenskapliga intresset och samhällsintresset.

Kliniska läkemedelsprövningar omfattas av lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor (etikprövningslagen, se avsnitt 5.5). I etikprövningslagen föreskrivs att sådan forskning som omfattas av lagen får utföras bara om den har godkänts vid en etikprövning. Etikprövningen skall göras av en nämnd för etikprövning av forskning. Lagen uppställer vissa allmänna utgångspunkter för etikprövningen. En sådan utgångspunkt är att mänskliga rättigheter och grundläggande friheter alltid skall beaktas vid etikprövningen samtidigt som hänsyn skall tas till intresset av att ny kunskap utvecklas genom forskning. Människors välfärd skall ges företräde framför samhällets och vetenskapens behov. En annan utgångspunkt är att forskning får godkännas bara om de risker som den kan medföra för forskningspersoners hälsa, säkerhet och personliga integritet uppvägs av dess vetenskapliga värde. Ytterligare en utgångspunkt är att forskning inte får godkännas, om det förväntade resultatet kan uppnås på ett annat sätt som innebär mindre risker för forskningspersoners hälsa, säkerhet och personliga integritet.

Som framgått av avsnitt 5.1 och 5.5 utövar Läkemedelsverket tillsyn över kliniska läkemedelsprövningar.

Enligt regeringens bedömning uppfyller svensk rätt direktivets krav i dessa delar.

## 8.2 Information

**Regeringens förslag:** I läkemedelslagens (1992:859) bestämmelse om information (nuvarande 13 § andra stycket och lagförslagets 13 a § första stycket) görs ett tillägg om att de patienter eller försökspersoner som avses delta i en klinisk läkemedelsprövning även skall informeras om sin rätt att när som helst avbryta sin medverkan. Vidare införs i 13 a § andra stycket en bestämmelse om att information om den kliniska läkemedelsprövningen skall lämnas till de personer vars samtycke till deltagande i prövningen skall inhämtas enligt läkemedelslagen i de fall patienten eller försökspersonen är underårig eller en person vars mening inte kan inhämtas på grund av sjukdom, psykisk störning, försvagat hälsotillstånd eller något annat liknande förhållande. Patienten eller försökspersonen skall dock så långt möjligt informeras personligen om prövningen. Om han eller hon är underårig skall informationen lämnas av personal med pedagogisk erfarenhet.

**Promemorians förslag:** I promemorian lämnades inte något förslag till lagändring.

**Remissinstanserna:** *Juridiska fakultetsnämnden vid Uppsala universitet* anser att den nuvarande bestämmelsen om information bör ges en tydligare utformning med avseende dels på direktivets krav att informationen skall vara individuellt anpassad, dels på det förhållandet att även sådana patienter/försökspersoner som inte själva kan antas ha förmåga att ta ställning till sin medverkan skall ges erforderlig information om prövningen.

*Barnombudsmannen* anser att det i lag bör införas ett krav på att en underårigs deltagande i klinisk prövning skall föregås av att personal med pedagogisk erfarenhet har gett information som rör undersökningen, riskerna och nyttan. Informationen skall vara anpassad till den underåriges förmåga att förstå. Vidare bör det i lag införas ett krav på att försökspersoner som avses delta i klinisk läkemedelsprövning skall informeras om sin rätt att när som helst avsluta sin medverkan i denna.

*Justitieombudsmannen* menar att det möjligen kan övervägas om det inte för tydlighetens skull och för en bättre anpassning till direktivet uttryckligen bör anges i lagtexten att informationen också skall omfatta rätten att återkalla lämnat samtycke.

*Handikappförbundens samarbetsorgan* anser att det är angeläget att informationen anpassas så att personer oavsett funktionshinder kan ta del av den information som skall ligga till grund för deras ställningstagande.

**Skälen för regeringens förslag:** Enligt direktivets artikel 3.2 b får kliniska prövningar endast utföras under förutsättning att försökspersonen eller dennes legala ställföreträdare har haft möjlighet, genom ett möte på förhand med prövaren eller en medlem av forskarlaget, att förstå målet för prövningen, dess risker och obehag och de förhållanden under vilka den genomförs. Vidare skall försökspersonen ha informerats om sin rätt att när som helst avsluta sin medverkan. Om försökspersonen är minderårig krävs därutöver att försökspersonen av personal med pedagogisk erfarenhet har fått information som är anpassad till försökspersonens förmåga att förstå och som rör undersökningen, riskerna och nyttan (artikel 4 b). Även en person som är oförmögen att ge ett informerat rättsligt bindande samtycke skall ha fått information som är anpassad till personens förmåga att förstå och som rör undersökningen, riskerna och fördelarna (artikel 5 b). Direktivet uppställer vidare ett krav på att försökspersonen skall ha tillgång till en kontaktpunkt där ytterligare information kan erhållas (artikel 3.4).

I direktivet anges inte vad som avses med kontaktpunkt. Eftersom de internationellt harmoniserade riktlinjerna för Good Clinical Practice (GCP) måste anses ligga till grund för utformningen av direktivets bestämmelser om tillämpningen av god klinisk sed, bör dessa riktlinjer kunna ge viss ledning vid tolkningen av direktivet. I riktlinjerna anges bl.a. att den information som skall ges en försöksperson innan samtycke lämnas skall innehålla uppgift om den eller de personer som försökspersonen kan kontakta för att få ytterligare information om den kliniska prövningen och om försökspersoners rättigheter.

Kliniska läkemedelsprövningar omfattas av lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor (etikprövningslagen, se avsnitt 5.5). Lagen innehåller föreskrifter om information och samtycke. I propositionen Etikprövning av forskning (prop. 2002/03:50 s. 123) uttalas att de bestämmelser om information och samtycke som finns i

annan lagstiftning beträffande sådan medicinsk forskning som skall etikprövas enligt etikprövningslagen även i fortsättningen bör gälla för där avsedd forskning. I de fall det finns särskilda föreskrifter i någon annan författning skall alltså de särskilda föreskrifterna gälla i stället för bestämmelserna om information och samtycke i etikprövningslagen (se 13 § etikprövningslagen). Detta innebär att etikprövningslagens bestämmelser om information och samtycke inte skall tillämpas vid kliniska läkemedelsprövningar. I stället skall läkemedelslagens bestämmelser i dessa frågor gälla, liksom föreskrifter som har meddelats med stöd av läkemedelslagen.

I 13 § andra stycket läkemedelslagen (1992:859) uppställs redan ett krav på att de patienter eller försökspersoner som avses delta i en klinisk läkemedelsprövning skall få sådan information om prövningen att de kan ta ställning till om de vill delta i denna. Av förarbetena framgår bl.a. följande. Information skall lämnas såväl innan prövningen inleds som under hand så länge den pågår. Det är ytterst en uppgift för den som ansvarar för prövningen att se till att deltagarna får all den information som behövs. Informationen skall lämnas utan att deltagarna behöver begära att få bli informerade. En annan sak är, att den information som lämnas kanske inte alltid är tillräcklig för deltagarnas behov och att den måste kompletteras med ytterligare besked allt eftersom deltagarna ställer frågor. Informationen syftar naturligtvis till att hålla deltagarna väl insatta i olika frågor som rör prövningen. Ytterst har den emellertid betydelse för deltagarnas ställningstagande till om de vill delta i prövningen. Informationen måste därför ha sådan omfattning och sådant innehåll, att den kan ligga till grund för deltagarnas ställningstagande (prop. 1991/92:107 s. 96 f.).

Regeringen delar uppfattningen att det av läkemedelslagen bör framgå att den information som skall lämnas till en patient eller försöksperson som avses delta i en klinisk läkemedelsprövning även skall avse dennes rätt att när som helst avbryta sin medverkan.

Närmare regler om vad som skall framgå av informationen och hur den skall lämnas finns i Läkemedelsverkets föreskrifter och allmänna råd (LVFS 2003:6) om klinisk prövning av läkemedel för humant bruk (se avsnitt 5.4).

När det gäller kliniska läkemedelsprövningar på patienter eller försökspersoner som saknar förmåga att lämna samtycke till deltagande skall, enligt direktivet, samtycke inhämtas från deras legala ställföreträdare. Som framgår av avsnitt 8.3.2 och 8.3.3 föreslår regeringen att det i 13 b § läkemedelslagen införs bestämmelser om vem som skall lämna samtycke när det gäller kliniska prövningar på underåriga eller vuxna som inte själva kan samtycka. Regeringen anser att det av läkemedelslagen bör framgå att informationen om den kliniska prövningen i dessa fall skall lämnas till de personer som skall lämna samtycke till deltagande. Patient- en eller försökspersonen skall dock så långt möjligt informeras personligen om prövningen. Informationen får därvid anpassas till bl.a. patientens eller försökspersonens ålder, mognad och förmåga att förstå.

I lagtexten har formuleringen ”den vars mening inte kan inhämtas på grund av sjukdom, psykisk störning, försvagat hälsotillstånd eller något annat liknande förhållande” valts. Vad som avses är situationer där en person på grund av sitt sjukdomstillstånd eller motsvarande inte förmår

inse vad den kliniska prövningen skulle innebära för hans eller hennes del och därför inte kan avgöra om han eller hon vill delta i prövningen. Det kan också vara fråga om en person som på grund av sitt sjukdomstillstånd inte förmår ge uttryck för något samtycke.

I den svenska språkversionen av direktivet om kliniska prövningar anges att information till minderåriga eller vuxna personer som saknar förmåga att lämna samtycke skall lämnas av personal med pedagogisk erfarenhet. I bl.a. de engelska, franska, tyska och danska språkversionerna av direktivet uppställs däremot detta krav enbart beträffande minderåriga. Det är uppenbart att den svenska versionen av direktivet går längre än övriga språkversioner. Regeringen har därför begärt rättelse.

Kravet på att informationen skall lämnas av personal med pedagogisk erfarenhet bör enligt regeringens uppfattning framgå av läkemedelslagen. Med hänsyn till vad som sagts om skillnaderna mellan den svenska språkversionen av direktivet och övriga språkversioner väljer regeringen att begränsa förslaget till att enbart avse de fall patienten eller försökspersonen är underårig.

I direktivet anges inte vad som krävs för att någon skall anses ha pedagogisk erfarenhet. Kravet får rimligen anses innebära att den som skall informera den underårige om prövningen skall ha erfarenhet av att inom hälso- och sjukvården arbeta med och förmedla information till barn och ungdomar.

## 8.3 Samtycke

### 8.3.1 Samtycke skall alltid inhämtas

**Regeringens förslag:** Bestämmelsen i nuvarande 13 § tredje stycket läkemedelslagen (1992:859) ändras så att samtycke till deltagande i kliniska läkemedelsprövningar alltid skall inhämtas, oavsett om prövningarna har samband med sjukdomsbehandling eller ej (lagförslagets 13 b § första stycket). Samtycket skall som huvudregel inhämtas från de patienter eller försökspersoner som avses delta i prövningen eller, vid prövning som skall utföras på djur, från djurägaren.

**Promemorians förslag:** Överensstämmer med regeringens förslag.

**Remissinstanserna:** Flera remissinstanser, bl.a. *Läkemedelsverket*, *Vetenskapsrådet* och *Juridiska fakultetsnämnden vid Uppsala universitet* påtalar att ett absolut krav på samtycke medför att viss forskning inom akutsjukvård försvåras eller t.o.m. omöjliggörs.

Läkemedelsverket anser att det som tidigare bör finnas möjlighet att under exceptionella omständigheter och efter godkännande av berörda myndigheter inkludera icke beslutskompetenta personer i forskningen i de fall god man/förvaltare eller anhörig saknas eller inte kan kontaktas. Även Vetenskapsrådet anser att det i läkemedelslagen bör finnas ett undantag från kravet på samtycke i akutsituationer. Båda remissinstanserna menar att direktivet ger utrymme för detta. I remissvaren anges att i de diskussioner som förts om tolkningen av direktivet, bl.a. inom kommissionens arbetsgrupp för utarbetande av riktlinjer med anledning av direktivet, har från kommissionens sida klargjorts att man i



artikel 5 i direktivet avsett sådana icke beslutskompetenta personer där det finns tid att enligt de nationella reglerna förordna legal ställföreträdare. Enligt Läke-medelsverket och Vetenskapsrådet avser kommissionen att i en ”att-sats” i kommissionens riktlinjer för god klinisk sed (ENTR/6416/01) klargöra att direktivets krav på skydd för sårbara grupper är förenliga med att livsnödvändig forskning görs på akut beslutsinkompetenta patienter. Den slutgiltiga versionen av riktlinjen föreligger dock inte ännu. I remissvaren anföras vidare att de skyddskrav som skall vara uppfyllda enligt artikel 5 för att kunna ta in akut beslutsinkompetenta personer i en klinisk läkemedelsprövning svarar mot de ”exceptionella omständigheter” som tidigare åberopats i svenska författningar. Av artikel 5 e framgår att det skall gälla ett livshotande eller försvagande tillstånd. Läke-medelsverket och Vetenskapsrådet anser att det måste anses vara vetenskapligt oacceptabelt och oetiskt att inte utföra forskning i syfte att förbättra vård och behandling av akut beslutsinkompetenta patienter. De framhåller att det i de riktlinjer för Good Clinical Practice (GCP) som skall tillämpas enligt direktivet anges att om inte heller patientens legala ställföreträdare kan lämna informerat samtycke kan patienten ändå ingå i prövningen under vissa förutsättningar.

Juridiska fakultetsnämnden vid Uppsala universitet och *Socialstyrelsen* anser att direktivets krav på samtycke från försökspersonen eller behörig ställföreträdare är ovillkorligt.

Även *Statens medicinsk-etiska råd* anser att direktivets genomförande sannolikt kommer att omöjliggöra kliniska prövningar i akutsjukvård på icke beslutskompetenta vuxna och anger att detta är en nödvändig men förhoppningsvis tidsbegränsad konsekvens av genomförandet. Rådet förväntar sig att utredningen om förmyndare, gode män och förvaltare kommer att presentera ett förslag som innebär ett förenklat men likafullt rättssäkert ställföreträdarskap.

**Skälen för regeringens förslag:** Enligt artikel 3.2 d i direktivet får kliniska prövningar endast utföras under förutsättning att i synnerhet försökspersonen, eller dennes legala ställföreträdare om försökspersonen inte kan lämna ett informerat samtycke, skriftligen har gett sitt samtycke, efter att ha fått information om den kliniska prövningens art, omfattning, konsekvenser och risker. Om den berörda personen är oförmögen att skriva kan i undantagsfall ett muntligt samtycke lämnas i närvaro av minst ett vittne, i enlighet med den nationella lagstiftningen.

Enligt regeringens uppfattning är direktivets krav på att samtycke skall ha lämnats ovillkorligt. Skälen härför är följande.

De förutsättningar för utförande av kliniska läkemedelsprövningar som ställs upp i artikel 3.2 syftar till att skydda patienter och försökspersoner vid sådana prövningar. Av artikel 5 framgår att dessa krav även gäller för personer som saknar förmåga att ge sitt informerade rättsligt bindande samtycke. Bestämmelserna utgör minimiregler.

Direktivet innehåller inga uttryckliga undantag för akutsituationer där det inte finns någon legal ställföreträdare tillgänglig.

Inte heller i utkastet till kommissionens riktlinjer för principer om god klinisk sed vid utförandet av kliniska prövningar av humanläkemedel inom EU (daterat juli 2002, ENTR/6416/01) finns något undantag från kravet på att samtycke skall ha inhämtats. Någon slutlig version föreligger dock ännu inte.

Läkemedelsverket och Vetenskapsrådet har anfört att enligt direktivet skall riktlinjerna för GCP gälla och dessa tillåter att kliniska läkemedelsprövningar utförs utan samtycke i akutsituationer. De synes basera detta påstående på vad som anges i artikel 1 i direktivet.

Artikel 1 har rubriken Tillämpningsområde. I punkten 1 anges att i direktivet fastställs särskilda bestämmelser för sådana kliniska prövningar, inklusive multicenterprövningar, som utförs på människor och avser humanläkemedel, särskilt avseende tillämpningen av god klinisk sed. I punkten 2 anges att god klinisk sed utgör en rad internationellt erkända etiska och vetenskapliga kvalitetskrav som måste beaktas vid utformningen, genomförandet, registreringen och rapporteringen av en klinisk prövning där försökspersoner medverkar. Om god klinisk sed efterlevs, tryggas försökspersonernas rättigheter, säkerhet och välbefinnande, och resultaten av de kliniska prövningarna blir trovärdiga. Enligt punkten 3 skall principerna för god klinisk sed samt detaljerade riktlinjer i enlighet med dessa principer antas och vid behov omarbetas, så att hänsyn tas till vetenskaplig och teknisk utveckling. Kommissionen skall offentliggöra dessa detaljerade riktlinjer. I punkten 4 anges att alla kliniska prövningar, inklusive studier av biotillgänglighet och bioekvivalens, skall utformas, genomföras och rapporteras enligt principerna för god klinisk sed.

Enligt regeringens mening kan artikeln inte rimligen anses innebära att riktlinjer såsom de internationellt harmoniserade GCP-riktlinjerna blir bindande för EU:s medlemsstater eller att de, i de fall de inte överensstämmer med vad som föreskrivs i direktivet, har företräde framför direktivet.

Som framgått i avsnitt 8.2 skall bestämmelserna om information och samtycke i lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor (etikprövningslagen) inte tillämpas vid kliniska läkemedelsprövningar. I stället skall läkemedelslagens (1992:859) bestämmelser i dessa frågor gälla, liksom föreskrifter som har meddelats med stöd av läkemedelslagen.

I 13 § tredje stycket läkemedelslagen föreskrivs att samtycke alltid skall inhämtas för prövningar som inte har samband med sjukdomsbehandling. För prövningar som har samband med sjukdomsbehandling skall samtycke till deltagandet inhämtas, om inte synnerliga skäl föreligger att ändå företa prövningen.

Direktivet om kliniska prövningar ger ett mer omfattande skydd av försökspersoner och patienter än vad läkemedelslagen gör. Direktivet uppställer ett absolut krav på samtycke. För att läkemedelslagens bestämmelser skall vara förenliga med vad som gäller enligt direktivet måste lagen ändras så att kravet på samtycke gäller även vid kliniska prövningar som har samband med sjukdomsbehandling.

Regeringen inser att införandet av ett absolut krav på att samtycke skall ha lämnats innan en klinisk läkemedelsprövning påbörjas leder till att prövningar inte kan utföras i akutsituationer på personer som inte själva kan lämna samtycke och där det inte finns någon legal ställföreträdare tillgänglig. Detta är en olycklig konsekvens av genomförandet av direktivet.

Regeringen anser att det inte är möjligt att på grund av vad som sägs i de internationellt harmoniserade GCP-riktlinjerna frångå direktivets

ovillkorliga krav på samtycke. Inte heller är det möjligt att frånga detta krav på grund av vad som eventuellt kommer att anges i kommissionens riktlinjer om principerna för god klinisk sed. Ett godkännande från en nämnd för etikprövning att en klinisk läkemedelsprövning får utföras under vissa förutsättningar i akutsituationer kan inte heller anses ersätta kravet på att samtycke skall ha inhämtats från patientens eller försökspersonens legala ställföreträdare innan en prövning påbörjas.

Nämns kan att etikprövningslagen inte heller innehåller något undantag för akutsituationer. I lagen föreskrivs att i de fall forskningspersonen inte själv kan lämna samtycke får forskning bara utföras om samråd skett med forskningspersonens närmaste anhöriga samt god man eller förvaltare och dessa inte motsatt sig utförandet (se 22 §).

Enligt regeringens uppfattning bör det i läkemedelslagen anges från vem samtycke skall inhämtas. Vid kliniska prövningar på människor skall som huvudregel samtycke inhämtas från de patienter och försökspersoner som avses delta i prövningen. Vid prövningar som skall utföras på djur skall samtycke inhämtas från djurägaren. Detta överensstämmer med vad som i dag anges i Läkemedelsverkets föreskrifter och allmänna råd (LVFS 1996:17) om klinisk läkemedelsprövning.

I 3 kap. 3 § Läkemedelsverkets föreskrifter och allmänna råd (LVFS 2003:6) om klinisk prövning av läkemedel för humant bruk anges att de som tillfrågas skall frivilligt lämna ett informerat skriftligt samtycke (se avsnitt 5.4). Paragrafen kan kompletteras med en föreskrift om hur samtycke skall lämnas i de fall patienten eller försökspersonen inte själv kan lämna samtycke.

### 8.3.2 Samtycke för underåriga

**Regeringens förslag:** I 13 b § andra stycket läkemedelslagen (1992:859) införs en bestämmelse om samtycke när det gäller underåriga. Samtycke skall inhämtas från vårdnadshavarna. Den underåriges inställning skall så långt möjligt klarläggas. Även om vårdnadshavarna har samtyckt till prövningen får den inte utföras om den underåriga inser vad prövningen innebär för hans eller hennes del och motsätter sig att den utförs.

**Promemorians förslag:** Överensstämmer i stort med regeringens förslag.

**Remissinstanserna:** *Läkemedelsverket* och *Vetenskapsrådet* anser att bestämmelserna om samtycke för underåriga bör harmoniseras med bestämmelserna i etikprövningslagen. Även *Juridiska fakultetsnämnden vid Uppsala universitet* påpekar att förslaget avviker från bestämmelser om samtycke till deltagande i annan forskning och att detta kan leda till problem vid den praktiska tillämpningen. Fakultetsnämnden menar dock att direktivet inte medger utrymme för nationella avvikelser när det gäller kravet på vårdnadshavares samtycke. *Föreningen Sveriges Överförmyndare* anser att man inte bör eftersträva åldersgränsen 15 år som i etikprövningslagen.

*Socialstyrelsen* anser att det av lagtexten bör framgå att om den underårige står under vårdnad av två vårdnadshavare skall samtycke lämnas av dem båda.

*Hovrätten över Skåne och Blekinge* och *Läkemedelsindustriföreningen* har ingen erinran mot förslaget. *Läkemedelsindustriföreningen* vill dock framhålla att det är angeläget att det även i fortsättningen i vissa fall blir möjligt att genomföra kliniska prövningar på denna patientkategori.

*Statens medicinsk-etiska råd* och *Juridiska fakultetsnämnden* vid *Uppsala universitet* anser att direktivets krav på att samtycket skall återge den underåriges förmodade vilja bör framgå av läkemedelslagen.

*Barnombudsmannen* tillstyrker förslaget om att samtycke till underårigs deltagande skall inhämtas från vårdnadshavare. *Barnombudsmannen* föreslår att det i lag föreskrivs att en klinisk prövning aldrig kan utföras mot en underårigs vilja. Barnet behöver inte enligt direktivet *inse* vad prövningen innebär för att få sin ställning beaktad. Det bör av lagtexten framgå att det är prövaren som skall beakta den underåriges inställning när det gäller kliniska prövningar. Vidare bör det i lagtext föreskrivas på vilket sätt den underåriges inställning till den kliniska prövningen skall inhämtas.

**Skälen för regeringens förslag:** När det gäller kliniska prövningar på minderåriga krävs enligt direktivets artikel 4 a informerat samtycke från föräldrarna eller den legala ställföreträdaren. Samtycket skall återge den minderåriges förmodade vilja. Om en minderårig, som har förmåga att formulera en ståndpunkt och bedöma den information som lämnats honom eller henne i enlighet med artikel 4 b (se avsnitt 8.2), uttryckligen vägrar att medverka eller önskar avsluta sin medverkan i den kliniska prövningen skall detta beaktas av prövaren eller, i tillämpliga fall, av den ansvarige prövaren (artikel 4 c).

Enligt bestämmelser i föräldrabalken har barn rätt till omvårdnad, trygghet och en god fostran. Barn skall behandlas med aktning för sin person och egenart och får inte utsättas för kroppslig bestraffning eller annan kränkande behandling (6 kap. 1 §). Barn står som regel under vårdnad av båda sina föräldrar eller en av dem. Vårdnaden om ett barn består till dess att barnet fyller 18 år eller dessförinnan ingår äktenskap (6 kap. 2 §).

Vårdnadshavaren har rätt och skyldighet att bestämma i frågor som rör barnets personliga angelägenheter. Vårdnadshavaren skall därvid i takt med barnets stigande ålder och utveckling ta allt större hänsyn till barnets synpunkter och önskemål (6 kap. 11 §). I princip skall dock barnet följa vad vårdnadshavaren beslutar, även om denne skall ta allt större hänsyn till barnets synpunkter och önskemål. Vårdnadshavaren får inte avbördas sig sitt ansvar för barnet genom att låta det själv bestämma i en omfattning som det inte är moget för. Vårdnadshavaren är skyldig att ingripa, om barnet kan komma till skada eller visar sig inte vara moget för att själv fatta beslut. (Jfr Gösta Walin och Staffan Vängby, *Föräldrabalken*. En kommentar. Del I, 2001, s. 6:52).

Står barnet under vårdnad av två vårdnadshavare gäller vad som sägs i 6 kap. 11 § föräldrabalken dem tillsammans (6 kap. 13 §).

I svensk rätt är det en allmän princip att barn som har nått tillräcklig ålder och mognad har en självbestämmanderätt i vissa personliga frågor. I vissa fall följer det av uttryckliga bestämmelser. I andra fall anses

barnet kunna agera om det har tillräckligt omdöme utan att det finns någon bestämmelse härom.

År 1990 ratificerade Sverige FN:s konvention om barnets rättigheter, barnkonventionen. Konventionen omfattar personer under 18 år (om inte barnet blir myndigt tidigare enligt den lag som gäller för landet). Av artikel 3 i konventionen framgår att vid alla åtgärder som rör barn, vare sig de vidtas av offentliga eller privata sociala välfärdsinstitutioner, domstolar, administrativa myndigheter eller lagstiftande organ, skall barnets bästa komma i främsta rummet. I artikel 12 anges att konventionsstaterna skall tillförsäkra det barn som är i stånd att bilda egna åsikter rätten att fritt uttrycka dessa i alla frågor som rör barnet, varvid barnets åsikter skall tillmätas betydelse i förhållande till barnets ålder och mognad. För detta ändamål skall barnet särskilt beredas möjlighet att höras, antingen direkt eller genom företrädare eller ett lämpligt organ och på ett sätt som är förenligt med den nationella lagstiftningens procedurregler, i alla domstols- och administrativa förfaranden som rör barnet. Barnets rätt att komma till tals gäller i alla frågor som rör barnet, däribland medicinsk behandling och liknande.

Bestämmelser om samtycke till ingrepp eller forskning på underåriga finns i bl.a. 8 § lagen (1995:831) om transplantation m.m., 3 § lagen (2001:499) om omskärelse av pojkar, 3 kap. 2 § lagen (2002:297) om biobanker i hälso- och sjukvården m.m. och 18 § lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor (etikprövningslagen). Bestämmelserna har utformats på olika sätt.

I lagen om transplantation m.m. föreskrivs att samtycke till ingrepp för att ta biologiskt material för transplantationsändamål från en person som är underårig skall lämnas av vårdnadshavare eller god man. Ingrepp får inte göras mot den underåriges vilja.

I lagen om omskärelse av pojkar anges att omskärelse får utföras på begäran av eller efter medgivande av pojkens vårdnadshavare och efter det att vårdnadshavaren har informerats om vad ingreppet innebär. Står pojken under vårdnad av två vårdnadshavare, skall vad som nu sagts gälla båda. Den som skall utföra ingreppet svarar själv för att informationen ges eller att den ges av en medicinskt kunnig person. Sådan information skall ges också till pojken, om han har uppnått den ålder och mognad som krävs för att förstå informationen. Pojkens inställning till ingreppet skall så långt det är möjligt klarläggas. Ett ingrepp får inte utföras mot en pojkes vilja.

Lagen om biobanker i hälso- och sjukvården m.m. stadgar att vävnadsprover från underårig inte får samlas in och bevaras i en biobank utan att den underåriges vårdnadshavare informerats om avsikten och om det eller de ändamål för vilka biobanken får användas och därefter lämnat sitt samtycke. Har den underårig uppnått en sådan ålder och mognad att han eller hon kan ta ställning till frågan gäller vad som nu sagts den underåriga själv.

Enligt etikprövningslagen skall samtycke till deltagande i forskning för underåriga som inte har fyllt 15 år alltid lämnas av vårdnadshavarna. Forskningen får dock inte utföras om den underåriga inser vad forskningen innebär för hans eller hennes del och motsätter sig att den utförs. Om forskningspersonen har fyllt 15 år skall han eller hon själv lämna samtycke, under förutsättning att han eller hon inser vad forskningen

innebär för hans eller hennes del. I den situationen krävs alltså inte något samtycke från vårdnadshavarna utan den underårige avgör själv om han eller hon vill delta i forskningen. Om forskarens bedömning är att den underårige inte inser vad forskningen innebär och därför inte kan samtycka, skall forskaren vända sig till vårdnadshavarna för att fråga om samtycke.

Läkemedelslagen (1992:859) saknar särskilda bestämmelser om samtycke när det gäller kliniska läkemedelsprövningar på underårige. För att genomföra direktivet i denna del bör det enligt regeringens uppfattning i läkemedelslagen införas en bestämmelse om att samtycke till kliniska läkemedelsprövningar på underårige skall inhämtas från vårdnadshavarna. Det innebär att om den underårige står under vårdnad av två vårdnadshavare skall båda samtycka. Detta följer av 6 kap. 13 § föräldrabalken.

Regeringen delar Juridiska fakultetsnämndens vid Uppsala universitet uppfattning att direktivet inte medger utrymme för avvikelser när det gäller kravet på vårdnadshavarnas samtycke. Det är således inte möjligt att föreslå en bestämmelse som överensstämmer med etikprövningslagens bestämmelse om samtycke beträffande forskningspersoner under 18 år.

När det gäller direktivets krav på att vårdnadshavarnas samtycke skall återge den underåriges förmodade vilja kan detta inte rimligen tolkas på annat sätt än att det är tillräckligt att Sverige har bestämmelser om att ett barns vilja bör beaktas i takt med stigande ålder och mognad. En sådan bestämmelse finns i 6 kap. 11 § föräldrabalken, vari stadgas att vårdnadshavaren vid utövandet av sin bestämmanderätt i takt med barnets stigande ålder och utveckling skall ta allt större hänsyn till barnets synpunkter och önskemål. Någon lagändring krävs därför inte för att genomföra direktivets krav i den delen.

