



LÄKEMEDELSVERKET
MEDICAL PRODUCTS AGENCY

approvals • authorisation • clinical trials • communication • competence • cosmetics • dialogue • c
efficacy • environment • evaluation • guidelines • harmonisation • health economics • herbals • ho
• information • inspection • laboratory analysis • market surveillance • medicinal products • medic
narcotics • public health • quality • registration • regulations • reliability • risk/benefit • safety • so
standardisation • transparency • vigilance • approvals • authorisation • clinical trials • communicat
competence • cosmetics • dialogue • directives • efficacy • environment • evaluation • guidelines •
harmonisation • health economics • herbals • homeopathics • information • inspection • laboratory

Uppdrag om nytt tillståndsförfarande för kliniska läkemedelsprövningar

Rapport från LäkeMedelsverket

Dnr: 1.1.2-2016-046193

Datum: 24 april 2017

**Citera gärna Läkemedelsverkets rapporter, men glöm inte att uppge källa:
Rapportens namn,
år och Läkemedelsverket.**

Läkemedelsverket, månad, år
Diarienummer: 1.1.2-2016-046193
Postadress: Box 26, 751 03 Uppsala
Besöksadress: Dag Hammarskjölds väg 42, Uppsala
Telefon: 018-17 46 00
www.lakemedelsverket.se

Sammanfattning

Tidpunkten då Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 536/2014 av den 16 april 2014 om kliniska prövningar av humanläkemedel och om upphävande av direktiv 2001/20/EG¹ (hädanefter förordningen) börjar gälla är beroende av när full funktionalitet uppnåtts för den gemensamma EU-portalen, vilket förväntas bli i oktober 2018. Förordningen ställer nya krav på utredningen av kliniska läkemedelsprövningar då ansökningar ska utredas inom korta tidsfrister och i ett nära samarbete mellan Läkemedelsverket (LV) och Etikprövningsmyndigheten (EPM)² och där multinationella läkemedelsprövningar även koordineras med andra berörda medlemsstater. Regeringen har därför uppdragit åt LV att tillsammans med samtliga sex regionala etikprövningsnämnder gemensamt ta fram strukturer och samarbetsformer för att säkerställa att beslutsfattandet som rör tillstånd för kliniska läkemedelsprövningar på människor ska kunna ske i enlighet med de förfaranden som anges i förordningen. I uppdraget ingår även att presentera möjliga samarbetsformer och närmare upplägg för att inhämta yttrande från berörda biobanker och strålskyddskommittéer gällande läkemedelsprövningar som rör dessa områden. Eventuella kostnader för biobanker och strålskyddskommittéer ska också redovisas i rapporten.

Ett gemensamt förslag till samverkanstruktur har tagits fram.

För att säkerställa att processen för samarbetet är välfungerande när förordningen ska tillämpas har ett gemensamt pilotprojekt initierats för att testa, utvärdera och optimera strukturen av samarbetet mellan myndigheter och berörda aktörer. Pilotprojektet kommer fortgå fram till förordningen ska tillämpas och genomförs med nationella ansökningar. Det innebär att handläggningen av en ansökan inom pilotprojektet ersätter den ordinarie handläggningen hos den regionala etikprövningsnämnden (REPN) och LV. En kontinuerlig utvärdering av pilotprojektet kommer göras och den föreslagna samverkanstrukturen kan därför komma att revideras under pilotprojektets genomförande. För att fortsatt kunna involvera samtliga berörda parter i det initierade pilotprojektet fram till förordningen ska tillämpas, skulle pilotprojektet med fördel kunna genomföras inom ramen för ett nytt regeringsuppdrag.

Följande aspekter bör beaktas för att förordningen ska kunna tillämpas fullt ut i Sverige:

- All etikprövning samlas inom en ny myndighet, EPM på det sätt som har föreslagits i Ds 2016:46, En ny organisation för etikprövning av forskning. Om EPM inte har etablerats innan förordningen börjar gälla måste den begränsade geografiska behörigheten för de nuvarande nämnderna tas bort när det gäller kliniska läkemedelsprövningar.

¹ Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 536/2014 av den 16 april 2014 om kliniska prövningar av humanläkemedel och om upphävande av direktiv 2001/20/EG.

http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2014_536/reg_2014_536_sv.pdf

² I Ds2016:46; En ny organisation för etikprövning av forskning föreslås att all etikprövning samlas inom en ny myndighet, Etikprövningsmyndigheten. Beteckningen Etikprövningsmyndighet används i det förslaget och därför även genomgående i denna rapport då den framtida organisationen för etikprövning åsyftas.

- EPM etablerar ett centralt kansli som fungerar som kontaktpunkt mot LV. Om EPM inte etablerats innan förordningen börjar gälla bör REPN upprätta en central funktion som fungerar som kontaktpunkt mot LV.
- En resursomfördelning/resursförstärkning bör göras gällande de vetenskapliga sekreterarna på EPM.
- LV ansvarar för den administrativa processen och fungerar som kontaktpunkt både för EPM i Sverige och även med andra medlemsstater inom EU. LVs resurser bör därför förstärkas för att kunna hantera en ökad arbetsmängd och de mer avancerade arbetsuppgifterna som följer av nationell och internationell koordinering av ansökan om klinisk läkemedelsprövning.
- Tillämpning av förordningen ställer nya krav på utredningen av kliniska läkemedelsprövningar med korta tidsfrister och ett nära samarbete mellan myndigheterna. REPN i Stockholm, Uppsala och även LV förordar därför att ett fåtal avdelningar inom EPM utför den etiska granskningen av kliniska läkemedelsprövningar när förordningen ska tillämpas. REPN i Linköping, Lund och Umeå förordar däremot att samtliga regionala enheter inom EPM bör ha minst en avdelning som utför etisk granskning av kliniska läkemedelsprövningar och att den avdelning som har möte vid lämpligast tidpunkt utför den etiska granskningen.
- För att hinna utföra den etiska granskningen inom de korta tidsetapperna i enlighet med förordningen behöver de avdelningar som utför den etiska granskningen ha en högre mötesfrekvens än i dagsläget, förslagsvis var tionde dag.
- I det nya strålskyddsdirektivet som ska vara införlivat i nationell lagstiftning den 6 februari 2018 föreslås att REPN³ i samband med prövningen av forskningsprojekt som innebär medicinsk exponering, ska fastställa dosrestriktioner för de försökspersoner som ingår i ett sådant forskningsprojekt. REPN måste därmed utöka sin kompetens inom området och bör därför ha stöd av en nämndledamot som har kompetens inom strålskyddsområdet. Förslaget medför inte några ökade kostnader för samhället eftersom det endast handlar om att flytta en arbetsuppgift från landstingen till beslutande etikprövningsnämnd.
- Den administrativa granskningen av biobanksansökan (både *nyinsamlade* och *befintliga* prov) bör utföras av regionalt biobankscentrum (RBC) och ett yttrande gällande bedömningen av *nytagna* prov delges sedan EPM. Vid den medicinska bedömningen av biobanksansökningar som gäller *befintliga* prov bör EPM ha stöd av en nämndledamot med särskild biobankskompetens (medicinskt sakkunnig gällande befintliga prov). Kostnader för resursförstärkning, framtagande av blankett för biobanksansökan och informationsinsatser bedöms öka i samband med förberedelse inför att förordningen ska tillämpas.

³ Strålskyddsdirektivet ska vara införlivat i nationell lagstiftning innan EPM etableras varför REPN används genomgående i denna rapport då etikprövning åsyftas i relation till strålskyddsdirektivet.

