

Socialdepartementet
s.registrator@regeringskansliet.se
s.fs@regeringskansliet.se

Stockholm 2016-09-14

Remissvar: Anpassning av svensk rätt till EU-förordningen om kliniska läkemedelsprövningar (DS 2016:11)

Dnr: S2016/03366/FS

Läkemedelsindustriföreningen (LIF) har den 16 maj 2016 beretts tillfälle att lämna synpunkter på rubricerad remiss. Den nya EU-förordningen för kliniska läkemedelsprövningar införs i svensk rätt genom de förslag som remitteras i denna departementspromemoria, de förslag som remitteras i promemorian *Etisk granskning av kliniska läkemedelsprövningar (Ds 2016:12)* samt regeringsuppdraget till Läkemedelsverket och de regionala etikprövningsnämnderna att gemensamt ta fram strukturer och samarbetsformer för beslut om tillstånd till kliniska läkemedelsprövningar på människor (*Uppdrag om nytt tillståndsförfarande för kliniska läkemedelsprövningar (S2016/03981/FS)*). Det är centralt att de handläggningsprocesser som etableras blir enkla och konkurrenskraftiga gentemot andra länder i syfte att attrahera fler kliniska läkemedelsprövningar till Sverige.

Ovan nämnda regeringsuppdrag och förslaget att Vetenskapsrådet och Läkemedelsverket ska få ytterligare uppdrag – att säkerställa en allt igenom elektronisk hantering av ansökan för kliniska läkemedelsprövningar – ger förutsättningar att utveckla en effektiv ärendehantering före den nya förordningen träder i kraft. Det är av särskild betydelse att det inom ramen för regeringsuppdraget ges utrymme att även beakta berörda biobankers och strålskyddskommittéers eventuella synpunkter på ansökan. LIF förespråkar att den nya ärendehanteringen prövas i praktiken – genom piloter – före ikraftträdandet. Så sker redan i andra medlemsstater och det har ett starkt signalvärde gentemot de forskande läkemedelsföretagen.

LIF har under våren 2016 lämnat remissvar på de delar i *Stöd och hjälp till vuxna vid ställningstagande till vård, omsorg och forskning (SOU 2015:80)* som rör forskning och beslutsoförmögnas möjlighet att delta i kliniska läkemedelsprövningar. I remissvaret framhölls behovet av ny reglering gällande biobankers och ett sådant arbete har nu initierats genom utredningsdirektivet *En ändamålsenlig reglering för biobankers (Dir. 2016:41)*. LIF har under våren 2016 också lämnat remissvar på *Förslag till ny lag om strålskydd (SSM2014-1921-14)* och strålskyddsförordningen. I remissvaret framhölls särskilt att bedömning av strålningsrisker (en/flera strålskyddskommittéer) vid forskningsprojekt (etikprövningsnämnd) ska kunna hanteras i en samlad process och diskuteras vid ett och samma möte och inte som idag vid separata möten.

I och med ovan nämnda åtgärder har den svenska regeringen hanterat många av de synpunkter och behov som läkemedelsbranschen tidigare framfört. Den stora utestående frågan gäller distributionen av prövningsläkemedel vilken kommenteras utförligt nedan. Genomförandet av de förslag som lämnats – och förhoppningsvis kommer att lämnas gällande biobankers – bedöms

kunna förbättra möjligheten att bedriva kliniska läkemedelsprövningar i Sverige och därmed stärka Sveriges konkurrenskraft.

Nedan lämnas detaljerade synpunkter på förslagen i rubricerade departementspromemoria vilka delvis är överlappande med de synpunkter som LIF lämnat gällande de förslag som remitteras i *Etisk granskning av kliniska läkemedelsprövningar (Ds 2016:12)*. Generellt anser LIF att EU-förordningen för kliniska läkemedelsprövningar bör införas i svensk rätt med så få särkrav som möjligt och på ett sätt som ger en effektiv och snabb handläggning. LIF har tagit del av Nationella biobanksrådets remissvar och delar i stora delar de synpunkter som där framförs.