Även om vårdnadshavarnas samtycke har lämnats bör den underåriges inställning till deltagande i den kliniska läkemedelsprövningen så långt möjligt klarläggas. Detta bör framgå av läkemedelslagen.

För att den underåriges inställning skall beaktas krävs enligt direktivet att den underårige har förmåga att formulera en ståndpunkt och bedöma den information som lämnats honom eller henne om prövningen, riskerna och nyttan. Regeringen föreslår att det i läkemedelslagen anges att även om vårdnadshavarna har samtyckt till prövningen får den inte utföras om den underårige inser vad prövningen innebär för hans eller hennes del och motsätter sig att den utförs. Formuleringen överensstämmer med den som finns i 18 § etikprövningslagen.

Den föreslagna bestämmelsen innebär att innan en klinisk läkemedelsprövning påbörjas måste den som skall utföra prövningen försöka klarlägga den underåriges inställning och om den underårige har förmåga att inse vad prövningen innebär för hans eller hennes del. Det innebär vidare att den underåriges inställning under prövningens genomförande skall beaktas. Om en underårige som inser vad prövningen innebär för hans eller hennes del efter prövningens påbörjande förklarar att han eller hon vill avbryta sin medverkan i prövningen och således motsätter sig dess fortsatta utförande, får prövningen inte slutföras.

**Regeringens förslag:** I 13 b § tredje stycket läkemedelslagen (1992:859) införs en bestämmelse om samtycke när det gäller personer vars mening inte kan inhämtas på grund av sjukdom, psykisk störning, försvagat hälsotillstånd eller något annat liknande förhållande. Samtycke skall inhämtas från god man eller förvaltare enligt 11 kap. 4 eller 7 § föräldrabalken med behörighet att sörja för den enskildes person. Samtycke skall inhämtas även från patientens närmaste anhöriga. Samtycket skall uttrycka patientens förmodade vilja. Även om samtycke till prövningen har lämnats får den inte utföras om patienten i någon form ger uttryck för att inte vilja delta.

Bestämmelsen införs i avvaktan på resultatet av utredningen om förmyndare, gode män och förvaltare (dir. 2002:55).

**Promemorians förslag:** Överensstämmer i huvudsak med regeringens förslag.

**Remissinstanserna:** *Läkemedelsverket* anser att beslut om deltagande bör om möjligt fattas i samråd med anhöriga och/eller god man i enlighet med etikprövningslagen. Formuleringen ”i någon form ger uttryck för att inte vilja delta” bör modifieras och förtydligas så att det framgår att hänsyn bör tas till patientens förmåga att förstå.

Enligt *Socialstyrelsens* uppfattning är det önskvärt att bestämmelsen får sin slutliga utformning först efter det att utredningen om förmyndare, gode män och förvaltare slutförts.

*Hovrätten över Skåne och Blekinge* har ingen erinran mot förslaget. Hovrätten utgår därvid från att frågan får en tillfredsställande lösning genom det arbete som bedrivs av utredningen om förmyndare, gode män och förvaltare.

*Justitieombudsmannen* utgår från att det finns starka skäl i sak för att låta icke beslutskompetenta vuxna patienter delta i kliniska läkemedelsprövningar som har samband med sjukdomsbehandling och vill därför inte motsätta sig den föreslagna provisoriska lösningen.

*Juridiska fakultetsnämnden vid Uppsala universitet* och *Statens medicinsk-etiska råd* anser att det i läkemedelslagen bör införas en bestämmelse där det klart framgår att ställföreträdarens samtycke skall uttrycka patientens förmodade vilja. Fakultetsnämnden anser vidare att uttrycket ”den vars mening inte kan inhämtas” på grund av sjukdom, psykisk störning etc. är mindre lyckligt. Det torde många gånger vara fullt möjligt att inhämta en icke beslutskompetent persons mening, även om denna mening sedan av olika skäl inte kan tillåtas bli avgörande. Slutligen anser Fakultetsnämnden att en ordning med dubbla ställföreträdare torde försvåra forskning i akutsituationer, i minst i de fall det blir fråga om nyförordnande av en god man eller förvaltare.

*Läkemedelsindustriföreningen* har inga invändningar mot förslaget, men vill framhålla att det är angeläget att det även i fortsättningen i vissa fall blir möjligt att genomföra kliniska prövningar på denna patientkategori.

*Handikappförbundens samarbetsorgan* anser att krav på samtycke från både god man/förvaltare och anhöriga kan leda till att fördelar för patienten att vara med i en klinisk läkemedelsprövning går förlorade.

*Föreningen Sveriges Överförmyndare* accepterar att de föreslagna bestämmelserna införs i avvaktan på resultatet av utredningen om förmyndare, gode män och förvaltare.

**Skälen för regeringens förslag:** När det gäller kliniska prövningar på vuxna personer som är oförmögna att ge sitt informerade rättsligt bindande samtycke krävs enligt direktivets artikel 5 a samtycke från den legala ställföreträdaren. Samtycket skall uttrycka försökspersonens förmodade vilja. Om en försöksperson, som har förmåga att formulera en ståndpunkt och bedöma den information som lämnats honom eller henne i enlighet med artikel 5 b (se avsnitt 8.2), uttryckligen vägrar att medverka eller önskar avsluta sin medverkan i den kliniska prövningen skall detta beaktas av prövaren eller, i tillämpliga fall, av den ansvarige prövaren (artikel 5 c). I ingressen till direktivet anges att begreppet laglig ställföreträdare hänför sig till befintlig nationell lagstiftning och således får inbegripa fysiska eller juridiska personer, en myndighet och/eller ett organ som föreskrivs i den nationella lagstiftningen.

För att en person skall kunna lämna ett giltigt samtycke till deltagande i en klinisk läkemedelsprövning måste denne ha förmåga att förstå den information som lämnas och överblicka konsekvenserna av sitt eget beslut. Man brukar ibland tala om beslutskompetens i dessa sammanhang. Bristande beslutskompetens hos vuxna kan föreligga när patienten eller försökspersonen lider av en psykisk störning eller demenssjukdom, är svårt smärtpåverkad eller helt enkelt inte kontaktbar. Vid en klinisk läkemedelsprövning är det den läkare eller tandläkare som utför prövningen som har att bedöma om patienten eller försökspersonen är beslutskompetent eller ej.

Bestämmelser om ställföreträdare för vuxna finns i 11 kap. föräldrabalken.

Om någon på grund av sjukdom, psykisk störning, försvagat hälsotillstånd eller liknande förhållande behöver hjälp med att bevaka sin rätt, förvalta sin egendom eller sörja för sin person, skall rätten, om det behövs, besluta att anordna godmanskap för honom eller henne (11 kap. 4 §). Ett sådant beslut får inte meddelas utan samtycke av den för vilken godmanskap skall anordnas, om inte den enskildes tillstånd hindrar att hans eller hennes mening inhämtas. Ett godmanskap kan vara begränsat till att avse viss egendom eller angelägenhet.

Om någon som befinner sig i en sådan situation som anges i 11 kap. 4 § är ur stånd att vårda sig eller sin egendom, får rätten besluta att anordna förvaltarskap för honom eller henne (11 kap. 7 §). Förvaltarskap får dock inte anordnas, om det är tillräckligt att godmanskap anordnas eller att den enskilde på något annat, mindre ingripande sätt får hjälp. Förvaltaruppdraget skall anpassas till den enskildes behov i varje särskilt fall och får begränsas till att avse viss egendom eller angelägenhet eller egendom överstigande ett visst värde.

Det är tveksamt om en god man eller förvaltare enligt 11 kap. föräldrabalken har möjlighet att för en icke beslutskompetent persons räkning lämna ett rättsligt bindande samtycke till deltagande i klinisk läkemedelsprövning. Anhöriga har inte någon möjlighet att med laga verkan lämna samtycke för en sjuk persons räkning. Av allmänna regler i hälso- och sjukvårdslagen (1982:763) och lagen (1998:531) om yrkesverksamhet på



hälso- och sjukvårdens område följer dock att denna personkategori alltid skall informeras om planerade åtgärder.

Det saknas i dag i svensk rätt klara bestämmelser om behörigheten i hälso- och sjukvårdssammanhang för legala ställföreträdare för personer som på grund av sjukdom, psykisk störning eller liknande förhållande inte själva förmår ge samtycke till åtgärder eller forskning. En särskild utredare har fått i uppdrag att bl.a. redovisa var gränserna går för gode mäns och förvaltares behörighet enligt gällande rätt och hur reglerna tillämpas. Utredaren skall undersöka om det finns behov av att förtydliga och eventuellt revidera godmans- och förvaltarinstitutet i fråga om behörigheten. Utredaren skall därvid ta ställning till om det är möjligt att låta godmans- och förvaltarinstitutet innefatta en vidare behörighet än vad som nu är fallet i fråga om t.ex. vård- och omsorgsinsatser och forskningsmedverkan när den enskildes samtycke på grund av sjukdom, psykisk störning eller liknande förhållande inte kan inhämtas. I utredarens uppdrag ingår även att föreslå alternativ till utvidgning av de stödformer som ges i föräldrabalken när det gäller frågor om samtycke i dessa sammanhang, t.ex. en ny form av legala ställföreträdare, för det fall godmans- och förvaltarinstitutet inte bedöms kunna inrymma sådana uppgifter. En särskild fråga är vilken roll anhöriga kan spela i detta sammanhang. Enligt direktiven (dir. 2002:55) skall uppdraget redovisas senast den 1 juli 2004.

Fråga uppkommer om vad som skall gälla för kliniska läkemedelsprovningar i avvaktan på tydliga bestämmelser om behörigheten för legala ställföreträdare för icke beslutskompetenta vuxna. Det gäller situationer där en person på grund av sitt sjukdomstillstånd eller motsvarande inte förmår inse vad den kliniska provningen skulle innebära för hans eller hennes del och därför inte kan avgöra om han eller hon vill delta i provningen. Det kan också vara fråga om en person som på grund av sitt sjukdomstillstånd inte förmår ge uttryck för något samtycke.

Frågan om samtycke och legala ställföreträdare för icke beslutskompetenta vuxna har uppkommit även i andra lagstiftningsärenden.

När det gäller ingrepp för att ta biologiskt material för transplantationsändamål från en person som på grund av psykisk störning saknar förmåga att lämna samtycke stadgas i 8 § lagen (1995:831) om transplantation m.m. att samtycke till ingreppet skall lämnas av god man eller förvaltare. Ingrepp får inte göras mot givarens vilja. Ingrepp får göras endast om givaren är släkt med den tilltänkte mottagaren och det inte är möjligt att ta ett medicinskt lämpligt biologiskt material från någon annan. Vidare krävs Socialstyrelsens tillstånd. Om tagandet avser biologiskt material som inte återbildas, får tillstånd lämnas endast om det finns synnerliga skäl. Ansökan om tillstånd får göras av god man eller förvaltare. Tillstånd får ges endast om ansökan har tillstyrkts av den läkare som har rätt att besluta om ingreppet.

I förarbetena till lagen om transplantation m.m. anges följande (SOU 1989:98 s. 190):

Det kan sägas att utvecklingen på förmynderskapsrättens område på senare tid har gått i riktning mot ett starkare betonande av omsorgen om huvudmannens person. Eftersom frågor om ingrepp för transplantationsändamål rör den sidan av ett förvaltar- eller godmanskap, ligger det nära till hands att anförtro förvaltaren eller den gode mannen – naturligtvis under förutsättning att det ingår i

dennes uppdrag att sörja för huvudmannens person – att för huvudmannens räkning bestämma även i den angelägenheten. Någon annan som är lika väl lämpad att pröva sådana frågor torde i vart fall inte finnas.

I propositionen Biobanker inom hälso- och sjukvården m.m. (prop. 2001/02:44) övervägdes frågan om vem som kan och bör lämna samtycke för att man skall kunna tillvarata och lagra vävnadsprover från provgivare som på grund av sjukdom, psykisk störning eller liknande förhållande själv saknar förmåga att lämna samtycke. För att anpassa det svenska regelverket till Europarådets konvention om mänskliga rättigheter och biomedicin hade Socialstyrelsen i sin rapport Biobanker i hälso- och sjukvården m.m. föreslagit att ställföreträdare, eller om sådan inte finns, en nära anhörig till provgivaren efter information skriftligen skulle lämna samtycke för att vävnadsprover skall få lagras. Regeringen gjorde följande bedömning (prop. s. 42):

Frågan om anhöriga och andra närstående skall ha rätt att besluta för icke beslutskompetenta patienter och andra personer är komplicerad och av generell betydelse. Ett antal remissinstanser har påtalat att anhöriga i dag inte har någon formell beslutskompetens. Regeringen anser att det vore, som remissinstanserna påtalat, olämpligt att i en specialreglering av detta slag föregripa en mer allsidig och övergripande behandling av frågan.

Lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor (etikprövningslagen) baseras på Europarådets konvention om mänskliga rättigheter och biomedicin. Konventionen anger att särskilda skyddsbestämmelser skall gälla för vuxna som inte kan lämna samtycke till forskning. I de fall en vuxen enligt lag saknar förmåga att samtycka, på grund av psykiskt handikapp, sjukdom eller liknande orsak, får forskningen bara företas med bemyndigande av hans eller hennes ställföreträdare eller av en myndighet eller en person eller instans som lagen föreskriver (art. 17). Den berörda personen skall så långt möjligt delta i samtyckesförfarandet. I propositionen Etikprövning av forskning anges att eftersom det i Sverige saknas klara bestämmelser om legala ställföreträdare i den här situationen kan det ifrågasättas om svensk rätt lever upp till kraven i konventionen. En ratifikation av konventionen förutsätter sannolikt en ändring av svensk lag (prop. 2002/03:50 s. 141).

Etikprövningslagen innebär att – i avvaktan på tydliga bestämmelser om legala ställföreträdare – viss forskning skall få utföras även om forskningspersonen på grund av sjukdom, psykisk störning, försvagat hälsotillstånd eller något annat liknande förhållande inte kan lämna samtycke. Detta motiveras i förarbetena av att det kan finnas ett starkt intresse av forskning i vissa fall. Eftersom dessa personer redan befinner sig i en svår situation, måste särskilda hänsyn tas när det gäller frågan om deras deltagande i forskning. I de fall särskilda bestämmelser om information och samtycke inte ges i annan lagstiftning får forskning utföras på dessa personer bara om vissa särskilda i lagen angivna villkor är uppfyllda. Forskningen får utföras bara om forskningen kan förväntas ge en kunskap som inte är möjlig att få genom forskning med samtycke. Dessutom krävs att forskningen kan förväntas leda till direkt nytta för forskningspersonen. I undantagsfall får forskning utföras även om kravet på direkt nytta för forskningspersonen inte kan uppfyllas. Det gäller dock

bara om forskningen genomförs med syftet att bidra till ett resultat som kan vara till nytta för forskningspersonen eller någon annan som lider av samma eller liknande sjukdom eller störning. Forskningen får dessutom bara innebära en obetydlig risk för skada och ett obetydligt obehag för forskningspersonen. Vidare krävs att samråd har skett med forskningspersonens närmaste anhöriga samt med god man eller förvaltare enligt 11 kap. föräldrabalken, om frågan ingår i dennes uppdrag. Forskningen får inte utföras om forskningspersonen i någon form ger uttryck för att inte vilja delta eller om någon av dem som samråd har skett med motsätter sig utförandet (se prop. 2002/03:50 s. 142 f.).

Som framgått i avsnitt 8.3.1 innebär genomförandet av direktivet om kliniska prövningar att krav på samtycke skall gälla vid samtliga kliniska läkemedelsprövningar, oavsett om de har samband med sjukdomsbehandling eller ej. Eftersom det i dag i svensk rätt saknas klara bestämmelser om behörigheten i hälso- och sjukvårdssammanhang för legala ställföreträdare för icke beslutskompetenta vuxna, kommer sådana kliniska läkemedelsprövningar som i dag utförs på sådana patienter med stöd av undantagsregeln i 13 § tredje stycket läkemedelslagen (1992:859) efter genomförandet av direktivet troligen inte längre att kunna utföras utan kompletterande lagstiftning. Det kan vara fråga om fall där annan terapi har prövats men inte visats ge någon bot eller lindring. Även om dessa patienter själva skulle kunna få nytta av det läkemedel som skall prövas kommer de inte att kunna delta i en klinisk läkemedelsprövning.

Regeringen har när det gäller annan forskning som omfattas av etikprövningslagen ansett att det starka intresse av forskningen som kan finnas i vissa fall utgör skäl för att – i avvaktan på tydliga bestämmelser om legala ställföreträdarens behörighet i hälso- och sjukvårdssammanhang – under vissa förutsättningar tillåta forskning utan samtycke på icke beslutskompetenta vuxna (se prop. 2002/03:50 s. 142). Eftersom det måste anses angeläget att i vissa fall även kunna låta icke beslutskompetenta vuxna patienter delta i kliniska läkemedelsprövningar, bör det, trots regeringens ställningstagande i propositionen Biobanker inom hälso- och sjukvården m.m., i läkemedelslagen införas en bestämmelse om från vem samtycke till sådana prövningar skall inhämtas. Denna bestämmelse bör naturligtvis vara av provisorisk karaktär i avvaktan på resultatet av den tidigare nämnda utredningen om förmyndare, gode män och förvaltare.

Med hänsyn till de begränsningar som direktivet om kliniska prövningar ställer upp när det gäller prövningar på icke beslutskompetenta vuxna (se avsnitt 9.1) kommer de prövningar som utförs att ha samband med sjukdomsbehandling. Deltagarna kommer således att vara patienter och inte försökspersoner.

I lagtexten har formuleringen ”den vars mening inte kan inhämtas på grund av sjukdom, psykisk störning, försvagat hälsotillstånd eller något annat liknande förhållande” valts. Samma formulering används i etikprövningslagen på inrådan av Lagrådet.

Samtycke skall inhämtas från god man eller förvaltare enligt 11 kap. 4 eller 7 § föräldrabalken med behörighet att sörja för den enskildes person. Om det inte finns någon god man eller förvaltare förordnad med beslutanderätt i fråga om huvudmannens personliga angelägenheter måste anmälan om behov av förordnande göras av den ansvarige

prövaren hos överförmyndaren, som gör ansökan till rätten (se 11 kap. 15 § föräldrabalken). Det torde i dessa fall vara tillräckligt att godmanskap anordnas (jfr 11 kap. 7 § föräldrabalken). Möjlighet finns att fatta interimistiska beslut, bl.a. om ett dröjsmål uppenbarligen skulle medföra fara för den enskildes person (se 11 kap. 18 § föräldrabalken).

Samtycke skall inhämtas även från patientens närmaste anhöriga. Att även de skall tillfrågas om sin uppfattning överensstämmer med bestämmelserna i etikprovningenslagen. Det innebär även ett ytterligare skydd för de icke beslutskompetenta patienterna. Eftersom direktivet om kliniska provningar innehåller minimiregler till skydd för patienterna, kan förslaget inte anses strida mot direktivet.

Som närmast anhörig räknas, liksom i etikprovningenslagen (se prop. 2002/03:50 s. 201), i första hand make/maka, sambo eller registrerad partner. Om sådan inte finns, eller om inte heller han eller hon på grund av sjukdom, psykisk störning eller liknande förhållande kan lämna samtycke, bör i andra hand samtycke lämnas av den berörda personens vuxna barn, föräldrar eller syskon i nu nämnd ordning. Motsvarande bör gälla om den som skall lämna samtycke vistas på okänd ort.

Regeringen delar uppfattningen att det i läkemedelslagen uttryckligen bör anges att det samtycke som lämnas skall uttrycka patientens förmodade vilja. Det innebär att de personer som skall samtycka till patientens deltagande i en klinisk läkemedelsprovning måste beakta de synpunkter som patienten kan ge uttryck åt i den föreliggande situationen, liksom den uppfattning han eller hon tidigare redovisat. Om patienten innan oförmågan uppträdde t.ex. vägrade att samtycka till deltagande i provningen bör den gode mannen/förvaltaren och de närmast anhöriga inte samtycka för hans eller hennes räkning. Den gode mannen/förvaltaren och de närmast anhöriga måste med stöd av sin kännedom om patienten försöka bilda sig en uppfattning om vilken inställning som patienten skulle ha haft, om han eller hon hade haft förmåga att fatta beslut vid den ifrågavarande tidpunkten.

Enligt regeringens uppfattning bör det i läkemedelslagen även införas en bestämmelse om att även om samtycke till provningen har inhämtats får den inte utföras om den berörda personen i någon form ger uttryck för att inte vilja delta. Eftersom det rör sig om patienter som på grund av sitt hälsotillstånd e.d. inte alls eller inte på ett meningsfullt sätt kan ta ställning i frågan om deltagande i en provning, bör det inte krävas något tydligt ställningstagande i sak från den berörda personen för att förbudet skall tillämpas. Motsvarande gäller enligt etikprovningenslagen beträffande forskning på vuxna som inte själva kan lämna samtycke. Bestämmelsen kan möjligen anses gå utöver vad som krävs enligt direktivet. Emellertid innehåller direktivet minimiregler. Svensk rätt kan därför innehålla bestämmelser som ger patienterna ett mer omfattande skydd än vad direktivet gör.

Den föreslagna bestämmelsen innebär att den berörda personens inställning till deltagande skall beaktas såväl före provningens påbörjande som under dess utförande.

**Regeringens förslag:** I 13 c § läkemedelslagen (1992:859) införs en bestämmelse om att ett samtycke till deltagande i klinisk läkemedelsprövning när som helst får tas tillbaka med omedelbar verkan. De data som har hämtats in dessförinnan får dock användas i prövningen. Ett återtaget samtycke får inte påverka det fortsatta omhändertagandet av patienten eller försökspersonen.

**Promemorians förslag:** Överensstämmer i stort med regeringens förslag. Promemorian innehåller dock inget förslag om att data som hämtats in före återtagandet av samtycket får användas i prövningen eller att ett återtaget samtycke inte får påverka det fortsatta omhändertagandet av patienten eller försökspersonen.

**Remissinstanserna:** *Juridiska fakultetsnämnden vid Uppsala universitet* anser att bestämmelsens utformning är mindre lämplig. Det framgår inte vilka konsekvenser en återkallelse av samtycket får. Ordalydelsen ger det felaktiga intrycket att återkallelsen måste göras av samma person som har lämnat samtycket.

*Barnombudsmannen* anser att förslaget är otillräckligt. När det gäller underårigas deltagande i kliniska prövningar innebär förslaget att endast vårdnadshavarna har rätt att bestämma när barnets medverkan i prövningen skall avslutas. Barnombudsmannen anser att i läkemedelslagen även bör anges att en underårig när som helst har rätt att avsluta sin medverkan i prövningen

**Skälen för regeringens förslag:** Enligt direktivets artikel 3.2 e får kliniska prövningar endast utföras under förutsättning att försökspersonen när som helst utan förfång kan avsluta sin medverkan i en klinisk prövning genom att återkalla sitt informerade samtycke. När det gäller kliniska prövningar på underåriga och icke beslutskompetenta vuxna skall det lämnade samtycket kunna återkallas när som helst, utan negativa följder för försökspersonen (artikel 4 a och 5 a).

Enligt regeringens uppfattning bör rätten att återkalla ett lämnat samtycke framgå av lag. En bestämmelse härom bör därför tas in i läkemedelslagen (1992:859).

Som framgått av avsnitt 8.3.2 innebär den föreslagna bestämmelsen om samtycke att den underåriges inställning till deltagande skall beaktas även under prövningens genomförande. Om en underårig som inser vad prövningen innebär för hans eller hennes del efter prövningens påbörjande förklarar att han eller hon vill avbryta sin medverkan i prövningen och således motsätter sig dess fortsatta utförande, får prövningen inte slutföras. Motsvarande gäller om en icke beslutskompetent vuxen under prövningen i någon form ger uttryck för att inte vilja delta (se avsnitt 8.3.3).

När ett samtycke har återtagits upphör patientens eller försökspersonens medverkan i prövningen med omedelbar verkan.

Om ett återtagande av ett samtycke i det enskilda fallet skulle innebära fara för patientens eller försökspersonens hälsa eller säkerhet i något avseende bör den som är ansvarig för prövningen beskriva de eventuella konsekvenser som enligt dennes bedömning kan uppkomma till följd av ett avbrott med omedelbar verkan. Det är dock patienten eller

försökspersonen själv, eller i förekommande fall de som enligt bestämmelserna i läkemedelslagen skall lämna samtycke till deltagande, som avgör saken.

När ett samtycke till deltagande i en klinisk prövning återkallats, får forskning som avser den personens vidare deltagande inte längre utföras. Enligt regeringens uppfattning bör dock de data som samlats in fram till tidpunkten för återtagande av samtycke fortsättningsvis få bearbetas i enlighet med det tidigare lämnade samtycket. Motsvarande gäller enligt lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor.

Enligt direktivet skall försökspersonen utan förfång kunna återkalla sitt samtycke. Vidare får ett återkallat samtycke beträffande underåriga och icke beslutskompetenta vuxna inte leda till negativa följder för försökspersonen. För att genomföra direktivet i dessa delar bör i läkemedelslagen införas en bestämmelse om att ett återtaget samtycke inte får påverka det fortsatta omhändertagandet av patienten eller försökspersonen.

#### 8.4 Skydd för integritet och privatliv

**Regeringens bedömning:** Det krävs ingen lagändring med anledning av direktivets krav i artikel 3.2 c ang. patientens integritet.

**Promemorians bedömning:** Överensstämmer med regeringens bedömning.

**Remissinstanserna:** Har inte yttrat sig särskilt i denna del.

**Skälen för regeringens bedömning:** Enligt direktivets artikel 3.2 c får kliniska prövningar endast utföras under förutsättning att försökspersonens rätt till fysisk och mental integritet samt till privatliv säkerställs, liksom rätten till skydd av de uppgifter som rör honom i enlighet med bestämmelserna i Europaparlamentets och rådets direktiv 95/46/EG av den 24 oktober 1995 om skydd för enskilda personer med avseende på behandling av personuppgifter och om det fria flödet av sådana uppgifter<sup>10</sup>.

Försökspersoners rättigheter enligt artikeln säkerställs bl.a. genom läkemedelslagens (1992:859) krav på informerat samtycke för deltagande i kliniska läkemedelsprövningar och genom etikprövningslagens krav på etikprövning av sådana prövningar. De utgångspunkter som sistnämnda lag uppställer för etikprövningen innebär bl.a. att forskning får godkännas bara om den kan utföras med respekt för människovärdet och om de risker för deltagarnas hälsa, säkerhet och personliga integritet som är förenade med forskningen uppvägs av dess vetenskapliga värde.

Därutöver finns bestämmelser om sekretess. Enligt 7 kap. 1 § sekretesslagen (1980:100) gäller sekretess inom hälso- och sjukvården för uppgift om enskilds hälsotillstånd eller andra personliga förhållanden, om det inte står klart att uppgiften kan röjas utan att den enskilde eller någon honom närstående lider men.

Regeringen har med stöd av 9 kap. 4 § sekretesslagen föreskrivit att sekretess gäller i av sjukvårdsinrättningar, utbildningsanstalter och forsk-

<sup>10</sup> EGT L 281, 23.11.1995, s. 31 (Celex 395L0046).

ningsinrättningar utförda miljömedicinska, socialmedicinska, psykiatriska eller andra medicinska studier för uppgifter som avser en enskilds personliga förhållanden och som kan hänföras till den enskilde, se 3 § sekretessförordningen (1980:657).

Den 1 januari 2004 träder en ny bestämmelse i sekretesslagen i kraft, 9 kap. 29 § (se SFS 2003:461). Enligt denna bestämmelse skall sekretess gälla i en myndighets verksamhet som består i etikprövning och tillsyn enligt lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor, för uppgift om enskilds personliga förhållanden, om det inte står klart att uppgiften kan röjas utan att den enskilde eller någon närstående till den enskilde lider men. Sekretess skall också gälla för uppgift om enskilds ekonomiska förhållanden, om det kan antas att den enskilde lider skada om uppgiften röjs.

Direktivet 95/46/EG har införlivats i svensk rätt genom personuppgiftslagen (1998:204). Syftet med lagen är att skydda människor mot att deras personliga integritet kränks genom behandling av personuppgifter.

Enligt regeringens uppfattning får svensk rätt anses uppfylla kraven i artikel 3.2 c. Någon lagändring behövs således inte.

## 8.5 Föreskrifter om försäkringar eller skadestånd

**Regeringens bedömning:** Det krävs ingen lagändring med anledning av direktivets krav i artikel 3.2 f ang. ansvarsförsäkringen för den som utför eller finansierar/sponsrar försöket.

**Promemorians bedömning:** Överensstämmer med regeringens bedömning.

**Remissinstanserna:** *Stockholms tingsrätt* anser att direktivets krav på föreskrifter om försäkringar eller skadestånd framstår som oklart. Kravet torde dock gå ut på att det till skydd för försökspersonen skall finnas regler som säkerställer dennes rätt till ersättning för den händelse prövaren eller sponsorn skulle vara skyldig att betala sådan, t.ex. genom regler om ansvarsförsäkring. Enligt tingsrättens mening är regleringen i 9 kap. 1 § Läkemedelsverkets föreskrifter och allmänna råd (LVFS 1996:17) om klinisk läkemedelsprövning (se avsnitt 5.3) inte tillräcklig för att ensam uppfylla direktivets krav. Däremot kan direktivets krav möjligen vara uppfyllt genom regleringen i patientskadelagen (1996:799) och genom läkemedelsförsäkringen.

*Juridiska fakultetsnämnden vid Uppsala universitet* anser att 9 kap. 1 § Läkemedelsverkets föreskrifter och allmänna råd (LVFS 1996:17) om klinisk läkemedelsprövning har oklart lagstöd. Föreskriften kan inte utan vidare betraktas om en föreskrift som behövs för att skydda människors hälsa.

