

Regeringens proposition

1982/83:122

om ändring i läkemedelsförordningen m. m.;

beslutad den 23 februari 1983.

Regeringen föreslår riksdagen att anta de förslag som har tagits upp i bifogade utdrag av regeringsprotokoll.

På regeringens vägnar

INGVAR CARLSSON

G. SIGURDSEN

Propositionens huvudsakliga innehåll

I propositionen föreslås att bestämmelser om kliniska läkemedelsprövningar tas in i läkemedelsförordningen (1962:701). Kraven på prövningarna skärps och socialstyrelsen får ökade möjligheter att ingripa mot olämpliga prövningar. Vidare föreslås att samtliga kliniska läkemedelsprövningar skall genomgå etisk granskning. Bestämmelserna har utformats så, att de i så stor utsträckning som möjligt skall överensstämma med det förslag till nordiska riktlinjer för klinisk läkemedelsprövning som Nordiska läkemedelsnämnden antog i december 1981. De nya bestämmelserna innebär ökade arbetsuppgifter för socialstyrelsen. Av denna anledning föreslås vissa resursförstärkingar vid styrelsen. Bestämmelserna föreslås träda i kraft den 1 juli 1983.

Förslag till

Lag om ändring i läkemedelsförordningen (1962:701)

Härigenom föreskrivs i fråga om läkemedelsförordningen (1962:701) dels att 20 § 2 mom. skall ha nedan angivna lydelse, dels att i förordningen skall införas tre nya paragrafer, 14 a–c §§, och närmast före 14 a § en ny rubrik av nedan angivna lydelse.

Nuvarande lydelse

Föreslagen lydelse

Klinisk läkemedelsprövning

14 a §

Med klinisk läkemedelsprövning förstås i denna förordning undersökning på människor av ett läkemedel i syfte att få kunskap om medlets effekt och biverkningar och om medlets upptagning, fördelning, omvandling och utsöndring.

Med klinisk läkemedelsprövning jämföras uppföljande undersökning på patienter av registrerade farmaceutiska specialiteter.

14 b §

Klinisk läkemedelsprövning får utföras endast av en legitimerad läkare eller tandläkare. Den får utföras i eller utan samband med sjukdomsbehandling.

De patienter eller försökspersoner som avses delta i en klinisk läkemedelsprövning skall ges sådan information om prövningen att de kan ta ställning till om de vill delta eller ej. För prövningar som inte har samband med sjukdomsbehandling skall samtycke till deltagandet alltid inhämtas. Sådan prövning får inte ske på den som är omyndigförklarad eller på den som efter särskilt beslut bereds vård oberoende av eget samtycke.

Läkemedelstillverkaren eller, om denne inte står bakom prövningen, den läkare eller tandläkare som utför prövningen svarar för att patienterna eller försökspersonerna genom försäkring är garanterade ett tillräckligt ekonomiskt skydd om skador skulle uppkomma.

Nuvarande lydelse

Föreslagen lydelse

14 c §

En klinisk läkemedelsprövning skall skriftligen anmälas till socialstyrelsen senast sex veckor innan prövningen avses påbörjas. Anmälan skall göras av den läkare eller tandläkare som avser att utföra prövningen. Prövningen får inte påbörjas förrän yttrande över denna avgivits av en regional forskningsetisk kommitté.

Om det finns skäl till det får socialstyrelsen förbjuda att en prövning påbörjas eller avbryta en pågående prövning.

20 §

2 mom.¹ Till dagsböter dömes den som

a) tillverkar, saluhåller eller försäljer läkemedel utan att vara berättigad därtill eller eljest i strid mot 15 § eller mot villkor, som gäller för åtnjutande av tillstånd till sådan verksamhet;

b) i ansökan om registrering eller tillstånd enligt denna förordning lämnar oriktig uppgift rörande förhållande av betydelse;

c) bryter mot villkor, som föreskrivits med stöd av 1 § 3 mom. andra stycket, eller mot vad som eljest föreskrivits rörande märkning;

d) åsidosätter nödig aktsamhet vid hantering av läkemedel eller vid handhavandet av emballage eller redskap, som använts till läkemedel;

e) åsidosätter i 1 § 3 mom. sista stycket föreskriven skyldighet att göra anmälan eller i anmälan lämnar oriktig uppgift rörande förhållande av betydelse; eller

e) åsidosätter i 1 § 3 mom. sista stycket eller i 14 c § föreskriven skyldighet att göra anmälan eller i anmälan lämnar oriktig uppgift rörande förhållande av betydelse; eller

f) bryter mot villkor, som föreskrivits med stöd av 5 § rörande utlämnande av läkemedel.

Denna lag träder i kraft den 1 juli 1983 men tillämpas inte på kliniska läkemedelsprövningar som påbörjats dessförrinnan.

¹ Senaste lydelse 1979:1129.

SOCIALDEPARTEMENTET

Utdrag
PROTOKOLL
vid regeringsammanträde
1983-02-23

Närvarande: statsrådet I. Carlsson, ordförande, och statsråden Sigurdson, Leijon, Hjelm-Wallén, Peterson, Andersson, Boström, Bodström, Dahl, R. Carlsson, Holmberg, Hellström, Thunborg

Föredragande: statsrådet Sigurdson

Proposition om ändring i läkemedelsförordningen m. m.

1 Inledning

En arbetsgrupp inom socialstyrelsen har sett över föreskrifterna om klinisk prövning av läkemedel. Gruppen redovisade sina förslag i ett betänkande till socialstyrelsen i oktober 1978. Socialstyrelsen har remissbehandlat betänkandet och därefter överlämnat ett eget förslag till nya regler för klinisk prövning av läkemedel till regeringen. En sammanfattning av styrelsens förslag bör fogas till protokollet i detta ärende som *Bilaga 1*.

Vidare har en arbetsgrupp inom Nordiska läkemedelsnämnden utarbetat ett förslag till nordiska riktlinjer för klinisk prövning av läkemedel. Riktlinjerna har utformats i nära samarbete med representanter för de nationella hälsomyndigheterna, för Sveriges vidkommande socialstyrelsen. Efter remissbehandling överlämnade arbetsgruppen ett reviderat förslag till gemensamma nordiska riktlinjer till Nordiska läkemedelsnämnden, som i december 1981 antog riktlinjerna och överlämnade dessa till hälsomyndigheterna i de nordiska länderna för att beaktas vid utformningen av nationella bestämmelser inom området. Socialstyrelsen har med skrivelse den 1 mars 1982 överlämnat nämndens förslag till regeringen. En sammanfattning av förslaget bör fogas till protokollet i detta ärende som *Bilaga 2*.