- European Medicines Agency (EMA) fokuserar i dagsläget på att bygga den version av EU-portalen som ska gå till revision. IT-lösningar i EU-portalen som bland annat rör hur nationell och internationell arbetsytta utformas har därför ännu inte utarbetats i detalj. Det är därför fortfarande oklart hur nationella system kan integreras med EU-portalen och det gör att det i nuläget är svårt att närmare beskriva de nationella behoven av kompletterande kommunikationssystem till EU-portalen/databasen. Då rapporten sammanställs är det inte heller klarlagt om biobanksansökan kan skickas in genom EU-portalen eller om en parallell process för detta måste skapas. Kommer ansökan att kunna skickas in via EU-portalen kan detta komma att påverka hanteringen av ersättningen för granskning av biobanksansökan, då endast en avgift per medlemsstat och ansökan får tas ut för ansökningar som går via EU-portalen.
- Det kommer att finnas behov av riktade informationsinsatser till sponsorer då förordningen ställer högre krav på att en ansökan är komplett när den skickas in då tidsfristerna enligt förordningen är snäva och möjligheten att genom villkor godkänna otillräckliga ansökningar blir begränsad. Denna informations- och utbildningsinsats bör harmoniseras mellan myndigheter och berörda aktörer så att sökanden får tydlig och enhetlig vägledning om ansökningsförfarandet. Informations- och utbildningsinsatser behövs på både svenska och engelska. Dessa insatser bör ledas av en av de berörda myndigheterna.

De åtgärder och förslag som presenteras bedöms bidra till att skapa bättre förutsättningar för att beslut om tillstånd för kliniska läkemedelsprövningar ska kunna fattas i enlighet med förordningen.

Innehållsförteckning

Sammanfattning	3
1. Uppdraget	8
2. Tolkning av uppdraget	8
3. Samråd	9
4. Bakgrund	9
5. EU-portalen	10
6. Förordning (EU) nr 536/2014	12
6.1. Del I - Val av rapporterande medlemsstat.....	12
6.2. Del I - Validering	13
6.3. Del I - Inledande bedömning (utredning).....	13
6.4. Del I - Samordnad granskning (utredning)	13
6.5. Del I - Konsolidering	13
6.6. Del I - Kompletterande information.....	13
6.7. Del I - Beslut.....	14
6.8. Del II-Utredning.....	15
7. Etikprövningsnämnden	15
7.1. Nuvarande organisation och arbetssätt.....	15
7.2. Etikprövningsmyndighetens framtida organisation.....	17
8. Läkemedelverkets organisation	18
9. Biobank	19
9.1. Tillgång till prov vid kliniska prövningar	19
9.2. Biobanksansökan	20
9.3. Prov som skickas för analys.....	21
9.4. Administrativ granskning.....	21
9.5. Generell bedömning gällande befintliga prov	21
9.6. Specifik bedömning gällande befintliga prov (individnivå).....	22
9.7. Godkänd biobanksansökan	22
9.8. Förslag	22
9.9. Kostnader	23
10. Strålskydd	24
10.1. Bakgrund.....	24
10.2. Nuvarande lagstiftning.....	24

10.3.	Ansökningsprocess	24
10.4.	Nytt Strålskyddsdirektiv	25
10.5.	Förslag	26
10.6.	Kostnad	26
11.	Samarbetsstruktur mellan myndigheterna	27
11.1.	Samverkan	27
11.1.1.	Val av rapporterade medlemsstat	28
11.1.2.	Valideringen	28
11.1.3.	Utredning av Del I (inledande bedömning, samordnad granskning och konsolidering)	29
11.1.4.	Komplettering – sponsors svar på begäran om ytterligare information.....	30
11.1.5.	Utredning- del II.....	30
11.1.6.	Beslut.....	31
12.	Erfarenhetsutbyte mellan Sverige och Danmark.....	32
13.	Kommunikationslösning	32
14.	Pilotprojektet	33
14.1.	Stegvis genomförande av pilotprojektet.....	33
14.2.	Tidsetapper under pilotprojektet	34
14.3.	Processbeskrivning	34
15.	Slutsatser	35
15.1.	Samverkansstruktur.....	35
15.2.	Test av samverkanstrukturen	35
15.3.	Kostnader för biobank och strålskyddskommitéer	36
16.	Förutsättningar.....	36
17.	Förslag	37
17.1.	Ärendefördelning	37
17.2.	Kompetensförstärkning i Etikprövningsmyndigheten.....	39
	39
18.	Fortsatt arbete	40
19.	Definitioner och förkortningar.....	41
20.	Referenser	43
Bilagor	44	
Bilaga 1.....	44	
Bilaga 2.....	45	
Bilaga 3.....	46	

1. Uppdraget

Regeringen har i beslut den 2 juni 2016⁴ uppdragit åt LV och REPN i Göteborg, Linköping, Lund, Stockholm, Umeå och Uppsala att gemensamt ta fram strukturer och samarbetsformer för att beslutsfattandet som rör beslut om tillstånd till kliniska läkemedelsprövningar på människor ska kunna ske i enlighet med de förfaranden som anges i Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 536/2014 av den 16 april 2014 om kliniska prövningar av humanläkemedel och om upphävande av direktiv 2001/20/EG (EUT L 158,27.5.2014, s. 1, Celex 32014R0536).

LV ska ha den samordnande rollen i uppdraget. I uppdraget ingår även att presentera möjliga samarbetsformer och strukturer för att inhämta yttrande från berörda biobanker och strålskyddskommittéer gällande ansökningar som rör deras område. Därvid ska även eventuella kostnader för biobanker och strålskyddskommittéer redovisas. LV uppdras att tillsammans med REPN också testa samarbetsformerna i fiktiva tillståndsförfaranden för att se till att myndigheternas handläggning effektivt tillgodoser de krav som ställs i ovan nämnda EU-förordning. I dessa testförfaranden ska även samarbetsformer prövas för att inhämta yttrande från biobanker och strålskyddskommittéer till berörd etikprövningsnämnd.

Uppdraget ska efter samråd med REPN redovisas senast den 28 april 2017 till Regeringskansliet (Socialdepartementet och Utbildningsdepartementet).

2. Tolkning av uppdraget

Uppdraget innebär att LV och REPN ska presentera en samverkanstruktur som är förenlig med de krav som följer med införandet av förordningen. I denna samverkansform ska även inhämtande av yttrande från biobanker och strålskyddskommittéer inkluderas.

För att säkerställa att processen för samverkan är välfungerande när förordningen ska tillämpas har ett gemensamt pilotprojekt initierats. Syftet med pilotprojektet är att testa, utvärdera och optimera samverkan mellan myndigheter och berörda aktörer fram till förordningen börjar gälla. Pilotprojektet genomförs med nationella ansökningar vilket innebär att handläggningen av en ansökan inom pilotprojektet ersätter den ordinarie handläggningen hos REPN och LV. Utvärdering av pilotprojektet ingår inte som en del i denna rapport utan kommer att ske kontinuerligt under genomförandet av pilotprojektet. Hanteringen av ansökan om kliniska läkemedelsprövningar inom pilotprojektet genomförs i enlighet med gällande lagstiftning men efterliknar förordningen i den mån det är möjligt.

⁴ S2016/03981/FS (delvis), Uppdrag om nytt tillståndsförfarande för kliniska läkemedelsprövningar. <http://www.regeringen.se/contentassets/d2fc202379e04383bc03964f5c3b5303/uppdrag-om-nytt-tillstandsforfarande-for-kliniska-lakemedelsprovningar.pdf>

3. Samråd

Uppdraget har genomförts i en arbetsgrupp med representanter från LV och REPN. Arbetet har främst skett genom löpande avstämningar men även i form av gemensamma projektmöten.

Enskilda möten har även genomförts med Nationella biobanksrådet (NBR) via RBC, Strålsäkerhetsmyndigheten (SSM), Läkemedelsindustriföreningen (LIF) och Noderna (Nationell samordning av kliniska prövningar i de sex sjukvårdsregionerna). Ett samrådsmöte med samtliga berörda myndigheter och övriga aktörer har genomförts.