**Skälen för regeringens bedömning:** Ytterligare en förutsättning som måste vara uppfylld för att en klinisk prövning skall få utföras är att föreskrifter finns om försäkringar eller skadestånd för att täcka prövarens och sponsorns ansvar (artikel 3.2 f). Etikkommittén skall vid utarbetandet av sitt yttrande ta särskild hänsyn till bl.a. bestämmelser om skadestånd eller gottgörelse för det fall då en försöksperson skadas eller avlider till

följd av en klinisk prövning samt vilka försäkringar eller ansvarsförbindelser som finns för att täcka prövarens och sponsorns ansvar (artikel 6.3 h och i).

Regeringen delar Stockholms tingsrätts uppfattning att direktivets artikel 3.2 f torde innebära ett krav på att det till skydd för patienter och försökspersoner skall finnas bestämmelser som säkerställer deras rätt till ersättning för den händelse prövaren eller sponsorn skulle vara skyldig att betala sådan.

Bestämmelser om rätt till patientskadeersättning och om skyldighet för vårdgivare att ha en försäkring som täcker sådan ersättning (patientförsäkring) finns i patientskadelagen (1996:799).

Patientskadeersättning lämnas för personskador, såväl fysiska som psykiska, som drabbar patient i samband med hälso- och sjukvård i Sverige. Med patient jämställs den som frivilligt deltar som försöksperson i medicinsk forskning. När det gäller skador orsakade av läkemedel begränsas lagen till fall då skadan är en följd av förordnande eller utlämnande av läkemedel i strid med föreskrifter eller anvisningar. Patientskadeersättning lämnas om det föreligger övervägande sannolikhet att skadan är orsakad på detta sätt. En patient som skadas inom hälso- och sjukvården behöver inte bevisa att någon bland personalen gjort sig skyldig till fel eller försummelse för att ersättning skall kunna lämnas. Ersättningen enligt patientskadelagen bestäms enligt skadeståndslagens (1972:207) regler med vissa begränsningar. Ersättning lämnas för både ideell och ekonomisk skada.

Alla vårdgivare är skyldiga att ha en patientförsäkring som täcker ersättning för skador som omfattas av patientskadelagen. Med vårdgivare avses statlig myndighet, landsting eller kommun i fråga om sådan hälso- och sjukvård som myndigheten, landstinget eller kommunen har ansvar för (offentlig verksamhet) samt enskild som bedriver hälso- och sjukvård (privat vårdgivare). Patientskadeersättning utges av försäkringsgivaren, dvs. det försäkringsbolag där försäkringen är tecknad. Saknas patientförsäkring svarar de försäkringsgivare som ingår i patientförsäkringsföreningen solidariskt för den ersättning som skulle lämnats om patientförsäkring hade funnits.

Även när patientskadeersättning kan lämnas enligt patientskadelagen har den skadelidande möjlighet att i stället vända sig till domstol och kräva skadestånd enligt skadeståndslagen.

Som framgått lämnas enligt patientskadelagen inte ersättning för skador som orsakats av läkemedel i annat fall än då skadan orsakats av läkemedel som förordnats eller lämnats ut i strid med föreskrifter eller anvisningar. På detta sätt dras en gräns mellan patientskadelagen och läkemedelsförsäkringen. Rätt till ersättning för läkemedelsskador kan även följa av bestämmelserna i produktansvarslagen (1992:18).

Läkemedelsförsäkringen är en frivillig, oreglerad, kollektiv försäkring för skador som orsakats av läkemedel som tillhandahållits i Sverige av medlemmarna i Läkemedelsförsäkringsföreningen, antingen i deras egenkap som svensk tillverkare eller som importör av i utlandet tillverkat läkemedel. Samtliga medlemsföretag i Läkemedelsförsäkringsföreningen, vilket är i princip alla företag som tillverkar eller importerar läkemedel till Sverige, har åtagit sig att ersätta den som skadas av läkemedel.



I ersättningsbestämmelserna för läkemedelsförsäkringen definieras läkemedelsskada som sjukdom eller annan skada av kroppslig art som med övervägande sannolikhet har orsakats av medicinering eller annan användning av läkemedel i sjuk- och hälsovårdande syfte eller i klinisk prövning av nya läkemedel.

Försäkringens uppbyggnad gör att ersättning kan lämnas även om skadan inte beror på någon bristfällighet hos läkemedlet. Det innebär att försäkringen i princip omfattar såväl utvecklingsskador som systemskador. Med utvecklingsskador menas skador som beror på säkerhetsbrister, vilka inte ens den främsta vetenskapliga expertisen kunde förutse vid den tidpunkt då produkten sattes i omlopp. Systemskador är skador som är orsakade av kända skaderisker hos produkter och som trots dessa risker är godtagna i samhället.

Den person som har drabbats av en läkemedelsbiverkan i samband med hälso- och sjukvård kan få ersättning för sina skador från läkemedelsförsäkringen om vissa villkor är uppfyllda. Ersättning lämnas framför allt för fysiska skador som har orsakats av läkemedel vilka har sålts eller lämnats ut i Sverige. Läkemedelsförsäkringen tar främst sikte på oförutsedda skador. Skador som är orsakade av tidigare kända biverkningar kan ersättas om de varit oväntade eller oväntat svåra i det enskilda fallet. I de fall patienten har en allvarlig grundsjukdom får patienten själv bära en större risk och acceptera svårare biverkningar utan att kunna göra anspråk på ersättning.

Läkemedelsförsäkringen innebär att ersättning för läkemedelsskada bestäms enligt 5 kap. 1–5 §§ skadeståndslagen i den mån inte annat föreskrivs i försäkringsvillkoren.

Patientskadeslagen och läkemedelsförsäkringen är föremål för översyn av Patientskadeutredningen (dir. 2002:92). Utredaren skall analysera om nuvarande system för ersättning till patienter som skadas inom hälso- och sjukvården och av läkemedel ger ett tillfredställande skydd för patienten. Utredaren skall även vid behov föreslå åtgärder för hur respektive system kan förbättras i de fall ett tillfredställande skydd saknas. Enligt direktiven skall uppdraget redovisas senast den 31 december 2003.

En skadelidande har, som nämnts tidigare, även möjlighet att vända sig till domstol och kräva skadestånd enligt skadeståndslagen. Enligt denna lag skall den som uppsåtligen eller av vårdslöshet vållar personskada ersätta skadan. Den som har arbetstagare i sin tjänst skall ersätta personskada som arbetstagaren vållar genom fel eller försummelse i tjänsten. Staten eller en kommun skall ersätta personskada, som vållas genom fel eller försummelse vid myndighetsutövning i verksamhet för vars fullgörande staten eller kommunen svarar. Skadestånd till den som har tillfogats personskada omfattar ersättning för bl.a. sjukvårdskostnad och andra kostnader för den skadelidande, inkomstförlust samt fysiskt och psykiskt lidande. Har personskada lett till döden, skall ersättning betalas för bl.a. begravningskostnad och förlust av underhåll.

Som nämnts kan rätt till ersättning för läkemedelsskador även följa av bestämmelserna i produktansvarslagen. Skadestånd enligt nämnda lag betalas för personskada som en produkt har orsakat på grund av en säkerhetsbrist. Ansvar är strikt. En produkt har en säkerhetsbrist, om produkten inte är så säker som skäligen kan förväntas. Säkerheten skall bedömas med hänsyn till hur produkten kunnat förutses bli använd och hur den

har marknadsförts samt med hänsyn till bruksanvisningar, tidpunkt då produkten satts i omlopp och övriga omständigheter. Skadeståndsskyldiga är i första hand den som har tillverkat den skadegörande produkten och, i fråga om en importerad produkt, den som har importerat den.

En förutsättning för att någon skall bli ansvarig enligt produktansvarslagen är att han satt produkten i omlopp. Uttrycket ”sätta i omlopp” definieras inte i lagen. Enligt förarbetena torde betydelsen framgå av ordalagen. En produkt har satts i omlopp av tillverkaren när denne har fullbordat tillverkningsprocessen och fört in produkten i det ekonomiska kretsloppet, t.ex. genom att överlämna den till nästa steg i distributionskedjan. Produktansvaret inträder således – typiskt sett – först när produkten har lämnat tillverkarens faktiska kontroll. Det avgörande momentet är normalt den slutliga besittningsövergången från tillverkaren till någon annan, t.ex. en självständig transportör (se prop. 1990/91:197 s. 118).

Regeringen anser att direktivets krav i artikel 3.2 f är uppfyllt genom regleringen i patientskadelagen, produktansvarslagen och skadeståndslagen. Därutöver finns läkemedelsförsäkringen. Det krävs därför inte någon lagändring i denna del. Direktivets krav på vad etikkommittén skall beakta vid etikprövningen behandlas i avsnitt 10.

## 8.6 Ansvar för den medicinska vården

**Regeringens bedömning:** Det krävs ingen lagändring med anledning av direktivets krav i artikel 3.3 ang. ansvarig läkare.

**Promemorians bedömning:** Överensstämmer med regeringens bedömning.

**Remissinstanserna:** Har inte yttrat sig särskilt i denna del.

**Skälen för regeringens bedömning:** Enligt direktivets artikel 3.3 skall ansvaret för den medicinska vård som ges försökspersonen och för de medicinska beslut som fattas beträffande denne åvila en behörig läkare eller i förekommande fall en behörig tandläkare.

Av 13 § första stycket läkemedelslagen (1992:859) följer att en klinisk prövning får utföras på människor endast av en legitimerad läkare eller legitimerad tandläkare.

Enligt regeringens uppfattning krävs ingen lagändring med anledning av direktivets krav i artikel 3.3.

## 9 Ytterligare villkor för kliniska prövningar på minderåriga och icke beslutskompetenta vuxna

Förutom de förutsättningar för utförande av kliniska läkemedelsprövningar som uppställs till skydd för samtliga försökspersoner och patienter (se avsnitt 8) uppställer direktivet ytterligare villkor som måste vara

## 9.1 Begränsningar av i vilka fall kliniska läkemedelsprövningar får utföras

**Regeringens förslag:** Läkemedelslagens förbud mot kliniska läkemedelsprövningar utan samband med sjukdomsbehandling på den som får vård enligt lagen (1991:1128) om psykiatrisk tvångsvård eller lagen (1991:1129) om rättspsykiatrisk vård behålls.

Därutöver införs i 13 e och f §§ läkemedelslagen (1992:859) bestämmelser som anger i vilka fall kliniska läkemedelsprövningar får utföras på underåriga som inte omfattas av förbudet och på icke beslutskompetenta vuxna. Bestämmelserna utformas i enlighet med direktivets artikel 4 d–e samt 5 d, e och i. I 11 a § lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor (etikprövningslagen) införs en bestämmelse om att vid etikprövning av kliniska prövningar på människor skall, utöver vad som följer av etikprövningslagen, de nu föreslagna bestämmelserna i läkemedelslagen tillämpas.

**Regeringens bedömning:** Det krävs ingen lagändring med anledning av direktivets krav i artikel 4 f ang. efterföljande av riktlinjer.

**Promemorians förslag:** Överensstämmer i huvudsak med regeringens förslag.

**Remissinstanserna:** *Socialstyrelsen* tillstyrker förslaget med undantag för formuleringen ”eller inte innebär några risker alls”. *Socialstyrelsen* ifrågasätter om det är möjligt att det finns ”noll risk” och om kliniska läkemedelsprövningar således kan var helt riskfria.

*Hovrätten över Skåne och Blekinge* har ingen erinran mot förslaget.

*Barnombudsmannen* tillstyrker de föreslagna begränsningarna för att utföra kliniska prövningar på underåriga, men anser att det liksom för icke beslutskompetenta vuxna även bör införas ett villkor om att det skall finnas anledning att anta att medicineringen med prövningsläkemedel medför nytta som uppväger riskerna för patienterna, eller inte innebär några risker alls.

*Läkemedelsindustriföreningen* har inga invändningar mot förslaget, men vill framhålla att det är angeläget att det även i fortsättningen i vissa fall blir möjligt att genomföra kliniska läkemedelsprövningar på denna patientkategori.

*Karolinska institutet* är positiv till förslaget.

*Handikappförbundens samarbetsorgan* anser att man bör komma överens om en generell definition om när kliniska prövningar får utföras på icke beslutskompetenta vuxna och undvika en uppräkningslista av i vilka fall sådana prövningar får utföras.

**Skälen för regeringens förslag och bedömning:** I ingressen till direktivet om kliniska prövningar anges att personer som är oförmögna att med rättsligt bindande verkan ge sitt samtycke till medverkan i klinisk prövning bör ges särskilt skydd. Dessa personer får inte medverka i

kliniska prövningar om samma resultat kan uppnås genom kliniska prövningar med personer som är förmögna att ge sitt samtycke. I normala fall bör dessa personer endast medverka i kliniska prövningar om det finns grund att anta att medicineringen medför en direkt nytta för patienten som uppväger riskerna.

I ingressen framhålls att det dock finns ett behov av kliniska prövningar som gäller barn för att förbättra den behandling som finns tillgänglig för dem. Barn utgör en sårbar befolkningsgrupp som skiljer sig utvecklingsmässigt, fysiologiskt och psykologiskt från vuxna, vilket gör att ålders- och utvecklingsrelaterad forskning är till stor nytta för dem. Läkemedel, inklusive vaccin, för barn måste prövas vetenskapligt innan de kommer till allmän användning. Detta kan endast uppnås genom att man ser till att läkemedel som sannolikt kommer att få ett betydande kliniskt värde för barn undersöks fullständigt. De kliniska prövningar som behövs i detta syfte bör äga rum under förutsättningar som ger bästa möjliga skydd för försökspersonerna.

När det gäller övriga personer som är oförmögna att ge sitt samtycke, såsom demenssjuka, psykiskt sjuka patienter m.fl., bör enligt direktivets ingress medverkan i klinisk prövning ske på än mer restriktiva villkor. Läkemedel som skall prövas får endast ges till sådana personer om det finns anledning att anta att den direkta nyttan för patienten uppväger riskerna. I sådana fall krävs innan patienten kan medverka i någon klinisk prövning dessutom ett skriftligt samtycke från patientens legala ställföreträdare vilket bör ges i samförstånd med behandlande läkare.

Förutom de förutsättningar för utförande av kliniska läkemedelsprövningar som uppställs till skydd för samtliga försökspersoner och patienter uppställer direktivet således ytterligare villkor som måste vara uppfyllda för att kliniska prövningar skall få utföras på minderåriga och icke beslutskompetenta vuxna.

För att kliniska läkemedelsprövningar skall få utföras på minderåriga krävs enligt direktivets artikel 4 e att patientgruppen får någon direkt nytta av den kliniska prövningen och att forskningen är avgörande för att validera uppgifter som erhållits i kliniska prövningar med personer som är förmögna att ge sitt informerade samtycke eller genom andra forskningsmetoder. Dessutom skall forskningen antingen direkt hänföra sig till ett kliniskt tillstånd som den berörde minderåriga lider av eller vara av sådan art att den endast kan utföras på minderåriga. Enligt artikel 4 f krävs vidare att Europeiska läkemedelsmyndighetens motsvarande vetenskapliga riktlinjer följts.

Direktivet uppställer än mer restriktiva villkor när det gäller kliniska prövningar på icke beslutskompetenta vuxna. Enligt artikel 5 e krävs att forskningen är avgörande för att validera uppgifter som erhållits i kliniska prövningar med personer som är förmögna att ge sitt informerade samtycke eller genom andra forskningsmetoder. Dessutom skall forskningen hänföra sig direkt till ett livshotande eller försvagande kliniskt tillstånd som den berörda personen lider av. Enligt artikel 5 i krävs vidare att det finns anledning att anta att medicineringen med prövningsläkemedel medför nytta som uppväger riskerna för patienterna, eller inte innebär några risker alls.

För att kliniska prövningar skall få utföras på minderåriga och icke beslutskompetenta vuxna krävs vidare enligt artikel 4 d och 5 d att inga incitament eller ekonomiska förmåner ges, undantaget ersättningar.

Vid läkemedelslagens (1992:859) tillkomst ansågs att vissa grupper av personer inte alls bör komma i fråga som deltagare i kliniska prövningar utan samband med sjukdomsbehandling. I 13 § tredje stycket läkemedelslagen föreskrivs därför att en prövning utan samband med sjukdomsbehandling inte får företas på den som enligt föräldrabalken har god man eller förvaltare eller på den som får vård enligt lagen (1991:1128) om psykiatrisk tvångsvård eller lagen (1991:1129) om rättspsykiatrisk vård (se prop. 1991/92:107 s. 97). Förbudet beträffande de som enligt föräldrabalken har god man torde avse de som har god man enligt 11 kap. 4 § föräldrabalken (jfr författningsförslaget i betänkandet Läkemedel och hälsa, SOU 1987:20, och 14 b § i den tidigare gällande läkemedelsförordningen (1962:701) där förbudet omfattar den som är omyndigförklarad.)

När det gäller personer som får vård enligt lagen om psykiatrisk tvångsvård eller lagen om rättspsykiatrisk vård innebär förbudet att svensk rätt ger ett mer omfattande skydd för dessa personer än vad direktivet om kliniska prövningar gör. Eftersom direktivet innehåller minimiregler kan förbudet behållas.

Det saknas i svensk författning begränsningar när det gäller kliniska läkemedelsprövningar på underåriga som inte får vård enligt de tidigare nämnda lagarna. Det finns inte heller några begränsningar när det gäller sådana prövningar med samband med sjukdomsbehandling på underåriga som får sådan vård. För att genomföra direktivet bör därför införas en bestämmelse i läkemedelslagen som anger i vilka fall kliniska läkemedelsprövningar får utföras i dessa fall. Bestämmelsen bör utformas i enlighet med direktivets artikel 4 d–e. Mot bakgrund av vad som sägs i direktivets ingress om behovet av kliniska prövningar på barn bör det inte, såsom Barnombudsmannen föreslagit, införas begränsningar för kliniska prövningar på underåriga utöver de som följer av direktivet.

I lagrådsremissen föreslog regeringen en bestämmelse i läkemedelslagen avsedd att i svensk rätt genomföra kravet i direktivets artikel 4 f. *Lagrådet* har redogjort för de problem som kan uppkomma på grund av den lagstiftningstekniska metod som regeringen använt. För att undvika dessa problem har Lagrådet förordat att regeringen, i stället för den i lagrådsremissen föreslagna metoden, i förordningsform skall bemyndiga det svenska läkemedelsverket att utfärda föreskrifter motsvarande kraven i den europeiska myndighetens riktlinjer. Med beaktande av vad Lagrådet anfört anser regeringen att det krav som följer av direktivets artikel 4 f bör genomföras i föreskrifter som Läkemedelsverket beslutar. Regeringen följer således Lagrådets förslag.

När det gäller kliniska läkemedelsprövningar på icke beslutskompetenta vuxna innebär direktivets artikel 5 e bl.a. att de prövningar som utförs skall ha samband med sjukdomsbehandling. Förbudet i läkemedelslagen mot kliniska läkemedelsprövningar utan samband med sjukdomsbehandling på den som enligt föräldrabalken har god man eller förvaltare bör därför kunna ersättas av en bestämmelse som anger i vilka fall kliniska läkemedelsprövningar får utföras på icke beslutskompetenta vuxna. Bestämmelsen bör utformas i enlighet med direktivets artikel 5 d, e och i.

Socialstyrelsen har ifrågasatt om kliniska läkemedelsprövningar kan vara helt riskfria. Enligt direktivets artikel 5 i får emellertid en klinisk prövning utföras på en icke beslutskompetent vuxen endast under förutsättning att det finns anledning att anta att medicineringen med prövningsläkemedel medför nytta som uppväger riskerna för patienterna, *eller inte innebär några risker alls*. På motsvarande sätt används i den engelska språkversionen ordalagen ”or produce no risk at all” och i den franska versionen ”ou ne présente aucun risque”. För att genomföra direktivet måste kravet tas med i den föreslagna bestämmelsen i läkemedelslagen.

Att en klinisk läkemedelsprövning uppfyller de nämnda förutsättningarna bör enligt regeringens uppfattning bedömas vid den etikprövning som skall göras enligt lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor (etikprövningslagen). Naturligtvis skall även Läke- medelsverket vid sin tillståndsprövning bedöma om dessa och övriga förutsättningar som anges i läkemedelslagen är uppfyllda. Det bör i sammanhanget påpekas att prövaren själv också har ett ansvar för den etiska prövningen vid genomförandet av kliniska läkemedelsprövningar.

Etikprövningslagen anger endast vissa allmänna utgångspunkter för vad som bör beaktas vid etikprövningen (se 7–11 §§). En utgångspunkt för lagen är nämligen enligt förarbetena att det är organisationen och formerna för etikprövning som främst behöver regleras. Den materiella prövning som skall göras beträffande bedömningen av bl.a. forskningens vetenskapliga värde och om riskerna för forskningspersonerna uppvägs av detta vetenskapliga värde, bör däremot inte detaljstyras i lagen. Skälet härför är bl.a. att forskning bedrivs på så många olika sätt, och att forskningsmetoder och andra förhållanden av betydelse ständigt utvecklas och förändras (prop. 2002/03:50 s. 101).

Etikprövningslagen innehåller bestämmelser om information och samtycke bl.a. vid forskning som avser fysiskt ingrepp på en forskningsperson och forskning som bedrivs enligt en metod som syftar till fysisk eller psykisk påverkan av en forskningsperson (se 16–22 §§). Om det i någon annan författning finns särskilda föreskrifter om information och samtycke vid sådan forskning, skall enligt 13 § etikprövningslagen de föreskrifterna gälla i stället för bestämmelserna i etikprövningslagen. Detta får anses innebära att bestämmelserna i 16–22 §§ etikprövningslagen inte gäller vid kliniska läkemedelsprövningar. I stället skall läkemedelslagens bestämmelser om information och samtycke tillämpas, liksom föreskrifter som har meddelats med stöd av läkemedelslagen. Enligt 14 § etikprövningslagen får forskning godkännas bara om det kan förutsättas att tillämpliga bestämmelser om information och samtycke kommer att följas.

Eftersom vissa materiella bestämmelser för etikprövning återfinns i läkemedelslagen (information och samtycke), bör enligt regeringens uppfattning även de ytterligare bestämmelser om vad som med anledning av direktivet om kliniska prövningar skall beaktas vid etikprövningen tas in i läkemedelslagen (jfr prop. 2002/03:50 s. 178). Vidare bör i etikprövningslagen införas en bestämmelse om att vid etikprövning av kliniska prövningar på människor skall, utöver vad som följer av etikprövningslagen, de nu föreslagna bestämmelserna i läkemedelslagen tillämpas.

**Regeringens bedömning:** Det krävs ingen lagändring med anledning av direktivets krav i artikel 4 h och 5 g om att etikkommittén skall ha godkänt försöket.

**Promemorians bedömning:** Överensstämmer med regeringens bedömning.

**Remissinstanserna:** *Barnombudsmannen* anser att det i etikprovning-lagen bör införas en bestämmelse om att nämnden vid etikprovning av kliniska läkemedelsprovningar som skall utföras på underåriga skall ha pediatrik sakkunskap eller ha inhämtat råd i kliniska, etiska och psykosociala frågor inom pediatriken.

**Skälen för regeringens bedömning:** Direktivet uppställer även vissa krav när det gäller etikkommitténs sakkunskap. När det gäller kliniska provningar på minderåriga skall etikkommittén ha pediatrik sakkunskap eller ha inhämtat råd i kliniska, etiska och psykosociala frågor inom pediatriken (artikel 4 h). Vad gäller kliniska provningar på icke besluts-kompetenta vuxna skall etikkommittén ha sakkunskap om den aktuella sjukdomen och berörda patientgruppen eller ha inhämtat råd i kliniska, etiska och psykosociala frågor på samma område som den aktuella sjukdomen och som rör den berörda patientgruppen (artikel 5 g).

Som framgått tidigare regleras i lagen (2003:460) om etikprovning av forskning som avser människor (etikprovning-lagen) hur etikprovningen skall organiseras. Det skall finnas regionala nämnder med uppgift att bl.a. pröva ansökningar om etikprovning av forskning. En regional nämnd skall vara indelad i två eller flera avdelningar. Varje avdelning kommer enligt vad regeringen bestämmer att handlägga ärenden inom vissa forskningsområden. För samtliga nämnder kommer det att finnas minst en avdelning för provning inom sådana forskningsområden som medicin, farmaci, odontologi, vårdvetenskap och klinisk psykologi (se prop. 2002/03:50 s. 202). Tio av ledamöterna i en avdelning av en regional nämnd skall ha vetenskaplig kompetens. Ledamöterna skall ut-ses av regeringen. Den särskilda utredare som har tillsatts för att förbereda och genomföra bildandet av den nya organisationen av etikprovning av forskning (se avsnitt 5.5) skall bl.a. föreslå ledamöter till nämnderna.

Den regionala nämnd som skall göra etikprovningen har en skyldighet enligt allmänna principer att se till att ärendena utreds tillfredsställande. Härav följer att nämnden skall försöka skaffa de upplysningar som behövs av andra myndigheter eller enskilda.

Enligt regeringens bedömning krävs ingen lagändring med anledning av direktivets krav i artikel 4 h och 5 g.

## 10 Etikkommitté

**Regeringens bedömning:** Det krävs ingen lagändring med anledning av direktivets krav i artikel 6 och 7 om etikkommitténs uppgifter.

**Promemorians bedömning:** Överensstämmer med regeringens bedömning.

**Remissinstanserna:** *Läkemedelsverket* anser att möjligheten för en regional nämnd att inte godkänna prövningen på en eller flera provningsplatser inte täcks av etikprovningenslagen. Kravet kan möjligen framstå som specifikt för läkemedelsprovningar och bör därför regleras i läkemedelslagen.

*Juridiska fakultetsnämnden vid Uppsala universitet* anser att det inte är självklart att forumfrågan vid multicenterprovningar bör regleras enbart i en förordning till etikprovningenslagen, där huvudregeln synes vara prövning i regionala etiknämnder med avgränsat geografiskt upptagningsområde.

*Läkemedelsindustriföreningen* anser att direktivets bestämmelser om krav på ett nationellt beslut för multicenterstudie och om handläggningstider för olika typer av ansökan bör ingå i den kommande förordningen till etikprovningenslagen.

**Skälen för regeringens bedömning:** I direktivets artikel 6.1 föreskrivs att medlemsstaterna för genomförandet av kliniska provningar skall vidta de åtgärder som krävs för att inrätta etikkommittéer och för att se till att dessa kommittéer kan fungera. Med *etikkommitté* avses enligt direktivet ett oberoende organ i en medlemsstat bestående av yrkesverksamma inom vården och lekmän med uppgift att skydda försökspersonernas rättigheter, säkerhet och välbefinnande och att i detta avseende skapa förtroende hos allmänheten, bl.a. genom att avge yttranden om provningsprotokollet, om provarnas lämplighet, om utrustningen samt om de metoder och de dokument som skall användas för att informera försökspersonerna så att dessa kan lämna sitt informerade samtycke.

Enligt direktivets artikel 6.2 skall etikkommittén avge sitt yttrande innan en klinisk prövning, angående vilken den anmodats ta ställning, inleds.

I 13 § läkemedelslagen (1992:859) – i dess lydelse efter den 1 januari 2004 – finns en upplysningsbestämmelse om att det för klinisk prövning av läkemedel på människor även finns bestämmelser i lagen (2003:460) om etikprovning av forskning som avser människor (etikprovningenslagen).

I etikprovningenslagen föreskrivs att forskning i form av bl.a. klinisk läkemedelsprovning får utföras bara om den har godkänts vid en etikprovning. Den organisation för etikprovningen som regleras i etikprovningenslagen (se avsnitt 5.5) är enligt regeringens uppfattning förenlig med de krav som uppställs i direktivet om kliniska provningar. Mot bakgrund av det sagda gör regeringen bedömningen att det inte krävs någon lagändring med anledning av direktivets krav i artikel 6.1 och 6.2.

Enligt direktivets artikel 6.3 skall etikkommittén vid utarbetandet av sitt yttrande ta särskild hänsyn till hur relevant den kliniska prövningen och dess utformning är, huruvida bedömningen av den förväntade nyttan och de förutsägbara riskerna varit tillfredsställande och om slutsatserna är berättigade, provningsprotokollet, provarens och dennes medarbetares lämplighet, provarens broschyr, utrustningens kvalitet, huruvida den skriftliga information som skall lämnas är adekvat och uttömmande, och det förfarande som skall användas för att inhämta informerat samtycke



samt motiveringen till forskning på personer som är oförmögna att ge sitt informerade samtycke när det gäller de särskilda begränsningar som avses i artikel 3. Etikkommittén skall även ta särskild hänsyn till bestämmelser om skadestånd eller gottgörelse för det fall då en försöksperson skadas eller avlider till följd av en klinisk prövning, vilka försäkringar eller ansvarsförbindelser som finns för att täcka prövarens och sponsorns ansvar, med vilka belopp och i vilka former en prövare och försökspersoner kan få belöning eller kompensation för att de deltar i en klinisk prövning samt de relevanta punkterna i varje avtal mellan sponsorn och prövningsstället samt formerna för rekrytering av försökspersoner.

Artikel 6.4 ger medlemsstaterna möjlighet att besluta att den behöriga myndigheten skall granska vissa av de förhållanden som anges i artikel 6.3 och avge yttrande i frågan.

Enligt artikel 6.5 skall etikkommittén förfoga över en tidsfrist på högst 60 dagar efter det att en ansökan i laga ordning mottagits för att lämna ett motiverat yttrande till sökanden och den berörda medlemsstatens behöriga myndighet. Under den tid så ansökan granskas, får etikkommittén enligt artikel 6.6 endast vid ett tillfälle begära kompletterande information. Artikel 6.7 anger i vilka fall etikkommitténs handläggningstid får förlängas.

Direktivets krav på vad som skall beaktas vid etikprövningen och vilka tidsfrister som gäller bör enligt regeringens uppfattning genomföras i föreskrifter som regeringen, eller den myndighet regeringen bemyndigar, utfärdar för de regionala nämndernas verksamhet.