2 Allmän motivering

2.1 Bakgrund

I vårt land ställer vi mycket höga krav på de läkemedel som används här. Varje läkemedel undersöks och kontrolleras mycket noga innan det får säljas

eller på annat sätt tillhandahållas. De grundläggande bestämmelserna om kraven på och kontrollen av läkemedel finns i läkemedelsförordningen (1962:701) och i tillämpningskungörelsen (1963:439) till förordningen. Socialstyrelsen är den myndighet som utövar samhällets tillsyn över läkemedelshanteringen.

I läkemedelsförordningen föreskrivs, att en farmaceutisk specialitet inte får försäljas utan att vara registrerad hos socialstyrelsen. Med farmaceutisk specialitet avses ett standardiserat läkemedel som är avsett att tillhandahållas för brukaren i tillverkarens originalförpackning. Det finns även en annan form av läkemedel, nämligen s.k. extemporepreparat. Dessa läkemedel tillreds på apotek efter anvisning av en läkare i varje enskilt fall. Av samtliga sålda läkemedel utgör extemporepreparaten endast 1-2 %. Med läkemedel avses i det följande endast farmaceutiska specialiteter om inte något annat anges.

Som villkor för registrering gäller enligt 4 § läkemedelsförordningen att läkemedlet skall vara av fullgod beskaffenhet och att det inte vid normal användning medför skadeverkningar som står i missförhållande till den avsedda effekten. Här ligger ett krav på att läkemedlet har en effekt mot den sjukdom eller det sjukdomssymptom som det är avsett att användas mot. Det ankommer på den som ansöker om registrering att visa att läkemedlet har en sådan effekt. För att belysa värdet av läkemedlet vid behandling av olika sjukdomstillstånd krävs omfattande och väl redovisade undersökningar på patienter av flera av varandra oberoende undersökare. För varje sjukdom eller sjukdomssymptom, som läkemedlet enligt tillverkaren bör användas emot, måste material finnas som styrker det kliniska värdet. Ett sådant material tas fram vid den *kliniska prövningen*. Avsikten med denna prövning är att få en objektiv bedömning av läkemedlet. Om möjligt bör behandlingen med läkemedlet därvid jämföras med annan tillgänglig behandling. En farmaceutisk specialitet får inte registreras utan att dess kliniska egenskaper prövats. F.n. utförs årligen omkring 1 000 kliniska prövningar i vårt land.

Läkemedelsförordningen och dess tillämpningskungörelse innehåller inte några bestämmelser om klinisk prövning. Sådana bestämmelser har däremot meddelats av socialstyrelsen i cirkuläret den 18 december 1963 (MF nr 129) angående klinisk prövning av oregistrerade läkemedel, i cirkuläret den 19 mars 1969 (MF nr 21) om klinisk prövning av läkemedel vid nya indikationer samt i cirkuläret den 1 november 1972 (MF nr 69) om klinisk prövning av läkemedel på människa utan samband med sjukdomsbehandling. Cirkulären har utfärdats med stöd av 3 § 3) allmänna läkarinstruktionen (1963:341).

I det följande redogör jag översiktligt för bestämmelserna i nämnda cirkulär.

Innan ett läkemedel kan provas kliniskt, utförs en rad experimentella och laboratoriemässiga försök. Ansvaret för dessa försök åvilar läkemedelsfabrikanten. När försöken genomförts med tillfredsställande resultat går man över till att undersöka medlets verkningar på människan genom klinisk

läkemedelsprövning. Denna utförs oftast på ett sjukhus, där den leds av en läkare med vilken läkemedelsfabrikanten har träffat avtal. Denne läkare ansvarar för prövningen och han skall senast två veckor innan prövningen påbörjas anmäla till socialstyrelsen att han avser att kliniskt pröva ett visst läkemedel. I anmälan skall läkaren beskriva syftet med prövningen. Han skall också ange hur prövningen skall utföras och hur eventuella biverkningar skall kontrolleras samt lämna uppgift om när undersökningen beräknas vara avslutad. Tillverkaren ansvarar dock för de djurfarmakologiska och toxikologiska undersökningar som har utförts liksom den övriga dokumentation som skall bifogas anmälan.

Uppgifterna i anmälan ligger till grund för socialstyrelsens bedömning av huruvida de experimentella undersökningarna är tillräckliga för klinisk prövning. Socialstyrelsen bedömer också om prövningarna kan godtas med hänsyn till eventuella skaderisker och om de är tillräckligt väl planerade för att kunna förväntas ge ett objektiva resultat.

Socialstyrelsen granskar underlaget för en klinisk prövning med beaktande enbart av den indikation (sjukdom eller sjukdomstillstånd som läkemedlet skall användas emot) som tillverkaren har angivit i sin anmälan. Detta innebär att också den därpå följande registreringen av den kliniskt prövade farmaceutiska specialiteten begränsas till denna indikation. Om tillverkaren önskar att utöka läkemedlets användningsområde till att avse även en annan indikation, måste han i en anmälan till socialstyrelsen förete den dokumentation som behövs för att bedöma medlets ändamålsenlighet vid denna indikation.

Normalt sker klinisk prövning på patienter som lider av den sjukdom mot vilken det prövade läkemedlet påstås ha effekt. Mera sällan prövas läkemedel på människor utan samband med sjukdomsbehandling. Även i dessa senare fall fordras emellertid en anmälan till socialstyrelsen. I en sådan undersökning deltar i regel endast myndiga och friska personer. De skall också frivilligt ha lämnat sitt samtycke till prövningen. Om den ansvarige läkaren utför prövningen på ett sjukhus, har det blivit vanligt att den etiska kommittén – om en sådan finns – granskar projektet innan anmälan görs. Om det inte finns någon lokal kommitté brukar den regionala etiska kommittén granska projektet.

2.2 Socialstyrelsens förslag till nya regler för klinisk läkemedelsprövning

Socialstyrelsen föreslår att det nuvarande anmälningsförfarandet vid kliniska läkemedelsprövningar ersätts med ett ansökningsförfarande. Granskningstiden vid socialstyrelsens läkemedelsavdelning bör utsträckas från nuvarande två veckor till två månader. Vidare föreslås att etisk granskning av kliniska läkemedelsprövningar skall bli obligatorisk.

Avsikten med och motiven för undersökningen skall framgå av ansökningshandlingarna liksom uppgift om uppläggnings av prövningen. Härut-

över föreslås en väsentlig skärpning av kraven på farmaceutisk dokumentation. Sistnämnda krav innebär att dokumentationen inför den tredje fasen av den kliniska prövningen, som delas in i fyra olika faser, i huvudsak skall vara lika omfattande och väl underbyggd som inför registreringen av läkemedlet.

Vidare lämnar socialstyrelsen förslag till var prövningarna kan få utföras och kraven på kompetens hos den läkare som svarar för prövningen. Förslag lämnas till ansvarsfördelningen mellan främst läkare och läkemedelstillverkare.