LV och REPN har även träffat representanter från National Videnskabsetisk Komité (NVK) och Lægemedelstyrelsen (LMST) i Danmark för att få en djupare förståelse för hur man i ett av våra grannländer valt att strukturera samarbetet mellan myndigheterna.

REPN, NBR/RBC och SSM har haft möjlighet att lämna synpunkter på rapporten.

4. Bakgrund⁵

Kliniska prövningar regleras av direktiv 2001/20/EG (hädanefter direktivet). Syftet med införandet av direktivet var att förenkla och harmonisera de administrativa bestämmelserna om kliniska prövningar inom EU. En harmonisering av processen i de olika medlemsstaterna har dock bara skett till viss del, vilket försvårar genomförandet av kliniska prövningar som ska genomföras i flera medlemsstater.

Den vetenskapliga utvecklingen tyder på att kliniska prövningar i framtiden kommer att målinriktas på specifika patientpopulationer (till exempel undergrupper som identifierats med hjälp av geninformation). För att inkludera tillräckligt många patienter i den typen av kliniska läkemedelsprövningar kan det i framtiden bli nödvändigt att involvera ett flertal medlemsstater inom EU. Det kan därför komma att bli än viktigare med ett harmoniserat regelverk för kliniska prövningar. För att ytterligare harmonisera reglerna om genomförande av kliniska prövningar inom unionen och därmed förenkla förfarandet, speciellt gällande prövningar som ska ske i flera medlemsstater, beslutades om införande av förordningen och om upphävande av direktivet. En förordning som regleringsform innebär att de administrativa bestämmelserna om kliniska prövningar inom EU kommer att skilja sig mycket lite åt mellan de olika medlemsstaterna och det ger därmed en ökad förutsägbarhet av processen för deltagande sponsorer och prövare. Utöver harmonisering av tillståndsförfarandet är avsikten med införandet av förordningen även att göra tillståndsförfarandet snabbare. Sponsor kommer därför i enlighet med förordningen, enbart ska skicka in en ansökan till en databas via en gemensam EU-portal. Som en del av harmoniseringen och effektiviseringen ska medlemsstaterna samarbeta om utvärderingen av ansökan om tillstånd för kliniska prövningar.

⁵ Ds 2016:11, Anpassningar av svensk rätt till EU-förordningen om kliniska läkemedelsprövningar. <http://www.regeringen.se/rattsdokument/departementsserien-och-promemorior/2016/05/ds-201611/>

Forskning som avser människor skall genomgå forskningsetiksprövning av oberoende nämnder enligt etikprövningslagen⁶. Syftet med denna etikprövning är att skydda den enskilda människan och respekten för människovärdet vid forskning. Avvägning mellan risker och kunskapsvinster samt proceduren för och innehållet i informationen till forskningspersonerna är viktiga komponenter av denna prövning. Den myndighet som ansvarar för etikprövning av kliniska läkemedelsprövningar ska i varje enskilt ärende lämna ett yttrande till LV där resultatet av den etiska granskningen av ansökan framgår. LV tar med yttrandet i sin bedömning av ansökan när det slutliga beslutet om tillstånd till klinisk läkemedelsprövning för Sveriges räkning fattas. Beslutet kommuniceras via EU-portalen.

5. EU-portalen

Den nya EU-gemensamma förordningen kommer att ersätta nationell lagstiftning om klinisk läkemedelsprövning och börjar sannolikt gälla i oktober 2018. Tidpunkten avgörs av när de funktionella kraven anses uppfyllda för den centrala EU-portal som den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA, ansvarar för att upprätta och hålla i drift. EU-portalen kommer att utgöra själva navet för samordningen av kliniska läkemedelsprövningar inom EU. Genom EU-portalen kommer all kommunikation mellan sponsorer och medlemsstater att ske. Ansökningsdokument (även ansökningar om tillstånd att utöka en klinisk prövning till ytterligare ett land eller tillstånd för en väsentlig ändring av en pågående prövning), beslut, uppdateringar om prövningens rekryteringsstatus etc. kommer att förmedlas genom EU-portalen, som speglas i en databas där informationen lagras.

De övergripande målen med de nya proceduren för ansökning om och rapportering av data ifrån kliniska läkemedelsprövningar är att främja transparens, vetenskaplig kvalitet och patientsäkerhet samt även effektivisera beslutsprocesserna. Efter att ansökan skickats in till EU-portalen kommer de medlemsstater som prövningen omfattar att göra en bedömning om den är valid och sedan sammanställa två olika utredningsrapporter. Förordningen beskriver i detalj vad som ska bedömas och vilka handlingar som sponsor ska ladda upp i EU-portalen då ansökan om prövning görs (se förordningens bilaga 1). Sponsor tillåts att skicka in dokumentation i två steg, först endast de dokument som berör del I, som beskrivs nedan. Innan prövningen beviljas tillstånd att starta måste även den dokumentation som definieras som del II godkännas.

Den första rapporten, del I, utformas i internationell samverkan för prövningar som omfattar minst två EU-medlemsstater eller länder som ingår i det Europeiska ekonomiska samarbetsområdet (EES). Under utredningen bedöms prövningens övergripande centrala dokument som protokoll, prövarhandbok och kvalitetsdokumentation för prövningsproduktion. För varje multinationell prövning väljer de berörda medlemsstaterna en rapporterande medlemsstat (RMS), som får en koordinerande roll för rapporten gällande del I. Rapporten skrivs i en EU-gemensam mall. Utredningen bedömer nyttan och riskerna med prövningen, där både den vetenskapliga kvaliteten och patientsäkerheten för medverkande försökspersoner granskas.

⁶ Lag (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor.
<http://www.notisum.se/rnp/SLS/LAG/20030460.HTM>

Den andra rapporten, del II, görs i varje land och omfattar det som idag till stora delar bedöms av etikprövningsnämnden. Denna nationella rapport behöver inte följa någon fördefinierad EU-gemensam mall. I del II bedöms bland annat prövarens och provningsställets lämplighet samt om det informerade samtycket är korrekt och om den information som ges till försökspersonerna är uttömmande, kortfattad, tydlig, relevant och begriplig för en lekman. I den nationella utredningsrapporten, del II, granskas även försökspersonernas ersättning och rekryteringsprocessen, liksom ersättningssystem vid skador samt hantering av personuppgifter, data samt biologiska prover.

I varje land fattas endast ett beslut per ansökan, som omfattar slutsatserna i de två delrapporterna. Besluten sammanfattas med ett kryss i EU-portalen. Det kommer även att finnas en möjlighet att ladda upp beslutsdokument med underskrift. Tiden från att ansökan är valid till tidpunkt då det nationella beslutet fattas får inte överstiga 50 dagar. Det finns dock möjlighet att förlänga utredningen med maximalt ytterligare 50 dagar för vissa läkemedel, till exempel modifierade stamcellsterapier, som är läkemedel för avancerad terapi. Om frågor, som rör ansökan, behöver ställas till den som skickat in ansökan (sponsor eller representant för sponsor) kan ytterligare 31 dagars förlängning av utredningen medges. De korta utredningstiderna, som även omfattar etikprövning, gör att EU kan bli den region i världen som snabbast fattar beslut om stora multicenterprövningar. Det förutsätter dock att sponsorn skickar in en väl förberedd ansökan, där all dokumentation som krävs för utredningarna del I och del II ingår. Beslutet om prövningen är nationellt och lagtexten ger möjlighet att avslå ansökan om försökspersoner får sämre behandling än om man följt normal klinisk praxis i den berörda medlemsstaten (trots positiv slutsats i utredningsrapport del I) eller om slutsatsen för den nationella utredningsrapporten del II är negativ.