I direktivets ingress anges att om ett enda yttrande avges för varje berörd medlemsstat minskar fördröjningen av prövningens påbörjande utan att försökspersonernas välbefinnande sätts på spel och utan att möjligheten att neka prövning på vissa prövningsställen fräntas. I artikel 7 föreskrivs därför att medlemsstaterna skall för kliniska multicenterprövningar begränsade till en enda medlemsstats territorium fastställa ett förfarande genom vilket, oavsett antalet etikkommittéer, ett enda yttrande avges för medlemsstaten i fråga. Vid kliniska multicenterprövningar som utförs i flera medlemsstater samtidigt skall ett enda yttrande avges för varje medlemsstat som berörs av den kliniska prövningen. Med *multicenterprövning* avses i direktivet klinisk prövning som utförs enligt samma prövningsprotokoll, men på mer än ett ställe och sålunda av mer än en prövare. Prövningsställena kan ligga i en enda medlemsstat, i flera medlemsstater och/eller i medlemsstater och tredje länder.

Enligt etikprövningslagen skall ansökan om etikprövning av forskning göras av forskningshuvudmannen. Med forskningshuvudman avses i lagen en statlig myndighet eller en fysisk eller juridisk person i vars verksamhet forskningen utförs. Ansökan skall prövas av en regional nämnd. Regeringen avser att i förordning föreskriva att endast en regional nämnd för etikprövning är behörig att pröva en ansökan som berör flera regionala nämnders upptagningsområden. Det krävs således ingen lagändring med anledning av direktivets krav i artikel 7.

Den regionala nämnden har möjlighet att delvis avslå en ansökan, t.ex. om den regionala nämnden vid sin prövning av en ansökan som avser flera prövningsställen finner att ett visst prövningsställe inte uppfyller erforderliga krav.

**Regeringens förslag:** I 14 § läkemedelslagen (1992:859) införs en bestämmelse om att sökanden skall underrättas om Läkemedelsverket finner att tillstånd inte kan beviljas. Sökanden får vid endast ett tillfälle ändra innehållet i ansökan för att avhjälpa de brister som Läkemedelsverket funnit. Om ansökan inte ändras skall den avslås.

I samma paragraf införs en bestämmelse om att tillstånd till prövning, utom i vissa särskilt angivna fall, skall anses beviljat i enlighet med ansökan, om Läkemedelsverket inte har fattat beslut inom 60 dagar från det att en fullständig ansökan kom in till verket. Vidare görs i paragrafens första stycke ett tillägg om att en klinisk läkemedelsprövning får genomföras sedan tillstånd till prövning anses beviljat på detta sätt.

**Promemorians förslag:** I promemorian lämnades inte något förslag om lagändring.

**Remissinstanserna:** *Läkemedelsverket* anser att direktivet innebär en delvis återgång till det anmälningsförfarande som tidigare tillämpades. Vidare anser verket att det av läkemedelslagen bör framgå att det är sponsor som är behörig att inge ansökan om klinisk läkemedelsprövning till Läkemedelsverket.

*Juridiska fakultetsnämnden vid Uppsala universitet* anser att 14 § läkemedelslagen bör ändras, eftersom det enligt direktivet inte krävs något formellt tillstånd från den behöriga myndigheten, utom i de särskilda undantagsfall som beskrivs i artikel 9.5 och 9.6. Ett uttryckligt förbud mot kliniska prövningar som resulterar i att försökspersonens könscellers genetiska identitet ändras fordrar ny lagstiftning.

*Läkemedelsindustriföreningen* anser att ett tillägg bör göras i 14 § läkemedelslagen om att Läkemedelsverkets underlåtenhet att fatta beslut inom föreskriven tid är att betrakta som ett tyst tillstånd. När det gäller vilken tidsfrist som skall gälla vill Läkemedelsindustriföreningen hänvisa till att enligt Läkemedelsverkets regleringsbrev är den primära handläggningstiden för ansökan 30 dagar.

**Skälen för regeringens förslag:** I direktivets ingress anges att som regel bör ett tillstånd vara implicit, dvs. de kliniska prövningarna kan påbörjas om det föreligger ett positivt yttrande från etikkommittén och om den behöriga myndigheten inom den givna tidsfristen inte gjort några invändningar. I undantagsfall som ger upphov till särskilt svåra frågeställningar bör dock ett explicit skriftligt tillstånd krävas.

Enligt direktivet får sponsorn inte påbörja den kliniska prövningen förrän etikkommittén har avgett ett positivt yttrande och endast under förutsättning att den berörda myndigheten i den berörda medlemsstaten inte har meddelat sponsorn att den har motiverade invändningar. De förfaranden genom vilka dessa beslut fattas kan äga rum samtidigt eller vid ett annat tillfälle, beroende på sponsorns önskemål (artikel 9.1). Innan en klinisk prövning påbörjas är sponsorn skyldig att lämna in en ansökan i laga ordning om tillstånd till den behöriga myndigheten i den medlemsstat där sponsorn avser att genomföra prövningen (artikel 9.2). Om den behöriga myndigheten i medlemsstaten meddelar sponsorn moti-

verade invändningar får sponsorn, vid endast ett tillfälle, ändra innehållet i den ansökan som avses i punkt 2 för att ta vederbörlig hänsyn till invändningarna. Om sponsorn inte ändrar sin ansökan, skall ansökan anses ha avslagits och den kliniska prövningen får inte påbörjas (artikel 9.3).

Behandlingen av en ansökan om tillstånd i laga ordning från den behöriga myndigheten skall genomföras så snabbt som möjligt och får inte överstiga 60 dagar. Medlemsstaterna kan inom sitt behörighetsområde fastställa en kortare frist än 60 dagar, om detta motsvarar gällande praxis. Den behöriga myndigheten kan icke desto mindre meddela sponsorn innan denna period har löpt ut att den inte har några motiverade invändningar. Tidsfristen får inte förlängas, utom när det rör sig om kliniska prövningar som omfattar de läkemedel som anges i punkt 6. För dessa skall en förlängning med högst 30 dagar beviljas. Tidsfristen får förlängas ytterligare i vissa fall (artikel 9.4).

Det kan krävas skriftligt tillstånd för påbörjandet av en klinisk prövning av sådana läkemedel som inte godkänts för försäljning i enlighet med direktiv 65/65/EEG<sup>11</sup> och som omfattas av del A i bilagan till rådets förordning (EEG) nr 2309/93<sup>12</sup>, och av andra läkemedel med särdrag, såsom läkemedel vars aktiva beståndsdel(ar) är en biologisk produkt som härstammar från människa eller djur eller innehåller biologiska komponenter som härstammar från människa eller djur eller vars framställning kräver sådana komponenter (artikel 9.5).

För kliniska prövningar som innefattar läkemedel för genterapi och somatisk cellterapi, inklusive xenogen cellterapi, samt alla läkemedel som innehåller genetiskt modifierade organismer krävs skriftligt tillstånd innan prövningarna påbörjas. Inga genterapeutiska prövningar får genomföras som resulterar i att försökspersonens könscellers genetiska identitet ändras (artikel 9.6).

Som framgått tidigare (se avsnitt 5.5) omfattas kliniska läkemedelsprövningar av lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor (etikprövningslagen). I 6 § föreskrivs att sådan forskning som omfattas av lagen får utföras bara om den har godkänts vid en etikprövning. Enligt regeringens bedömning är direktivets krav på att sponsorn inte får påbörja den kliniska prövningen förrän etikkommittén har avgett ett positivt yttrande uppfyllt genom etikprövningslagens bestämmelser.

I 14 § läkemedelslagen (1992:859) föreskrivs att en klinisk läkemedelsprövning endast får genomföras sedan tillstånd till prövning har meddelats. Frågor om tillstånd prövas av Läkemedelsverket. Enligt 20 § första stycket skall beslut av Läkemedelsverket som avses i bl.a. 14 § fattas inom den tid som regeringen föreskriver.

Ansökan om tillstånd skall enligt 10 § läkemedelsförordningen (1992:1752) göras av den som skall ansvara för utförandet av prövningen. Läkemedelsverket skall enligt 13 § läkemedelsförordningen fatta beslut inom 42 dagar.

<sup>11</sup> Kodifierat genom Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel, senast ändrat genom kommissionens direktiv 2003/63/EG.

<sup>12</sup> Rådets förordning (EEG) nr 2309/93 av den 22 juli 1993 som gemenskapsförfaranden för godkännande för försäljning av och tillsyn över humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel samt om inrättande av en europeisk läkemedelsmyndighet.

Direktivets bestämmelse om att det är sponsorn som skall ansöka om tillstånd kan genomföras genom en ändring av 10 § läkemedelsförordningen.

Enligt direktivet har sponsorn möjlighet att vid ett endast tillfälle ändra innehållet i ansökan sedan Läkemiddelsverket meddelat denne motiverade invändningar. Ändras inte ansökan skall den anses ha avslagits. För att genomföra direktivet i denna del bör i 14 § läkemedelslagen införas en bestämmelse om att i de fall Läkemiddelsverket finner att tillstånd inte kan beviljas, skall sökanden underrättas om detta. Vidare bör föreskrivas att sökanden vid endast ett tillfälle får ändra innehållet i ansökan för att avhjälpa de brister som Läkemiddelsverket funnit. Om ansökan inte ändras skall den avslås.

För att kliniska läkemedelsprövningar som innefattar läkemedel som anges i direktivets artikel 9.6 skall få genomföras krävs att skriftligt tillstånd har meddelats av Läkemiddelsverket. Detsamma bör enligt regeringens uppfattning gälla för prövningar som innefattar läkemedel som anges i artikel 9.5. Kravet på att tillstånd skall ha meddelats är uppfyllt genom bestämmelsen i 14 § läkemedelslagen. Regeringen avser att, med stöd av bemyndigandet i 20 § samma lag, föreskriva inom vilken tid Läkemiddelsverket skall fatta beslut om tillstånd beträffande dessa prövningar.

När det gäller övriga kliniska läkemedelsprövningar krävs inte skriftligt tillstånd, utan det är tillräckligt att Läkemiddelsverket inte inom 60 dagar har meddelat sponsorn att verket har motiverade invändningar mot prövningen. För att genomföra direktivet i denna del bör enligt regeringens uppfattning en bestämmelse införas i läkemedelslagen om att tillstånd skall anses beviljat i enlighet med ansökan, om Läkemiddelsverket inte har fattat beslut inom 60 dagar. Tiden bör räknas från det att en fullständig ansökan kom in till verket. Vidare bör i 14 § samma lag göras ett tillägg om att en klinisk läkemedelsprövning endast får genomföras sedan tillstånd till prövning har meddelats eller anses beviljat på detta sätt.

Sverige har i och för sig möjlighet att fastställa en kortare frist än 60 dagar, eftersom Läkemiddelsverket enligt dagens regler skall fatta beslut inom 42 dagar. Med hänsyn till att sökanden inom den angivna tidsfristen skall ha möjlighet att åtgärda brister i sin ansökan samt att underlåtenhet att fatta beslut inom föreskriven tid resulterar i att tillstånd anses automatiskt beviljat anser regeringen att tidsfristen skall vara 60 dagar. Bestämmelsen om handläggningstider i 13 § läkemedelsförordningen måste således ändras.

Som nämnts får enligt direktivets artikel 9.6 inga genterapeutiska prövningar genomföras som resulterar i att försökspersonens könscellers genetiska identitet ändras.

Forskning och försök som syftar till genterapi på könsceller hos människa anses inte etiskt godtagbara (se t.ex. prop. 1990/91:52 s. 27). I 2 § lagen (1991:115) om åtgärder i forsknings- eller behandlingssyfte med befruktade ägg från människa har därför införts ett förbud mot sådana försök på befruktade ägg från människor som syftar till utveckling av metoder för att åstadkomma genetiska effekter som kan gå i arv. Vidare har i 4 § samma lag införts ett förbud mot att föra in ett befruktat ägg i en kvinnas kropp, om det befruktade ägget har varit föremål för

försök eller om ägget eller spermier före befruktningen varit föremål för sådan verksamhet.

Kommittén om genetisk integritet har i uppgift att se över ett antal frågeställningar rörande genetisk diagnostik, genterapi och kloning (dir. 2001:20 och 2002:58). Kommittén överlämnade i december 2002 sitt delbetänkande Rättslig reglering av stamcellsforskning (SOU 2002:119). Kommitténs arbete fortsätter och skall vara avslutat den 1 december 2003.

Regeringen avvaktar med förslag till de lagändringar som kan behövas med anledning av direktivets krav i denna del till dess att kommittén har redovisat sitt arbete.

## 12 Ändring av en klinisk prövning

**Regeringens bedömning:** Det krävs ingen lagändring med anledning av direktivets krav i artikel 10 om förutsättningarna för ändring av genomförandet av en klinisk prövning.

**Promemorians bedömning:** Överensstämmer med regeringens bedömning.

**Remissinstanserna:** Har inte yttrat sig särskilt i denna del.

**Skälen för regeringens bedömning:** Enligt direktivets artikel 10 a får sponsorn efter det att den kliniska prövningen påbörjats göra ändringar i prövningsprotokollet. Om det rör sig om väsentliga ändringar, som kan påverka försökspersonernas säkerhet eller ändra tolkningen av de vetenskapliga dokument som stöder prövningens utförande eller om de är betydelsefulla av något annat skäl, skall sponsorn meddela den eller de berörda medlemsstaternas behöriga myndigheter skälen till att dessa ändringar görs och deras innehåll samt underrätta den berörda etikkommittén eller de berörda etikkommittéerna om detta. Etik-kommittén skall yttra sig om ändringsförslaget inom 35 dagar från mottagandet av förslaget. Om yttrandet inte är positivt får sponsorn inte genomföra ändringarna i prövningsprotokollet. Om etikkommittén avger ett positivt yttrande och medlemsstaternas behöriga myndigheter inte har gjort några motiverade invändningar mot dessa väsentliga ändringar skall sponsorn fortsätta att genomföra den kliniska prövningen enligt det ändrade prövningsprotokollet. I annat fall skall sponsorn antingen ta hänsyn till invändningarna och till följd därav anpassa den föreslagna ändringen i prövningsprotokollet eller ta tillbaka sitt ändringsförslag.

Enligt artikel 10 b skall sponsorn och prövaren i förekommande fall, särskilt om en ny omständighet framkommer angående prövningen eller utvecklingen av prövningsläkemedlet och dessa omständigheter kan hota försökspersonernas säkerhet, vidta brådskande säkerhetsåtgärder som är lämpliga för att skydda försökspersonerna mot en omedelbar fara. Sponsorn skall omedelbart underrätta de behöriga myndigheterna om dessa nya omständigheter och om de åtgärder som vidtagits samt tillse att etikkommittén samtidigt underrättas om detta.

I artikel 10 c föreskrivs att sponsorn inom 90 dagar efter det att en klinisk prövning avslutats skall underrätta den eller de berörda medlems-

staternas behöriga myndigheter och etikkommittén om detta. Denna tid skall minskas till 15 dagar om en prövning måste avslutas tidigare än beräknat och skälen för detta skall klart redovisas.

I 6 kap. 1 § Läkemedelsverkets föreskrifter och allmänna råd (LVFS 2003:6) om klinisk prövning av läkemedel för humant bruk anges att om sponsor efter det att prövningen påbörjats vill genomföra väsentliga ändringar i protokollet eller av den dokumentation som sänts in tidigare, krävs nytt tillstånd av Läkemedelsverket. Enligt 2 § i samma kapitel kan den planerade, väsentliga ändringen genomföras om Läkemedelsverket inte har angivit grundade skäl för att så inte kan ske och under förutsättning att ändringen godkännts av etikkommitté. Har Läkemedelsverket gjort motiverade invändningar mot att en ansökan om ändring skall sponsor beakta verkets invändningar och anpassa ändringsförslaget till dessa eller avstå från att genomföra ändringen.

När det gäller ny etikprövning vid väsentliga ändringar anges följande i propositionen Etikprövning av forskning (prop. 2002/03:50 s. 115):

När ett beslut om godkännande av forskningen (med eller utan villkor) erhållits kan forskningsprojektet påbörjas. Under forskningens utförande kan det inträffa omständigheter som kan innebära att forskningens förutsättningar ändras i sådan utsträckning att en ny ansökan om etikprövning behöver göras. För att ett projekt (eller förutsättningarna för ett projekt) skall betraktas som så förändrat att ny etikprövning skall göras bör krävas att de förändringar som skett är väsentliga. Några generella kriterier för ett sådant väsentlighetskrav kan inte uppställas. Frågan får avgöras från fall till fall. Beslutet om godkännande kan ge god vägledning i det särskilda fallet, t.ex. genom de villkor som ställts upp och genom de skäl som angetts i beslutet. Forskaren kan göra bedömningen att en större grupp forskningspersoner bör ingå eller att en vidgad åldersgrupp bör omfattas. Någon ny misstänkt biverkan kan ha rapporterats från djurförsök som kan innebära att forskningen delvis måste ändras. Någon uttömmande uppräknning av vad som skall bedömas innebära en sådan förändring av ett forskningsprojekt eller dess förutsättningar, att en ny ansökan om etikprövning skall göras, får avgöras från fall till fall. Riktlinjer bör kunna meddelas för olika vetenskaper om vad som generellt bör avses med sådana väsentliga förändringar som innebär att ny etikprövning skall sökas.

Direktivets krav i fråga om handläggningen av en ny ansökan om etikprövning bör enligt regeringens uppfattning genomföras i föreskrifter som regeringen, eller den myndighet regeringen bemyndigar, utfärdar för de regionala nämndernas verksamhet.

Föreskrifter om brådskande säkerhetsåtgärder finns i Läkemedelsverkets föreskrifter och allmänna råd (2003:6) om klinisk prövning av läkemedel för humant bruk. Enligt 6 kap. 4 § är prövaren skyldig att omedelbart vidta de åtgärder som behövs för att avhjälpa akut fara eller risk för de försökspersoner eller patienter som ingår i en prövning. Sponsor skall snarast meddela Läkemedelsverket och etikkommittén om de åtgärder som vidtagits.

Bestämmelser om rapportering av avslutade kliniska prövningar finns i 7 kap. Läkemedelsverkets föreskrifter och allmänna råd (LVFS 2003:6) om klinisk prövning av läkemedel för humant bruk. I 1 § anges att det åligger sponsor att inom 90 dagar på fastställd blankett rapportera till Läkemedelsverket att en prövning har avslutats i Sverige om detta skett i enlighet med definitionen i protokollet. När en prövning avslutas i förtid enligt sponsors beslut, skall sponsor enligt 2 § inom 15 dagar rapportera

detta till Läkemedelsverket på fastställd blankett. Skälen till beslutet skall anges. Prop. 2003/04:32

Enligt regeringens bedömning krävs ingen lagändring med anledning av direktivets krav i artikel 10.

## 13 Utbyte av information

**Regeringens bedömning:** Det krävs ingen lagändring med anledning av direktivets krav i artikel 11 om informationsinsamling och informationsutbyte mellan medlemsstaterna.

**Promemorians bedömning:** Överensstämmer med regeringens bedömning.

**Remissinstanserna:** Har inte yttrat sig särskilt i denna del.

**Skälen för regeringens bedömning:** I direktivets ingress anges att de medlemsstater där en klinisk prövning äger rum bör ha tillgång till information om prövningens innehåll samt om dess påbörjande och avslutning, och övriga medlemsstater bör kunna få tillgång till samma information. Det bör därför inrättas en europeisk databas med dessa uppgifter, varvid sekretessbestämmelserna skall respekteras.

Enligt artikel 11 skall de medlemsstater på vilkas territorium den kliniska prövningen äger rum i den europeiska databasen föra in uppgifter ur ansökan om tillstånd, eventuella ändringar som görs i ansökan och prövningsprotokollet, etikkommitténs positiva yttrande, besked om att den kliniska prövningen avslutats samt omnämnande av genomförda inspektioner av hur god klinisk sed efterlevs. Databasen skall vara tillgänglig endast för medlemsstaternas behöriga myndigheter, Europeiska läkemedelsmyndigheten och kommissionen. På en medlemsstats, Europeiska läkemedelsmyndighetens eller kommissionens underbyggda begäran skall den behöriga myndighet till vilken ansökan om tillstånd lämnats in tillhandahålla all annan information angående den kliniska prövningen i fråga som inte redan har förts in i databasen.

Kommissionen har utfärdat riktlinjer för databasen<sup>13</sup>. I dessa riktlinjer anges bl.a. vilka uppgifter som skall föras in i databasen. Databasen skall beträffande varje klinisk läkemedelsprövning som utförs inom EU innehålla uppgifter om bl.a. prövningens titel, om vem som är sponsor, om det läkemedel som skall prövas, om prövningens upplägg, om studiepopulationen (i fråga om t.ex. kön, ålder och antal) och om platsen för prövningen. Databasen skall däremot inte innehålla några personuppgifter som kan härledas till försökspersonerna eller patienterna.

Enligt regeringens uppfattning kan en bestämmelse om vilka uppgifter Läkemedelsverket skall föra in i den europeiska databasen eller i övrigt tillhandahålla tas in i läkemedelsförordningen (1992:859). Det behövs alltså ingen lagändring för att uppfylla direktivet i denna del.

I Läkemedelsverkets tillsynsverksamhet gäller sekretess för uppgifter om en enskilds affärs- eller driftsförhållanden, uppfinningar eller forskningsresultat, om det kan antas att den enskilde lider skada om upp-

<sup>13</sup> Detailed guidance on the European clinical trials database (EUDRACT Database).

## 14 Avbrytande av en klinisk prövning

**Regeringens förslag:** I 20 § läkemedelslagen (1992:859) görs ett tillägg om att ett tillstånd som anses beviljat på det sätt som föreslagits i avsnitt 11 kan återkallas, om villkoren i ansökan om klinisk läkemedelsprövning inte längre är uppfyllda eller om något krav som är av särskild betydelse för kvalitet och säkerhet inte följts.

**Promemorians förslag:** I promemorian lämnades inte något förslag till lagändring.

**Remissinstanserna:** *Juridiska fakultetsnämnden vid Uppsala universitet* anser att det av läkemedelslagen bör framgå att Läkemedelsverket helt får förbjuda genomförandet av en klinisk prövning respektive besluta om att en pågående prövning skall avbrytas, samt under vilka förutsättningar ett sådant beslut kan meddelas. Bestämmelsen i 20 § läkemedelslagen reglerar Läkemedelsverkets möjligheter att återkalla ett *meddelat* tillstånd, men berör däremot inte beslut om avbrytande av en prövning som i laga ordning har påbörjats utan något explicit, skriftligt tillstånd.

*Stockholms tingsrätt* anser att det är tveksamt om 24 § läkemedelslagen kan anses ålägga Läkemedelsverket en *skyldighet* att meddela åtgärdsförelägganden i enlighet med direktivet. Tingsrätten anser att en särskild regel om omedelbar underrättelse och åtgärdsföreläggande framstår som motiverad.

*Läkemedelsverket* anser att allvarliga avsteg i genomförandet av prövningen från de villkor som gällde då tillstånd beviljades enligt 13 § läkemedelslagen bör omfattas av ansvarsreglerna. Juridiska fakultetsnämnden vid Uppsala universitet anser att det finns skäl att se över ansvarsbestämmelsen i 26 § läkemedelslagen.

**Skälen för regeringens förslag:** Enligt direktivets artikel 12.1 kan en medlemsstat, om den på objektiva grunder anser att villkoren i ansökan om tillstånd till klinisk prövning inte längre är uppfyllda eller om den har tillgång till uppgifter som inger tvivel beträffande den kliniska prövningens säkerhet, avbryta eller förbjuda den kliniska prövningen. Medlemsstaten skall underrätta sponsorn om detta. Innan medlemsstaten fattar beslut skall sponsorn och/eller prövaren höras utom i de fall då dröjsmål skulle innebära en risk och deras svar skall lämnas inom en vecka. Den berörda behöriga myndigheten skall omedelbart underrätta de övriga behöriga myndigheterna, den berörda etikkommittén, Europeiska läkemedelsmyndigheten och kommissionen om sitt beslut om avbrytande eller förbud samt om skälen till detta.

Av 20 § andra stycket läkemedelslagen (1992:859) följer redan att ett tillstånd att utföra klinisk läkemedelsprövning får återkallas om någon av de väsentliga förutsättningar som förelåg när tillståndet meddelades inte längre föreligger eller om något krav som är av särskild betydelse för kvalitet och säkerhet inte följts.



Regeringen har i avsnitt 11 föreslagit att det i 14 § läkemedelslagen görs ett tillägg om att tillstånd till prövning, utom i vissa särskilt angivna fall, skall anses beviljat i enlighet med ansökan, om Läkemedelsverket inte har fattat beslut inom 60 dagar från det att en fullständig ansökan kom in till verket. För att genomföra direktivet bör det även göras ett tillägg i 20 § samma lag om att ett tillstånd som anses beviljat på detta sätt kan återkallas, om villkoren i ansökan om klinisk läkemedelsprövning inte längre är uppfyllda eller om något krav som är av särskild betydelse för kvalitet och säkerhet inte följts.

Eftersom tillstånd kan återkallas med stöd av 20 § läkemedelslagen, är direktivets krav på att en medlemsstat i vissa fall skall kunna avbryta eller förbjuda en klinisk prövning uppfyllt.

Vid Läkemedelsverkets handläggning av ärenden om återkallelse av tillstånd är förvaltningslagen (1986:223) tillämplig. I sådana ärenden är sponsorn part.

I 17 § förvaltningslagen regleras myndigheternas kommunikationsplikt. Enligt huvudregeln får ett ärende inte avgöras utan att den som är sökande, klagande eller annan part har underrättats om en uppgift som har tillförts ärendet genom någon annan än honom själv och han har fått tillfälle att yttra sig över den. Förvaltningslagen anger inte närmare inom vilken tid parten skall ha tillfälle att yttra sig. Parten skall dock få skäligt rådrum för att avge yttrande. Tidsfristen varierar efter ärendets art, materialets omfattning o.d. (se Hellners och Malmqvist, Nya förvaltningslagen med kommentarer, 5 uppl., 1999, s. 175). Kommunikationsplikten är inte undantagslös. Undantag gäller bl.a. om ärendets avgörande inte kan uppskjutas, dvs. då det är fara i dröjsmål.

Av 21 § förvaltningslagen följer att den som är sökande, klagande eller annan part skall underrättas om innehållet i det beslut varigenom myndigheten avgör ärendet. Om beslutet går parten emot och kan överklagas, skall han även underrättas om hur han skall gå till väga vid överklagande av myndighetens beslut.

En bestämmelse om hur Läkemedelsverkets återkallelsebeslut i övrigt skall expedieras kan tas in i läkemedelsförordningen (1992:1752).

Enligt artikel 12.2 skall den behöriga myndigheten, om den på objektiva grunder anser att sponsorn eller prövaren eller någon annan person som medverkar i prövningen inte längre fullgör sina skyldigheter, omedelbart underrätta denne härom och ange vilka åtgärder han skall vidta för att avhjälpa bristen. Myndigheten skall omedelbart underrätta etikkommittén, de övriga behöriga myndigheterna och kommissionen om dess åtgärder.

Läkemedelsverket får enligt 24 § läkemedelslagen meddela de förelägganden och förbud som behövs för att läkemedelslagen eller föreskrifter som har meddelats med stöd av lagen skall efterlevas. Enligt regeringens uppfattning är direktivets krav i artikel 12.2 därigenom uppfyllt i svensk rätt.

Enligt 26 § läkemedelslagen kan den som med uppsåt eller av oaktsamhet bryter mot 14 § i lagen dömas till böter eller fängelse i högst ett år, om gärningen inte är belagd med straff enligt brottsbalken eller enligt lagen (2000:1246) om straff för smuggling. I ringa fall skall inte dömas till ansvar.

Bestämmelsen innebär att det är straffbart att utan tillstånd genomföra en klinisk läkemedelsprövning. Ansvarsbestämmelsen omfattar däremot inte genomförandet av en klinisk läkemedelsprövning där tillstånd visserligen erhållits men genomförandet inte skett i enlighet med de krav på t.ex. information och samtycke som föreskrivs i 13 § läkemedelslagen. I stället kan Läkemedelsverket med stöd av 24 § läkemedelslagen besluta om förelägganden och förbud och förena sådana beslut med vite. Läkemedelsverket kan även återkalla tillståndet med stöd av 20 § läkemedelslagen.

Direktivet om kliniska prövningar innehåller inte något krav på att medlemsstaterna skall införa påföljder. Regeringen anser inte att det finns skäl att straffbelägga avsteg från bestämmelserna i nuvarande 13 § läkemedelslagen. De åtgärder som Läkemedelsverket förfogar över i sitt tillsynsarbete måste anses tillräckliga.

Som en jämförelse kan nämnas att straffbestämmelsen i lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor (38 §) omfattar utförande av forskning utan godkännande eller utan iakttagande av de villkor som har ställts upp i ett beslut om godkännande. I övriga fall har tillsynsmyndigheternas åtgärder ansetts vara tillräckliga (se prop. 2002/03:50 s. 169 f.)

## 15 Tillverkning och import av prövningsläkemedel

**Regeringens bedömning:** Det krävs ingen lagändring med anledning av direktivets krav i artikel 13 om tillstånd och tillståndsprövning vid tillverkning och import av prövningsläkemedel.

**Promemorians bedömning:** Överensstämmer med regeringens bedömning.

**Remissinstanserna:** Har inte yttrat sig särskilt i denna del.

**Skälen för regeringens bedömning:** Enligt direktivets artikel 13 skall medlemsstaterna vidta alla lämpliga åtgärder för att tillverkningen och importen av prövningsläkemedel skall omfattas av krav på tillstånd. Innehavaren av ett sådant tillstånd skall stadigvarande och fortlöpande ha tillgång till minst en person med särskild kompetens som uppfyller de villkor som fastställs i artikel 23 i rådets andra direktiv 75/319/EEG av den 20 maj 1975 om tillnärmning av bestämmelser som fastställts genom lagar eller andra författningar och som gäller farmaceutiska specialiteter<sup>14</sup>. Personen med särskild kompetens skall ansvara för att varje tillverkningsplats av prövningsläkemedel har tillverkats och underkastats kontroll i enlighet med vissa angivna krav. Han skall vidare i ett register eller motsvarande dokument intyga att alla tillverkningsplatser uppfyller bestämmelserna i artikeln. Den person som, när direktivet om kliniska prövningar börjar gälla, i den medlemsstat där han befinner sig utövar

<sup>14</sup> Direktivet har kodifierats genom rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel. Hänvisningen avser numera artikel 49 i sistnämnda direktiv.

den verksamhet i fråga om prövningsläkemedlen vilken åligger en person med särskild kompetens enligt artikel 21<sup>15</sup> i direktiv 75/319/EEG men som inte uppfyller de villkor som anges i artiklarna 23 och 24<sup>16</sup> i det direktivet, skall ha rätt att i den berörda medlemsstaten fortsätta med samma verksamhet.