Beslutsprocessen för tillstånd till klinisk prövning (5.3)

I remissvar till departementspromemorian *Etisk granskning av kliniska läkemedelsprövningar (Ds 2016:12)* har LIF framfört en möjlighet till ytterligare förenklingar – utöver de förslag som lämnats – genom en ordning där biobanks och strålskyddskommittéers eventuella synpunkter beaktas *integrerat* i etikprövningsnämndens rekommendation. Det bör kunna ske genom att etikprövningsnämnden adjungerar särskilt utsedda personer med sådan kompetens, i de fall ansökan berör dessa ämnesområden. Genom en sådan adjungering undviks dagens ineffektiva hantering med parallella ansökningar till etikprövningsnämnd, biobanksnämnd och strålskyddskommitté vilken riskerar att leda till motstridiga beslut, fördröjd handläggning samt en risk att en myndighet/instans överprövar en annan myndighets/instans beslut. Istället möjliggörs *en samordnad rekommendation* som lämnas från etikprövningsnämnd till Läkemedelsverket. En sådan förändring bedöms förkorta handläggningstiderna ytterligare samtidigt som bedömningarna bör bli mer enhetliga genom att riskerna vägs mot nyttan vid ett och samma tillfälle. Nationella biobanksrådet har lyft frågan om s.k. ”tyst godkännande” - i de fall beslut inte lämnas inom de reglerade tidsgränserna – och den effekt det kan få på tillgången till biobanksprov och eventuella patientuppgifter som behövs för att starta prövningen. Denna fråga bör hanteras inom Läkemedelsverkets och etikprövningsnämndernas regeringsuppdrag.

LIF är tveksam till förslaget att ärendena ska fördelas mellan *samtliga* regionala etikprövningsnämnder och förespråkar därför att den *andra modellen* som beskrivs i departementspromemorian *Etisk granskning av kliniska läkemedelsprövningar (Ds 2016:12)* förbereds inom den översyn av hela organisationen för etikprövning som beskrivs pågå. En koncentrerad av handläggningen av ansökan om kliniska läkemedelsprövningar till ett fåtal etikprövningsnämnder bedöms kunna bidra till en så hög kompetens, och ett så gott samarbete med Läkemedelsverket, som möjligt och därigenom ökad förutsägbarhet för läkemedelsföretagen gällande de krav och önskemål som ställs på ansökan.

Det är önskvärt att Läkemedelsverket och de regionala etikprövningsnämnderna – i den utsträckning det är möjligt – försöker samordna beslutsprocesserna för beslut om tillstånd till kliniska läkemedelsprövningar med övriga nordiska myndigheter inom ramen för regeringsuppdraget *Uppdrag om nytt tillståndsförfarande för kliniska läkemedelsprövningar (S2016/03981/FS)*.

Förmedling och distribution av prövningsläkemedel (5.9)

Den största återstående utmaningen – och som medför stora praktiska problem – vad gäller genomförande av kliniska läkemedelsprövningar är att Sverige – som ett av mycket få länder i EU - ställer särkrav vad gäller distributionen av prövningsläkemedel. Av *Vägledning*

till Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2011:19) om kliniska läkemedelsprövningar på människor framgår att myndigheten anser att det är oklart om lagen om handel med läkemedel omfattar provningsläkemedel och därmed också distribution av provningsläkemedel, men att den har tolkat reglerna så att lagen omfattar provningsläkemedel. Som Läkemedelsverket tolkar lagen om handel med läkemedel gäller olika regler för distribution av provningsläkemedel till provningsställen inom sjukhus respektive till provningsställen utanför sjukhus. Enligt Läkemedelsverkets tolkning av rättsläget får provningsläkemedel till sjukhuskliniker distribueras av de funktioner eller aktiviteter som utgör sjukhusapotek i lagens mening, och till primärvården av apotek som har öppenvårdsapotekstillstånd, eller av den som har tillstånd att bedriva partihandel. LIF har lyft frågan med Läkemedelsverket som inte entydigt kunnat förklara varför myndigheten gör de tolkningar den gör.

I det remitterade förslaget anförs att EU-förordningen inte innehåller bestämmelser om distribution av provningsläkemedel eller tilläggläkemedel inom medlemsstaten. LIF anser att förordningen är tydlig i fråga om vad som gäller avseende tillstånd att distribuera provningsläkemedel och motsätter sig därför den uppfattning som presenteras i remissen.

I förordningens kapitel IX, *Tillverkning och import av provningsläkemedel och tilläggläkemedel*, framgår samtliga krav som måste vara uppfyllda för att sökanden ska få tillstånd till sådan tillverkning respektive import, däribland att uppgift ska lämnas om till vilket ställe i unionen som provningsläkemedlen ska importeras.