Tidsfristerna är strikta och räknas i kalenderdagar. Hänsyn tas dock till EUs regler om hur tidsfrister förlängs vid officiella helgdagar.⁷ Om de berörda medlemsstaterna inte meddelar sitt beslut till den rapporterande medlemsstaten inom de tidsfrister som anges i förordningen leder det till så kallat tyst godkännande. Det innebär att i de fall den rapporterande medlemsstaten funnit att prövningen är godtagbar eller godtagbar om vissa villkor uppfylls så kan prövningen genomföras i berörd medlemsstat (MSC). Förfarandet med tyst godkännande är till för att säkerställa att tidsfrister hålls. Tillståndet förfaller om prövningen inte startats inom två år.

All information i databasen, som omfattar de uppgifter som förmedlas genom EU-portalen, är offentlig om det inte finns särskilda skäl att hålla informationen hemlig. Sådana skäl har begränsats till skydd av personuppgifter, affärshemligheter (med hänsyn till om läkemedlet är godkänt inom EU), konfidentiell kommunikation mellan medlemsstater då en utredningsrapport utarbetas samt tillsyn av hur prövningen genomförs.

Detaljerade regler har utarbetats av EMA för tidpunkten då protokoll, prövarhandböcker och utredningsrapporter etc. blir offentliga. Hänsyn tas till om läkemedlet är i tidig eller sen utvecklingsfas. Detta innebär att handlingar som berör prövningar i sen fas offentliggörs direkt vid beslut, medan tidpunkten kan förskjutas framåt flera år innan dokument som rör ett nytt prövningsläkemedel publiceras.

⁷ Rådets förordning (EEG, Euratom) nr 1182/71 av den 3 juni 1971 om regler för bestämning av perioder, datum och frister. <http://www.notisum.se/rnp/eu/lag/371R1182.htm>

Förordningens artikel 82 beskriver att en oberoende revision ska göras av EU-portalens och databasens funktionalitet. Den version som ska genomgå sådan granskning planeras vara färdig i augusti 2017. Med revisionsrapporten som grund ska sedan EMAs styrelse fatta beslut om full funktionalitet uppnåtts och därefter underrätta europeiska kommissionen om detta. Sex månader efter att kommissionen publicerat att full funktionalitet för EU-portalens/databasen uppnåtts i Europeiska Unionens Officiella Tidning ska förordningen börja gälla. Sammantaget innebär detta att den nya lagen tillämpas från oktober 2018.

Varje land kommer att ha en kontaktpunkt som förmedlar olika roller till berörda myndigheter med behörighet att hämta, läsa, sammanställa och ladda upp dokument till EU-portalens. Detta innebär att exempelvis EPM liksom RBC kan tilldelas direkt tillträde till EU-portalens. De i förväg fastställda rollerna avgränsar vad respektive användare har för rättigheter i EU-portalens och vilka dokument man har tillgång till.

6. Förordning (EU) nr 536/2014

I förordningens artikel 5-8 beskrivs processen för ansökningar och godkännande av kliniska läkemedelsprövningar. Innan utredningen startar utses en av de berörda medlemsstaterna till rapporterande medlemsstat. Detta land koordinerar sedan utredningen av del I. Del II utreds av varje berörd medlemsstat. I huvuddrag gäller nedan redovisade förfaranden även för ansökningar om tillstånd att utvidga en klinisk prövning till ytterligare ett land (se förordningens artikel 14) och om tillstånd till väsentlig ändring rörande en klinisk prövning (se förordningens artikel 15–24).

6.1. Del I - Val av rapporterande medlemsstat

Sponsor skickar in en ansökan om klinisk läkemedelsprövning till EU-portalens och föreslår en av de berörda medlemsstaterna som rapporterande medlemsstat. Om en annan än den medlemstats som föreslagits eller om den föreslagna medlemstatsstaten avböjer att vara rapporterande medlemsstat, ska alla berörda medlemsstater meddelas detta via EU-portalens, senast tre dagar efter det att ansökan skickats in.

Om endast en medlemstat är villig att vara rapporterande medlemsstat eller om den kliniska prövningen enbart berör en medlemstatsstat, blir den medlemstatsstaten, rapporterande medlemstatsstat. Om det inte finns någon medlemstat som är villig att vara rapporterande medlemstatsstat eller om det finns fler än en medlemstat som önskar att vara rapporterande medlemstatsstat, ska den rapporterande medlemstatsstaten väljas ut med beaktande av de rekommendationer som avses i artikel 85.2 c (se förordningens artikel 5). Uppdraget som rapporterande medlemstatsstat är permanent vilket innebär att det inte senare kan överflyttas till en annan medlemstatsstat⁸.

⁸ Inkluderar även länder som ingår i EES.

6.2. Del I - Validering

Den rapporterande medlemstaten ska inom tio dagar validera ansökan med beaktande av de synpunkter som inkommit från de övriga berörda medlemsstaterna och meddela om den kliniska prövningen omfattas av förordningen och om ansökan är fullständig i enlighet med förordningens bilaga I. De berörda medlemsstaterna får underrätta den rapporterande medlemstaten om alla eventuella synpunkter som är relevanta för valideringen av ansökan inom sju dagar efter det att ansökan lämnats in (se förordningens artikel 5.3). Om ansökan inte bedöms vara valid har sponsor tio dagar på sig att komplettera ansökan och den rapporterande medlemstaten fem dagar på sig att bedöma om kompletteringen är tillräcklig.

6.3. Del I - Inledande bedömning (utredning)

Den rapporterande medlemstaten gör en inledande bedömning (utredning) av del I som delges övriga berörda medlemsstater inom 26 dagar efter att ansökan bedömts vara valid (se förordningens artikel 6.5a).

6.4. Del I - Samordnad granskning (utredning)

Baserat på den rapporterande medlemstatens inledande bedömning av del I ska övriga berörda medlemsstater göra en samordnad granskning inom högst 12 dagar från mottagandet av den inledande bedömningen (se förordningens artikel 6.5b).

6.5. Del I - Konsolidering

Konsolidering av de berörda medlemsstaternas samordnade granskning ska genomföras inom högst sju dagar från det att den samordnade granskningen slutförts. Vid slutförandet av del I av utredningsrapporten ska den rapporterande medlemstaten beakta de berörda medlemsstaternas synpunkter samt redogöra för hur dessa synpunkter har beaktats. Den rapporterande medlemstaten ska sedan lämna den slutliga versionen av del I i utredningsrapporten till sponsorn och samtliga berörda medlemsstater sponsor via EU-portalen (se förordningens artikel 6.5c).

6.6. Del I - Kompletterande information

Mellan valideringsdatumet och rapporteringsdatumet får endast den rapporterande medlemstaten begära in kompletterande information från sponsorn (se förordningens artikel 6.8). Sponsor ska lämna in den begärda kompletterande informationen inom 12 dagar från det att begäran mottogs. När den kompletterande informationen inkommit ska de berörda medlemsstaterna gemensamt granska all eventuell kompletterande information från sponsorn tillsammans med den ursprungliga ansökan samt utbyta eventuella synpunkter avseende ansökan. Den samordnade granskningen ska genomföras inom högst 12 dagar från mottagandet av den kompletterande informationen. Den rapporterande medlemstaten gör en konsolidering av den kompletterande informationen som inkommit, inom högst sju dagar från det att den samordnade granskningen slutförts. Vid slutförandet av del I av utredningsrapporten ska den rapporterande medlemstaten beakta de berörda medlemsstaternas synpunkter samt redogöra för hur dessa synpunkter har beaktats (se förordningens artikel 6.8).

Den rapporterande medlemstaten får också förlänga utredningstiden (inledande bedömning, samordnad granskning och konsolidering) med ytterligare 50 dagar för kliniska prövningar som inbegriper prövningsläkemedel för avancerad terapi eller läkemedel enligt definitionen i punkt 1 i bilagan till förordning (EG) nr 726/2004⁹, för att samråda med experter (se förordningens artikel 6.7).