Enligt 16 § och 17 § första stycket läkemedelslagen (1992:859) krävs tillstånd för yrkesmässig tillverkning av läkemedel samt import av läkemedel från ett land utanför det europeiska ekonomiska samarbetsområdet. Vid såväl tillverkning som import skall det finnas en sakkunnig med tillräcklig kompetens och tillräckligt inflytande som skall se till att kraven på läkemedlens kvalitet och säkerhet uppfylls (15 § andra stycket och 17 § första stycket).

Bestämmelser om uppgifter och kompetenskrav för sakkunniga vid tillverkning och import av läkemedel finns i Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 1995:3) om tillstånd för tillverkning av läkemedel. De eventuella ändringar som kan anses påkallade i anledning av direktivet bör göras där och kräver ingen lagändring.

## 16 Tillsyn

**Regeringens bedömning:** Det krävs ingen lagändring med anledning av direktivets krav i artikel 15 om kontroll och tillsyn av prövningsläkemedel m.m.

**Promemorians bedömning:** Överensstämmer med regeringens bedömning.

**Remissinstanserna:** Har inte yttrat sig särskilt i denna del.

**Skälen för regeringens bedömning:** Enligt direktivets artikel 15.1 skall medlemsstaterna, för att kontrollera att bestämmelserna om god klinisk sed och god tillverkningssed följs, utse inspektörer med uppgift att inspektera de platser som berörs av en klinisk prövning, framför allt prövningsstället eller prövningsställena, tillverkningsstället för prövningsläkemedlet samt alla analyslaboratorier som används under prövningen och/eller sponsorns lokaler. Inspektionerna skall skötas av den behöriga myndigheten i den berörda medlemsstaten, som skall underrätta Europeiska läkemedelsmyndigheten om dessa. De skall genomföras i gemenskapens namn och resultatet av dem skall erkännas av alla andra medlemsstater. Samordningen av inspektionerna skall skötas av Europeiska läkemedelsmyndigheten inom ramen för dess befogenheter enligt förordning (EEG) nr 2309/93<sup>17</sup>.

Efter inspektionen skall en inspektionsrapport upprättas. Denna rapport skall vara tillgänglig för sponsorn, varvid dock de konfidentiella aspekterna skall skyddas. Den kan efter en motiverad begäran göras tillgänglig

<sup>15</sup> Hänvisningen avser numera artikel 48 i direktiv 2001/83/EG.

<sup>16</sup> Hänvisningen avser numera artikel 50 i direktiv 2001/83/EG.

<sup>17</sup> Rådets förordning (EEG) nr 2309/93 av den 22 juli 1993 som gemenskapsförfaranden för godkännande för försäljning av och tillsyn över humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel samt om inrättande av en europeisk läkemedelsmyndighet.

för de övriga medlemsstaterna, för den etiska kommittén och för Europeiska läkemedelsmyndigheten (artikel 15.2).

Enligt artikel 15.3 kan kommissionen på Europeiska läkemedelsmyndighetens begäran inom ramen för dess befogenheter enligt förordning (EEG) nr 2309/93 eller på begäran av en berörd medlemsstat och efter samråd med de berörda medlemsstaterna begära en ny inspektion om kontrollen av efterlevnaden av bestämmelserna i direktivet om kliniska prövningar visar att det råder skillnader mellan olika medlemsstater. Med förbehåll för eventuella avtal mellan gemenskapen och tredje land får kommissionen eller en medlemsstat föreslå inspektion på prövningsstället, hos sponsorn och/eller hos tillverkaren i tredje land. Inspektionen skall utföras av inspektörer från gemenskapen som har vederbörlig kompetens.

Läkemedelsverket har enligt 23 § läkemedelslagen (1992:859) tillsyn över efterlevnaden av förordning (EEG) nr 2309/93, av läkemedelslagen samt av de föreskrifter och villkor som har meddelats med stöd av lagen. För tillsyn har Läkemedelsverket enligt 24 § samma lag rätt till tillträde dels till områden, lokaler och andra utrymmen som används i samband med tillverkning eller annan hantering av läkemedel, av utgångsämnen eller av förpackningsmaterial till läkemedel, dels till utrymmen där prövning av läkemedels egenskaper utförs. Läkemedelsverket får i sådana utrymmen göra undersökningar och ta prover. Närmare föreskrifter om tillsynsförfarandet kan tas in i läkemedelsförordningen.

Enligt regeringens uppfattning krävs ingen lagändring med anledning av direktivets krav i artikel 15.

## 17 Rapportering av incidenter och allvarliga biverkningar

**Regeringens bedömning:** Det krävs ingen lagändring med anledning av direktivets krav i artikel 16 och 17.

**Promemorians bedömning:** Överensstämmer med regeringens bedömning.

**Remissinstanserna:** Har inte yttrat sig särskilt i denna del.

**Skälen för regeringens bedömning:** Enligt direktivets artikel 16 skall prövaren omedelbart rapportera alla allvarliga incidenter till sponsorn, med undantag för sådana incidenter som enligt prövningsprotokollet eller prövarens broschyr inte kräver någon omedelbar rapport. Den omedelbara rapporten skall följas av detaljerade skriftliga rapporter. Både i den omedelbara rapporten och i de senare rapporterna skall försökspersonerna identifieras genom ett kodnummer. Incidenter och/eller onormala laboratorieresvar som enligt prövningsprotokollet är avgörande för säkerhetsbedömningen skall rapporteras till sponsorn enligt de rapporteringskrav och inom de tidsfrister som anges i prövningsprotokollet. I de fall då det meddelas att en försöksperson avlidit skall prövaren till sponsorn och etikkommittén lämna alla ytterligare uppgifter som begärs. Sponsorn skall föra detaljerade register över alla incidenter som prövaren eller

prövarna rapporterar till honom. Dessa register skall överlämnas till de medlemsstater på vilkas territorium den kliniska prövningen utförs på begäran av dessa stater.

När det gäller misstänkta allvarliga och oförutsedda biverkningar som har medfört eller kan medföra att en försöksperson avlider skall sponsorn enligt direktivets artikel 17.1 se till att alla viktiga uppgifter om detta registreras och snarast möjligt rapporteras till de behöriga myndigheterna i alla berörda medlemsstater samt till etikkommittén, dock under alla omständigheter senast sju dagar efter det att sponsorn fått kännedom om detta, och att relevant information om följderna sedan meddelas inom en ny frist på åtta dagar. Alla misstankar om andra allvarliga och oförutsedda biverkningar skall snarast möjligt rapporteras till de berörda behöriga myndigheterna och den berörda etikkommittén, dock senast inom 15 dagar från och med den dag då sponsorn först fick kännedom om dem. Varje medlemsstat skall tillse att alla misstankar som kommit till dess kännedom avseende allvarliga oförutsedda biverkningar av ett läkemedel som prövas registreras. Sponsorn skall även underrätta övriga prövare.

I artikel 17.2 föreskrivs att under den tid som en klinisk prövning pågår skall sponsorn en gång om året till de medlemsstater på vars territorium den kliniska prövningen utförs samt till etikkommittén överlämna en förteckning över alla misstankar om allvarliga oförutsedda biverkningar som har uppkommit under denna tid samt en rapport beträffande försökspersonernas säkerhet.

Enligt artikel 17.3 skall varje medlemsstat tillse att alla misstänkta allvarliga och oförutsedda biverkningar av prövningsläkemedel som den har fått kännedom om omedelbart registreras i en europeisk databas som endast medlemsstaternas behöriga myndigheter, Europeiska läkemedelsmyndigheten och kommissionen skall ha tillgång till.

Bestämmelser om den ansvarige prövarens och sponsorns skyldigheter att registrera och rapportera läkemedelsbiverkningar och incidenter finns i 6 kap. Läkemedelsverkets föreskrifter och allmänna råd (LVFS 2003:6) om klinisk prövning av läkemedel för humant bruk.

Direktivets bestämmelse om registrering i en europeisk databas kan enligt regeringens uppfattning genomföras genom en ändring i läkemedelsförordningen (1992:1752).

Enligt regeringens bedömning krävs ingen lagändring med anledning av direktivets krav i artikel 16 och 17.

**Regeringens förslag:** I 13 g § läkemedelslagen (1992:859) införs en bestämmelse om att en förutsättning för tillstånd till klinisk läkemedelsprövning är att den person, det företag, den institution eller den organisation som ansvarar för att inleda, organisera och eventuellt finansiera prövningen kostnadsfritt tillhandahåller patienterna och försökspersonerna prövningsläkemedlet och, i förekommande fall, den utrustning som krävs för att använda det. Undantag från denna skyldighet görs för kliniska prövningar som genomförs utan medverkan av läkemedelsindustrin, prövningar som avser särlekemedel för vilka godkännandena förenats med villkor om uppföljande undersökningar samt prövningar som är av särskild betydelse för folkhälsan.

I 1 § läkemedelslagen införs en definition av vad som i lagen avses med prövningsläkemedel.

**Promemorians förslag:** I promemorian lämnades inte något förslag till lagändring.

**Remissinstanserna:** *Läkemedelsverket* anser att det bör göras ett tillägg i läkemedelslagen om att sponsor utan kostnad skall tillhandahålla läkemedel för klinisk prövning. Vidare bör det närmare anges/utredas vems ansvar det är att avgöra under vilka förutsättningar som kostnaderna för prövningsläkemedel får tas ut. Frågan kan ha ekonomisk betydelse för landstingen.

**Skälen för regeringens förslag:** I direktivets artikel 19 anges att de prövningsläkemedel och i förekommande fall den utrustning som används för att handha dem skall tillhandahållas gratis av sponsorn, om inte medlemsstaterna har fastställt exakta villkor som är tillämpliga i undantagsfall. Medlemsstaterna skall informera kommissionen om de villkor som de har fastställt.

Med *sponsor* avses i direktivet person, företag, institution eller organisation som ansvarar för att inleda, organisera och/eller finansiera en klinisk prövning.

Med *prövningsläkemedel* avses i direktivet en farmaceutisk beredning av en aktiv substans eller placebo som prövas eller används som referens vid en klinisk prövning, inklusive produkter som redan har godkänts för försäljning men som används eller sätts samman (bereds eller förpackas) på annat sätt än det godkända, eller som används för en icke godkänd indikation, eller för att få ytterligare information om en redan godkänd användning.

Enligt *Läkemedelsverket* avser ca 100 ansökningar per år kliniska läkemedelsprövningar som inte initierats av läkemedelsindustrin och som är beroende av att prövningsläkemedlet kan förskrivas via recept.

Syftet med dessa prövningar kan vara att pröva ett godkänt läkemedel på annan indikation än den godkända, i annan dosering än den godkända, med annat administrerings sätt än det godkända eller i kombination med någon annan behandling (t.ex. läkemedel eller strålbehandling). Syftet kan även vara att pröva ett läkemedel som är godkänt för vuxna inom en viss åldersgräns på en annan patientgrupp, t.ex. barn eller åldringar. En patientgrupp som ofta är aktuell i sammanhanget är cancerpatienter, där

kliniska läkemedelsprövningar görs med såväl ny dosering som nytt administrationssätt, ofta med kombinationsbehandling och numera allt oftare på barn.

Prövningarna kan även avse s.k. fas IV-prövningar där läkemedlet ändå ingår i patienternas behandling. Med fas IV-prövningar avses prövningar på patienter efter det att läkemedlet godkänts. Prövningarna utförs på godkänd indikation och dosering och med godkänt administreringssätt. Målet med prövningarna är att få utökad och systematiserad kunskap om läkemedlets effekter, biverkningsmönster och biverkningsfrekvens.

Det förekommer att beslut om att godkänna ett läkemedel förknippas med villkor om att läkemedlets effekt och säkerhet skall undersökas ytterligare genom uppföljande undersökningar. Sådana villkor är särskilt vanliga då det gäller läkemedel som i enlighet med Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 141/2000 av den 16 december 1999 om säräkemedel (EGT L 018, 22.01.2000 s. 0001, Celex 3200R0141) införts i gemenskapens register över säräkemedel. Det förekommer även vid enstaka tillfällen att prövningar av redan godkända läkemedel utförs då det anses vara av särskild betydelse för folkhälsan. Prövningar av nu nämnt slag utförs av aktörer inom läkemedelsindustrin.

I 3 kap. 11 § Läkemedelsverkets föreskrifter och allmänna råd (LVFS 2003:6) om klinisk prövning av läkemedel för humant bruk (vilka träder i kraft den 1 maj 2004) anges att prövningsläkemedel skall tillhandahållas av sponsor utan kostnad om inte särskilt undantag från detta krav har beviljats av Läkemedelsverket.

Enligt regeringens uppfattning bör skyldigheten för sponsorn att kostnadsfritt tillhandahålla patienterna och försökspersonerna prövningsläkemedel framgå av lag. För att genomföra direktivet i denna del bör därför i läkemedelslagen (1992:859) införas en bestämmelse härom. Vidare bör i 1 § läkemedelslagen införas en definition av vad som i lagen avses med prövningsläkemedel.

En absolut skyldighet att kostnadsfritt tillhandahålla patienterna och försökspersonerna prövningsläkemedel innebär ökade kostnader i sådana kliniska läkemedelsprövningar där prövningsläkemedel i dag förskrivs via recept. De ökade kostnaderna kan leda till att betydligt färre ickekommersiella prövningar genomförs och att läkemedelsindustrins intresse av att medverka i en prövning får allt större betydelse för om prövningen kommer till stånd eller ej. Kravet på kostnadsfrihet kan även få negativa följder för de grupper som är beroende av tillgången till säräkemedel samt för de prövningar som är av särskild betydelse för folkhälsan.

Regeringen anser att det även fortsättningsvis bör finnas möjlighet att genomföra kliniska läkemedelsprövningar utan att prövningsläkemedel tillhandahålls kostnadsfritt. Undantag skall därför göras i de fall kliniska läkemedelsprövningar genomförs utan medverkan av läkemedelsindustrin eller prövningarna avser säräkemedel för vilka godkännandena förenats med villkor om uppföljande undersökningar. Vidare bör undantag göras för sådana kliniska prövningar som är av särskild betydelse för folkhälsan. Frågor om undantagens tillämplighet liksom övriga frågor som rör tillstånd till klinisk läkemedelsprövning prövas av Läkemedelsverket. De undantag som nu görs i enlighet med vad som

## 19 Övrigt

**Regeringens bedömning:** Det krävs ingen lagändring med anledning av direktivets krav i artikel 19 första stycket om sponsorns eller prövarens civilrättsliga eller straffrättsliga ansvar.

**Promemorians bedömning:** Överensstämmer med regeringens bedömning.

**Remissinstanserna:** Har inte yttrat sig särskilt i denna del.

**Skälen för regeringens bedömning:** I artikel 19 första stycket anges att direktivet inte påverkar sponsorns eller prövarnas civilrättsliga eller straffrättsliga ansvar. Därför måste sponsorn eller ett juridiskt ombud för sponsorn vara etablerad i gemenskapen.

I 15 § läkemedelsförordningen (1992:1752) föreskrivs att den som ansöker om tillstånd hos Läkemedelsverket och inte är bosatt inom det europeiska ekonomiska samarbetsområdet skall företrädas av ett ombud som är bosatt inom detta område. Som framgått av avsnitt 11 är det sponsorn som skall ansöka om tillstånd att genomföra en klinisk läkemedelsprövning. Enligt regeringens bedömning krävs ingen lagändring med anledning av direktivets krav i artikel 19 första stycket.

## 20 Ikraftträdande

**Regeringens förslag:** Ändringarna i läkemedelslagen (1992:859) och lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor träder i kraft den 1 maj 2004. Äldre föreskrifter i läkemedelslagen gäller dock i stället för de nya när ansökan om tillstånd till klinisk läkemedelsprövning har gjorts före ikraftträdandet.

**Promemorians förslag:** Överensstämmer i stort med regeringens förslag. Promemorian innehåller dock ingen övergångsbestämmelse i fråga om ansökan om tillstånd till klinisk läkemedelsprövning som har gjorts före ikraftträdandet.

**Remissinstanserna:** *Stockholms tingsrätt* menar att övergångsbestämmelsen inte är förenlig med direktivet. Artikel 22 saknar regler om särbehandling av klinisk läkemedelsprövning som har tillstånd som har meddelats före den 1 maj 2004.

**Skälen för regeringens förslag:** Enligt artikel 22 i direktivet skall medlemsstaterna före den 1 maj 2003 anta och offentliggöra de bestämmelser i lagar och andra författningar som är nödvändiga för att följa direktivet. De skall tillämpa dessa bestämmelser senast från och med den 1 maj 2004.

De föreslagna lagändringarna föreslås träda i kraft den 1 maj 2004. Som *Stockholms tingsrätt* påpekat innehåller direktivet inga övergångs-



bestämmelser. De som före ikraftträdandet av lagändringarna har ansökt om eller fått tillstånd att utföra kliniska läkemedelsprövningar har emellertid berättigade förväntningar att få genomföra dessa prövningar i enlighet med tidigare bestämmelser. Regeringen anser därför att äldre föreskrifter i läkemedelslagen (1992:859) fortfarande skall gälla när ansökan om tillstånd till klinisk läkemedelsprövning har gjorts före ikraftträdandet.

## 21 Konsekvenser

Lagändringarna innebär framför allt ett utökat skydd för de försökspersoner och patienter som deltar i kliniska läkemedelsprövningar. Ändringarna i detta avseende kan inte antas leda till några ökade kostnader för staten, kommuner, landsting, företag eller andra enskilda.

De föreslagna lagändringarna innebär vidare att prövningsläkemedel och, i förekommande fall, den utrustning som krävs för att använda läkemedlet skall tillhandahållas patienterna och försökspersonerna kostnadsfritt av den som inleder, organiserar och eventuellt finansierar den kliniska läkemedelsprövningen. Undantag görs för bl.a. kliniska läkemedelsprövningar som genomförs utan medverkan av läkemedelsindustrin (se avsnitt 18). Detta är i enlighet med vad som gäller i praxis i dag. Förslaget kan därför inte antas leda till några ökade kostnader.

De föreslagna lagändringarna i övrigt kan inte heller antas leda till några ökade kostnader för staten, kommuner, landsting, företag eller enskilda.

## 22 Författningskommentar

### 22.1 Förslaget till lag om ändring i läkemedelslagen (1992:859)

#### 1 § tredje stycket

Bestämmelsen har behandlats i avsnitt 18.

Stycket är nytt. Här anges vad som i läkemedelslagen avses med begreppet prövningsläkemedel. Definitionen överensstämmer med den som finns i direktivet om kliniska prövningar.

#### 13 §

Paragrafen motsvaras av 13 § första stycket läkemedelslagen i dess lydelse enligt SFS 2003:463.

#### 13 a §

Paragrafen har behandlats i avsnitt 8.2.

Paragrafens *första stycke* motsvaras delvis av nuvarande 13 § andra stycket läkemedelslagen. Ett tillägg har gjorts om att de patienter eller försökspersoner som avses delta i en klinisk läkemedelsprövning även skall informeras om sin rätt att när som helst avbryta sin medverkan.

*Andra stycket* är nytt och reglerar frågan om vem som skall informeras om den kliniska läkemedelsprövningen i det fall patienten eller försökspersonen är underårig. Det reglerar även frågan om vem som skall erhålla information i det fall patienten är en person vars mening inte kan inhämtas på grund av sjukdom, psykisk störning, försvagat hälsotillstånd eller något annat liknande förhållande. Vad som avses är situationer där en person på grund av sitt sjukdomstillstånd eller motsvarande inte förmår inse vad den kliniska prövningen skulle innebära för hans eller hennes del och därför inte kan avgöra om han eller hon vill delta i prövningen. Det kan också vara fråga om en person som på grund av sitt sjukdomstillstånd inte förmår ge uttryck för något samtycke.

Informationen skall i dessa fall lämnas till de personer vars samtycke till deltagande i prövningen skall inhämtas enligt 13 b § andra eller tredje stycket. Patienten eller försökspersonen själv skall dock informeras så långt det är möjligt mot bakgrund av bl.a. hans eller hennes ålder, mognad och förmåga att förstå. Om han eller hon är underårig skall informationen lämnas av personal med pedagogisk erfarenhet. Härmed avses att den som skall informera den underårige om prövningen skall ha erfarenhet av att inom hälso- och sjukvården arbeta med och förmedla information till barn och ungdomar.

### **13 b §**

Paragrafen har behandlats i avsnitt 8.3.1–8.3.3.

Paragrafens *första stycke* motsvaras delvis av nuvarande 13 § tredje stycket läkemedelslagen. Till skillnad från i dag skall samtycke till deltagande i kliniska läkemedelsprövningar alltid inhämtas, oavsett om prövningarna har samband med sjukdomsbehandling eller ej. Samtycket skall som huvudregel inhämtas från de patienter eller försökspersoner som avses delta i prövningen eller, vid prövning som skall utföras på djur, från djurägaren.

*Andra stycket* är nytt och reglerar samtycke beträffande den som är underårig. Samtycke skall inhämtas från vårdnadshavarna. Står barnet under vårdnad av två vårdnadshavare bestämmer de tillsammans (6 kap. 13 § föräldrabalken). Båda vårdnadshavarna skall då samtycka till den underåriges deltagande i den kliniska läkemedelsprövningen. Av 6 kap. 11 § föräldrabalken följer att vårdnadshavaren vid utövandet av sin bestämmanderätt i takt med barnets stigande ålder och utveckling skall ta allt större hänsyn till barnets synpunkter och önskemål.

Om en person under 18 år ingår äktenskap står han eller hon inte längre under någons vårdnad. I sådant fall gäller huvudregeln i första stycket, dvs. det är patienten eller försökspersonen själv som skall lämna samtycke.

Den underåriges inställning skall så långt möjligt klarläggas. Även om vårdnadshavarna har gett sitt samtycke till prövningen får den inte utföras om den underårige inser vad prövningen innebär för hans eller hennes del och motsätter sig att den utförs. Detta innebär att innan en klinisk läkemedelsprövning påbörjas måste den som skall utföra prövningen försöka klarlägga den underåriges inställning och om den underårige har förmåga att inse vad prövningen innebär för hans eller hennes del. Det innebär vidare att den underåriges inställning under prövningens genomförande skall beaktas. Om en underårig som inser vad prövningen

innebär för hans eller hennes del efter prövningens påbörjande förklarar att han eller hon vill avbryta sin medverkan och således motsätter sig dess fortsatta utförande, får prövningen inte slutföras.

*Tredje stycket* är nytt och reglerar samtycke beträffande personer vars mening inte kan inhämtas på grund av sjukdom, psykisk störning, försvagat hälsotillstånd eller något annat liknande förhållande. Bestämmelsen avser situationer där en person på grund av sitt sjukdomstillstånd eller motsvarande inte förmår inse vad en klinisk läkemedelsprövning skulle innebära för hans eller hennes del och därför inte kan avgöra om han eller hon vill delta i prövningen. Det kan också vara fråga om en person som på grund av sitt sjukdomstillstånd inte förmår ge uttryck för något samtycke.

Med hänsyn till de begränsningar som uppställs i den föreslagna 13 f § när det gäller vilka kliniska läkemedelsprövningar som får företas på personer vars mening inte kan inhämtas på grund av sjukdom, psykisk störning, försvagat hälsotillstånd eller något annat liknande förhållande kommer de prövningar som utförs att ha samband med sjukdomsbehandling. Deltagarna kommer således att vara patienter och inte försökspersoner.

Samtycke skall inhämtas från god man eller förvaltare enligt 11 kap. 4 eller 7 § föräldrabalken med behörighet att sörja för den enskildes person. Om det inte finns någon god man eller förvaltare förordnad med beslutanderätt i fråga om huvudmannens personliga angelägenheter måste anmälan om behov av förordnande göras av den ansvarige prövaren hos överförmyndaren, som gör ansökan till rätten (se 11 kap. 15 § föräldrabalken). Det torde i dessa fall vara tillräckligt att godmanskap förordnas (jfr 11 kap. 7 § första stycket föräldrabalken). Möjlighet finns att fatta interimistiska beslut, bl.a. om ett dröjsmål uppenbarligen skulle medföra fara för den enskildes person (se 11 kap. 18 § föräldrabalken).

Samtycke skall inhämtas även från patientens närmaste anhöriga. Som närmast anhörig räknas i första hand den berörda personens make/maka, sambo eller registrerade partner. Om sådan inte finns, eller om inte heller han eller hon på grund av sjukdom, psykisk störning eller liknande förhållande kan lämna samtycke, skall i andra hand samtycke lämnas av den berörda personens vuxna barn, föräldrar eller syskon i nu nämnd ordning. Motsvarande gäller om den som skall lämna samtycke vistas på okänd ort.

Samtycket skall uttrycka patientens förmodade vilja. Det innebär att de personer som skall samtycka till patientens deltagande i en klinisk läkemedelsprövning måste beakta de synpunkter som patienten kan ge uttryck åt i den föreliggande situationen, liksom den uppfattning han eller hon tidigare redovisat. Om patienten innan oförmågan uppträdde t.ex. vägrade att samtycka till deltagande i prövningen bör den gode mannen/förvaltaren och de närmast anhöriga inte samtycka för hans eller hennes räkning. Den gode mannen/förvaltaren och de närmast anhöriga måste med stöd av sin kännedom om patienten försöka bilda sig en uppfattning om vilken inställning som patienten skulle ha haft, om han eller hon hade haft förmåga att fatta beslut vid den ifrågavarande tidpunkten.

Även om samtycke har inhämtats får en klinisk läkemedelsprövning inte utföras om patienten i någon form ger uttryck för att inte vilja delta.

Bestämmelsen innebär att patientens inställning till deltagande skall beaktas såväl före prövningens påbörjande som under dess utförande. Prop. 2003/04:32

### **13 c §**

Paragrafen har behandlats i avsnitt 8.3.4.

Paragrafen är ny. Genom denna klargörs att ett lämnat samtycke när som helst kan tas tillbaka. Återtagandet kan göras inte bara av den person som har lämnat samtycket, utan även av den person som skulle ha lämnat samtycke vid den ifrågavarande tidpunkten. Om en underårig patient eller försöksperson blir myndig under prövningens gång eller en vuxen patient återfår sin beslutskompetens, har han eller hon således rätt att återkalla det samtycke som lämnats för hans eller hennes räkning.

Vid ett återtagande av ett samtycke upphör patientens eller försökspersonens medverkan i prövningen med omedelbar verkan. Om ett återtagande i det enskilda fallet skulle innebära fara för patientens eller försökspersonens hälsa eller säkerhet i något avseende bör den som är ansvarig för prövningen beskriva de eventuella konsekvenser som kan uppkomma till följd av ett avbrott med omedelbar verkan. Det är dock patienten eller försökspersonen själv, eller i förekommande fall de som enligt bestämmelserna i läkemedelslagen skall lämna samtycke till deltagande, som avgör saken.

När ett samtycke har återtagits får forskning som avser den personens vidare deltagande inte längre utföras. De data som samlats in fram till tidpunkten för återtagande av samtycke får dock bearbetas i enlighet med det tidigare lämnade samtycket.

Ett återtaget samtycke får inte påverka det fortsatta omhändertagandet av patienten eller försökspersonen. Det förhållandet att samtycket har återtagits får således inte leda till att patienten eller försökspersonen behandlas sämre än om han eller hon hade fortsatt sitt deltagande i den kliniska läkemedelsprövningen.

### **13 d §**

Paragrafen har behandlats i avsnitt 9.1.

Paragrafen motsvaras delvis av nuvarande 13 § tredje stycket andra meningen läkemedelslagen. Förbudet mot kliniska läkemedelsprövningar som inte har samband med sjukdomsbehandling på den som enligt föräldrabalken har god man eller förvaltare har ersatts av bestämmelsen i 13 f §.

### **13 e §**

Paragrafen har behandlats i avsnitt 9.1.

Paragrafen är ny. Bestämmelsen anger i vilka fall kliniska läkemedelsprövningar får utföras på underåriga som inte får vård enligt de i 13 d § nämnda lagarna. Den anger vidare i vilka fall sådana prövningar med samband med sjukdomsbehandling får utföras på underåriga som får sådan vård.

För att en klinisk läkemedelsprövning skall få utföras krävs att forskningen kan förväntas leda till direkt nytta för denna patientgrupp, att forskningen är avgörande för att bekräfta uppgifter som erhållits i kliniska läkemedelsprövningar med personer som har förmåga att samtycka till deltagande i prövningar eller genom andra forsknings-

metoder samt att forskningen hänför sig direkt till ett kliniskt tillstånd som den underårige lider av eller är av sådan art att den endast kan utföras på underåriga. Vidare krävs att inga incitament eller ekonomiska förmåner ges, undantaget kostnadsersättningar.

### 13 f §

Paragrafen har behandlats i avsnitt 9.1.

Paragrafen är ny. Bestämmelsen anger i vilka fall kliniska läkemedelsprövningar får utföras på personer vars mening inte kan inhämtas på grund av sjukdom, psykisk störning, försvagat hälsotillstånd eller något annat liknande förhållande. Det är alltså fråga om situationer där en person på grund av sitt sjukdomstillstånd eller motsvarande inte förmår inse vad en klinisk läkemedelsprövning skulle innebära för hans eller hennes del och därför inte kan avgöra om han eller hon vill delta i prövningen. Det kan också vara fråga om en person som på grund av sitt sjukdomstillstånd inte förmår ge uttryck för något samtycke.

För att en klinisk läkemedelsprövning skall få utföras krävs att forskningen är avgörande för att bekräfta uppgifter som erhållits i kliniska läkemedelsprövningar med personer som har förmåga att samtycka till deltagande i prövningar eller genom andra forskningsmetoder, att forskningen hänför sig direkt till ett livshotande eller försvagande kliniskt tillstånd som den berörda personen lider av samt att det finns anledning anta att medicineringen med det läkemedel som skall prövas medför nytta som uppväger riskerna för patienten eller inte innebär några risker alls. Vidare krävs att inga incitament eller ekonomiska förmåner ges, undantaget kostnadsersättningar. Bestämmelsen innebär bl.a. att de kliniska läkemedelsprövningar som utförs på icke beslutskompetenta vuxna skall ha samband med sjukdomsbehandling.