Skälet till införande av dessa bestämmelser återfinns i förordningens preambel (55), där det framgår att syftet med att fastställa regler om tillverkning och import av provningsläkemedel och tilläggläkemedel bland annat är att möjliggöra distribution av provningsläkemedel och tilläggläkemedel till provningsställen i hela unionen. Däri anges också att reglerna bör medge viss flexibilitet, under förutsättning att försökspersonernas säkerhet eller tillförlitligheten och robustheten hos de data som genereras vid den kliniska prövningen inte äventyras.

Förordningen har direkt verkan. Förutsättningarna för tillstånd till import av provningsläkemedel är uttömmande reglerade i Artikel 61 p. 2. Den som uppfyller kraven ska således få importtillstånd. Enligt 3 kap. 1 § lagen om handel med läkemedel får tillverkare bedriva partihandel med de läkemedel som omfattas av tillverkningstillståndet. Enligt 3 kap. 3 § 7. lagen om handel med läkemedel får den som bedriver partihandel med läkemedel distribuera provningsläkemedel. För fullständighetens skull vill LIF framhålla att partihandelns leveransskyldighet till öppenvårdsapoteken enligt 3 kap. 3 § 6. lagen (2009:366) om handel med läkemedel, som infördes redan vid omregleringen av apoteksmarknaden, inte heller ställer hinder i vägen för en mer flexibel distribution av provningsläkemedel i Sverige, inkluderande att även läkemedelsföretag, som uppfyller kraven för importtillstånd, kan leverera provningsläkemedel direkt till provningsstället.

Med tanke på den oklarhet som länge funnits i distributionsfrågan och då departementspromemorian inte tydliggör vad som avses ska gälla, ser LIF behov av att det tydliggörs att provningsläkemedel inte behöver distribueras via apotek i Sverige. Förslaget i departementspromemorian bör förtydligas och lyda: ”I lagen om handel med läkemedel ska tillägg införas om att provningsläkemedel för människor och för djur samt tilläggläkemedel får

förmedlas samt distribueras av den som bedriver partihandel med läkemedel *inom* EU”. LIF ser vidare att tillsynsmyndigheten bör publicera en vägledning eller ett allmänt råd där det med tydlighet framgår att prövningsläkemedel kan distribueras från hela EU direkt till prövningsstället utan att passera ett svenskt apotek.

Föreslagna ändringar i lagen (2002:297) om biobanker i hälso- och sjukvården m.m. (6.1 & 6.2)

De i departementspromemorian beskrivna förslagen – att biobankslagen inte längre ska vara tillämplig på prover som är avsedda för forskning om de inte sparas en längre tid efter provtagningen *samt* att en biobank ska få inrättas utan beslut av vårdgivare eller annan som fått proverna i enlighet med lagen i de fall uppgifter om insamling, lagring och framtida ändamål anges i ansökan om klinisk läkemedelsprövning som beviljats tillstånd – är viktiga men de innebär otillräckliga förbättringar för att komma till rätta med alla de utmaningar som läkemedelsföretagen ser gällande den svenska biobankslagen. Det är därför mycket positivt att regeringen – genom utredningsdirektivet *En ändamålsenlig reglering för biobanker (Dir. 2016:41)* - initierat ett arbete för att förbättra förutsättningarna för forskning.

LIF anser dock att tillägget: ”*där avsikten är att de ska kastas direkt efter analys*” är onödigt och skapar otydlighet gällande om sådana prov måste kastas direkt efter analys eller om de kan sparas de 2 månader som framgår av förarbetena (prop. 2001/02:44 s. 21, 30 och 69). LIF föreslår därför att denna skrivning tas bort.

Av departementspromemorian framgår att ett regionalt biobankcenter (RBC) ska kunna anses vara ombud för en berörd biobank. Detta bör vara en möjlighet men inte ett krav eftersom RBC inte har fullmakt för privata vårdgivare. Vidare bör det förtydligas att yttrandet från berörd biobank ska inkludera beslut om utlämnande av prover i syfte att säkerställa att det inte krävs ytterligare godkännanden efter det att Läkemedelsverket godkänt en klinisk läkemedelsprövning

Kommentarer till övriga förslag

Ansökan om tillstånd (5.4)

Det är av stor vikt att Sverige godkänner att ansökan om kliniska läkemedelsprövningar kan göras på engelska men det är naturligt att patientinformationen ska vara på svenska. Vad gäller förslaget att andra delar av ansökan också ska lämnas på svenska behöver det förtydligas. De delar av ansökan som lyfts fram i förslaget överlappar i viss utsträckning varandra. För att förenkla genomförandet av kliniska läkemedelsprövningar i Sverige bör kravet på översättning till svenska vara så begränsat som möjligt.