6.7. Del I - Beslut

Den samlade bedömningen av ansökan ska göras inom 60 kalenderdagar. Vid begäran om komplettering förlängs perioden med högst 31 dagar (se förordningens artikel 6.8). Varje berörd medlemsstat ska underrätta sponsorn via EU-portalen om den kliniska prövningen har beviljats tillstånd, om den har beviljats tillstånd med vissa villkor eller om ansökan om tillstånd har avslagits. Underrättelsen ska ske genom ett enda beslut från varje medlemsstat inom fem dagar från rapporteringsdatumet eller den sista dagen av den bedömning av utredningsrapporten för del II, beroende på vilken tidpunkt som infaller senast (se förordningens artikel 8.1).

Om tidsfristen för att meddela sponsor inte följs anses den rapporterande medlemsstatens konklusion gälla även för övriga berörda medlemsstater. Om sponsor lämnat in ansökan för både del I och del II gäller det tysta godkännande båda rapporterna. Detta innebär att om Sverige inte håller tidsfristen för att lämna in sina synpunkter kan den kliniska läkemedelsprövningen genomföras i Sverige oavsett Sveriges synpunkter på prövningen.

Om den rapporterande medlemsstaten anser att prövningen ska avslås, ska alla berörda medlemsstater följa det beslutet.

Nedan anges skäl som är giltiga för att avvika från rapporterande medlemsstats syn att prövningen bör godkännas.

En berörd medlemsstat får invända mot den rapporterande medlemsstatens slutsats avseende del I av utredningsrapporten, men endast på följande grunder:

- Om medlemsstaten anser att deltagande i den kliniska prövningen skulle leda till att en försöksperson får sämre behandling än om man följt normal klinisk praxis i den berörda medlemsstaten.
- Överväganden avseende försökspersonernas säkerhet, tillförlitlighet av data och robusthet, vilka avgetts i enlighet med förordningens artikel 6.5 eller 6.8.

⁹ Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004 av den 31 mars 2004 om inrättande av gemenska förfaranden för godkännande av och tillsyn över humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel samt om inrättande av en europeisk läkemedelsmyndighet.
<http://www.notisum.se/rnp/eu/lag/304R0726.htm>

- Vid överträdelse av den nationella rätt som avses i artikel 90¹⁰.
- Om en etikkommitté har avgett ett negativt yttrande som i enlighet med nationell rätt i den berörda medlemsstaten gäller för hela medlemsstaten (se förordningens artikel 8.4).

Om en berörd medlemsstat motsätter sig slutsatsen på grund av dessa punkter ska medlemsstaten meddela sina invändningar tillsammans med en detaljerad motivering via EU-portalen. Invändningarna ska delges kommissionen, alla medlemsstater och sponsorn.

6.8. Del II-Utredning

Utredningen av del II omfattar vetenskaplig- och etisk bedömning och utreds av varje berörd medlemsstat. Varje berörd medlemsstat fattar sedan ett beslut om den kliniska läkemedelsprövningen kan genomföras i landet baserat på bedömningarna av både del I och II. Bedömning av ansökan ska slutföras inom 45 dagar efter ansökan bedömts vara valid. Slutsatsen av utredningen lämnas till sponsor via EU-portalen.

Varje berörd medlemsstat får begära in kompletterande information från sponsorn. För att erhålla och granska den kompletterande informationen från sponsorn får den berörda medlemsstaten förlänga perioden med högst 31 dagar. Sponsorn ska lämna in den begärda kompletterande informationen inom högst 12 dagar från det att begäran mottogs. Den berörda medlemsstaten ska slutföra sin bedömning inom högst 19 dagar från det att den kompletterande informationen mottogs (se förordningens artikel 7.2).

7. Etikprövningsnämnden

7.1. Nuvarande organisation och arbetssätt

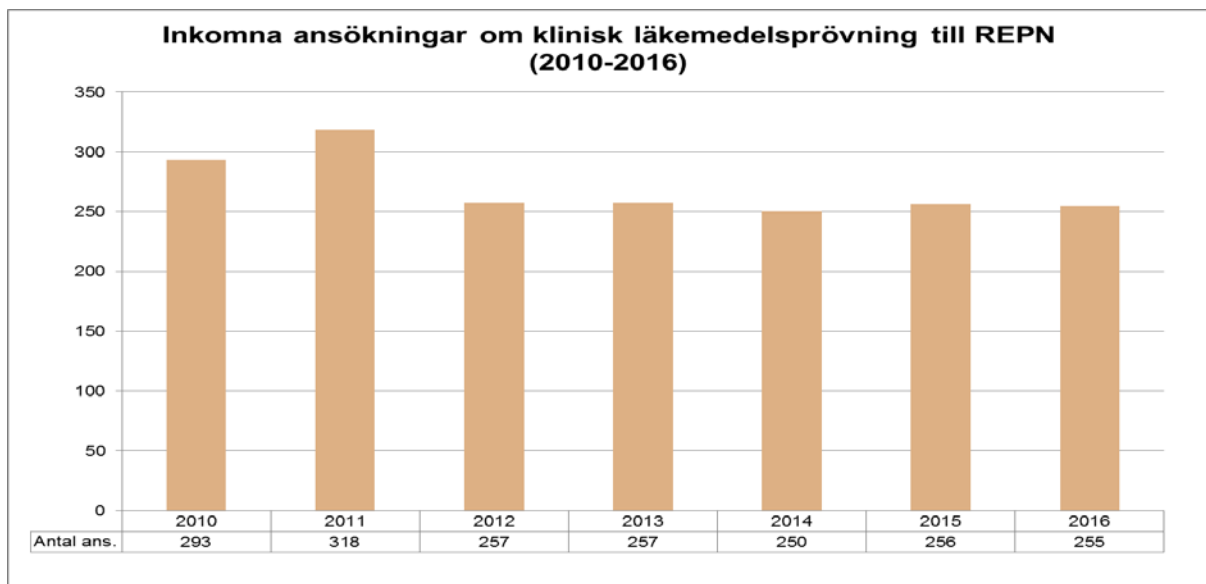
Det finns sex etikprövningsnämnder som var och en handlägger ansökningar från en viss geografisk region. Varje nämnd är idag egna myndigheter som styrs av författningsföreskrifter. Nämnderna har ett utvecklat samarbete och arbetar för att förenhetliga handläggningsmetoder och bedömningspraxis. Ansökningsförfarandet sker idag med pappersansökningar även om elektronisk distribution förekommer alltmer frekvent. Arbetet pågår med ett elektroniskt ärendehanteringssystem som förväntas vara i drift under november 2017. REPN har ingen egen personal utan får administrativ service genom de universitet (värdmyndigheter) där de är lokaliserade.

Varje nämnd är indelad i avdelningar som fungerar som självständiga beslutsorgan som fattar beslut i nämndens namn. En avdelning har ungefär ett sammanträde per månad och en nämnd med flera avdelningar har därmed en högre mötesfrekvens än en nämnd med få avdelningar.

¹⁰ Artikel 90; Specifika krav för särskilda grupper av läkemedel. Denna förordning ska inte påverka tillämpningen av nationell rätt som förbjuder eller begränsar användning av specifika typer av mänskliga celler eller djurceller, eller försäljning, tillhandahållande eller användning av läkemedel som innehåller, består av eller härrör från sådana celler eller läkemedel som används som abortframkallande medel eller läkemedel som innehåller narkotika enligt definitionen i relevanta gällande internationella konventioner såsom Förenta nationernas allmänna narkotikakonvention från 1961. Medlemsstaterna ska till kommissionen överlämna uppgifter om relevant nationell rätt. Inga genterapeutiska kliniska prövningar får genomföras som resulterar i att könscellens genetiska identitet hos försökspersonen förändras.