För att förslagen skall kunna genomföras krävs enligt socialstyrelsen att dess läkemedelsavdelning får sju nya tjänster jämte vissa konsultmedel.

2.3 Nordiska läkemedelsnämndens förslag till nordiska riktlinjer för klinisk prövning av läkemedel

I Nordiska läkemedelsnämndens förslag har anmälningsförfarandet för kliniska läkemedelsprövningar bibehållits. Den nationella hälsovårdsmyndigheten bör dock ha möjlighet att kunna förbjuda en prövning eller ställa villkor för prövningen. Den bör också ha möjlighet att stoppa en prövning som inte sker i enlighet med gällande bestämmelser eller när andra särskilda skäl föreligger.

Anmälningshandlingarna skall innehålla, förutom vissa administrativa uppgifter, en tämligen detaljerad prövningsplan med uppgifter om den dokumentation som åberopas. I sitt förslag presenterar nämnden en omfattande redovisning av vad prövningsplanen skall innehålla. Dokumentationen föreslås innehålla uppgifter om läkemedlets kemiska, farmaceutiska, djurfarmakologiska, toxikologiska samt humanfarmakologiska och kliniska egenskaper om sådana uppgifter finns.

Samtliga kliniska prövningar bör värderas etiskt.

Patienternas eller försökspersonernas samtycke till att delta i en klinisk prövning skall inhämtas. Vidare skall patienterna och den personal som deltar i prövningen informeras bl.a. om avsikten med prövningen, eventuella risker med prövningen och hur den skall genomföras. Patienterna bör vara tillfredsställande försäkrade mot de skador som kan uppkomma under prövningen.

3 Föredragandens överväganden

3.1 Behovet av nya bestämmelser

Behovet av en samhällelig insyn i prövningarna av nya läkemedel blev uppenbart i samband med de mycket allvarliga fosterskador som användningen av talidomid (neurosedyn) gav upphov till i början av 1960-talet. För att förhindra att en liknande katastrof åter skulle kunna inträffa, införde dåvarande medicinalstyrelsen fr.o.m. år 1964 bestämmelser om kliniska

läkemedelsprövningar. Bestämmelserna innefattade bl.a. en skyldighet att anmäla kliniska prövningar av läkemedel till styrelsen. Skyldigheten att göra anmälan ålades den läkare eller tandläkare som skulle leda den kliniska prövningen. Avsikten med bestämmelserna var ytterst att skydda patienterna och de försökspersoner som tog del i prövningarna mot läkemedelsskador. Utöver anmälningsskyldigheten uppställdes krav på den dokumentation och det övriga underlag som var en förutsättning för att prövningen skulle få genomföras. Granskningen av anmälningarna bidrog starkt till att snabbt förbättra prövningarnas kvalitet. Bestämmelserna om kliniska läkemedelsprövningar togs dock inte in i läkemedelsförordningen eller dess tillämpningskungörelse utan utfärdades i de cirkulär som jag tidigare har redogjort för.

De bestämmelser om kliniska läkemedelsprövningar som infördes med början år 1964 har visat sig väl uppfylla sitt syfte. Vi har således under de senaste två årtiondena i stort sett varit förskonade från läkemedelsskador av mera betydande omfattning.

Utvecklingen på läkemedelsområdet går emellertid snabbt och det gäller därför att anpassa regelsystemet till denna utveckling. Man har i detta sammanhang särskilt pekat på det förhållandet att moderna läkemedel visserligen ofta är utomordentligt effektiva men samtidigt inte sällan har djupgående verkningar på viktiga livsprocesser. Det är därför angeläget att sådana läkemedel bedöms grundligt och allsidigt innan de provas kliniskt. Det är därför enligt min mening väl motiverat att skärpa kraven på de kliniska läkemedelsprövningarna. Även fransett sådana överväganden är det angeläget att socialstyrelsen så tidigt som möjligt får granska hur prövningen av ett läkemedel avses gå till. Om prövningen inte läggs upp på ett lämpligt sätt kan arbetet med en senare ansökan om registrering av läkemedlet bli omständligt och tidsödande. Socialstyrelsens granskning och bedömning av nya läkemedel bör således läggas så tidigt som möjligt i registreringsprocessen. Sålunda bör vissa delar av det granskningsarbete som f.n. utförs först sedan läkemedlet anmälts för registrering utföras redan vid den kliniska prövningen. Slutligen har de etiska aspekterna på prövningarna blivit allt viktigare. Av de skäl som jag här har angett ansluter jag mig till socialstyrelsens uppfattning att det nu finns skäl att se över bestämmelserna om kliniska läkemedelsprövningar.

3.2 Behovet av mera enhetliga bestämmelser i Norden

Samma läkemedel används ofta i flera olika länder. Varje land har emellertid sin läkemedelskontroll och sina krav på läkemedlen. Detta innebär att det inte sällan finns betydande skillnader i kontrollen och kraven mellan olika länder. Särskilt påtaglig är skillnaden mellan industriländer och utvecklingsländer. Mellan de olika västliga industriländerna däremot är skillnaderna ofta inte så stora. Trots detta utför den nationella kontrollmynd-

digheten i ett land normalt samma typ av kontroll som tidigare kan ha utförts av motsvarande myndighet i ett annat land. Detta måste – om inte rena säkerhetsskäl talar för en dubbelkontroll – betraktas som en misshushållning med tillgängliga resurser och leder ofrånkomligen till att tiden innan ett utprovat läkemedel kan föras ut på marknaden förlängs. Proceduren kan sägas skapa ett tekniskt handelshinder, som i detta fall försämrar hälso- och sjukvårdens möjligheter att få goda läkemedel. Det nordiska samarbetet syftar bl. a. till att undanröja denna typ av hinder. Nordiska läkemedelsnämndens förslag till riktlinjer för klinisk läkemedelsprövning liksom det nu pågående arbetet med gemensamma registreringsanvisningar är exempel på sådana strävanden. Mycket står att vinna om kontrollmyndigheterna i de olika länderna i än högre grad än f. n. utnyttjar varandras resultat och erfarenheter i kontroll- och tillsynsarbetet.

Av Nordiska läkemedelsnämndens förslag till nordiska riktlinjer för klinisk prövning av läkemedel framgår, att de olika ländernas bestämmelser på detta område redan i dag i stor utsträckning överensstämmer. Grunden är därför redan lagd för en effektiv och rationell hantering av den kliniska läkemedelsprövningen i Norden och det finns förutsättningar för ett fruktbart samarbete mellan länderna inom detta område. Enligt min mening bör detta samarbete fortsätta och fördjupas. Mina förslag har jag därför utformat så, att de i så stor utsträckning som möjligt skall överensstämma med nämnda nordiska riktlinjer. Jag vill i detta sammanhang upplysa om att Norge nyligen har antagit nya bestämmelser om klinisk läkemedelsprövning som har utformats i nära överensstämmelse med de nordiska riktlinjerna.