### 13 g §

Paragrafen har behandlats i avsnitt 18.

Paragrafen är ny. I *första stycket* anges att en förutsättning för tillstånd till klinisk läkemedelsprövning är att den person, det företag, den institution eller den organisation som ansvarar för att inleda, organisera och eventuellt finansiera prövningen kostnadsfritt tillhandahåller patienterna och försökspersonerna prövningsläkemedlet och, i förekommande fall, den utrustning som krävs för att använda det.

Paragrafens *andra stycke* innehåller ett undantag från skyldigheten i första stycket. Vid kliniska läkemedelsprövningar som genomförs utan medverkan av läkemedelsindustrin, vid prövningar som avser särläkemedel för vilka godkännandena förenats med villkor om uppföljande undersökningar samt vid prövningar av särskild betydelse för folkhälsan, finns inget krav på att prövningsläkemedlet skall tillhandahållas kostnadsfritt.

### 14 §

Paragrafen har behandlats i avsnitt 11.

I paragrafens *första stycke* har ett tillägg gjorts om att en klinisk läkemedelsprövning får genomföras om tillstånd till prövning anses beviljat enligt tredje stycket.

*Andra stycket* är nytt. Om Läke­medels­verket finner att tillstånd inte kan beviljas, skall sökanden underrättas om detta. Sökanden får vid endast ett tillfälle ändra innehållet i ansökan för att avhjälpa de brister som verket funnit. Om ansökan inte ändras skall den avslås.

*Tredje stycket* är nytt. Här föreskrivs att tillstånd till prövning skall anses beviljat i enlighet med ansökan, om Läke­medels­verket inte har fattat beslut inom 60 dagar. Tiden räknas från det att en fullständig ansökan kom in till verket.

*Fjärde stycket* är nytt. Det anger att vad som sägs i tredje stycket inte gäller vid ansökan om tillstånd att genomföra en klinisk läke­medels­prövning som innefattar 1) läke­medel för genterapi och somatisk cell­terapi, inklusive xenogen cell­terapi, 2) läke­medel som innehåller genetiskt modifierade organismer, 3) läke­medel som inte godkänts för försäljning i enlighet med Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskaps­regler för humanläke­medel, senast ändrat genom kommissionens direktiv 2003/63/EG, och som omfattas av del A i bilagan till förordning (EEG) nr 2309/93, eller 4) läke­medel vars aktiva beståndsdel eller beståndsdelar är en biologisk produkt som härstammar från människa eller djur eller innehåller biologiska komponenter som härstammar från människa eller djur eller vars framställning kräver sådana komponenter. I dessa fall krävs således att beslut om tillstånd har meddelats för att en klinisk läke­medels­prövning skall få genomföras.

## 20 §

Paragrafen har behandlats i avsnitt 14.

I paragrafens *andra stycke* har hänvisningen till 14 § preciserats till att avse dess första stycke.

*Tredje stycket* är nytt. Det anger att ett tillstånd som skall anses beviljat enligt 14 § tredje stycket får återkallas om villkoren i ansökan om tillstånd inte längre är uppfyllda eller om något krav som är av särskild betydelse för kvalitet och säkerhet inte följts.

## 22.2 Förslaget till lag om ändring i lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor

### 11 a §

Paragrafen har behandlats i avsnitt 9.1.

Paragrafen är ny. Den anger att vid etikprövning av kliniska prövningar på människor skall, utöver vad som följer av etikprövningslagen, bestämmelserna i 13 e och f §§ läke­medels­lagen tillämpas. En klinisk läke­medels­prövning som skall företas på underåriga som inte omfattas av förbudet i 13 d § läke­medels­lagen eller på icke besluts­kompetenta vuxna får således godkännas vid etikprövning endast om förutsättningarna i 13 e § respektive 13 f § läke­medels­lagen är uppfyllda. Prövningen måste naturligtvis även uppfylla kraven i 7–11 §§ etik­prövnings­lagen och läke­medels­lagens bestämmelser om information och samtycke. De senare skall enligt 13 § etik­prövnings­lagen tillämpas i stället för bestämmelserna i 16–22 §§ samma lag.

**EUROPAPARLAMENTETS OCH RÅDETS DIREKTIV  
2001/20/EG**

**av den 4 april 2001**

**om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar  
rörande tillämpning av god klinisk sed vid kliniska prövningar av  
humanläkemedel**

EUROPAPARLAMENTET OCH EUROPEISKA UNIONENS RÅD  
HAR ANTAGIT DETTA DIREKTIV

med beaktande av Fördraget om upprättandet av Europeiska gemenskapen, särskilt artikel 95 i detta,

med beaktande av kommissionens förslag<sup>1</sup>,

med beaktande av Ekonomiska och sociala kommitténs yttrande<sup>2</sup>,

i enlighet med förfarandet i artikel 251 i fördraget<sup>3</sup>, och

av följande skäl:

- (1) I rådets direktiv 65/65/EEG av den 26 januari 1965 om tillnärmning av bestämmelser som fastställs genom lagar eller andra författningar och som gäller läkemedel<sup>4</sup> föreskrivs att ansökan om försäljningstillstånd för läkemedel skall åtföljas av uppgifter och dokumentation om resultaten av de undersökningar och kliniska prövningar som utförts på produkten. I rådets direktiv 75/318/EEG av den 20 maj 1975 om tillnärmning av medlemsstaternas lagstiftning om analytiska, farmakologiska, toxikologiska och kliniska normer och prövningsplaner för undersökning av läkemedel<sup>5</sup> fastställs enhetliga regler för sammanställning och framläggande av uppgifter och dokumentation.
- (2) De vedertagna grundprinciperna för hur kliniska prövningar skall utföras på människor grundar sig på skyddet av de mänskliga rättigheterna och mänsklig värdighet vid biologiska och medicinska tillämpningar sådana de kommer till uttryck i exempelvis

<sup>1</sup> EGT C 306, 8.10.1997, s. 9 och EGT C 161, 8.6.1999, s. 5.

<sup>2</sup> EGT C 95, 30.3.1998, s. 1.

<sup>3</sup> Europaparlamentets yttrande av den 17 november 1998 (EGT C 379, 7.12.1998, s. 27), rådets gemensamma ståndpunkt av den 20 juli 2000 (EGT C 300, 20.10.2000, s. 32) och Europaparlamentets beslut av den 12 december 2000 (ännu ej offentliggjort i EGT). Rådets beslut av den 26 februari 2001.

<sup>4</sup> EGT 22, 9.2.1965, s. 1/65. Direktivet senast ändrat genom rådets direktiv 93/39/EEG (EGT L 214, 24.8.1993, s. 22).

<sup>5</sup> EGT L 147, 9.6.1975, s. 1. Direktivet senast ändrat genom kommissionens direktiv 1999/83/EG (EGT L 243, 15.9.1999, s. 9).

Helsingforsdeklarationen i 1996 års lydelse. Försökspersonernas skydd säkerställs genom riskbedömningar baserade på resultaten av de toxikologiska undersökningar som utförs före en klinisk prövning, genom granskningar som utförs av etikkommittéer och av medlemsstaternas behöriga myndigheter samt genom reglerna om skydd av personuppgifter.

- (3) Personer som är oförmögna att med rättsligt bindande verkan ge sitt samtycke till medverkan i klinisk prövning bör ges särskilt skydd. Det åligger medlemsstaterna att fastställa sådana regler. Dessa personer får inte medverka i kliniska prövningar om samma resultat kan uppnås genom kliniska prövningar med personer som är förmögna att ge sitt samtycke. I normala fall bör dessa personer endast medverka i kliniska prövningar om det finns grund att anta att medicineringen medför en direkt nytta för patienten som uppväger riskerna. Det finns dock ett behov av kliniska prövningar som gäller barn för att förbättra den behandling som finns tillgänglig för dem. Barn utgör en sårbar befolkningsgrupp som skiljer sig utvecklingsmässigt, fysiologiskt och psykologiskt från vuxna, vilket gör att ålders- och utvecklingsrelaterad forskning är till stor nytta för dem. Läkemedel, inklusive vaccin, för barn måste prövas vetenskapligt innan de kommer till allmän användning. Detta kan endast uppnås genom att man ser till att läkemedel som sannolikt kommer att få ett betydande kliniskt värde för barn undersöks fullständigt. De kliniska prövningar som behövs i detta syfte bör äga rum under förutsättningar som ger bästa möjliga skydd för försökspersonerna. Det är därför nödvändigt att fastställa kriterier för skydd av barn vid kliniska prövningar.
- (4) När det gäller övriga personer som är oförmögna att ge sitt samtycke, såsom demenssjuka, psykiskt sjuka patienter m.fl., bör medverkan i klinisk prövning ske på än mer restriktiva villkor. Läkemedel som skall prövas får endast ges till sådana personer om det finns anledning att anta att den direkta nyttan för patienten uppväger riskerna. I sådana fall krävs innan patienten kan medverka i någon klinisk prövning dessutom ett skriftligt samtycke från patientens lagliga ställföreträdare vilket bör ges i samförstånd med behandlande läkare.
- (5) Begreppet laglig ställföreträdare hänför sig till befintlig nationell lagstiftning och får således inbegripa fysiska eller juridiska personer, en myndighet och/eller ett organ som föreskrivs i den nationella lagstiftningen.
- (6) För att på bästa sätt säkerställa skyddet av hälsan kommer föräldrade prövningar eller upprepningar av prövningar som redan gjorts inte att utföras vare sig inom gemenskapen eller i tredje land. Därför bör harmoniseringen av de tekniska kraven för utvecklingen av läkemedel ske inom en lämplig ram, i synnerhet inom Internationella harmoniseringskonferensens ram.



- (7) Sådana läkemedel som omfattas av tillämpningsområdet för del A av bilagan till rådets förordning (EEG) nr 2309/93 av den 22 juli 1993 om gemenskapsförfaranden för godkännande för försäljning av och tillsyn över humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel samt om inrättande av en europeisk läkemedelsmyndighet,<sup>6</sup> där produkter avsedda för gen- och cellterapi ingår, måste för att av kommissionen erhålla ett godkännande för försäljning obligatoriskt undergå en vetenskaplig bedömning genom Europeiska läkemedelsmyndighetens (nedan kallad läkemedelsmyndigheten) försorg med stöd av kommittén för farmaceutiska specialiteter, innan kommissionen kan meddela godkännande för försäljning. Vid denna bedömning får kommittén kräva fullständiga uppgifter om resultaten av de kliniska prövningar som ligger till grund för ansökan om godkännande för försäljning och följaktligen om hur prövningarna har utförts, och den får till och med kräva att den som ansöker om nämnda godkännande gör kompletterande kliniska prövningar. Det bör därför fastställas bestämmelser som möjliggör för läkemedelsmyndigheten att förfoga över samtliga uppgifter om genomförandet av kliniska prövningar av sådana läkemedel.
- (8) Om ett enda yttrande avges för varje berörd medlemsstat minskar fördröjningen av prövningens påbörjande utan att försökspersonernas välbefinnande sätts på spel och utan att möjligheten att neka prövning på vissa prövningsställen fräntas.
- (9) De medlemsstater där en klinisk prövning äger rum bör ha tillgång till information om prövningens innehåll samt om dess påbörjande och avslutning, och övriga medlemsstater bör kunna få tillgång till samma information. Det bör därför upprättas en europeisk databas med dessa uppgifter, varvid sekretessbestämmelserna skall respekteras.
- (10) Kliniska prövningar är ett komplicerat arbete, som i regel pågår ett eller flera år och där flera aktörer och olika prövningsställen deltar, ofta i olika medlemsstater. Medlemsstaternas nuvarande praxis skiljer sig avsevärt åt vad gäller reglerna för påbörjande och utförande av kliniska prövningar och kraven för genomförandet, vilket leder till komplikationer och förseningar som kan förhindra ett effektivt genomförande av prövningarna inom gemenskapen. Det är därför nödvändigt att förenkla och harmonisera de administrativa bestämmelserna avseende dessa prövningar genom att det fastställs ett klart och öppet förfarande och skapas förhållanden som gynnar en effektiv samordning av de kliniska prövningarna genom de berörda organen inom gemenskapen.
- (11) Som regel bör ett tillstånd vara implicit, det vill säga de kliniska prövningarna kan påbörjas om det föreligger ett positivt yttrande från etikkommittén och om den behöriga myndigheten inom den

<sup>6</sup> EGT L 214, 24.8.1993, s. 1. Förordningen senast ändrad genom kommissionens förordning (EG) nr 649/98 (EGT L 88, 24.3.1998, s. 7).

givna tidsfristen inte gjort några invändningar. I undantagsfall som ger upphov till särskilt svåra frågeställningar bör dock ett explicit skriftligt tillstånd krävas.

Prop. 2003/04:32  
Bilaga 1

- (12) Principerna för god tillverkningssed bör tillämpas på de läkemedel som prövas.
- (13) Särskilda bestämmelser bör fastställas för märkning av dessa läkemedel.
- (14) Icke kommersiella prövningar som genomförs av forskare utan medverkan av läkemedelsindustrin kan vara till stor nytta för de berörda patienterna. Av denna anledning bör man i direktivet ta hänsyn till den särskilda situation som gäller för prövningar vilkas planering inte kräver särskilda tillverkningar eller förpackningsförfaranden om de utförs med läkemedel som godkänts för försäljning i enlighet med direktiv 65/65/EEG och tillverkats och importerats i enlighet med bestämmelserna i direktiven 75/319/EEG och 91/356/EEG samt om de utförs på patienter med samma särdrag som de som täcks av den indikation som specificeras i godkännandet för försäljning. För märkning av prövningsläkemedel avsedda för prövningar av denna typ bör de förenklade bestämmelserna gälla som fastställts i riktlinjerna för god tillverkningssed för läkemedel som skall prövas samt i direktiv 91/356/EEG.
- (15) Kontroll av att god klinisk sed följs och kontroll av uppgifterna, informationen och handlingarna för att bekräfta att de har upprättats, registrerats och rapporterats på ett korrekt sätt är oumbärlig för att försökspersoners medverkan i kliniska prövningar skall kunna rättfärdigas.
- (16) Försökspersonerna bör ge sitt samtycke till att personuppgifter om dem kan komma att granskas vid en inspektion av behöriga myndigheter och bemyndigade personer, varvid uppgifterna kommer att behandlas strängt konfidentiellt och inte offentliggöras.
- (17) Detta direktiv är tillämpligt utan att det påverkar tillämpningen av Europaparlamentets och rådets direktiv 95/46/EEG av den 24 oktober 1995<sup>7</sup> om skydd för enskilda personer med avseende på behandling av personuppgifter och om det fria flödet av sådana uppgifter.
- (18) Det är också nödvändigt att vidta åtgärder för övervakning av biverkningar som uppträder vid kliniska prövningar med hjälp av gemenskapens säkerhetsövervakningssystem (pharmacovigilance) för att säkerställa att en klinisk prövning som visar sig medföra en oacceptabel risknivå omedelbart avbryts.

<sup>7</sup> EGT L 281, 23.11.1995, s. 31.

- (19) De åtgärder som krävs för att genomföra detta direktiv bör antas i enlighet med rådets beslut 1999/468/EG av den 28 juni 1999 om de förfaranden som skall tillämpas vid utövandet av kommissionens genomförandebefogenheter<sup>8</sup> Prop. 2003/04:32  
Bilaga 1

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

#### *Artikel 1*

### **Tillämpningsområde**

1. I detta direktiv fastställs särskilda bestämmelser för sådana kliniska prövningar, inklusive multicenterprövningar som utförs på människor och som avser läkemedel enligt definitionen i artikel 1 i direktiv 65/65/EEG särskilt avseende tillämpningen av god klinisk sed. Det här direktivet är inte tillämpligt på observationsstudier.
2. God klinisk sed utgör en rad internationellt erkända etiska och vetenskapliga kvalitetskrav som måste beaktas vid utformningen, genomförandet, registreringen och rapporteringen av en klinisk prövning där försökspersoner medverkar. Om god klinisk sed efterlevs, tryggas försökspersonernas rättigheter, säkerhet och välbefinnande, och resultaten av de kliniska prövningarna blir trovärdiga.
3. Principerna för god klinisk sed samt detaljerade riktlinjer i enlighet med dessa principer skall antas och vid behov omarbetas, så att hänsyn tas till vetenskaplig och teknisk utveckling i enlighet med det förfarande som avses i artikel 21.2.

Kommissionen skall offentliggöra dessa detaljerade riktlinjer.

4. Alla kliniska prövningar, inklusive studier av biotillgänglighet och bioekvivalens, skall utformas, genomföras och rapporteras enligt principerna för god klinisk sed.

#### *Artikel 2*

### **Definitioner**

I detta direktiv används följande beteckningar med de betydelser som här anges.

- a) *klinisk prövning*: varje undersökning som utförs på människor i syfte att fastställa eller bekräfta kliniska, farmakologiska och/eller andra farmakodynamiska effekter av ett eller flera prövningsläkemedel, och/eller att identifiera biverkningarna av ett eller flera läkemedel som prövas, och/eller att studera upptagning, distribution, ämnesomsättning och utsöndring av ett eller flera läkemedel

<sup>8</sup> EGT L 184, 17.7.1999, s. 23.

som prövas, i syfte att klargöra preparatets/preparatens säkerhet och/eller effektivitet. Häri inbegrips kliniska prövningar som utförs på ett eller flera prövningsställen i en eller flera medlemsstater.

Prop. 2003/04:32  
Bilaga 1

- b) *klinisk multicenterprövning*: klinisk prövning som utförs enligt samma prövningsprotokoll, men på mer än ett ställe och sålunda av mer än en prövare. Prövningsställena kan ligga i en enda medlemsstat, i flera medlemsstater och/eller i medlemsstater och tredje länder.
- c) *observationsstudie*: studie inom vars ram läkemedlet/läkemedlen förskrivs på sedvanligt sätt i enlighet med de villkor som fastställs i godkännandet för försäljning. Den behandlingsstrategi som skall tillämpas för patienten fastställs inte i förväg genom ett prövningsprotokoll utan följer av vad som är brukligt, och beslutet om förskrivning av läkemedlet skall vara tydligt skilt från beslutet om att ta med patienten i studien. Ingen ytterligare diagnostik eller övervakning får användas för patienterna, och epidemiologiska metoder skall användas för att analysera insamlade uppgifter.
- d) *prövningsläkemedel*: En farmaceutisk beredning av en aktiv substans eller placebo som prövas eller används som referens vid en klinisk prövning, inklusive produkter som redan har godkänts för försäljning men som används eller sätts samman (formulerad eller förpackad) på annat sätt än det godkända, eller som används för en icke godkänd indikation, eller för att få ytterligare information om en redan godkänd användning.
- e) *sponsor*: person, företag, institution eller organisation som ansvarar för att inleda, organisera och/eller finansiera en klinisk prövning.
- f) *prövare*: läkare eller person som utövar ett yrke som godkänts för utförande av undersökningar i medlemsstaten på grund av den vetenskapliga bakgrund och erfarenhet av patientvård som yrket kräver. Prövaren ansvarar för genomförandet av den kliniska prövningen på ett prövningsställe. Om prövningen på ett prövningsställe genomförs av ett forskarlag, är prövaren ansvarig för forskarlaget och kan benämnas ansvarig prövare.
- g) *prövarens broschyr*: sammanställning av de kliniska och icke-kliniska uppgifter om det/de läkemedel som prövas som är relevanta för studien av detta/dessa läkemedel på människor.
- h) *prövningsprotokoll*: dokument som beskriver prövningens syfte(n), utformning, metod, statistiska överväganden och uppläggning. Begreppet prövningsprotokoll täcker både det ursprungliga prövningsprotokollet, senare versioner av det och ändringar i detta.
- i) *försöksperson*: person som deltar i en klinisk prövning och antingen får det läkemedel som prövas, eller ingår i en kontrollgrupp.

- j) *informerat samtycke*: beslut, som skall vara skriftligt, daterat och undertecknat, om att delta i en klinisk prövning vilket fattas frivilligt, av en person som har blivit vederbörligen informerad om prövningens art, omfattning, konsekvenser och risker och erhållit lämplig dokumentation om denne är förmögen att lämna sitt samtycke eller, i annat fall, av personens lagliga ställföreträdare. Om den berörda personen är oförmögen att skriva kan i undantagsfall ett muntligt samtycke lämnas i närvaro av minst ett vittne, i enlighet med den nationella lagstiftningen.
- k) *etikkommitté*: oberoende organ i en medlemsstat bestående av yrkesverksamma inom vården och lekmän med uppgift att skydda försökspersonernas rättigheter, säkerhet och välbefinnande och att i detta avseende skapa förtroende hos allmänheten, bland annat genom att avge yttranden om prövningsprotokollet, om prövarnas lämplighet, om utrustningen samt om de metoder och de dokument som skall användas för att informera försökspersonerna så att dessa kan lämna sitt informerade samtycke.
- l) *inspektion*: den verksamhet som skall bedrivas av en behörig myndighet i form av en officiell granskning av handlingar, utrustning, registreringar, arrangemang för kvalitetssäkring och alla andra resurser som enligt den behöriga myndighetens bedömning har samband med den kliniska prövningen och som kan finnas på prövningsstället, hos sponsorerna och/eller den organisation som kontrakteras för forskning eller andra anläggningar som den behöriga myndigheten anser behöver inspekteras.
- m) *incident*: varje skadlig medicinsk händelse hos en patient eller försöksperson som fått ett läkemedel och vilken inte nödvändigtvis har orsakssamband med behandlingen i fråga.
- n) *biverkning*: varje skadlig och oavsedd reaktion på ett prövningsläkemedel, oavsett dos.
- o) *allvarlig incident eller allvarlig biverkning*: varje incident eller biverkning som oavsett dos leder till döden, är livshotande, medför sjukhusvård eller förlängd sjukhusvård, orsakar bestående eller betydande invaliditet/funktionsnedsättning eller förorsakar en medfödd anomali eller missbildning.
- p) *oförutsedd biverkning*: biverkning vars karaktär eller allvarlighet inte överensstämmer med uppgifterna om produkten (exempelvis prövarens broschyr för ett icke godkänt försöksläkemedel eller, för en godkänd produkt, uppgifterna i sammanfattningen av produktens egenskaper).

### Skydd av försökspersoner vid kliniska prövningar

1. Detta direktiv skall inte påverkas av tillämpningen av nationella bestämmelser om skydd av försökspersoner vid kliniska prövningar om dessa är mer omfattande än i detta direktiv, i den mån de överensstämmer med de förfaranden och tidsfrister som anges i detta direktiv. Medlemsstaterna skall, i den mån de inte redan har gjort det, utfärda ingående bestämmelser för att skydda personer, som är oförmögna att ge sitt informerade skriftliga samtycke, mot att bli utnyttjade.
2. Kliniska prövningar får endast utföras under förutsättning att i synnerhet
  - a) de förutsägbara riskerna och obehagen har avvägts med hänsyn till den förväntade nyttan för försökspersonen och för andra nuvarande och framtida patienter. En klinisk prövning får påbörjas endast om etikkommittén och/eller den behöriga myndigheten drar slutsatsen att den förväntade terapeutiska nyttan och nyttan för folkhälsan rättfärdigar riskerna, och får endast fortsätta om efterlevnaden av detta krav ständigt övervakas,
  - b) försökspersonen, eller dennes lagliga ställföreträdare om försökspersonen inte kan lämna ett informerat samtycke, har haft möjlighet, genom ett möte på förhand med prövaren eller en medlem i forskarlaget, att förstå målet för prövningen, dess risker och obehag och de förhållanden under vilka den genomförs och försökspersonen har informerats om sin rätt att när som helst avsluta sin medverkan,
  - c) försökspersonens rätt till fysisk och mental integritet samt till privatliv säkerställs, liksom rätten till skydd av de uppgifter som rör honom i enlighet med bestämmelserna i direktiv 95/46/EEG,
  - d) försökspersonen, eller dennes lagliga ställföreträdare om försökspersonen inte kan lämna ett informerat samtycke, skriftligen har givit sitt samtycke, efter att ha fått information om den kliniska prövningens art, omfattning, konsekvenser och risker. Om den berörda personen är oförmögen att skriva kan i undantagsfall ett muntligt samtycke lämnas i närvaro av minst ett vittne, i enlighet med den nationella lagstiftningen,
  - e) försökspersonen när som helst utan att lida förfång kan avsluta sin medverkan i en klinisk prövning genom att återkalla sitt informerade samtycke,
  - f) föreskrifter finns om försäkringar eller skadestånd för att täcka prövarens och sponsorns ansvar,
3. Ansvaret för den medicinska vård som ges försökspersonen och för de medicinska beslut som fattas beträffande denne, skall åvila en behörig läkare eller i förekommande fall en behörig tandläkare.

4. Försökspersonen skall ha tillgång till en kontaktpunkt där ytterligare information kan erhållas.

#### *Artikel 4*

### **Klinisk prövning på minderåriga**

Förutom alla övriga relevanta begränsningar får klinisk prövning på minderåriga endast utföras under förutsättning att

- a) informerat samtycke från föräldrarna eller den lagliga ställföreträdaren har erhållits; samtycket måste återge den minderåriges förmodade vilja och kan återkallas när som helst, utan negativa följder för den minderårige,
- b) den minderårige har av personal med pedagogisk erfarenhet fått information som är anpassad till den minderåriges förmåga att förstå och som rör undersökningen, riskerna och nyttan,
- c) en uttrycklig önskan hos en minderårig med förmåga att formulera en ståndpunkt och bedöma denna information om att vägra medverka eller när som helst avsluta sin medverkan i den kliniska prövningen skall beaktas av prövaren, eller i tillämpliga fall, av den ansvarige prövaren,
- d) inga incitament eller ekonomiska förmåner ges, undantaget ersättningar,
- e) patientgruppen får någon direkt nytta av den kliniska prövningen och endast i de fall sådan forskning är avgörande för att validera uppgifter som erhållits i kliniska prövningar med personer som är förmögna att ge sitt informerade samtycke eller genom andra forskningsmetoder; sådan forskning skall dessutom antingen direkt hänföra sig till ett kliniskt tillstånd som den berörde minderårige lider av eller vara av sådan art att den endast kan utföras på minderåriga,
- f) Läkemedelsmyndighetens motsvarande vetenskapliga riktlinjer följts,
- g) de kliniska prövningarna har utformats för att minimera smärta, obehag, rädsla och varje annan förutsebar risk som sammanhänger med sjukdomen och dess utvecklingsstadier; både risktröskeln och graden av lidande måste definieras specifikt och ständigt ses över,
- h) etikkommittén, som har pediatrik sakkunskap eller som har inhämtat råd i kliniska, etiska och psykosociala frågor inom pediatriken, har godkänt protokollet, och
- i) patientens intresse alltid väger tyngre än det vetenskapliga intresset och samhällsintresset.

**Klinisk prövning på vuxna som är oförmögna att ge sitt informerade rättsligt bindande samtycke**

För andra personer som är oförmögna att ge sitt informerade rättsligt bindande samtycke gäller alla relevanta krav som anges för personer som inte är förmögna att ge ett sådant samtycke. Förutom dessa krav får kliniska prövningar med oförmögna vuxna som inte gett eller inte vägrat ge sitt skriftliga informerade samtycke innan oförmågan uppträdde endast utföras under förutsättning att

- a) informerat samtycke från den lagliga ställföreträdaren har erhållits. Samtycket måste uttrycka försökspersonens förmodade vilja och kan återkallas när som helst, utan negativa följder för försökspersonen,
- b) personen som är oförmögen att ge ett informerat rättsligt bindande samtycke har av personal med pedagogisk erfarenhet fått information som är anpassad till personens förmåga att förstå och som rör undersökningen, riskerna och fördelarna,
- c) en uttrycklig önskan hos en försöksperson som har förmåga att formulera en ståndpunkt och bedöma denna information om att vägra medverka eller när som helst avsluta sin medverkan i den kliniska prövningen skall beaktas av prövaren, eller i tillämpliga fall, av den huvudansvarige prövaren,
- d) inga incitament eller ekonomiska förmåner ges, undantaget ersättningar,
- e) sådan forskning är avgörande för att validera uppgifter som erhållits i kliniska prövningar med personer som är förmögna att ge sitt informerade samtycke eller genom andra forskningsmetoder och den hänför sig direkt till ett livshotande eller försvagande kliniskt tillstånd som den berörda personen lider av,
- f) de kliniska prövningarna har utformats för att minimera smärta, obehag, rädsla och varje annan förutsebar risk som sammanhänger sjukdomen och dess utvecklingsstadier; både risktröskeln och graden av obehag måste definieras specifikt och ständigt ses över,
- g) etikkommittén som har sakkunskap om den aktuella sjukdomen och berörda patientgruppen eller som har inhämtat råd i kliniska, etiska och psykosociala frågor på samma område som den aktuella sjukdomen och som rör den berörda patientgruppen har godkänt protokollet,
- h) patientens intresse alltid väger tyngre än det vetenskapliga intresset och samhällsintresset och



- i) det finns anledning att anta att medicineringen med prövningsläkemedel medför nytta som uppväger riskerna för patienterna, eller inte innebär några risker alls. Prop. 2003/04:32  
Bilaga 1

### *Artikel 6*

#### **Etikkommitté**

1. För genomförandet av kliniska prövningar skall medlemsstaterna vidta de åtgärder som krävs för att inrätta etikkommittéer och för att se till att dessa kommittéer kan fungera.
2. Etikkommittén skall avge sitt yttrande innan en klinisk prövning, angående vilken den anmodats ta ställning, inleds.
3. Vid utarbetandet av yttrandet skall etikkommittén ta särskild hänsyn till
  - a) hur relevant den kliniska prövningen och dess utformning är,
  - b) huruvida bedömningen av den förväntade nyttan och de förutsägbara riskerna, vilken föreskrivs i artikel 3.2 a varit tillfredsställande och om slutsatserna är berättigade,
  - c) prövningsprotokollet,
  - d) prövarens och dennes medarbetares lämplighet,
  - e) prövarens broschyr,
  - f) utrustningens kvalitet,
  - g) huruvida den skriftliga information som skall lämnas är adekvat och uttömmande, och det förfarande som skall användas för att inhämta informerat samtycke samt motiveringen till forskning på personer som är oförmögna att ge sitt informerade samtycke när det gäller de särskilda begränsningar som avses i artikel 3,
  - h) bestämmelser om skadestånd eller gottgörelse för det fall då en försöksperson skadas eller avlider till följd av en klinisk prövning,
  - i) vilka försäkringar eller ansvarsförbindelser som finns för att täcka prövarens och sponsorns ansvar,
  - j) med vilka belopp och i vilka former en prövare och försökspersoner kan få belöning eller kompensation för att de deltar i en klinisk prövning samt de relevanta punkterna i varje avtal mellan sponsorn och prövningsstället,
  - k) formerna för rekrytering av försökspersoner.

