

I henhold til liste

Deres ref.:	Dato:	Vår ref.:	Saksbehandler:
	28.05.2018	18/05967-5	Elise Liverød

HØRINGSBREV

Gjennomføring av kommisjonsdirektiv (EU) 2017/1572 og delegert kommisjonsforordning (EU) 2017/1569 om prinsipper og retningslinjer for god tilvirkningspraksis av henholdsvis legemidler og legemidler til klinisk utprøving på mennesker i norsk rett.

1 Innledning

På vegne av Helse- og omsorgsdepartementet sender Statens legemiddelverk på høring forslag til gjennomføring av delegert kommisjonsforordning (EU) 2017/1569 om utfyllende bestemmelser til europaparlaments- og rådsforordning (EU) nr. 536/2014 for så vidt angår prinsippene og retningslinjene for god tilvirkningspraksis av legemidler til klinisk utprøving på mennesker samt bestemmelsene om inspeksjon, og kommisjonsdirektiv (EU) 2017/1572 om utfyllende bestemmelser til europaparlaments- og rådsdirektiv 2001/83/EF for så vidt angår prinsippene og retningslinjene for god tilvirkningspraksis for legemidler til mennesker, i norsk rett.

EU-kommisjonen har varslet at de forventer anvendelse av forordning nr. 536/2014 om klinisk utprøving av legemidler til mennesker i 2019. Forordningen er implementert ved henvisning i forskrift 18. desember 2009 nr. 1839 om legemidler (legemiddelforskriften) §15-6a, men har foreløpig ikke trådt i kraft.¹ Siden forordning 2017/1569 angir utfyllende bestemmelser til forordning nr. 536/2014 vil mest sannsynlig anvendelsen av førstnevnte forordning ikke tre i kraft før dette.

2 Om prinsipper og retningslinjer for god tilvirkningspraksis av legemidler og utprøvningspreparater

Prinsipper og retningslinjer for god tilvirkningspraksis er i dag regulert av direktiv 2003/94/EF, implementert ved forskrift 2. november 2004 nr. 1441 om tilvirkning og import av legemidler. Reguleringen er felles for legemidler og utprøvningspreparater.

¹ Se forskrift om endring i forskrift om legemidler, forskrift om klinisk utprøving av legemidler til mennesker og forskrift om tilvirkning og import av legemidler, FOR-2017-01-12-36



Med tilvirkning av legemidler menes fremstilling, pakking, ompakking, etikettering, ometikettering og frigivelse av legemidler, samt de nødvendige kontroller i forbindelse med slike aktiviteter.² Forskrift om tilvirkning og import angir blant annet krav til tilvirker av legemidler, og forpliktelser for myndighetene til å føre tilsyn for å sikre at forskriften overholdes. Forskriften definerer god tilvirkningspraksis som den del av kvalitetssikringen som sikrer at legemidlet eller utprøvningspreparatet alltid framstilles og kontrolleres i samsvar med de kvalitetsstandarder som gjelder for den tilsiktede bruken av dem³. I henhold til §2-8 syvende ledd skal tilvirkningen også utføres i samsvar med retningslinjer for god tilvirkningspraksis og god distribusjonspraksis innen det europeiske økonomiske samarbeidsområdet (EØS)⁴.

Direktiv 2017/1572 om prinsipper og retningslinjer for god tilvirkningspraksis av legemidler erstatter direktiv 2003/94. Det følger videre av forordning nr. 536/2014 artikkel 63 pkt. 1 at det skal vedtas særskilt regulering som gjelder prinsipper og retningslinjer for god tilvirkningspraksis av utprøvningspreparater. Slike bestemmelser er gitt i forordning 2017/1569. Som følge av dette vil prinsipper og retningslinjer for god tilvirkningspraksis av legemidler og utprøvningspreparater være regulert av forskjellige rettsakter. Dette medfører at det må gjøres endringer i forskrift om tilvirkning og import av legemidler for blant annet å oppheve reguleringen av utprøvningspreparater, ettersom dette nå vil bli regulert av forordning 2017/1569.

3 Gjeldende rett

Prinsipper og retningslinjer for god tilvirkningspraksis av legemidler og legemidler til klinisk utprøving på mennesker er i dag regulert av direktiv 2003/94/EF. I tillegg til direktivet, har EU laget flere retningslinjer på området.

I Norge er det ovennevnte direktiv implementert i forskrift om tilvirkning og import av legemidler. Forskriftsbestemmelsene er hjemlet i lov 4. desember 1992 om legemidler m.v. (legemiddeloven) §§3, 12 og 13.

4 Nærmere om hovedpunktene i rettsaktene

God tilvirkningspraksis er basert på samme prinsipper, enten det er tale om legemidler som har markedsføringstillatelse eller utprøvningspreparater. Ved tilvirkningen av utprøvningspreparater må det imidlertid tas hensyn til at kliniske utprøvinger er ulike. Det vil også kunne være behov for randomisering⁵ og for å skjule identiteten til legemidlet. Når det gjelder blant annet toksisitet og dosering er ikke dette alltid klarlagt på tidspunktet for den kliniske utprøvingen. Forordning 2017/1569 inneholder bestemmelser med fokus på blant annet kvalitetsstyring, personale, lokaler, utstyr, dokumentasjon, produksjon og kvalitetskontroll.