En begränsning till de dokument som i dag skickas till etikprövningsnämnderna är acceptabel men det bör övervägas om antalet översatta dokument kan begränsas ytterligare genom en möjlighet att hänvisa till den svenska patientinformationen. De precisa kraven på översättning till svenska bör i ett senare skede framgå av föreskrift/vägledning och det är nödvändigt att säkerställa att dessa krav står i överensstämmelse med ”guidelines” som utarbetas på europeisk nivå.

LIF delar bedömningen att EU-förordningens krav på att minst en lekman ska delta i bedömningen av ansökan bör genomföras genom de företrädare för det allmänna som deltar i etikprövningsnämnderna.

Skydd för försökspersoner och informerat samtycke (5.5)

LIF delar bedömningen att det inte bör införas något förbud mot att genomföra kliniska läkemedelsprövningar på beslutsoförmögna. I det remissvar som LIF lämnat gällande betänkandet *Stöd och hjälp till vuxna vid ställningstagande till vård, omsorg och forskning (SOU 2015:80)* framhölls att även kliniska läkemedelsprövningar bör omfattas av förslaget gällande forskning i akuta situationer fram till dess att den nya EU-förordningen träder i kraft. Det uppges att detta betänkande för närvarande bereds i Regeringskansliet. Det är av stor vikt att de förslag som lämnats gällande kliniska läkemedelsprövningar hanteras samordnat för att minimera den tid som berörda patienter förhindras delta i klinisk läkemedelsforskning som kan vara livsviktig för patienten själv eller för framtida patienter i samma situation. Det är även viktigt för att förbättra Sveriges möjlighet att attrahera kliniska läkemedelsprövningar i konkurrens med länder som Danmark, där dessa kliniska läkemedelsprövningar redan idag kan genomföras.

LIF delar bedömningen att det inte torde behöva inhämtas nytt samtycke när personen blivit myndig i de fall en underårig har lämnat sitt samtycke. Den alternativa tolkningen – att förnyat samtycke behöver inhämtas – skulle innebära en stor administrativ börda. De specifika kraven gällande inhämtande av samtycke bör förtydligas i föreskrift/vägledning och det är positivt att Läkemedelsverket föreslås meddela föreskrifter om den behörighet som krävs för att hålla den föregående intervjun med försökspersonen. Det bör även förtydligas hur det ska säkerställas att information – anpassad till den underårigas ålder och mentala mognad – lämnas av en person som är utbildad för eller har erfarenhet av att arbeta med barn.

LIF ställer sig tveksam till förslaget att införa en bestämmelse om att kliniska läkemedelsprövningar på människor som genomförs i kluster enligt artikel 30 i EU-förordningen *inte* får genomföras i Sverige. Det finns en uppenbar risk att ett sådant förbud riskerar att försämra möjligheterna att genomföra framtida studier av läkemedel i enlighet med godkännandena för försäljning till Sverige. Det saknas en ordentlig konsekvensanalys av vad ett sådant förbud kan komma att innebära. LIF delar därför bedömningen att frågan bör utredas särskilt men ser att en sådan utredning bör initieras omgående, inte ”om det visar sig finnas behov” eftersom det då redan är för sent.

Säkerhetsrapportering (5.6)

Möjligheten för sponsorer med resursbrist att rapportera misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar som uppstått i Sverige till Läkemedelsverket – som därefter vidare rapporterar rapporten till den databas som avses i artikel 40.1 i EU-förordningen – är en direkt konsekvens av EU-förordningen och i grunden positiv. Det bör dock förtydligas i vilka situationer och på vilket sätt detta ska ske i syfte att undvika missförstånd och dubbelrapportering.

Tilläggläkemedel (5.7 & 5.16)

Möjligheten att föra in vissa tilläggläkemedel bör förtydligas vad gäller bedömningen av i vilka situationer användning av tilläggläkemedel som inte är godkänt för försäljning kan förväntas accepteras utifrån att ”sponsorn inte rimligen kan förväntas använda ett tilläggläkemedel som är godkänt för försäljning”.