Varje avdelning består i dag av en ordförande, som är jurist med domarerfarenhet, tio ledamöter med vetenskaplig kompetens och fem ledamöter som företräder allmänna intressen samt personliga ersättare för var och en. Det finns krav på att vissa specialistkompetenser (barnmedicin, psykiatriker och geriatriker) ska finnas representerade vid sammanträdet när en viss typ av ärenden kommer upp.¹¹

Antalet avgjorda ärenden har ökat, från ca 3 500 ärenden 2005 till ca 5 600 ärenden 2014.¹² Från 2010 till 2016 varierade antalet inkomna ansökningar om etisk granskning av kliniska läkemedelsprövningar mellan 250-318 per år (se Figur 1). Kliniska läkemedelsprövningar utgör ca 5-10% av antalet inkomna ansökningar. Det totala antalet ärenden förväntas öka när förordningen börjar gälla då vissa ändringsansökningar som i dagsläget enbart hanteras av LV i framtiden även ska hanteras av EPM.



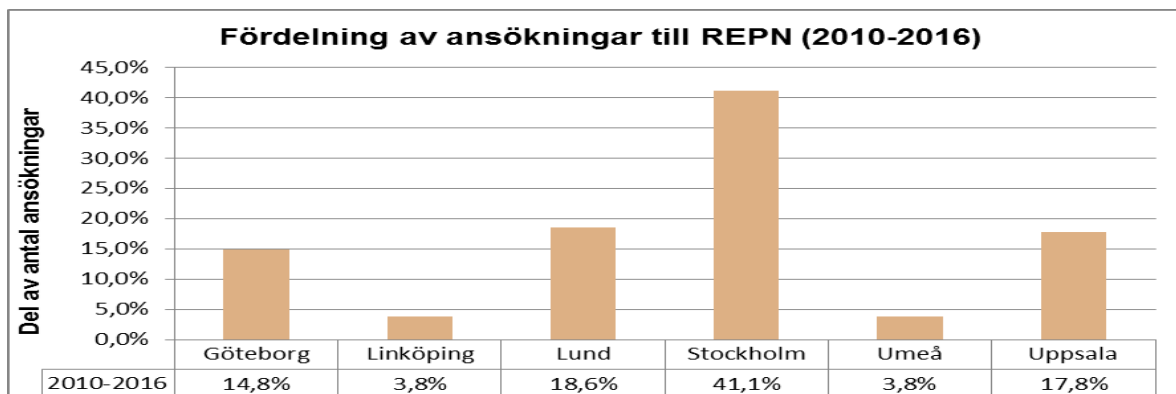
Figur 1: Antal inkomna ansökningar om läkemedelsprövning, 2010-2016. Källa: Data från samtliga REPN.

Antalet avgjorda ärenden per sammanträde varierar mellan nämnderna men i snitt avgörs ca 16 medicinska ärenden per sammanträde.¹³ Det är en stor variation i antalet inkomna ansökningar om klinisk läkemedelsprövning mellan de regionala nämnderna (se Figur 2).

¹¹ Förordning (2007:1069) med instruktion för regionala etikprövningsnämnder. Svensk författningssamling 2007:1069. https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/forordning-20071069-med-instruktion-for_sfs-2007-1069

^{12,13} Ds 2016:46, En ny organisation för etikprövning av forskning.

<http://www.regeringen.se/remisser/2017/01/remiss-av-ds-201646-en-ny-organisation-for-etikprovning-av-forskning/>



Figur 2: Fördelningen av ansökningar om klinisk läkemedelsprövning, 2010-2016. Källa: Data från samtliga REPN.

7.2. Etikprövningsmyndighetens framtida organisation

Ett förslag till ny organisation för etikprövning av forskning har nyligen varit ute på remiss.¹⁴ Förslaget innebär i korthet att REPN som nu är självständiga myndigheter uppgår i en gemensam myndighet men bibehåller den nuvarande regionala organisationen. Sammanslagningen föreslås ske den 1 juli 2018. De författningsförslag som har lämnats bygger på att författningsändringar med anledning av förordningens ikraftträdande redan har trätt i kraft. Eftersom förordningen inte beräknas träda i kraft förrän senare under hösten 2018 är detta, möjligen felaktiga, antagande något som måste beaktas i det fortsatta författningsarbetet.

REPN ska även övergå till att använda elektronisk ärendehantering under slutet av 2017.

Dessa förändringar påverkar förberedelsearbetet inför tillämpningen av förordningen och senare även möjligheten att uppfylla förordningens krav.

Det kommer att krävas förändringar av administrativa rutiner och omfattande utbildningsinsatser. När övergången har skett och verksamheten har anpassats till det nya arbetssättet, vilket kommer att kräva tid, kan man förutse vissa rationaliseringsvinster beroende på hur man löser de organisatoriska frågorna. De viktigaste torde vara följande:

- En fortsatt regional organisation.
- Kravet på ett centralt kansli och övergången till en myndighet uppfylls.
- En sammanhållen myndighet kan planera samtliga avdelningars sammanträdesdagar så att det totalt sett blir en jämnare fördelning och det finns en ständig beredskap att ta sig an brådskande ärenden.
- Vid frånvaro av en ledamot med särskild kompetens kan en ledamot från annat håll i landet träda in som ersättare. Deltagande vid nämndmöten genom videoupkoppling förekommer redan idag men kan bli ytterligare utnyttjat i ett sådant läge.

¹⁴ Ds 2016:46, En ny organisation för etikprövning av forskning.

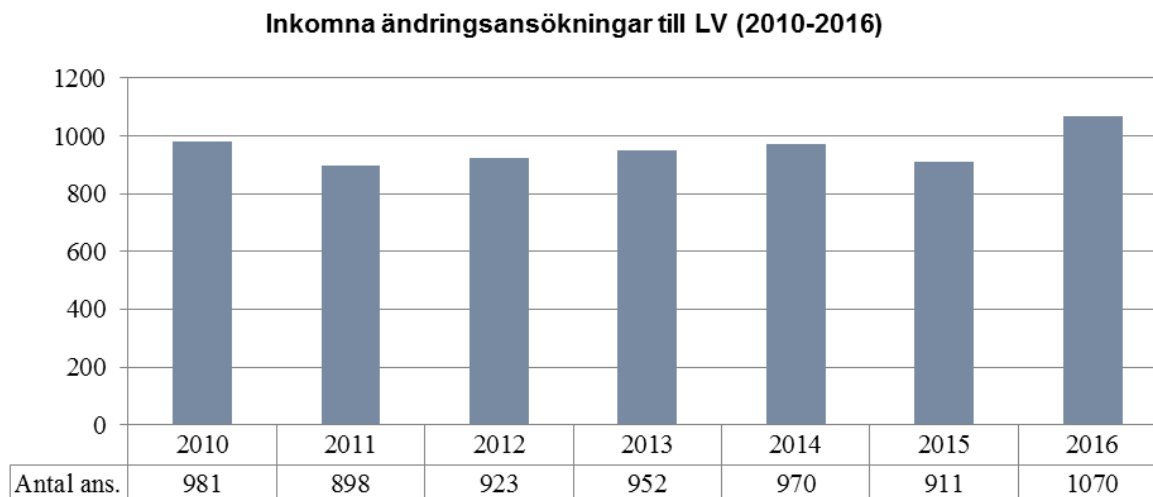
<http://www.regeringen.se/remisser/2017/01/remiss-av-ds-201646-en-ny-organisation-for-etikprovning-av-forskning/>

8. Läkemedelverkets organisation

LVs enhet för kliniska prövningar och licenser (KPL) består idag av ett 40-tal medarbetare varav ca 30 av dessa arbetar med kliniska läkemedelsprövningar. KPL utreder varje år ca 300 ansökningar om klinisk läkemedelsprövning (*se Figur 3*) och ca 1000 ansökningar om väsentlig ändring (*Se Figur 4*).