3.3 Ansöknings- eller anmälningsförfarande

Socialstyrelsen anser att det nu gällande anmälningsförfarandet för kliniska prövningar bör ersättas med ett ansökningsförfarande, dvs. ett förfarande där en prövning inte får påbörjas förrän socialstyrelsen har lämnat sitt tillstånd. Styrelsen framhåller att en sådan ändring skulle ge styrelsen en befogenhet att avslå ansökningar som inte uppfyller kraven på dokumentation och försöksplanering eller som inte är tillfredsställande motiverade.

Övriga nordiska länder har ett anmälningsförfarande och de gemensamma nordiska riktlinjer som den Nordiska läkemedelsnämnden har ställt sig bakom bygger också på ett sådant förfarande. Enligt min uppfattning torde syftet med socialstyrelsens förslag väl kunna nås inom ramen för ett anmälningsförfarande. Vidare ser jag en risk för att ett ansökningsförfarande kan leda till längre handläggningstider. Jag föreslår därför följande ordning. Den som avser att genomföra en klinisk prövning av ett läkemedel skall anmäla detta till socialstyrelsen. Med kliniska prövningar jämställer jag uppföljande undersökningar på patienter av registrerade farmaceutiska specialiteter. Hit räknar jag bl. a. undersökningar på sådana kategorier av patienter som tidigare inte provat läkemedlet och undersökningar där den

rekommenderade dosen frångås. Med hänsyn till det utökade underlag för anmälan som jag strax kommer att föreslå, anser jag det nödvändigt att förlänga socialstyrelsens nuvarande granskningstid, som är två veckor. Tidsgränsen i de nya norska bestämmelserna har bestämts till sex veckor. De nordiska riktlinjerna anger att tiden inte bör överstiga 60 dagar. Vid en avvägning mellan å ena sidan socialstyrelsens berättigade krav på att få skäligen tid till nödvändiga undersökningar, kontroller och bedömningar och å andra sidan industrins intresse av korta handläggningstider samt behovet av överensstämmande regler inom Norden, anser jag att socialstyrelsens granskningstid bör vara sex veckor. Denna tid bör vara tillräcklig, inte minst med hänsyn till de resursförstärkningar vid socialstyrelsens läkemedelsavdelning som jag strax kommer att föreslå.

Under den tid som socialstyrelsen granskar ett ärende kan det ofta vara nödvändigt med täta kontakter mellan anmälaren och styrelsen. Härigenom ges förutsättningar för att den tänkta utformningen av prövningen ges en så allsidig belysning som möjligt och för att prövningen utformas på bästa sätt. När granskningstiden har gått till ända, får prövningen påbörjas. Något tillstånd av socialstyrelsen skall alltså inte krävas. Det kan emellertid förekomma fall, där socialstyrelsen bedömer den planerade prövningen som så bristfällig att den inte bör få komma till stånd. Kan dessa brister inte rättas till vid de kontakter som sker under granskningstiden bör styrelsen ha befogenhet att förhindra prövningen. De brister som jag här närmast avser är betydande svagheter i den prekliniska dokumentationen, dålig farmaceutisk kvalitet på läkemedlet, allvarliga brister i försöksplaneringen och i samordningen mellan de olika faserna i prövningen eller en oetisk uppläggning av prövningen.

Styrelsen bör även ha möjlighet att avbryta en redan påbörjad prövning om allvarliga risker framträder under prövningens gång, t. ex. icke godtagbara biverkningar, betydande avvikelser från den angivna försöksplanen eller andra liknande risker av betydelse för prövningen.

Anmälningsförfarandet bör regleras i författning.

3.4 Etisk granskning m.m.

Enligt gällande bestämmelser om klinisk läkemedelsprövning bör kliniska prövningar granskas etiskt. Både socialstyrelsen och den Nordiska läkemedelsnämnden har föreslagit en obligatorisk etisk granskning av anmälningarna om klinisk läkemedelsprövning. Jag ansluter mig till denna uppfattning. Enligt min mening är det av stor vikt att alla forskningsprojekt som avser klinisk läkemedelsprövning granskas och bedöms från etisk synpunkt innan prövningen påbörjas. Sådan bedömning sker redan i dag i stor utsträckning vid de regionala forskningsetiska kommittéerna, som numera finns inrättade vid samtliga högskoleenheter där det bedrivs medicinsk utbildning och forskning. Kommittéerna utses av högskolestyrelserna/konsistorierna.

Medicinska forskningsrådet svarar för samordningen av kommittéernas verksamhet. Rådet har rekommenderat att varje kommitté sammansätts av åtta till tolv forskare som utses av högskolestyrelsen/ konsistoriet och två lekmän som utses av sjukvårdshuvudmannen. Det finns således numera goda möjligheter för läkemedelstillverkare och andra att få sina anmälningar om kliniska läkemedelsprövningar etiskt granskade. Jag förutsätter att kommittéerna har ett betydande intresse av att dessa frågor får en allsidig belysning och en rationell hantering.

Vad gäller läkemedelsprövarens skyldigheter mot huvudmannen för det sjukhus där prövningarna utförs, anser jag att detta är ett förhållande som parterna själva bör klara ut. Det är självklart att huvudmannen underrättas och hålls informerad om kliniska prövningar som tar hans resurser i anspråk.

Jag vill i detta sammanhang upplysa om att landstingsförbundet i oktober 1981 rekommenderade landstingen och de landstingsfria kommunerna att tillämpa vissa riktlinjer rörande etisk granskning av forskningsprojekt. Beträffande klinisk prövning av läkemedel rekommenderades att prövningen granskas och godkänns av forskningsetisk kommitté samt anmäls till socialstyrelsen innan den påbörjas. För närvarande pågår diskussioner mellan å ena sidan Landstingsförbundet och å andra sidan Läkemedelsindustriföreningen (LIF) och RUFİ Representantföreningen för Utländska Farmaceutiska Industrier, i syfte att i en ramöverenskommelse reglera vissa frågor rörande kliniska läkemedelsprövningar. Avsikten är att huvudmännen för hälso- och sjukvården, efter i ramöverenskommelsen angivna riktlinjer, skall reglera sina mellanhavanden med läkemedelsföretagen. I avvaktan på att ramöverenskommelsen och avtalen skall komma till stånd gäller att huvudmannen skall informeras om den kliniska prövningen. Som ytterligare förutsättning gäller att prövaren skall visa att han har anmält prövningen till socialstyrelsen och att den godkänts av en forskningsetisk kommitté.