Dagens reglering gällande kostnadsfria läkemedel föreslås kompletteras med att även tilläggläkemedel ska tillhandahållas kostnadsfritt. Det är rimligt att försökspersonen inte ska bära kostnaderna för användning av tilläggläkemedlet som är en direkt konsekvens av deltagandet i den kliniska läkemedelsprövningen och som begränsas till den tid som den kliniska läkemedelsprövningen pågår. Situationen är en annan när användning av tilläggläkemedlet är att se som ett inklusionkriterium för den kliniska läkemedelsprövningen, som initieras innan försökspersonen inkluderas i den kliniska läkemedelsprövningen och som kan förväntas fortsätta efter det att prövningen avslutats. Det behövs en närmare konsekvensanalys av vilka effekter kostnadsfritt tillhandahållande av sådana tilläggläkemedel kan få på läkemedelsdistributionen och högkostnadsskyddet.

Märkning (5.10)

Läkemedelsbranschen har – sedan innan EU-förordningen offentliggjordes – via den europeiska branschorganisationen EFPIA framfört synpunkter gällande förslagen i Annex VI och det är en besvikelse att ändringarna genomförts utan hänsyn till inverkan på sponsornerna. Utöver de säkerhetsproblem som förslagen innebär kommer de nuvarande kraven i Annex VI att öka läkemedelsföretagens kostnader kraftigt och därmed minska den globala konkurrenskraften. Kommissionen och medlemsstaterna bör därför – innan den nya förordningen träder i kraft – meddela att Annex VI kommer att ses över och förbereda en förändring så snart det är juridiskt möjligt. Det är inte acceptabelt att vänta och se vilka problem som genomförandet av Annex VI kommer att leda till eftersom det då kommer det att vara för sent.

LIF vill uppmana den svenska regeringen att bidra till den förändring av Annex VI som läkemedelsbranschen ser är nödvändig. Med förhoppning om att det kommer att initieras en översyn av Annex VI så snart det är möjligt, ser LIF att Läkemedelsverket bör överväga att anpassa den svenska implementeringen i denna del.

Sponsor (5.11)

Det bedöms innebära en förenkling - och därmed underlätta för mindre sponsorer - att det föreslås att den sponsor som inte är etablerad i EU kan utse en kontaktperson istället för en rättslig företrädare samt undantaget att den som ansöker om tillstånd och inte är bosatt inom EU ska företrädas av ett ombud som är bosatt inom EU.

Övrigt

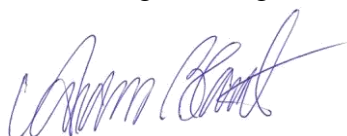
LIF konstaterar i remissvaret till *Förslag till reviderad förordning (2010:1167) om avgifter för den statliga kontrollen av läkemedel* att införandet av EU-förordningen om kliniska läkemedelsprövningar kommer att medföra ytterligare förändringar i och med att företagen föreslås betala en höjd avgift till Läkemedelsverket för etikprövningsnämndernas granskning. Det är dock otydligt om införandet av förordningen kommer att innebära ytterligare

ändringar av avgiften för kliniska läkemedelsprövningar. Alla förändringar knutna till kliniska läkemedelsprövningar bör hanteras samlat för att ge läkemedelsföretagen bättre planeringsförutsättningar.

LIF anser – liksom Nationella biobanksrådet – att EU-förordningen via Artikel 28:2 möjliggör inhämtande av bredare samtycken för framtida vetenskaplig forskning. Denna möjlighet bör förtydligas vad gäller under vilka förutsättningar och på vilket sätt ett sådant samtycke kan inhämtas och användas.

Av EU-förordningen framgår att sponsorn och prövaren ska arkivera innehållet i provningspärmerna i minst 25 år. För att fullgöra detta krav bör även de underliggande uppgifterna sparas lika länge och det föreslås att Socialstyrelsen bör föreskriva om längre arkiveringstider. I och med att tiden för att spara provningspärmerna förlängs till 25 år blir utmaningen större att säkerställa att journalhandlingar sparas under samma tid. Det kan leda till ett negativt incitament att låta patienter delta i kliniska läkemedelsprövningar om det upplevs vara betungande att dessa journaler ska sparas under en längre tid än övriga journaler. Det kan därför finnas skäl att överväga att förlänga den tid som alla journaler ska sparas till 25 år. I takt med en ökad digitalisering bör det finnas förutsättningar att införa en sådan generellt förlängd arkiveringstid.

Med vänlig hälsning



Anders Blanck
Generalsekreterare