Figur 3: Antalet inkomna ansökningar om klinisk läkemedelsprövning, 2010-2016. Källa: LV

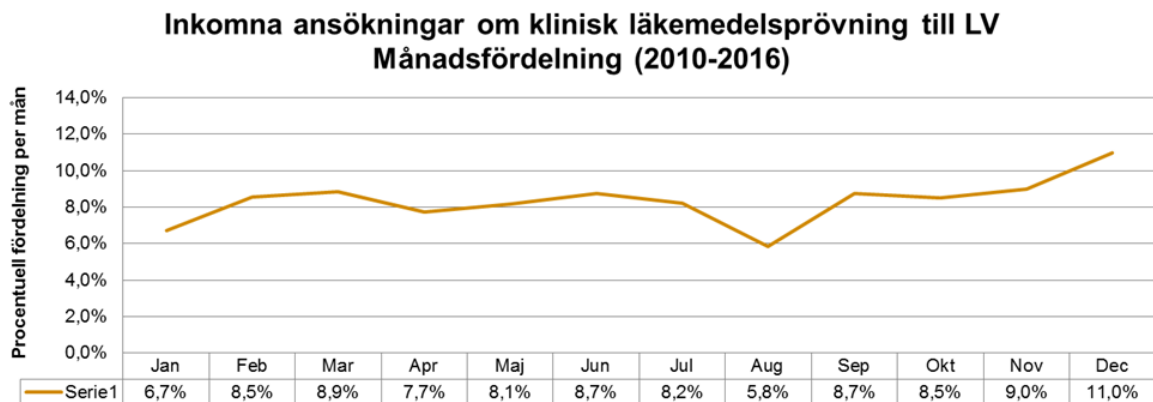


Figur 4: Antalet inkomna ansökningar om väsentlig ändring av kliniska läkemedelsprövningar, 2010-2016. Källa: LV

Antalet inkomna ansökningar om kliniska läkemedelsprövningar till LV är högre än antalet inkomna ansökningar till REPN. Det beror på att antalet återansökningar är inräknande i det totala antalet ansökningar på LV. När förordningen börjar gälla kommer antalet ansökningar om väsentlig ändring sannolikt att öka då LV även kommer hantera ändringar av bland annat patientinformation, annonser och patientkort som LV inte gör i dagsläget.

I tillägg till ansökan och ändring av den kliniska läkemedelsprövningen handlägger LV årliga säkerhetsrapporter, enskilda säkerhetsrapporter och rapporter om allvarliga incidenser samt bistår i inläggning av SUSAR-rapporter (rapporter om allvarlig oväntad biverkning) i den europeiska databasen. Totalt uppgår antalet hanterade ärenden med koppling till klinisk läkemedelsprövning till ca 3000 under ett år.

En ansökan kan inkomma när som helst under året men inkommer relativt jämt fördelad över årets månader förutom en viss minskning under augusti månad (se Figur 5).



Figur 5: Antalet inkomna ansökningar om kliniska läkemedelsprövningar, fördelat per månad, 2005-2015
Källa: LV

I och med att förordningen börjar gälla kommer LV att ansvara för valideringen¹⁵ av alla inkomna ansökningshandlingar i den administrativa processen. LV kommer även att fungera som kontaktpunkt för både EPM, RBC och för andra medlemsstater inom EU. LVs resurser behöver därför förstärkas för att kunna hantera den ökade arbetsmängden, de kortare tidsfristerna och de mer avancerade arbetsuppgifterna som följer av nationell och internationell koordinering av ansökan om klinisk läkemedelsprövning.

9. Biobank

9.1. Tillgång till prov vid kliniska prövningar

I flertalet läkemedelsprövningar behövs tillgång till humanbiologiskt material (hädanefter prov). Det kan både vara *nyinsamlade* prov för den specifika prövningen och *befintliga* prov som vanligtvis är tagna inom hälso- och sjukvården och sparade för diagnostik, vård och behandling.

Både nytagna prov inom hälso- och sjukvården för ändamålet forskning och befintliga prov som är sparade i hälso- och sjukvårdens biobanker omfattas av biobankslagen¹⁶.

¹⁵ Ansökan valideras genom att utreda om den kliniska prövningen omfattas av förordningen och om ansökan är fullständig i enlighet med förordningens bilaga I (se förordningens artikel 5.3).

¹⁶ Lag (2002:297) om biobanker i hälso- och sjukvården m.m. Svensk författningssamling 2002:297.
https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/lag-2002297-om-biobanker-i-halso--och_sfs-2002-297

Biobankslagen ställer särskilda krav på hur prov får samlas in och förvaras. Det ställs även skärskilda krav om hur prov får användas för forskning när det gäller samtycke och återtagande av samtycke, biobanksansvarigs roll samt förfarandet för att skicka prov inom eller utom landet för analys.

Biobankslagen gör det möjligt att använda biobanksprov för nationell och internationell forskning, utveckling, vård och behandling på ett sätt som garanterar provgivarens (patientens) integritet. För att få tillgång till dessa prov behövs beslut av en behörig företrädare för sjukvårshuvudmannens biobank (biobanksansvarig). En förutsättning för ett godkännande av en biobanksansökan är att biobanksansökan och tillämpliga bilagor samt en godkänd etikprövningsansökan skickas in.

Det innebär att ansökan om tillgång till prov handläggs av biobanken efter ett godkännande från en etikprövningsnämnd. Det är inte ovanligt att biobankerna upptäcker skillnader mellan biobanksansökan, etikansökan och forskningspersoninformationen (patient- och samtyckesinformation) och därmed måste kompletteringar av etikansökan göras innan biobanksansvarig kan godkänna tillgången till prov.

Vid ansökningar om *befintliga* prov kan dessutom biobanksansvarig (alternativt den för aktuell diagnos medicinsk ansvariga/sakkunniga på uppdrag av biobanksansvarig) av vissa skäl göra en bedömning som innebär att prövningen inte får godkänt för den mängd eller typ av material som begärts.

9.2. Biobanksansökan

Det finns två olika typer av biobanksansökningar för tillgång till prov:

- Biobanksansökan gällande multicenterprövningar (klinisk prövning som utförs enligt samma provningsprotokoll men på mer än ett provningsställe) med *nyinsamlade* prov för den specifika prövningen som ska utlämnas till annan mottagande biobank i Sverige. I dessa fall kan en multicenteransökan lämnas till det RBC som finns i den sjukvårdsregion där etikprövningen utfördes. Provsamling för prov inrättas i deltagande landsting/regioners e-biobanker (register för att hantera beslut om utlämnande av biobanksprov och för att säkra spårbarheten av samtliga prover som tagits inom hälso- och sjukvård) och utlämnas via biobanksansökan där chefen för RBC (med tecknad fullmakt av landsting/regioners e-biobanksansvariga) inrättat en provsamling för den specifika prövningen.
- Biobanksansökan gällande singelcenterprövningar, nyinsamlade prov som inte ska utlämnas eller ansökningar om *befintliga* prov. En sådan ansökan godkänns av biobanksansvarig för den aktuella biobanken där provsamling ska inrättas eller finns sparade.

9.3. Prov som skickas för analys

I de fall ansvar för prov ska kvarstå i sjukvårdshuvudmannens (landsting/region) biobank men skickas för analys för forskningsändamål inom eller utom Sverige krävs dessutom att ett så kallat Material Transfer Argument (MTA) signeras av mottagande biobank/laboratorium innan tillgång ges. MTA reglerar bland annat hur mottagande/analyserande laboratorium får hantera prov och hur prov ska hanteras när de inte längre behövs för det ändamål för vilket de skickades.

9.4. Administrativ granskning

Oavsett typ av biobanksansökan sker alltid en administrativ granskning av ansökan och tillämpliga bilagor när biobanksansökan inkommer till RBC eller biobanken. För att kunna utföra den administrativa granskningen krävs även etikansökan, forskningspersoninformationerna samt informerat samtycke. Den administrativa granskningen utförs av ett RBC eller aktuellt landstings/regions biobankssamordnare alternativt av berörd biobank. Den administrativa granskningen innebär en kontroll av att:

- Alla bilagor finns med och aktuell version används.
- Information om prov och hur de ska hanteras enligt biobanksansökan stämmer med de krav som ställs i enlighet med biobankslagen.
- Information om prov överensstämmer i samtliga av följande handlingar: etikansökan, forskningspersoninformationerna och informerat samtycke samt biobanksansökan.