4. Trots bestämmelserna i denna artikel får en medlemsstat besluta att ge den behöriga myndighet som staten utser i enlighet med artikel 9 i uppdrag att granska de förhållanden som anges i 3 h, 3 i, och 3 j i denna artikel och att avge ett yttrande i frågan.

När en medlemsstat åberopar denna bestämmelse skall den informera kommissionen, de övriga medlemsstaterna samt läkemedelsmyndigheten.

5. Etikkommittén skall förfoga över en tidsfrist på högst 60 dagar efter det att en ansökan i laga ordning mottagits för att lämna ett motiverat yttrande till sökanden och till den berörda medlemsstatens behöriga myndighet.

6. Under den tid då ansökan granskas får etikkommittén endast vid ett tillfälle begära information som kompletterar den information som den sökande redan tillhandahållit. Den tidsfrist som fastställs i punkt 5 skall upphöra att löpa fram till dess den kompletterande informationen erhålls.

7. Ingen förlängning av den tidsfrist på sammanlagt 60 dagar som avses i punkt 5 får medges utom när det rör sig om prövningar som berör läkemedel för genterapi eller somatisk cellterapi eller samtliga läkemedel som innehåller genetiskt modifierade organismer, för vilka en förlängning av tidsfristen med högst 30 dagar skall beviljas. För dessa produkter får 90-dagarsperioden förlängas med ytterligare 90 dagar i de fall då en grupp eller kommitté skall konsulteras i enlighet med medlemsstatens bestämmelser och förfaranden. För xenogen cellterapi finns det ingen tidsbegränsning av tillståndsfristen.

#### *Artikel 7*

##### **Enda yttrande**

För kliniska multicenterprövningar begränsade till en enda medlemsstats territorium skall medlemsstaterna fastställa ett förfarande genom vilket, oavsett antalet etikkommittéer, ett enda yttrande avges för medlemsstaten i fråga.

Vid kliniska multicenterprövningar som utförs i flera medlemsstater samtidigt skall ett enda yttrande avges för varje medlemsstat som berörs av den kliniska prövningen.

#### *Artikel 8*

##### **Detaljerade riktlinjer**

Kommissionen skall, i samråd med medlemsstaterna och de berörda parterna, utarbeta och offentliggöra detaljerade riktlinjer för hur en ansökan skall utformas och vilka handlingar som skall bifogas en begäran om yttrande från en etikkommitté, särskilt vad gäller informationen till

### *Artikel 9*

#### **Påbörjande av en klinisk prövning**

1. Medlemsstaterna skall vidta de åtgärder som är nödvändiga för att det förfarande som avses i denna artikel tillämpas vid påbörjandet av en klinisk prövning.

Sponsorn får inte påbörja den kliniska prövningen förrän etikkommittén har avgett ett positivt yttrande och endast under förutsättning att den behöriga myndigheten i den berörda medlemsstaten inte har meddelat sponsorn att den har motiverade invändningar. De förfaranden genom vilka dessa beslut fattas kan äga rum samtidigt eller vid ett annat tillfälle, beroende på sponsorns önskemål.

2. Innan en klinisk prövning påbörjas är sponsorn skyldig att lämna in en ansökan i laga ordning om tillstånd till den behöriga myndigheten i den medlemsstat där sponsorn avser att genomföra prövningen.

3. Om den behöriga myndigheten i medlemsstaten meddelar sponsorn motiverade invändningar får sponsorn, vid endast ett tillfälle, ändra innehållet i den ansökan som avses i punkt 2 för att ta vederbörlig hänsyn till invändningarna. Om sponsorn inte ändrar sin ansökan, skall ansökan anses ha avslagits, och den kliniska prövningen får inte påbörjas.

4. Behandlingen av en ansökan om tillstånd i laga ordning från den behöriga myndighet som avses i punkt 2 skall genomföras så snabbt som möjligt och får inte överstiga 60 dagar. Medlemsstaterna kan inom sitt behörighetsområde fastställa en kortare frist än 60 dagar, om detta motsvarar gällande praxis. Den behöriga myndigheten kan icke desto mindre meddela sponsorn innan denna period har löpt ut att den inte har några motiverade invändningar.

Det får inte beviljas någon ytterligare förlängning av den tidsfrist som avses i första stycket, utom när det rör sig om prövningar som omfattar de läkemedel som anges i punkt 6, för vilka en förlängning av tidsfristen med högst 30 dagar skall beviljas. För dessa produkter får 90-dagarsperioden förlängas med ytterligare 90 dagar i de fall då en grupp eller kommitté skall konsulteras i enlighet med medlemsstatens bestämmelser och förfaranden. För xenogen cellterapi finns det ingen tidsbegränsning av tillståndsfristen.

5. Utan att det påverkar tillämpningen av punkt 6 kan det dock krävas skriftligt tillstånd för påbörjandet av en klinisk prövning av sådana läkemedel som inte godkänts för försäljning i enlighet med direktiv 65/65/EEG och som omfattas av del A i bilagan till rådets förordning (EEG) nr 2309/93, och av andra läkemedel med särdrag, såsom läkemedel vars aktiva beståndsdel(ar) är en biologisk produkt som här-

stammar från människa eller djur eller innehåller biologiska komponenter som härstammar från människa eller djur eller vars framställning kräver sådana komponenter.

Prop. 2003/04:32  
Bilaga 1

6. För kliniska prövningar som innefattar läkemedel för genterapi och somatisk cellterapi, inklusive xenogen cellterapi, samt alla läkemedel som innehåller genetiskt modifierade organismer krävs skriftligt tillstånd innan prövningarna påbörjas. Inga genterapeutiska prövningar får genomföras som resulterar i att försökspersonens könsstamcellers genetiska identitet.

7. Beviljandet av detta tillstånd skall inte påverka en eventuell tillämpning av rådets direktiv 90/219/EEG av den 23 april 1990 om innesluten användning av genetiskt modifierade mikroorganismer<sup>9</sup> och rådets direktiv 90/220/EEG av den 23 april 1990 om avsiktlig utsättning av genetiskt modifierade organismer i miljön<sup>10</sup>.

8. Kommissionen skall i samråd med medlemsstaterna utarbeta och offentliggöra detaljerade riktlinjer för

- a) utformningen av och innehållet i den ansökan som avses i punkt 2 och vilka handlingar som skall inges till stöd för ansökan och som rör kvaliteten på och tillverkningen av försöksläkemedlet, toxikologiska och farmakologiska tester, prövningsprotokoll och klinisk information om försöksläkemedlet inklusive prövarens broschyr,
- b) utformningen av och innehållet i sådana ändringsförslag som avses i artikel 10 avseende väsentliga ändringar av prövningsprotokollet,
- c) beskedet om att den kliniska prövningen avslutats.

#### *Artikel 10*

### **Genomförande av en klinisk prövning**

Ändringar av genomförandet av en klinisk prövning får göras enligt nedanstående regler.

- a) Efter det att den kliniska prövningen påbörjats får sponsorn göra ändringar i prövningsprotokollet. Om det rör sig om väsentliga ändringar, som kan påverka försökspersonernas säkerhet, eller ändra tolkningen av de vetenskapliga dokument som stöder prövningens utförande eller om de är betydelsefulla av något annat skäl, skall sponsorn meddela den eller de berörda medlemsstaternas behöriga myndigheter skälen till att dessa ändringar görs och deras innehåll samt underrätta den berörda etikkommittén eller de berörda etikkommittéerna om detta i enlighet med artiklarna 6 och 9.

<sup>9</sup> EGT L 117, 8.5.1990, s. 1. Direktivet senast ändrat genom direktiv 98/81/EG (EGT L 330, 5.12.1998, s. 13).

<sup>10</sup> EGT L 117, 8.5.1990, s. 15. Direktivet senast ändrat genom kommissionens direktiv 97/35/EG (EGT L 169, 27.6.1997, s. 72).

På grundval av de detaljer som avses i artikel 6.3 och i enlighet med artikel 7 skall etikkommittén yttra sig om ändringsförslaget inom 35 dagar från dagen för mottagandet av förslaget i laga ordning. Om yttrandet inte är positivt får sponsorn inte genomföra ändringarna i prövningsprotokollet.

Om etikkommittén avger ett positivt yttrande och medlemsstaternas behöriga myndigheter inte har gjort några motiverade invändningar mot dessa väsentliga ändringar skall sponsorn fortsätta att genomföra den kliniska prövningen enligt det ändrade prövningsprotokollet. I annat fall skall sponsorn antingen ta hänsyn till invändningarna och till följd därav anpassa den föreslagna ändringen i prövningsprotokollet eller ta tillbaka sitt ändringsförslag.

- b) Utan att det påverkar tillämpningen av punkt a skall sponsorn och prövaren i förekommande fall, särskilt om en ny omständighet framkommer angående prövningen eller utvecklingen av prövningsläkemedlet om dessa omständigheter kan hota försökspersonernas säkerhet, vidta brådskande säkerhetsåtgärder som är lämpliga för att skydda försökspersonerna mot en omedelbar fara. Sponsorn skall omedelbart underrätta de behöriga myndigheterna om dessa nya omständigheter och om de åtgärder som vidtagits samt tillse att etikkommittén samtidigt underrättas om detta.
- c) Inom 90 dagar efter det att en klinisk prövning avslutats skall sponsorn underrätta den eller de berörda medlemsstaternas behöriga myndigheter och etikkommittén om detta. Denna tid skall minskas till 15 dagar om en prövning måste avslutas tidigare än beräknat, och skälen för detta skall klart redovisas.

### *Artikel 11*

#### **Utbyte av information**

1. De medlemsstater på vilkas territorium den kliniska prövningen äger rum skall i en europeisk databas som är tillgänglig endast för medlemsstaternas behöriga myndigheter, läkemedelsmyndigheten och kommissionen föra in:
  - a) uppgifter ur den ansökan om tillstånd som avses i artikel 9.2,
  - b) eventuella ändringar som görs i ansökan enligt artikel 9.3,
  - c) eventuella ändringar som görs i prövningsprotokollet enligt punkt a i artikel 10,
  - d) etikkommitténs positiva yttrande,
  - e) besked om att den kliniska prövningen avslutats,

f) omnämmande av genomförda inspektioner av hur god klinisk sed efterlevs. Prop. 2003/04:32  
Bilaga 1

2. På en medlemsstats, läkemedelsmyndighetens eller kommissionens underbyggda begäran skall den behöriga myndighet till vilken ansökan om tillstånd lämnats in tillhandahålla all annan information angående den kliniska prövningen i fråga som inte redan har förts in i den europeiska databasen.

3. Kommissionen skall i samråd med medlemsstaterna sörja för att den europeiska databasen fungerar och skall utarbeta och offentliggöra detaljerade riktlinjer för de uppgifter som skall föras in i denna samt för metoderna som skall användas för det elektroniska utbytet av uppgifterna. Vid utarbetandet av de detaljerade riktlinjerna skall strikt hänsyn tas till att uppgifterna skall vara konfidentiella.

### *Artikel 12*

#### **Avbrytande av prövningen eller överträdelser**

1. Om en medlemsstat på objektiva grunder anser att villkoren i ansökan om tillstånd enligt artikel 9.2 inte längre är uppfyllda eller om den har tillgång till uppgifter som inger tvivel beträffande den kliniska prövningens säkerhet eller vetenskapliga berättigande kan den avbryta eller förbjuda den kliniska prövningen och skall underrätta sponsorn om detta.

Innan medlemsstaten fattar beslut skall sponsorn och/eller prövaren höras utom i de fall då dröjsmål skulle innebära en risk och deras svar skall lämnas inom en vecka.

Den berörda behöriga myndigheten skall i sådant fall omedelbart underrätta de övriga behöriga myndigheterna, den berörda etikkommittén, läkemedelsmyndigheten och kommissionen om sitt beslut om avbrytande eller förbud samt om skälen till detta.

2. Om en behörig myndighet på objektiva grunder anser att sponsorn eller prövaren eller någon annan person som medverkar i prövningen inte längre fullgör sina skyldigheter skall myndigheten omedelbart underrätta denne härom och ange vilka åtgärder han skall vidta för att avhjälpa bristen. Den berörda behöriga myndigheten skall omedelbart underrätta etikkommittén, de övriga behöriga myndigheterna och kommissionen om dessa åtgärder.

### *Artikel 13*

#### **Tillverkning och import av prövningsläkemedel**

1. Medlemsstaterna skall vidta alla lämpliga åtgärder för att tillverkningen och importen av prövningsläkemedel skall omfattas av krav på tillstånd. För att erhålla ett sådant tillstånd bör den sökande och senare

innehavaren uppfylla åtminstone de krav som motsvarar de krav som skall fastställas enligt det förfarande som avses i artikel 21.2.

Prop. 2003/04:32  
Bilaga 1

2. Medlemsstaterna skall vidta alla åtgärder som är nödvändiga för att innehavaren av ett sådant tillstånd som avses i punkt 1 stadigvarande och fortlöpande skall ha tillgång till minst en person med särskild kompetens som uppfyller de villkor som fastställs i artikel 23 i rådets andra direktiv 75/319/EEG av den 20 maj 1975 om tillnärmning av bestämmelser som fastställts genom lagar eller andra författningar och som gäller farmaceutiska specialiteter<sup>11</sup>, som särskilt skall ansvara för att de skyldigheter som anges i punkt 3 utförs.

3. Medlemsstaterna skall vidta alla lämpliga åtgärder för att den person med särskild kompetens som avses i artikel 21 i direktiv 75/319/EEG, utan att det påverkar hans förhållande till tillverkaren eller importören, inom ramen för de förfaranden som avses i artikel 25 i det direktivet, skall bära ansvaret för att se till

- a) när det gäller provningsläkemedel som har tillverkats i den berörda medlemsstaten, att varje sats av läkemedel har tillverkats och underkastats kontroll i enlighet med de krav som fastställs i kommissionens direktiv 91/356/EEG av den 13 juni 1991 om fastställande av principer och riktlinjer för god tillverkningssed i fråga om läkemedel för humant bruk<sup>12</sup>, i enlighet med specifikationerna för produkten och i enlighet med de upplysningar som lämnats enligt artikel 9.2 i detta direktiv,
- b) när det gäller provningsläkemedel som har tillverkats i tredje land, att varje tillverkningsats har tillverkats och underkastats kontroll i enlighet med normer för god tillverkningssed som är åtminstone likvärdiga med de krav som fastställs i kommissionens direktiv 91/356/EEG och i enlighet med specifikationerna för produkten samt att varje tillverkningsats har underkastats kontroll i enlighet med de uppgifter som lämnats enligt artikel 9.2 i detta direktiv,
- c) när det gäller ett provningsläkemedel och som utgör ett jämförelseläkemedel med ursprung i tredje land och som har godkänts för försäljning, i sådana fall då en dokumentation i vilken det intygas att varje tillverkningsats har tillverkats i enlighet med normer för god tillverkningssed som är åtminstone likvärdiga med de ovan nämnda inte kan erhållas, att varje tillverkningsats har underkastats alla analyser, tester eller kontroller som är relevanta och nödvändiga för att fastställa dess kvalitet i enlighet med den information som lämnats enligt artikel 9.2 i detta direktiv.

Detaljerade uppgifter om de förhållanden som skall beaktas vid utvärderingen av produkterna inför frisläppandet av satserna inom Europeiska

<sup>11</sup> EGT L 147, 9.6.1975, s. 13. Direktivet senast ändrat genom direktiv 93/39/EG (EGT L 214, 24.8.1993, s. 22).

<sup>12</sup> EGT L 193, 17.7.1991, s. 30.

gemenskapen skall utformas enligt de riktlinjer för god tillverknings-  
särskilt bilaga 13. Dessa uppgifter skall antas i enlighet med det för-  
farande som avses i artikel 21.2 och offentliggöras i enlighet med artikel  
19 a i direktiv 75/319/EEG.

Prop. 2003/04:32  
Bilaga 1

Om punkterna a, b eller c har beaktats, skall prövningsläkemedlen befrias  
från ytterligare kontroller, om de vid importen till en annan medlemsstat  
åtföljdes av ett intyg om frisläppande av satserna undertecknat av  
personen med särskild kompetens.

4. Under alla omständigheter skall personen med särskild kompetens i  
ett register eller ett motsvarande dokument intyga att alla tillverknings-  
satsar uppfyller bestämmelserna i denna artikel. Detta register eller  
motsvarande dokument skall uppdateras allt eftersom arbetet utförs och  
stå till förfogande för den behöriga myndighetens tjänstemän under en  
period som skall fastställas av de berörda medlemsstaterna. Denna period  
skall under alla omständigheter inte vara kortare än fem år.

5. Den person som, när detta direktiv börjar gälla, i den medlemsstat  
där han befinner sig utövar den verksamhet i fråga om prövnings-  
läkemedlen vilken åligger en person med särskild kompetens enligt  
artikel 21 i direktiv 75/319/EEG men som inte uppfyller de villkor som  
anges i artiklarna 23 och 24 i det direktivet, skall ha rätt att i den berörda  
medlemsstaten fortsätta med samma verksamhet.

#### *Artikel 14*

#### **Märkning**

De uppgifter som skall anges åtminstone på det eller de officiella språken  
i medlemsstaten på den yttre förpackningen till prövningsläkemedlen  
eller, då sådan saknas, direkt på den primära förpackningen, skall offent-  
liggöras av kommissionen i de riktlinjer för god tillverknings-  
särskilt bilaga 13. Dessa uppgifter skall antas i enlighet med det för-  
farande som avses i artikel 21.2 och offentliggöras i enlighet med artikel  
19 a i direktiv 75/319/EEG.

Dessutom skall det i dessa riktlinjer fastställas anpassade bestämmelser  
om märkning av prövningsläkemedel i kliniska prövningar och som har  
följande särdrag:

- Prövningens planering kräver inga särskilda tillverknings- eller  
paketeringsförfaranden.
- Prövningen utförs med läkemedel som i den medlemsstat som berörs  
av studien godkänts för försäljning i enlighet med direktiv 65/65/EEG  
och som tillverkats eller importerats i enlighet med bestämmelserna  
i direktiv 75/319/EEG.
- De patienter som deltar i prövningen har samma särdrag som de  
som täcks av den indikation som specificerats i ovannämnda god-  
kännande.



**Kontroll av överensstämmelsen med god klinisk sed och god tillverkningssed för prövningsläkemedel**

1. För att kontrollera att bestämmelserna om god klinisk sed och god tillverkningssed följs skall medlemsstaterna utse inspektörer med uppgift att inspektera de platser som berörs av en klinisk prövning, framför allt prövningsstället eller prövningsställena, tillverkningsstället för prövningsläkemedlet samt alla analyslaboratorier som används under prövningen och/eller sponsorns lokaler.

Inspektionerna skall skötas av den behöriga myndigheten i den berörda medlemsstaten, som skall underrätta läkemedelsmyndigheten om dessa; de skall genomföras i gemenskapens namn, och resultatet av dem skall erkännas av alla andra medlemsstater. Samordningen av inspektionerna skall skötas av läkemedelsmyndigheten inom ramen för dess befogenheter enligt förordning (EEG) nr 2309/93. En medlemsstat kan be en annan medlemsstat om hjälp med detta.

2. Efter inspektionen skall en inspektionsrapport upprättas. Denna rapport skall vara tillgänglig för sponsorn, varvid dock de konfidentiella aspekterna skall skyddas. Den kan efter en motiverad begäran göras tillgänglig för de övriga medlemsstaterna, för den etiska kommittén och för läkemedelsmyndigheten.

3. Kommissionen kan på läkemedelsmyndighetens begäran inom ramen för dess befogenheter enligt förordning (EEG) nr 2309/93 eller på begäran av en berörd medlemsstat och efter samråd med de berörda medlemsstaterna begära en ny inspektion om kontrollen av efterlevnaden av bestämmelserna i detta direktiv visar att det råder skillnader mellan olika medlemsstater.

4. Med förbehåll för eventuella avtal mellan gemenskapen och tredje land får kommissionen efter en motiverad begäran från en medlemsstat eller på eget initiativ, eller en medlemsstat föreslå inspektion på prövningsstället, hos sponsorn och/eller hos tillverkaren i tredje land. Inspektionen skall utföras av inspektörer från gemenskapen som har vederbörlig kompetens.

5. Detaljerade riktlinjer för den dokumentation om den kliniska prövningen som utgör en löpande journal över prövningen, för arkiveringen, för inspektörernas kvalifikationer och för inspektionsrutiner för kontroll av att den kliniska prövningen i fråga följer bestämmelserna i detta direktiv skall antas och revideras i enlighet med det förfarande som avses i artikel 21.2.

### **Rapportering av incidenter**

1. Prövaren skall omedelbart rapportera alla allvarliga incidenter till sponsorn, med undantag för sådana incidenter som enligt prövningsprotokollet eller prövarens broschyr inte kräver någon omedelbar rapport. Den omedelbara rapporten skall följas av detaljerade skriftliga rapporter. Både i den omedelbara rapporten och i de senare rapporterna skall försökspersonerna identifieras genom ett kodnummer.
2. Incidenter och/eller onormala laboratoriesvar som enligt prövningsprotokollet är avgörande för säkerhetsbedömningen skall rapporteras till sponsorn enligt de rapporteringskrav och inom de tidsfrister som anges i prövningsprotokollet.
3. I de fall då det meddelas att en försöksperson avlidit skall prövaren till sponsorn och etikkommittén lämna alla ytterligare uppgifter som begärs.
4. Sponsorn skall föra detaljerade register över alla incidenter som prövaren eller prövarna rapporterar till honom. Dessa register skall överlämnas till de medlemsstater på vilkas territorium den kliniska prövningen utförs på begäran av dessa stater.

### *Artikel 17*

#### **Rapportering av allvarliga biverkningar**

1. a) När det gäller misstänkta allvarliga och oförutsedda biverkningar som har medfört eller kan medföra att en försöksperson avlider skall sponsorn se till att alla viktiga uppgifter om detta registreras och snarast möjligt rapporteras till de behöriga myndigheterna i alla berörda medlemsstater samt till etikkommittén, dock under alla omständigheter senast sju dagar efter det att sponsorn fått kännedom om detta, och att relevant information om följderna sedan meddelas inom en ny frist på åtta dagar.  
  
b) Alla misstankar om andra allvarliga och oförutsedda biverkningar skall snarast möjligt rapporteras till de berörda behöriga myndigheterna och den berörda etikkommittén, dock senast inom 15 dagar från och med den dag då sponsorn först fick kännedom om dem.  
  
c) Varje medlemsstat skall tillse att alla misstankar som kommit till dess kännedom avseende allvarliga oförutsedda biverkningar av ett läkemedel som prövas registreras.  
  
d) Sponsorn skall även underrätta övriga prövare.
2. Under den tid som en klinisk prövning pågår skall sponsorn en gång om året till de medlemsstater på vars territorium den kliniska prövningen utförs samt till etikkommittén överlämna en förteckning över alla miss-

tankar om allvarliga oförutsedda biverkningar som har uppkommit under denna tid samt en rapport beträffande försökspersonernas säkerhet.

Prop. 2003/04:32  
Bilaga 1

3. a) Varje medlemsstat skall tillse att alla misstänkta allvarliga och oförutsedda biverkningar av prövningsläkemedel och som den har fått kännedom om omedelbart registreras i en europeisk databas som endast medlemsstaternas behöriga myndigheter, läkemedelsmyndigheten och kommissionen skall ha tillgång till i enlighet med artikel 11.1.

b) läkemedelsmyndigheten skall ge medlemsstaternas behöriga myndigheter tillgång till dessa upplysningar som sponsorn rapporterat.

#### *Artikel 18*

### **Riktlinjer för rapporterna**

Kommissionen skall i samråd med läkemedelsmyndigheten, medlemsstaterna och berörda parter utforma och offentliggöra detaljerade riktlinjer för hur rapporterna om incidenter eller biverkningar samt reglerna för avkodning när det gäller allvarliga och oförutsedda biverkningar skall sammanställas, kontrolleras och framläggas.

#### *Artikel 19*

### **Allmänna bestämmelser**

Detta direktiv påverkar inte sponsorns eller prövarnas civilrättsliga eller straffrättsliga ansvar. Därför måste sponsorn eller ett juridiskt ombud för sponsorn vara etablerad i gemenskapen.

De prövningsläkemedel och i förekommande fall den utrustning som används för att handha dem skall tillhandahållas gratis av sponsorn, om inte medlemsstaterna har fastställt exakta villkor som är tillämpliga i undantagsfall.

Medlemsstaterna skall informera kommissionen om de villkor som de har fastställt.

#### *Artikel 20*

### **Anpassning till den vetenskapliga och tekniska utvecklingen**

Detta direktiv skall anpassas till den vetenskapliga och tekniska utvecklingen i enlighet med det förfarande som avses i artikel 21.2.

### **Kommitté**

1. Kommissionen skall biträdas av den ständiga kommitté för humanläkemedel, nedan kallad kommittén, som inrättas genom artikel 2 b i direktiv 75/318/EEG i syfte att undanröja de tekniska hindren för handel inom sektorn för farmaceutiska specialiteter.

2. När det hänvisas till denna punkt skall artiklarna 5 och 7 i beslut 1999/468/EG tillämpas med beaktande av bestämmelserna i artikel 8 i det beslutet.

Den tid som avses i artikel 5.6 i beslut 1999/468/EG skall vara tre månader.

3. Kommittén skall själv anta sin arbetsordning.

### *Artikel 22*

#### **Tillämpning**

1. Medlemsstaterna skall före den 1 maj 2003 anta och offentliggöra de bestämmelser i lagar och andra författningar som är nödvändiga för att följa detta direktiv. De skall omedelbart underrätta kommissionen om detta.

De skall tillämpa dessa bestämmelser senast från och med den 1 maj 2004.

När medlemsstaterna antar dessa bestämmelser skall bestämmelserna innehålla en hänvisning till detta direktiv eller åtföljas av en sådan hänvisning när de offentliggörs. Närmare föreskrifter om hur hänvisningen skall göras skall varje medlemsstat själv utfärda.

2. Medlemsstaterna skall till kommissionen överlämna texterna till de bestämmelser i nationell lagstiftning som de antar inom det område som omfattas av detta direktiv.

### *Artikel 23*

#### **Ikraftträdande**

Detta direktiv träder i kraft samma dag som det offentliggörs i Europeiska gemenskapernas officiella tidning.

**Adressater**

Detta direktiv riktar sig till medlemsstaterna.

Utfärdat i Luxemburg den 4 april 2001.

*På Europaparlamentets vägnar*

N. FONTAINE  
*Ordförande*

*På rådets vägnar*

B. ROSENGREN  
*Ordförande*

## Sammanfattning av promemorian Genomförande av EG-direktivet om kliniska prövningar

Prop. 2003/04:32  
Bilaga 2

Promemorian innehåller förslag som syftar till att genomföra Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/20/EG av den 4 april 2001 om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar rörande tillämpning av god klinisk sed vid kliniska prövningar av humanläkemedel.

Direktivet innehåller bestämmelser om bl.a. skydd av försökspersoner och patienter vid kliniska läkemedelsprövningar, etikkommittéer, tillstånd, ändring av kliniska prövningar, utbyte av information, avbrytande av kliniska prövningar, tillverkning och import av prövningsläkemedel, inspektioner samt rapportering av incidenter och allvarliga biverkningar.

I promemorian föreslås att läkemedelslagen ändras så att samtycke till deltagande i kliniska läkemedelsprövningar alltid skall inhämtas, oavsett om prövningarna har samband med sjukdomsbehandling eller ej. Vidare föreslås att det i lagen anges från vem samtycke skall inhämtas samt att det införs särskilda bestämmelser om samtycke beträffande underåriga och icke beslutskompetenta vuxna. Det föreslås vidare att rätten att återkalla ett lämnat samtycke regleras i läkemedelslagen. Förbudet mot kliniska läkemedelsprövningar utan samband med sjukdomsbehandling på den som får vård enligt lagen (1991:1128) om psykiatrisk tvångsvård eller lagen (1991:1129) om rättspsykiatrisk vård föreslås vara kvar. Det föreslås att det därutöver införs bestämmelser i läkemedelslagen som anger i vilka fall kliniska läkemedelsprövningar får företas på underåriga och icke beslutskompetenta vuxna som inte omfattas av förbudet samt att det i den föreslagna lagen om etikprövning av forskning som avser människor (se prop. 2002/03:50) anges att dessa bestämmelser skall tillämpas vid etikprövning av kliniska prövningar på människor.

I övrigt görs bedömningen att inga lagändringar krävs med anledning av direktivets krav. Under förutsättning att riksdagen antar regeringens förslag till lag om etikprövning av forskning som avser människor (se prop. 2002/03:50) kommer direktivets krav i ett flertal fall att vara uppfyllda genom etikprövningslagens bestämmelser.

## Förslag till lag om ändring i läkemedelslagen (1992:859)

Härigenom föreskrivs<sup>1</sup> i fråga om läkemedelslagen (1992:859) dels att 13 § skall ha följande lydelse, dels att det i lagen skall införas sex nya paragrafer, 13 a–f §§, av följande lydelse.