Direktiv 2017/1572 inneholder nærmere bestemmelser om tilvirkernes og myndighetenes forpliktelser. Det er blant annet fokus på at tilvirkningen skjer i overensstemmelse med god tilvirkningspraksis og i henhold til markedsføringstillatelsen, og at tilvirkeren har etablert et kvalitetssystem og har tilstrekkelig og kvalifisert personale. Direktivet inneholder også nærmere bestemmelser om myndighetenes gjennomføring av inspeksjoner, og stiller blant annet krav til at

² Se forskrift om tilvirkning og import §1-2 bokstav f.

³ Se forskrift om tilvirkning og import §1-2 bokstav j.

⁴ Se EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines.

⁵ Fordeling av personer til ulike grupper slik at det beror på tilfeldigheter hvilken gruppe en gitt person blir plassert i.

tilsynsvirksomheten skal utføres i samsvar med en fellesskapsprosedyre utgitt av EMA om hvordan tilsynsvirksomheten skal utføres.⁶

Direktivet foranledninger noen endringer av definisjoner og oppdateringer av terminologi i tilvirknings- og importforskriften. Blant annet er definisjonen av tilvirker endret slik at kravet til å følge lovgivningen gjelder enhver person eller virksomhet som utfører aktiviteter hvor det er krav om tilvirkertillatelse, og ikke bare innehaver av tilvirkertillatelse. Endringen av definisjonen innebærer språklige endringer også andre steder i forskriften.

Utover dette stiller direktivet mer spesifikke krav til blant annet kvalitet på dataene i dokumentasjonssystemet, se §2-17 andre ledd i vedlagte utkast til forskriftsendringer, og til tilvirkers plikter overfor personale, se §2-15 tredje ledd i vedlagte utkast til forskriftsendringer. Som ved tidligere direktiv fokuseres det på at både tilvirkning av legemidler, importerte legemidler, og legemidler fremstilt for eksport skal følge kravene til god tilvirkningspraksis.

I tillegg til dette har vi valgt å presisere hvordan vi fortolker regelverket vedrørende begrepet «råvarer mv.» i §3-1 første ledd og «råvarer» i §3-6 femte ledd bokstav e. Presiseringen medfører at ordlyden gjenspeiler hva regelverket er ment å omfatte, ettersom begrepet «råvarer» omfatter mer enn kun virksomme stoffer og hjelpestoffer. Vi anser at det er et behov for denne oppklaringen for blant annet å unngå misforståelser. I praksis innebærer dette ingen realitetsendring.

5 Gjennomføringen i Norge

Forordningen foreslås gjennomført i norsk rett ved henvisning. Dette gjøres ved å vedta et nytt ledd i den nye bestemmelsen i legemiddelforskriften, §15-6a⁷, hvor det fremgår at den nye forordningen gjelder som forskrift i Norge.

På sikt er det meningen at reguleringen av klinisk utprøving av legemidler til mennesker skal fremgå av legemiddelforskriften og eventuelt forskrift 30. oktober 2009 nr. 1321 om klinisk utprøving av legemidler til mennesker. Forordning nr. 536/2014 fastsetter imidlertid en overgangsperiode hvor det fremgår at direktiv 2001/20/EF, som styrer direktiv 2003/94, skal eller kan komme til anvendelse på kliniske legemiddelutprøvinger som er søkt før et gitt tidspunkt, se artikkel 98. Denne overgangsperioden får også anvendelse på forordning 2017/1569, se artikkel 26. I overgangsperioden vil derfor bestemmelser om klinisk utprøving i forskrift om tilvirkning og import og forordning nr. 536/2014 gjelde parallelt, avhengig av søknadstidspunktet for den kliniske utprøvingen. Når overgangsordningen er over, tas det sikte på å oppheve enkelte bestemmelser og fjerne henvisninger i forskrift om tilvirkning og import som gjelder utprøvningspreparater til mennesker.

Direktivets bestemmelser foreslås gjennomført i forskrift om tilvirkning og import. Se vedlagte utkast til forskriftsendringer.

6 Økonomiske og administrative konsekvenser

⁶ Compilation of Union procedures on inspections and exchange of information - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004706.pdf

⁷ Se forskrift om endring i forskrift om legemidler, forskrift om klinisk utprøving av legemidler til mennesker og forskrift om tilvirkning og import av legemidler, FOR-2017-01-12-36



Forslaget vil ikke medføre økonomiske og administrative konsekvenser av betydning.

7 Praktisk informasjon

Høringsfristen er satt til 9. juli 2018.

Høringsbrev, forslag til forskriftsbestemmelser og høringsliste er tilgjengelig på Legemiddelverkets nettside: www.legemiddelverket.no under «høringer».

Høringsinnspillene sendes fortrinnsvis elektronisk til: post@legemiddelverket.no. Vennligst oppgi saksreferanse 18/05967.

Vennlig hilsen
Statens legemiddelverk

Audun Hågå
Direktør

Elise Liverød
Rådgiver

Dokumentet er elektronisk godkjent og har derfor ikke håndskrevne signaturer.