Även kravet på etisk granskning av kliniska läkemedelsprövningar bör komma till uttryck i författning.

3.5 Skyldighet att anmäla prövningen

Anmälan om klinisk prövning bör göras av den läkare eller tandläkare som skall leda prövningen. Om en läkemedelstillverkare står bakom prövningen, bör också denne underteckna anmälan. Läkaren eller tandläkaren bör ha det omedelbara ansvaret för urvalet, behandlingen och kontrollen av patienterna eller försökspersonerna.

När den kliniska prövningen sker på sjuka människor i samband med sjukdomsbehandling talar man om patienter. När den sker på fullt friska människor utan samband med sjukdomsbehandling, talar man om försökspersoner. När jag i det följande talar om läkare och patienter avser jag i tillämpliga fall även tandläkare och försökspersoner.

3.6 Innehållet i anmälan

Vad gäller innehållet i själva anmälan har både socialstyrelsen och Nordiska läkemedelsnämnden framhållit att kraven bör skärpas. De framhåller att en anmälan bör innehålla, förutom uppgifter av rent administrativ natur, en redovisning av den plan enligt vilken prövningen skall genomföras samt uppgifter om dokumentation rörande läkemedlets egenskaper.

Beträffande kravet på en utförligare redovisning av prövningsplanen vill jag peka på det förhållandet att utvecklingen av klinisk prövningsmetodik medfört väsentligt ökade kunskaper om hur kliniska prövningar skall planeras för att bli framgångsrika. Principerna för patienturval, prövningsmodell samt metoder för registrering av effekter och biverkningar måste redovisas. Även uppgifter om statistiska metoder för beräkning av storleken på patientmaterialet och om hur effekterna skall värderas är av största betydelse. En utförligare redovisning av prövningsplanen ger således socialstyrelsen bättre möjligheter att bedöma prövningen. Jag kan därför ställa mig bakom det förslag till utökad prövningsplan som översiktligt har redovisats i den Nordiska läkemedelskommitténs förslag till gemensamma riktlinjer.

När det gäller kravet på att anmälan skall innehålla en utökad dokumentation avseende främst läkemedlens farmaceutiska och toxikologiska egenskaper gör jag följande bedömning. En skyldighet att inlämna ytterligare dokumentation inför en klinisk prövning torde vanligen inte medföra någon svårighet för läkemedelstillverkaren. Normalt innebär kravet endast en tidigareläggning av den dokumentation som krävs för att få ett läkemedel registrerat. Den toxikologiska och farmaceutiska informationen är emellertid ibland inte helt framtagen då de första kliniska prövningarna inleds. I sådana fall förutsätter jag att en diskussion kommer till stånd mellan socialstyrelsen och tillverkaren för att bestämma vilken dokumentation som skall lämnas in. Merarbetet för tillverkaren bedömer jag därför som obetydligt.

För socialstyrelsen innebär de ökade kraven på anmälningarna ett merarbete i detta skede. De skärpta reglerna jämte resursförstärkningarna vid socialstyrelsen som jag strax kommer att föreslå bör leda till att kvalitativt mer fullvärdiga och säkra produkter kommer till användning i prövningarna. Vidare förutsätter jag att de föreslagna åtgärderna kommer att minska socialstyrelsens arbetsbörda med de registreringsansökningar som följer på de kliniska prövningar som genomförts med de nya skärpta kraven.

Som ett resultat av att kraven på kliniska prövningar skärps kommer sannolikt antalet prövningar att minska. Prövningar av mindre vetenskapligt intresse, bl.a. sådana prövningar vars främsta syfte är att marknadsföra läkemedlet, kommer att minska i antal. De prövningar som genomförs torde bli av högre kvalitet än tidigare och det synes rimligt att anta att hälso- och sjukvårdens nytta av prövningsresultaten ökar. Väl planerade och genom-

förda kliniska prövningar är det effektivaste sättet att föra ut nya läkemedel i sjukvården och att sprida kunskaper om medlens rätta användning och begränsning.

Bestämmelser om kraven på innehållet i en anmälan om klinisk läkemedelsprövning kan meddelas av regeringen eller, efter regeringens bemyndigande, av socialstyrelsen.

3.7 Ansvaret för prövningen

Jag delar socialstyrelsens mening att ansvaret för en klinisk läkemedelsprövning bör ligga på tillverkaren vad gäller den farmaceutiska och djurexperimentella dokumentationen samt riktigheten av de uppgifter som han har lämnat i anmälan. Överläkaren eller distriktsläkaren har liksom beträffande annan medicinsk verksamhet skyldighet att tillse att prövningen utförs på föreskrivet sätt. Den prövande läkaren bör anmäla prövningen till socialstyrelsen, svara för att nödvändiga upplysningar om prövningen ges till styrelsen och även i övrigt hålla en fortlöpande kontakt med styrelsen samt ge in en slutlig rapport om prövningen till styrelsen. Denne läkare svarar naturligtvis också för att prövningen kommer till stånd och genomförs på föreskrivet sätt.

Patienterna har en central roll vid den kliniska prövningen. De har dock små möjligheter att sätta sig in i prövningens uppläggning och syfte och det är också de som är utsatta för eventuella skaderisker med prövningen. Av dessa skäl är det viktigt att prövningen genomförs och författningsbestämmelserna utformas på ett sådant sätt, att patienterna ges ett fullgott skydd. Jag anser därför att som huvudregel bör gälla, att de skall ha lämnat sitt samtycke till att delta i prövningen.

När det gäller prövningar som inte har samband med sjukdomsbehandling anser jag att kravet på samtycke skall gälla utan undantag. För barn skall vårdnadshavarens samtycke inhämtas. Sådana prövningar bör inte få ske på den som är omyndigförklarad och ej heller på den som efter särskilt beslut bereds vård oberoende av eget samtycke. I sistnämnda hänseende avser jag den som vårdas med stöd av lagen (1966:293) om beredande av sluten psykiatrisk vård i vissa fall (LSPV) eller lagen (1967:940) angående omsorger om vissa psykiskt utvecklingsstörda (omsorgslagen).

Beträffande kliniska prövningar som utförs i samband med sjukdomsbehandling finns det enligt min mening inte anledning att lika strängt upprätthålla kravet på ett obligatoriskt medgivande från patienten. I dessa fall rör det sig ju om behandling av en sjukdom och ett sjukdomstillstånd, även om det ofta sker med ett läkemedel som ännu inte har godkänts. Och i många fall kan det vara praktiskt svårt att inhämta ett medgivande. Jag anser emellertid att kravet på medgivande bör gälla även vid denna typ av prövningar, då det gäller en vuxen, myndig människa. Om ett medgivande inte kan inhämtas på grund av att patienten är medvetlös eller befinner sig i

ett liknande tillstånd bör detta inte utgöra något absolut hinder för att prövningen genomförs. Gäller prövningen ett barn eller någon annan omyndig, bör vårdnadshavarens respektive förmyndarens medgivande inhämtas, i de fall där detta är praktiskt möjligt.