*Lydelse enligt prop. 2002/03:50*      *Föreslagen lydelse*

## 13 §

En klinisk undersökning på människor eller djur av ett läkemedels egenskaper (klinisk läkemedelsprovning) får utföras för att utreda i vad mån läkemedlet är ändamålsenligt. För klinisk provning på människor finns även bestämmelser i lagen (0000:000) om etikprovning av forskning som avser människor. För klinisk provning på djur finns bestämmelser i djurskyddslagen (1988:534). Den kliniska läkemedelsprovningen får utföras i samband med sjukdomsbehandling eller utan sådant samband. En klinisk läkemedelsprovning får utföras på människor endast av en legitimerad läkare eller legitimerad tandläkare och på djur endast av en legitimerad veterinär. Den som utför provningen skall ha tillräcklig kompetens på det område som provningen avser.

*De patienter eller försökspersoner som avses delta i en klinisk läkemedelsprovning skall få sådan information om provningen att de kan ta ställning till om de vill delta i denna.*

*För provningar som inte har samband med sjukdomsbehandling skall samtycke till deltagandet alltid inhämtas. Sådana provningar får inte företas på den som enligt föräldrabalken har god man eller förvaltare eller på den som får vård enligt lagen (1991:1128) om psykiatrisk tvångsvård eller lagen (1991:1129) om rättspsykiatrisk vård. För provningar som har samband med sjukdomsbehandling skall samtycke till deltagandet inhämtas, om inte synnerliga skäl föreligger att ändå företas provningen.*

<sup>1</sup> Jfr Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/20/EG av den 4 april 2001 om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar rörande tillämpning av god klinisk sed vid kliniska provningar av humanläkemedel (EGT L 121, 1.5.2001, s. 34, Celex 32001L0020).

## 13 a §

De patienter eller försökspersoner som avses delta i en klinisk läkemedelsprövning skall få sådan information om prövningen att de kan ta ställning till om de vill delta i denna.

## 13 b §

Samtycke till deltagande i klinisk läkemedelsprövning skall alltid inhämtas. Samtycke skall, om inte annat följer av andra eller tredje stycket, lämnas av de patienter eller försökspersoner som avses delta i prövningen eller, vid prövning som skall utföras på djur, av djurägaren.

*Samtycke beträffande den som är underårig skall lämnas av vårdnadshavare. En klinisk läkemedelsprövning får inte utföras, trots vårdnadshavarens samtycke, om den underårige inser vad prövningen innebär för hans eller hennes del och motsätter sig att den utförs.*

*Samtycke beträffande den vars mening inte kan inhämtas på grund av sjukdom, psykisk störning, försvagat hälsotillstånd eller något annat liknande förhållande skall lämnas av god man eller förvaltare enligt 11 kap. 4 eller 7 § föräldrabalken med behörighet att sörja för den enskildes person. Samtycke skall lämnas även av patientens närmaste anhöriga. En klinisk läkemedelsprövning får inte utföras, trots att samtycke lämnats, om patienten i någon form ger uttryck för att inte vilja delta.*

## 13 c §

Den som lämnat samtycke till deltagande i klinisk läkemedelsprövning får när som helst återkalla sitt samtycke.



Kliniska läkemedelsprövningar som inte har samband med sjukdomsbehandling får inte företas på den som får vård enligt lagen (1991:1128) om psykiatrisk tvångsvård eller lagen (1991:1129) om rättspsykiatrisk vård.

## 13 e §

Kliniska läkemedelsprövningar får, om inte 13 d § gäller, företas på underåriga endast om

*1. forskningen kan förväntas leda till direkt nytta för patientgruppen,*

*2. forskningen är av avgörande betydelse för att bekräfta uppgifter som erhållits i kliniska läkemedelsprövningar med personer som kan samtycka till deltagande i prövningar eller genom andra forskningsmetoder,*

*3. forskningen hänför sig till ett kliniskt tillstånd som den underåriga lider av eller är av sådan art att den endast kan utföras på underåriga,*

*4. inga incitament eller ekonomiska förmåner ges, undantaget kostnadsersättningar, och*

*5. Europeiska läkemedelsmyndighetens riktlinjer för kliniska läkemedelsprövningar på underåriga följts.*

## 13 f §

Kliniska läkemedelsprövningar får, om inte 13 d § gäller, företas på den vars mening inte kan inhämtas på grund av sjukdom, psykisk störning, försvagat hälsotillstånd eller något annat liknande förhållande endast om

*1. forskningen är avgörande för att bekräfta uppgifter som erhållits i kliniska läkemedelsprövningar med personer som kan samtycka till deltagande i prövningar eller genom andra forskningsmetoder,*

*2. forskningen hänför sig direkt till ett livshotande eller försvagan-*

*de kliniskt tillstånd som den berörda personen lider av,*

Prop. 2003/04:32

Bilaga 3

*3. det finns anledning anta att medicineringen med det läkemedel som skall prövas medför nytta som uppväger riskerna för patienten eller inte innebär några risker alls, och*

*4. inga incitament eller ekonomiska förmåner ges, undantaget kostnadsersättningar.*

---

Denna lag träder i kraft den 1 maj 2004. Äldre föreskrifter gäller dock i stället för de nya i fråga om klinisk läkemedelsprövning som har fått ett tillstånd som har meddelats före ikraftträdandet.

Härigenom föreskrivs<sup>1</sup> att det i lagen (0000:000) om etikprövning av forskning som avser människor skall införas en ny paragraf, 22 a §, samt närmast före 22 a § en ny rubrik av följande lydelse.

*Lydelse enligt prop. 2002/03:50*

*Föreslagen lydelse*

***Kliniska läkemedelsprövningar***

22 a §

Vid etikprövning av klinisk undersökning på människor av ett läkemedels egenskaper (klinisk läkemedelsprövning) skall, utöver vad som följer av denna lag, bestämmelserna i 13 e och f §§ läkemedelslagen (1992:859) tillämpas.

<sup>1</sup> Jfr Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/20/EG av den 4 april 2001 om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar rörande tillämpning av god klinisk sed vid kliniska prövningar av humanläkemedel (EGT L 121, 1.5.2001, s. 34, Celex 32001L0020).

## Förteckning över remissinstanser

Prop. 2003/04:32  
Bilaga 4

Följande remissinstanser har yttrat sig över promemorian Genomförande av EG-direktivet om kliniska prövningar. Hovrätten över Skåne och Blekinge, Stockholms tingsrätt, Socialstyrelsen, Läkemedelsverket, Justitieombudsmannen, Barnombudsmannen, Vetenskapsrådet, Statens medicin-etiska råd, Forskningsetikommittén i Linköping, Landstingsförbundet, Karolinska institutet, Juridiska fakultetsnämnden vid Uppsala universitet, Läkemedelsindustriföreningen, Föreningen Sveriges Överförmyndare och Handikappförbundens Samarbetsorgan.

## Parallelluppställning

Prop. 2003/04:32  
Bilaga 5

Uppställningen redovisar hur artiklarna i EG-direktivet om kliniska prövningar genomförs enligt lagrådsremissens förslag till ändringar i läkemedelslagen (1992:859) och lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor (etikprövningslagen). I uppställningen påtalas även behov av ändringar i läkemedelsförordningen (1992:1752).

<i>EG-direktivet</i>	<i>Lagrådsremissens lagförslag</i>	<i>Kommentar</i>
artikel 1	–	
artikel 2 d	1 § tredje stycket läkemedelslagen	
artikel 2 i övrigt	–	
artikel 3.1	–	
artikel 3.2 a	–	
artikel 3.2 b	13 a § läkemedelslagen	
artikel 3.2 c	–	
artikel 3.2 d	13 b § läkemedelslagen	
artikel 3.2 e	13 c § läkemedelslagen	
artikel 3.2 f	–	
artikel 3.3	–	
artikel 3.4	–	
artikel 4 a	13 b § andra stycket och 13c § läkemedelslagen	
artikel 4 b	13 a § andra stycket läkemedelslagen	
artikel 4 c	13 b § andra stycket läkemedelslagen	
artikel 4 d	13 e § p 4 läkemedelslagen och 11 a § etikprövningslagen	
artikel 4 e	13 e § p 1–3 läkemedelslagen och 11 a § etikprövningslagen	
artikel 4 f	13 e § p 5 läkemedelslagen och 11 a § etikprövningslagen	
artikel 4 g	–	
artikel 4 h	–	
artikel 4 i	–	
artikel 5 a	13 b § tredje stycket och 13 c § läkemedelslagen	
artikel 5 b	13 a § andra stycket läkemedelslagen	
artikel 5 c	13 b § tredje stycket läkemedelslagen	
artikel 5 d	13 f § p 4 läkemedelslagen och 11 a § etikprövningslagen	

artikel 5 e	13 f § p 1 och 2 läkemedelslagen och 11 a § etikprövningslagen	
artikel 5 f	–	
artikel 5 g	–	
artikel 5 h	–	
artikel 5 i	13 f § p 3 läkemedelslagen och 11 a § etikprövningslagen	
artikel 6	–	
artikel 7	–	
artikel 8	–	
artikel 9.1	–	
artikel 9.2		kräver ändring av 10 § läkemedelsförordningen
artikel 9.3	14 § andra stycket läkemedelslagen	
artikel 9.4–9.6	14 § tredje och fjärde stycket läkemedelslagen	kräver ändring av 13 § läkemedelsförordningen
artikel 9.7 och 9.8	–	
artikel 10	–	
artikel 11	–	kräver föreskrift i läkemedelsförordningen
artikel 12	20 § läkemedelslagen	kräver föreskrift i läkemedelsförordningen
artikel 13	–	
artikel 14	–	
artikel 15	–	
artikel 16	–	
artikel 17	–	
artikel 18	–	
artikel 19 första stycket	–	
artikel 19 andra stycket	13 g § läkemedelslagen	
artikel 20	–	
artikel 21	–	
artikel 22	ikraftträdande- och övergångsbestämmelserna	
artikel 23	–	
artikel 24	–	

## Förslag till lag om ändring i läkemedelslagen (1992:859)

Härigenom föreskrivs<sup>1</sup> i fråga om läkemedelslagen (1992:859) dels att 1, 13, 14 och 20 §§ skall ha följande lydelse, dels att det i lagen skall införas sju nya paragrafer, 13 a–g §§, av följande lydelse.

*Nuvarande lydelse*

*Föreslagen lydelse*

1 §<sup>2</sup>

Med läkemedel avses i denna lag varor som är avsedda att tillföras människor eller djur för att förebygga, påvisa, lindra eller bota sjukdom eller symtom på sjukdom eller att användas i likartat syfte.

Med radioaktiva läkemedel avses läkemedel som avger joniserande strålning. Till radioaktiva läkemedel räknas inte slutna strålkällor.

*Med prövningsläkemedel avses en farmaceutisk beredning av en aktiv substans eller placebo som prövas eller används som referens vid en klinisk läkemedelsprövning, inklusive produkter*

*1. som redan har godkänts för försäljning men som används eller sätts samman (bereds eller förpackas) på annat sätt än det godkända,*

*2. som används för en icke godkänd indikation, eller*

*3. som används för att få ytterligare information om en redan godkänd användning.*

I fråga om narkotiska läkemedel, om läkemedel som utgör dopningsmedel och om läkemedel som omfattas av lagen (1999:42) om förbud mot vissa hälsofarliga varor tillämpas bestämmelserna i denna lag, om de inte strider mot vad som är särskilt föreskrivet om dessa varor.

*Lydelse enligt SFS 2003:463*

*Föreslagen lydelse*

## 13 §

En klinisk undersökning på människor eller djur av ett läkemedels egenskaper (*klinisk läkemedelsprövning*) får utföras för att utreda i vad mån läkemedlet är ändamålsenligt. För klinisk prövning på människor finns även bestämmelser i lagen (2003:460) om etikprövning av

<sup>1</sup> Jfr Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/20/EG av den 4 april 2001 om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar rörande tillämpning av god klinisk sed vid kliniska prövningar av humanläkemedel (EGT L 121, 1.5.2001, s. 34, Celex 32001L0020).

<sup>2</sup> Senaste lydelse 1999:54.

forskning som avser människor. För klinisk prövning på djur finns bestämmelser i djurskyddslagen (1988:534). Den kliniska läkemedelsprövningen får utföras i samband med sjukdomsbehandling eller utan sådant samband. En klinisk läkemedelsprövning får utföras på människor endast av en legitimerad läkare eller legitimerad tandläkare och på djur endast av en legitimerad veterinär. Den som utför prövningen skall ha tillräcklig kompetens på det område som prövningen avser.

*De patienter eller försökspersoner som avses delta i en klinisk läkemedelsprövning skall få sådan information om prövningen att de kan ta ställning till om de vill delta i denna.*

*För prövningar som inte har samband med sjukdomsbehandling skall samtycke till deltagandet alltid inhämtas. Sådana prövningar får inte företas på den som enligt föräldrabalken har god man eller förvaltare eller på den som får vård enligt lagen (1991:1128) om psykiatrisk tvångsvård eller lagen (1991:1129) om rättspsykiatrisk vård. För prövningar som har samband med sjukdomsbehandling skall samtycke till deltagandet inhämtas, om inte synnerliga skäl föreligger att ändå företas prövningen*

*Nuvarande lydelse*

*Föreslagen lydelse*

*13 a §*

*De patienter eller försökspersoner som avses delta i en klinisk läkemedelsprövning skall få sådan information om prövningen att de kan ta ställning till om de vill delta i denna. De skall vidare informeras om sin rätt att när som helst avbryta sin medverkan.*

*Om patienten eller försökspersonen är underårig eller en person vars mening inte kan inhämtas på grund av sjukdom, psykisk störning, försvagat hälsotillstånd eller något annat liknande förhållande skall informationen lämnas till de personer vars samtycke till del-*



*tagande i prövningen skall inhämtas enligt 13 b § andra eller tredje stycket. Patienten eller försökspersonen skall dock så långt möjligt informeras personligen om prövningen. Om han eller hon är underårig skall informationen lämnas av personal med pedagogisk erfarenhet.*

#### *13 b §*

Samtycke till deltagande i klinisk läkemedelsprövning skall alltid inhämtas. Samtycke skall, om inte annat följer av andra eller tredje stycket, inhämtas från de patienter eller försökspersoner som avses delta i prövningen eller, vid prövning som skall utföras på djur, från djurägaren.

*När det gäller underåriga skall samtycke inhämtas från vårdnadshavarna. Den underåriges inställning skall så långt möjligt klarläggas. Även om vårdnadshavarna har samtyckt till prövningen får den inte utföras om den underåriga inser vad prövningen innebär för hans eller hennes del och motsätter sig att den utförs.*

*När det gäller personer vars mening inte kan inhämtas på grund av sjukdom, psykisk störning, försvagat hälsotillstånd eller något annat liknande förhållande skall samtycke inhämtas från god man eller förvaltare enligt 11 kap. 4 eller 7 § föräldrabalken med behörighet att sörja för den enskildes person. Samtycke skall inhämtas även från patientens närmaste anhöriga. Samtycket skall uttrycka patientens förmodade vilja. Även om samtycke till prövningen har inhämtats får den inte utföras om patienten i någon form ger uttryck för att inte vilja delta.*

13 c §

Ett samtycke till deltagande i klinisk läkemedelsprövning får när som helst tas tillbaka med omedelbar verkan. De data som har hämtats in dessförinnan får dock användas i prövningen. Ett återtaget samtycke får inte påverka det fortsatta omhändertagandet av patienten eller försökspersonen.

13 d §

Kliniska läkemedelsprövningar som inte har samband med sjukdomsbehandling får inte utföras på den som får vård enligt lagen (1991:1128) om psykiatrisk tvångsvård eller lagen (1991:1129) om rättspsykiatrisk vård.

13 e §

Kliniska läkemedelsprövningar får, om inte 13 d § gäller, utföras på underåriga endast om

*1. forskningen kan förväntas leda till direkt nytta för denna patientgrupp,*

*2. forskningen är avgörande för att bekräfta uppgifter som erhållits i kliniska läkemedelsprövningar med personer som har förmåga att samtycka till deltagande i prövningar eller genom andra forskningsmetoder,*

*3. forskningen hänför sig direkt till ett kliniskt tillstånd som den underåriga lider av eller är av sådan art att den endast kan utföras på underåriga,*

*4. inga incitament eller ekonomiska förmåner ges, undantaget kostnadsersättningar, och*

*5. Europeiska läkemedelsmyndighetens riktlinjer för kliniska läkemedelsprövningar på underåriga följts.*

13 f §

Kliniska läkemedelsprövningar får utföras på den vars mening inte kan inhämtas på grund av sjuk-

dom, psykisk störning, försvagat hälsotillstånd eller något annat liknande förhållande endast om

Prop. 2003/04:32  
Bilaga 6

*1. forskningen är avgörande för att bekräfta uppgifter som erhållits i kliniska läkemedelsprövningar med personer som har förmåga att samtycka till deltagande i prövningar eller genom andra forskningsmetoder,*

*2. forskningen hänför sig direkt till ett livshotande eller försvagande kliniskt tillstånd som den berörda personen lider av,*

*3. det finns anledning anta att medicineringen med det läkemedel som skall prövas medför nytta som uppväger riskerna för patienten eller inte innebär några risker alls, och*

*4. inga incitament eller ekonomiska förmåner ges, undantaget kostnadsersättningar.*

### 13 g §

En förutsättning för tillstånd till klinisk läkemedelsprövning är att den person, det företag, den institution eller den organisation som ansvarar för att inleda, organisera och eventuellt finansiera prövningen kostnadsfritt tillhandahåller patienterna och försökspersonerna prövningsläkemedlet och, i förekommande fall, den utrustning som krävs för att använda det.

*Detta gäller inte vid kliniska läkemedelsprövningar som genomförs utan medverkan av läkemedelsindustrin.*

### 14 §

En klinisk läkemedelsprövning får endast genomföras sedan tillstånd till prövning har meddelats. Frågor om tillstånd prövas av Läkemedelsverket.

En klinisk läkemedelsprövning får endast genomföras sedan tillstånd till prövning har meddelats eller anses beviljat enligt tredje stycket. Frågor om tillstånd prövas av Läkemedelsverket.

*Om Läkemedelsverket finner att tillstånd inte kan beviljas, skall*

*sökanden underrättas om detta. Sökanden får vid endast ett tillfälle ändra innehållet i ansökan för att avhjälpa de brister som Läke­medelsverket funnit. Om ansökan inte ändras skall den avslås.*

*Om Läke­medelsverket inte har fattat beslut inom 60 dagar från det att en fullständig ansökan kom in till verket, skall tillstånd anses beviljat i enlighet med ansökan.*

*Vad som sägs i tredje stycket gäller inte vid ansökan om tillstånd att genomföra en klinisk läke­medelsprövning som innefattar*

*1. läke­medel för genterapi och somatisk cellterapi, inklusive xenogen cellterapi,*

*2. läke­medel som innehåller genetiskt modifierade organismer,*

*3. läke­medel som inte godkänts för försäljning i enlighet med Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläke­medel<sup>3</sup>, senast ändrat genom kommissionens direktiv 2003/63/EG<sup>4</sup>, och som omfattas av del A i bilagan till förordning (EEG) nr 2309/93, eller*

*4. läke­medel vars aktiva beståndsdel eller beståndsdelar är en biologisk produkt som härstammar från människa eller djur eller innehåller biologiska komponenter som härstammar från människa eller djur eller vars framställning kräver sådana komponenter.*

## 20 §<sup>5</sup>

Beslut av Läke­medelsverket som avses i 5 §, 6 § fjärde stycket, 12 § andra stycket, 14 §, 16 § eller 17 § första stycket skall fattas inom den tid som regeringen föreskriver.

<sup>3</sup> EGT L 311, 28.11.2001, s. 67 (Celex 32001L0083).

<sup>4</sup> EUT L 159, 27.6.2003, s. 46 (Celex 32003L0063).

<sup>5</sup> Senaste lydelse 1996:1153.

Ett tillstånd enligt 5 § andra eller tredje stycket, 14 §, 16 § eller 17 § första stycket får återkallas om någon av de väsentliga förutsättningar som förelåg när tillståndet meddelades inte längre föreligger eller om något krav som är av särskild betydelse för kvalitet och säkerhet inte följts.

Ett tillstånd enligt 5 § andra eller tredje stycket, 14 § *första stycket*, 16 § eller 17 § första stycket får återkallas om någon av de väsentliga förutsättningar som förelåg när tillståndet meddelades inte längre föreligger eller om något krav som är av särskild betydelse för kvalitet och säkerhet inte följts.

*Ett tillstånd som beviljats enligt 14 § tredje stycket får återkallas om villkoren i ansökan om tillstånd inte längre är uppfyllda eller om något krav som är av särskild betydelse för kvalitet och säkerhet inte följts.*

Särskilda bestämmelser finns om handläggning av sådana ärenden som har anknytning till det europeiska ekonomiska samarbetsområdet.

---

Denna lag träder i kraft den 1 maj 2004. Äldre föreskrifter gäller dock i stället för de nya när ansökan om tillstånd till klinisk läkemedelsprövning har gjorts före ikraftträdandet.

Härigenom föreskrivs<sup>1</sup> att det i lagen (2003:460) om etikprovning av forskning som avser människor skall införas en ny paragraf, 11 a §, av följande lydelse.

*Nuvarande lydelse*

*Föreslagen lydelse*

*11 a §*

Vid etikprovning av klinisk undersökning på människor av ett läkemedels egenskaper (klinisk läkemedelsprovning) skall, utöver vad som följer av denna lag, bestämmelserna i 13 e och f §§ läkemedelslagen (1992:859) tillämpas.

---

Denna lag träder i kraft den 1 maj 2004.

<sup>1</sup> Jfr Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/20/EG av den 4 april 2001 om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar rörande tillämpning av god klinisk sed vid kliniska provningar av humanläkemedel (EGT L 121, 1.5.2001, s. 34, Celex 32001L0020).

Utdrag ur protokoll vid sammanträde 2003-09-30

Närvarande: f.d. regeringsrådet Karl-Ingvar Rundqvist, justitierådet Nina Pripp, regeringsrådet Göran Schäder.

Enligt en lagrådsremiss den 18 september 2003 (Socialdepartementet) har regeringen beslutat inhämta Lagrådets yttrande över förslag till

1. lag om ändring i läkemedelslagen (1992:859),
2. lag om ändring i lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor.

Förslagen har inför Lagrådet föredragits av hovrättsassessorn Ingegärd Lind, biträdd av ämnessakkunnige Hans Hagelin.

Förslagen föranleder följande yttrande av *Lagrådet*:

## **Förslaget till lag om ändring i läkemedelslagen**

13 e §

I den föreslagna femte punkten anges att kliniska läkemedelsprövningar får utföras på underåriga endast om Europeiska läkemedelsmyndighetens riktlinjer i ämnet följts. Bestämmelsen är avsedd att i svensk rätt genomföra kravet i artikel 4 punkt f i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/20/EG av den 4 april 2001 om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar rörande tillämpning av god klinisk sed vid kliniska prövningar av humanläkemedel, att sådana prövningar endast får utföras på underåriga under förutsättning att Europeiska läkemedelsmyndighetens motsvarande vetenskapliga riktlinjer följts. Den använda lagstiftningstekniken väcker frågan om hänvisningen skall uppfattas som statisk, dvs. om den avser riktlinjerna i deras lydelse när lagen antas, eller om den skall uppfattas som dynamisk och således omfatta även eventuella senare ändringar av dem (jfr Lagrådets yttrande den 24 februari 2003 över förslaget till ny fartygssäkerhetslag).

Det i lagförslaget använda uttrycksättet ger enligt Lagrådets uppfattning närmast vid handen att det är fråga om en dynamisk hänvisning och att det således är vid varje framtida tidpunkt gällande riktlinjer som skall följas. En sådan tolkning förutsätter emellertid att riksdagen har delegerat normgivningskompetens till läkemedelsmyndigheten. En sådan överlåtelse av beslutanderätt är inte förenlig med reglerna om normgivningsmakten i 8 kap. regeringsformen men kan under vissa i 10 kap. 5 § regeringsformen angivna förutsättningar ändå ske. Det framgår dock inte av lagrådsremissen att det varit regeringens avsikt att tillämpa den senare bestämmelsen.

Om hänvisningen i stället görs statisk, genom att i den t.ex. ange den dag när läkemedelsmyndigheten antog riktlinjerna, undviks dessa problem. Om läkemedelsmyndigheten i framtiden ändrar sina riktlinjer tvingas regeringen dock i så fall att återkomma till riksdagen och föreslå

att hänvisningen ändras till att avse den nya lydelsen. Ett annat sätt att undvika problemet skulle vara att regeringen i förordningsform bemyndigar det svenska läkemedelsverket att utfärda föreskrifter som svarar mot kraven i den europeiska myndighetens riktlinjer. Då riktlinjerna såvitt Lagrådet kunnat förstå inte föreligger på svenska och då de efter en översiktlig genomläsning inte förefaller innehålla särskilt många bindande regler för läkemedelsföretagen, utan i huvudsak anvisningar om vilka olika omständigheter som bör beaktas vid läkemedelsprövningar på barn, förordar Lagrådet att den senare metoden används.

#### 14 §

Paragrafens nuvarande lydelse ger uttryck för ett generellt krav på tillstånd av Läkemedelsverket för att genomföra en klinisk läkemedelsprövning. Något utrymme ges inte för att påbörja en sådan prövning innan tillstånd har meddelats. Beslut i tillståndsärenden skall enligt 20 § fattas inom tid som regeringen föreskriver. Ett tillstånd får enligt sistnämnda paragraf återkallas, om någon av de väsentliga förutsättningar som förelåg när tillståndet meddelades inte längre föreligger eller om något krav som är av särskild betydelse för kvalitet och säkerhet inte följts.

I lagrådsremissen föreslås att regleringen av tillståndsförfarandet byggs ut. I ett nytt tredje stycke föreslås en bestämmelse om att tillstånd till klinisk läkemedelsprövning skall anses beviljat i enlighet med tillståndsansökan, om Läkemedelsverket inte har fattat beslut i ärendet inom 60 dagar från det att en fullständig ansökan kom in till verket. Vissa särskilda undantagsfall anges i nya fjärde stycket. Frånsett undantagsfallen skall således klinisk prövning alltid få påbörjas och genomföras i och med att nämnda handläggningsfrist har löpt ut utan att beslut meddelats.

Som skäl för den föreslagna ordningen hänvisas i remissen till ingressen (särskilt p.11) och artikel 9 i det aktuella EG-direktivet om kliniska prövningar. Vad som avhandlas där är i vilket skede av ett ansöknings- och tillståndsförfarande som klinisk prövning skall få påbörjas. Direktivets krav bygger på tanken att genom förenkling och harmonisering av medlemsstaternas bestämmelser uppnå ökad effektivitet i administrationen av läkemedelsprövningarna (jfr p.10 i ingressen). Kraven innebär att klinisk prövning normalt skall få påbörjas om vederbörande etikkommitté har avgett ett positivt yttrande och den behöriga beslutsmyndigheten inte har meddelat sökanden att den har motiverade invändningar. Endast i vissa angivna undantagsfall, där särskilt svåra frågeställningar uppkommer, kan eller skall explicit skriftligt tillstånd fordras innan klinisk prövning påbörjas.

Den lösning som har valts i remissförslaget för att uppnå anpassning till direktivet innebär således att komplettering sker med en ny tillståndsregel som kommer i tillämpning för den händelse ärendehandläggningen hos Läkemedelsverket drar ut på tiden utöver den 60-dagarsgräns som direktivet anger. Någon bestämmelse som direkt tar sikte på när en klinisk prövning får påbörjas föreslås däremot inte. Det grundläggande tillståndskravet för att "genomföra" klinisk läkemedelsprövning föreslås inte ändrat.

Som Lagrådet ser det lägger EG-direktivet knappast hinder i vägen för en alternativ lösning som skulle innebära att ett generellt krav på meddelat tillstånd bibehålls och att det i stället införs kompletterande be-



stämmelser om att klinisk prövning normalt och under vissa förutsättningar får påbörjas innan ansökningsärendet har slutbehandlats. Det vill samtidigt synas som om det framlagda förslaget bör kunna tillämpas så att de anspråk som direktivet ställer på förfarandet i prövningsärenden uppfylls och därmed administrativa hinder inte i onödan uppkommer mot att kliniska prövningar kan påbörjas i tidigt skede.

En reglering som medför att dröjsmål hos en myndighet med att fatta beslut i ett ärende skall anses innebära bifall till ansökan i ärendet är en ovanlig företeelse i svensk rätt. Ett exempel på en sådan konstruktion finns i 13 § konkurrenslagen (1993:20). Därmed är inte sagt att en sådan ordning är lämplig på andra områden. Tvekan skulle kunna anföras för läkemedelsområdets del med hänvisning till att ett system med fullständig materiell prövning i alla ärenden bör vara att föredra från medicinsk säkerhetssynpunkt och för att tilltron till beslutsmyndighetens ärendehantering skall upprätthållas. Sådana argument emot att den materiella tillståndsprövningen begränsas i vissa fall synes dock inte behöva tillmätas avgörande betydelse, om man utgår från att Läkemedelsverket såsom tillstånds- och tillsynsmyndighet har tillfredställande möjligheter att följa och bevaka även sådana anhängiggjorda ärenden som avslutas utan fullständig materiell prövning med åtföljande skriftliga beslut. Det bör därvid beaktas att Läkemedelsverket har möjlighet att vid behov ingripa med stöd av återkallelsereglerna i 20 §, där komplettering föreslås med hänsyn till vad som ändrats och tillfogats i nu förevarande paragraf.

Mot bakgrund av anförda synpunkter finner Lagrådet att remissförslaget kan godtas.

### **Förslaget till lag om ändring i lagen om etikprövning av forskning som avser människor**

Lagrådet lämnar förslaget utan erinran.

Utdrag ur protokoll vid regeringssammanträde den 13 november 2003

Närvarande: statsministern Persson, ordförande, och statsråden Ulvskog, Sahlin, Pagrotsky, Östros, Messing, Engqvist, Lövdén, Bodström, Karlsson, Lund, Nykvist, Andnor, Nuder, Johansson, Hallengren, Björklund, Holmberg, Jämtin

Föredragande: statsrådet Engqvist

---

Regeringen beslutar proposition 2003/04:32 Genomförande av EG-direktivet om kliniska prövningar av humanläkemedel

---

Författningsrubrik	Bestämmelser som inför, ändrar, upphäver eller upprepar ett normgivningsbemyndigande	Celexnummer för bakomliggande EG-regler
Läkemedelslag (1992:859)		32001L0020

---