Till skillnad mot vad som gäller klinisk prövning utan samband med sjukdomsbehandling, ser jag inte någon anledning att beträffande denna typ av prövning särbehandla den som efter särskilt beslut bereds vård oberoende av eget samtycke.

Den läkare som skall utföra prövningen bör svara för att patienternas samtycke till prövningen inhämtas. Han bör härvid upplysa patienterna om avsikten med prövningen, hur den skall genomföras och vilka risker som kan vara förenade med den.

3.8 Försäkringar m.m.

Trots de undersökningar och försiktighetsmått som vidtas inför en klinisk läkemedelsprövning finns alltid en viss risk för att prövningen kan förorsaka skador på patienterna. Jag delar därför uppfattningen, att dessa måste ha ett tillfredsställande försäkringsskydd. När det gäller patienter som deltar i klinisk läkemedelsprövning torde den särskilda läkemedelsförsäkring, som trädde i kraft den 1 juli 1978, ge ett tillfredsställande ekonomiskt skydd. Försäkringen anses emellertid inte täcka skador vid prövning på försökspersoner utan samband med sjukdomsbehandling. Ett särskilt försäkringsskydd bör därför tillskapas för dessa fall. Det synes naturligt att ansvaret för att försäkring tecknas för sådana skador i första hand läggs på det läkemedelsföretag som har tillverkat det läkemedel som används vid den kliniska läkemedelsprövningen. Om läkemedelstillverkaren inte står bakom prövningen, bör den läkare eller tandläkare som utför prövningen svara för att en sådan försäkring tecknas. En sådan skyldighet torde inte erbjuda några praktiska svårigheter. Sedan ett antal år tillbaka erbjuder nämligen de större försäkringsbolagen läkemedelsföretag och vetenskapliga institutioner möjlighet att teckna sådana försäkringar.

När det gäller platsen för prövningens utförande samt kravet på kompetens hos den ansvarige läkaren ansluter jag mig till socialstyrelsens förslag. Jag delar också styrelsens uppfattning vad gäller distributionen av de läkemedel som används vid klinisk läkemedelsprövning.

3.9 Bestämmelsernas form

Som jag tidigare har redovisat finns de nuvarande bestämmelserna om kliniska läkemedelsprövningar i tre cirkulär som har meddelats av socialstyrelsen. Med hänsyn till de krav som den nya regeringsformen ställer på normgivningen måste bestämmelser av den natur som det här är fråga om ges i lag eller med stöd av lag. Jag vill i detta sammanhang upplysa om, att jag har

för avsikt att inom en nära framtid föreslå regeringen att tillsätta en kommitté med uppgift att se över läkemedelslagstiftningen bl.a. från lagteknisk synpunkt. I avvaktan på resultatet av denna översyn bör de grundläggande bestämmelserna om klinisk läkemedelsprövning tas in i läkemedelsförordningen.

Jag vill här också ta upp frågan om sekretess vid de kliniska läkemedelsprövningarna. I motion 1979/80:855 yrkade Maj Britt Theorin m.fl. att handlingarna vid kliniska prövningar skulle bli offentliga. I sitt betänkande över motionen uttalade socialutskottet (SoU 1981/82:21) att det i princip ställde sig positivt till att sådana handlingar gjordes offentliga. Utskottet var emellertid inte berett att tillstyrka en författningsändring med hänsyn till pågående överväganden om gemensamma nordiska riktlinjer för klinisk läkemedelsprövning. Utskottet ansåg att frågan borde bedömas i anslutning till att Sverige tog ställning till dessa riktlinjer.

För egen del anser jag att ett ställningstagande till sekretessen i läkemedelskontrollen inte bör begränsas till de kliniska läkemedelsprövningarna, utan avse läkemedelskontrollen i stort. Jag anser det naturligt att den kommitté som jag nyss nämnde också överväger de sekretessbestämmelser som rör läkemedelshandlingen.

De nu föreslagna lagändringarna är av tämligen enkel beskaffenhet och utgör i huvudsak endast ett lagfästande av en ordning som gällt under snart två årtionden. Lagrådets hörande är enligt min mening därför inte påkallat.

3.10 Resursförstärkningar

Socialstyrelsens läkemedelsavdelning bedömer f.n. årligen ca 1 000 anmälningar om kliniska prövningar. Ansvar för denna bedömning åvilar i första hand den farmakoterapeutiska enhetens sektion för oregistrerade läkemedel. Bedömning av djurfarmakologisk och toxikologisk dokumentation sker dock i vissa fall vid den farmakologiska enheten. Styrelsen anser att den nya inriktningen av de kliniska läkemedelsprövningarna inte kan genomföras utan att ytterligare resurser ställs till läkemedelsavdelningens förfogande. Jag delar socialstyrelsens uppfattning. För att möjliggöra den förstärkning och höjning av kvaliteten på kliniska läkemedelsprövningar som jag i det föregående har föreslagit bör för socialstyrelsens läkemedelsavdelning beräknas 500 000 kr. för att utnyttja bl.a. statistisk expertis, utöver i prop. 1982/83:100 bil. 7, under förslagsanslaget E 2. Statlig kontroll av läkemedel m.m. föreslaget belopp. Jag har vid min medelsberäkning utgått från att den tid som socialstyrelsen enligt förslaget kommer att lägga ner på granskning av prövningsanmälningar bör kunna förkorta den tid som styrelsen sedan måste ägna åt granskning av registreringshandlingar för läkemedlet i fråga. Liksom beträffande övriga kostnader för läkemedelskontrollen skall de nu anvisade medlen helt finansieras av avgifter.

4 Hemställan

Med hänvisning till vad jag nu har anfört hemställer jag att regeringen föreslår riksdagen att

1. *dels* anta förslaget till lag om ändring i läkemedelsförordningen (1962:701),

2. *dels* till *Statlig kontroll av läkemedel m.m* för budgetåret 1983/84 utöver i prop. 1982/83:100 bil. 7 förslaget förslagsanslag anvisa ytterligare 500 000 kr.

5 Beslut

Regeringen ansluter sig till föredragandens överväganden och beslutar att genom proposition föreslå riksdagen att anta de förslag som föredraganden har lagt fram.

*Bilaga 1***Sammanfattning av socialstyrelsens förslag till nya regler för klinisk läkemedelsprövning***Övergång till ett ansökningsförfarande*

Socialstyrelsen föreslår att det nuvarande anmälningsförfarandet ersätts med ett ansökningsförfarande. En sådan ändring skulle enligt styrelsen ge läkemedelsavdelningen befogenhet att avslå ansökningar som inte uppfyller kraven på dokumentation och försöksplanering och som inte heller är tillfredsställande motiverade. Styrelsen anser också att s.k. uppföljande läkemedelsstudier bör omfattas av ansökningsplikten. För att ge socialstyrelsen en verklig möjlighet att bedöma underlaget för och uppläggningsen av en läkemedelsprövning föreslås att granskningstiden vid läkemedelsavdelningen utsträcks från nuvarande två veckor till två månader. Vidare föreslås att etisk granskning av kliniska läkemedelsprövningar skall göras obligatorisk. En klinisk prövning skulle således inte få påbörjas, förrän den regionala etiska kommittén har granskat projektet och socialstyrelsen lämnat tillstånd till det. Om en ansökan avslås skall grunderna för avslaget redovisas. Ett avslagsbeslut skall kunna överklagas hos regeringen.

Kravet på ansökan

Socialstyrelsen föreslår att avsikten med och motiven för undersökningen tydligt skall framgå av ansökningshandlingarna. De etiska övervägandena skall belysas. Det är därför lämpligt att en kopia av ansökningshandlingarna ges in till en etisk kommitté. Uppgift skall lämnas om hur de personer som ingår i prövningen kommer att informeras om prövningens ändamål, uppläggning och risker samt om hur deras samtycke till undersökningen skall inhämtas. I ansökningshandlingarna skall noggrant redogöras för de metoder som skall användas för att registrera och värdera läkemedlets effekt och biverkningar. Ansökan skall också innehålla en uppgift om hur många patienter som prövningen måste omfatta för att uppnå det angivna målet. Antalet patienter skall baseras på en statistisk uppskattning. Vidare skall tidplan samt plats för undersökningen anges.

Förutom uppgift om uppläggningsen av prövningen skall ansökningshandlingarna innehålla uppgifter om läkemedlets sammansättning, tillverkningsmetod och väsentliga farmaceutisk-tekniska och biofarmaceutiska egenskaper. I jämförelse med gällande krav innebär förslaget i denna del en väsentlig skärpning av kraven på farmaceutisk dokumentation, med tyngdpunkten lagd på den farmaceutiskt verksamma substansen. Kraven innebär att dokumentationen inför den sista fasen av prövningen i huvudsak skall vara lika omfattande och välunderbyggd som inför registreringen av läkemedlet.

Detta innebär att en inte obetydlig del av arbetet med kontroll och bedömning av läkemedlet tidigareläggs i förhållande till gällande ordning.

Vidare föreslår socialstyrelsen att ansökningshandlingarna skall innehålla uppgift om den försäkring som har tecknats för att ekonomiskt skydda patienten eller försökspersonen vid eventuell skada.

Prövningens utförande

Socialstyrelsen anser att kliniska prövningar i huvudsak skall utföras vid sjukhus. Det bör emellertid vara möjligt att förlägga en viss del av prövningen eller vissa prövningar utanför sjukhusen. Det är nämligen väsentligt att ett nytt läkemedel utprövas under samma kliniska förhållanden som de där läkemedlet efter registreringen kommer att användas.

För att förbättra kvaliteten på de kliniska läkemedelsprövningarna föreslår socialstyrelsen att kraven på den ansvarige läkarens kompetens bör skärpas. Styrelsen anser det rimligt att kräva att en klinisk prövning utförs av personer med gedigna kunskaper om prövningsmetodik och om den aktuella sjukdomens klinik. Skulle läkaren inte ha specialistkompetens/behörighet inom det ämnesområde som prövningen avser, anser socialstyrelsen att klinikchefen bör svara för att prövningen tillförsäkras den kliniska kompetens som behövs.

Ansvaret för prövningen

Socialstyrelsen föreslår att *tillverkaren* liksom hittills ansvarar för den experimentella, laboratoriemässiga prövningen av nya läkemedel som föregår den kliniska prövningen. Dennes ansvar innebär bl.a. att han svarar för att de uppgifter som lämnats om läkemedlet är riktiga.

Den *läkare som genomför prövningen* svarar för att patienterna (försökspersonerna) och berörd personal informeras om uppläggnings- och eventuella risker med undersökningen. Vidare skall han föra en särskild journal över de personer som prövningen utförs på. Läkaren svarar också för att allvarliga eller ofta förekommande biverkningar anmäls till socialstyrelsen. Han skall inhämta tillstånd hos socialstyrelsen, innan väsentliga ändringar av prövningsförfarandet vidtas samt årligen till styrelsen rapportera hur prövningen förlöper. Det bör även ankomma på läkaren att underrätta sjukvårdshuvudmannen om den kliniska prövningen.

Som ansvarig för all verksamhet på kliniken har *klinikchefen* ansvar även för de kliniska läkemedelsprövningar som utförs där. Enligt socialstyrelsen skall ansvaret innefatta skyldighet såväl att hålla sig väl informerad om pågående prövningar som att tillse att prövningarna bedrivs på föreskrivet sätt. Klinikchefen skall föra en liggare över de prövningar som utförs på kliniken.

Distribution av det prövade läkemedlet

Enligt socialstyrelsens förslag skall Apoteksbolaget AB ansvara för förvaring och distribution av läkemedel och s.k. placebo (blindmedel – ofta överksamma sockermedel eller dyl.) i samband med kliniska läkemedelsprövningar.

Konsekvenser för socialstyrelsens läkemedelsavdelning

Socialstyrelsen framhåller som väsentligt, att den kliniska prövningen ses som ett viktigt steg mot den slutliga registreringen av ett nytt läkemedel. Ett av syftena med förslaget är att förkorta registreringstiden för nya läkemedel och därmed skapa förutsättningar för en snabbare introduktion av dessa i sjukvården. Styrelsen bedömer det dock inte möjligt att genomföra de föreslagna åtgärderna om inte läkemedelsavdelningen tillförs vissa förstärkningar. Styrelsen uppskattar behovet till sju nya tjänster jämte vissa medel för konsultverksamhet.

Finansiering

Socialstyrelsen föreslår att särskilda avgifter skall tas ut för kliniska prövningar.

Bilaga 2

Sammanfattning av Nordiska läkemedelsnämndens förslag till nordiska riktlinjer för klinisk prövning av läkemedel

Förslag till nordiska riktlinjer för klinisk läkemedelsprövning antogs av den Nordiska läkemedelsnämnden i december 1981. Riktlinjerna har överlämnats till de nationella hälsovårdsmyndigheterna för att beaktas vid utformningen av nationella bestämmelser på området.

Inledningsvis framhåller nämnden att den med klinisk prövning avser "undersökningar på människa för att på ett systematiskt sätt skaffa eller efterpröva kunskap om läkemedels effekt och/eller biverkningar (farmakodynamik) samt undersökningar av läkemedels absorption, metabolism, utsöndring (farmakokinetik)".

Nämnden delar in prövningarna av ett nytt läkemedel i fyra faser, där den inledande fasen omfattar de första prövningarna på människor och den avslutande fasen prövningen för godkänd indikation efter registrering av läkemedlet.

Enligt förslaget skall en klinisk prövning anmälas till den nationella hälsovårdsmyndigheten när prövningen avser

1. oregistrerat läkemedel,
2. registrerat läkemedel som prövas för en ny indikation, patientgrupper som inte tidigare är värderade i tillräcklig utsträckning eller användning i väsentligt högre doser än för vilka läkemedlet har godkänts,
3. långvarig prövning som omfattar stora patientmaterial,
4. att fastställa frekvensen av biverkningar,
5. att klarlägga specifika farmakologiska effekter i det fall då läkemedlet inte ges för godkänd indikation eller i normala doser.

Anmälningsplikten omfattar även radioaktiva läkemedel.

Skyldigheten att anmäla prövningen åligger den läkare eller tandläkare som skall leda prövningen, dvs. ha det direkta ansvaret för urval, behandling och kontroll av patienterna (försökspersonerna). Anmälan skall göras skriftligt på en särskild blankett. Om prövningen skall ske i samarbete med tillverkaren av läkemedlet skall också denne eller dennes nationella ombud underteckna anmälan. Om prövningen skall utföras på ett sjukhus skall anmälan dessutom undertecknas av den där medicinskt ansvarige överläkaren eller motsvarande.

Var och en som undertecknat anmälan ansvarar för att prövningen sker i enlighet med gällande bestämmelser.

Den nationella hälsovårdsmyndigheten bör kunna hindra att en prövning kommer till stånd, ställa villkor för prövningen och även kräva att den avbryts eller ändras. Anmälaren bör skriftligt underrättas om en sådan åtgärd och om skälen för åtgärden. Underrättelsen bör vara anmälaren

tillhanda senast 60 dagar efter det myndigheten mottog anmälan om prövningen.

Hälsovårdsmyndigheten bör även ha möjlighet att stoppa en prövning i de fall prövningen inte sker i enlighet med gällande bestämmelser eller då andra särskilda skäl föreligger.

En anmälan om klinisk prövning skall innehålla, utöver uppgifter av administrativ natur, en redovisning av den prövningsplan enligt vilken prövningen skall genomföras samt uppgifter om dokumentation rörande läkemedlets egenskaper.

Av prövningsplanen skall framgå uppgift om

1. avsikten med prövningen och motiveringen för att utföra den,
2. den prövningstyp, prövningsmodell och urvalsprincip som skall användas vid prövningen,
3. beskrivning av patientmaterialet,
4. antalet patienter, som beräknas ingå i prövningen,
5. administreringsätt, dosering, doseringsintervall och behandlingstid för det prövade läkemedlet och för läkemedel som används som kontroll,
6. kontrollgrupper och kontrollbehandling,
7. annan samtidigt pågående behandling,
8. hur effekten skall registreras,
9. de kliniska undersökningar, laboratorieundersökningar och farmakokinetiska analyser som kommer att företas,
10. metoder för registrering av biverkningar,
11. hur den särskilda patientförteckningen och patientschemat (försöksjournal) kommer att föras för varje patient/försöksperson som ingår i prövningen,
12. hur prövningskoden kommer att förvaras och på vilket sätt den i nödläge kan öppnas,
13. de åtgärder som kommer att vidtas för att säkra en tillfredsställande läkemedelshantering och för att främja och efterforska god ordinationsföljsamhet,
14. resultatvärdering,
15. tidplan för prövningen,
16. hur de patienter/försökspersoner som deltar i prövningen kommer att informeras om den,
17. hur den berörda personalen kommer att informeras om prövningen och de riktlinjer som skall gälla för läkemedelshantering,
18. etiska överväganden i samband med prövningen.

Dokumentationen beträffande läkemedlets egenskaper skall avse dess kemiska, farmaceutiska, djurfarmakologiska, toxikologiska, humanfarmakologiska och kliniska egenskaper.

Förpackning till läkemedlet och placebo preparatet som är avsedda för klinisk prövning skall vara försedd med påskriften "för klinisk prövning". På förpackningen skall vidare finnas uppgift om läkemedlets namn eller

kodbeteckning, satsnummer, tillverkarens namn och namn på den läkare eller tandläkare som är ansvarig för provningen. Dessutom bör förpackningarna vara försedda med uppgifter om administreringsätt, dosering, förvaring då särskilda krav på förvaring föreligger, utgångsdatum samt vid behov teknisk bruksanvisning.

Patientens (försökspersonens) frivilliga samtycke till att delta i den kliniska provningen skall inhämtas. Därvid skall klart framhållas att medgivandet när som helst kan tas tillbaka. Om samtycke inte kan inhämtas bör orsaken anges.

Den läkare eller tandläkare som är ansvarig för den kliniska provningen skall i god tid före provningens början muntligt och om möjligt även skriftligt informera patienten/försökspersonen om

- avsikten med provningen, dess genomförande, möjliga risker och obehag
- att icke registrerad farmaceutisk specialitet eller placebo kan ingå i provningen.

All personal, som berörs av den kliniska provningen bör informeras om provningen och om hur den skall genomföras. Den läkare eller tandläkare som skall leda provningen ansvarar för att personalen informeras.

Alla kliniska provningar skall värderas etiskt. Värderingen bör ske i enlighet med Helsingforsdeklarationen som antogs av 18:e World Medical Assembly i Helsingfors, Finland, 1964 och reviderades av 29:e World Medical Assembly i Tokyo, Japan, 1975.

Ansvarig läkare eller tandläkare skall snarast möjligt rapportera allvarliga eller ofta förekommande biverkningar till nationell hälsovårdsmyndighet. Denne skall också skriftligen underrätta myndighet när man avser att vidta en väsentlig ändring av provningsplanen. Om provningen ej påbörjas eller avbryts innan avsikten uppnåtts skall den ansvarige skriftligen meddela orsaken till detta förhållande till myndigheten.

Efter provningens slut skall den ansvarige läkaren eller tandläkaren skriftligen redovisa resultaten till myndigheten. Registrerade biverkningar skall anges. Om den kliniska provningen sker i samarbete med tillverkaren eller dennes nationella ombud har också denne ett ansvar för att redovisningen fullföljs.

Patienter/försökspersoner som deltar i en klinisk provning bör på ett tillfredsställande sätt vara ekonomiskt försäkrade mot skador som kan uppstå under provningen.