9.5. Generell bedömning gällande befintliga prov

I vissa prövningar önskas tillgång till *befintliga* prov, både för screening (t.ex. för analys av tumörens egenskaper för att utröna om patienten har rätt förutsättningar för att inkluderas i prövningen) men även för att kunna följa upp behandlingen.

Vid ansökan om *befintliga prov* utförs, förutom den administrativa granskningen även en generell bedömning av biobanksansvarig gällande det material som önskas, det vill säga att rimlig mängd begärs i förhållande till frågeställningen och att materialet kan förväntas besvara forskarens frågeställning.

Prov är en ändlig resurs för såväl individen, sjukvården och forskningen. Detta ställer höga krav på att en sakkunnig utför bedömningen om förfrågan är skälig. För denna bedömning krävs etikprövningsansökan och aktuell biobanksbilaga. Ett viktigt villkor är att tillräckligt med material finns kvar för patientens egen vård, diagnostik och behandling. Denna bedömning kan enbart göras på individnivå.

9.6. Specifik bedömning gällande befintliga prov (individnivå)

Efter ett godkännande av den generella bedömningen vid biobanken får prövningen godkänt av biobanksansvarig. Vid biobanken plockas därefter de aktuella proven fram för de möjliga forskningspersonerna/patienterna.

- I varje enskilt fall utförs en kontroll av att provgivaren har samtyckt till att prov kan användas för forskning.
- I varje enskilt fall utförs även en kontroll för att säkerställa att tillräckligt provmaterial finns kvar för vård, diagnostik och behandling. Materialet måste räcka till patientens förmodade vårdbehov och får inte ta slut, annat än vid mycket starka skäl till gagn för patienten.
- Kontroll utförs även för att säkerställa att kvaliteten på kvarvarande provmaterial inte försämras om tillgång ges till provmaterialet.
- Om det finns begränsat material kan även i undantagsfall vetenskaplig sakkunskap behöva konsulteras för att säkerställa möjligheten till framtida forskning med samma material.

9.7. Godkänd biobanksansökan

En klinisk läkemedelsprövning kan inte starta innan biobanksansökan är underskriven av behörig företrädare för huvudmannen för den biobank där provsamlingen finns alternativt inrättas i (biobanksansvarig, i vissa fall biobankssamordnare, eller en RBC-chef med fullmakt av e-biobanksansvariga) samt sökanden (huvudansvarig forskare och i förekommande fall behörig företrädare för mottagande biobank i Sverige).

Om proven ska kvarstå i sjukvårdhuvudmannens biobank men skickas för analys krävs även en signering av MTA av behörig företrädare för mottagande laboratorium.

9.8. Förslag

I enlighet med förordningens artikel 7h ska varje berörd medlemsstat bedöma del II av ansökan med avseende på överensstämmelsen med tillämpliga regler för insamling, lagring och framtida användning av biologiska prover från försökspersonen.

Den administrativa granskningen av biobanksansökan (både *nyinsamlade* och *befintliga* prov) ska utföras av ett RBC. För att kunna genomföra administrativ granskning behöver RBC även tillgång till relevanta delar av protokollet, samt forskningspersonsinformation och informerat samtycke. Utfallet av den administrativa granskningen delges sedan EPM. Om biobanksansökan inte kan skickas in via EU-portalerna kan en separat IT-lösning behöva skapas för att hantera detta. En särskild blankett avseende biobanksansökan för kliniska läkemedelsprövningar måste då tas fram, förslagsvis görs det av NBR/RBC i samråd med LV.

Om biobanksansökan kan skickas in genom EU-portalen kan detta komma att påverka hanteringen av ersättningen för granskning av biobanksansökan, då medlemsstaterna inte bör kräva att avgifter betalas till flera olika organ som deltar i bedömningen av en ansökan om tillstånd för klinisk prövning (se förordningens artikel 87).

Med de korta tidsetapper och krav som anges i förordningen finns det risk för att ett inhämtande av yttrande från en biobanksexpert (medicinskt sakkunnig gällande befintliga prov) inte inkommer i tid. Det kan resultera i att den kliniska läkemedelprövningen försenas eller att biobanken inte godkänner tillgång av den mängd eller den typ av befintliga prov som angetts i biobanksansökan. Det kan leda till att prövningen inte kan genomföras i Sverige, trots att beslut om tillstånd beviljats. En konsekvens av detta är att biobankerna får en ökad administrativ börda och Sverige blir ett mindre attraktivt land att förlägga kliniska prövningar i. Den medicinska bedömningen av biobanksansökningar som gäller *befintliga* prov bör därför utföras genom att en ledamot med särskild biobankskompetens medverkar i den etiska granskningen.

Detta föreslås ske på samma vis som specialkompetens utses enligt 13 § Förordningen (2007:1069)¹⁷. Specialkompetens på biobanksområdet ska utses gällande kliniska prövningar som ska ske på prov som är insamlat för vård och behandlingsändamål. NBR kan med fördel lämna förslag till EPM på personer med biobankskompetens.

9.9. Kostnader

Kostnaden för administrativ granskning av biobanksansökan bör faktureras av LV och överförs till RBC. Kostnad för att ge tillgång till befintliga prov faktureras av biobank/er i samband med beslut av biobanksansökan och ingår inte i den avgift som LV tar ut. Det finns även kostnader för provtagning och hantering av nytagna prov som inte ingår i den avgift som LV tar ut.

NBR har identifierat ett flertal nytillkomna kostnader inför att förordningen börjar gälla.

- Ökade personalkostnader på RBC för koordinerande roll mot LV, framtagande av avtalsmallar och information beräknas sammantaget kräva en halvtidstjänst under ett år.
- Kostnad för framtagande av elektronisk blankett för biobanksansökan beräknas till ca 200 000 kr
- Kostnad för framtagande av riktat informationsmaterial och instruktioner gällande biobanksansökan beräknas till ca 200 000 kr.

¹⁷ Förordning (2007:1069) med instruktion för regionala etikprövningsnämnder. Svensk författningssamling 2007:1069, https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/forordning-20071069-med-instruktion-for_sfs-2007-1069

10. Strålskydd

10.1. Bakgrund

De grundläggande strålskyddsprinciperna vilar på tre hörnpelare:

- Berättigande, en bedömning enligt vilken en bestrålning ger mer nytta än den skadar.
- Optimering, stråldosen ska vara så låg som det är rimligt möjligt.
- Dosgränser, stråldosen till en enskild person får inte överstiga fastställda dosgränser.

För patienter och försökspersoner finns inga dosgränser. En dosrestriktion ska dock upprättas för försökspersoner vilket innebär, en dosnivå som inte ska överskridas och som ska stå i proportion till nyttan med forskningen.

10.2. Nuvarande lagstiftning

I nuvarande lagstiftning ställs krav på att verksamhetsutövare med mer omfattande verksamhet har en strålskyddskommitté. I strålskyddskommitténs uppgifter ingår bland annat att bedöma kliniska provningar där frivilliga försökspersoner exponeras för strålning samt biträda etikprövningsnämnden vid sådan bedömning. Det ställs även krav på att den som utför en klinisk provning där försökspersoner bestrålas ska se till att provningen är tillstyrkt av strålskyddskommittén, en etikprövningsnämnd och att dosrestriktioner har upprättats och efterlevs för personer som inte får någon direkt medicinsk fördel av bestrålningen.

Tillståndshavare med mindre omfattande verksamhet, utan strålskyddskommitté, ska för bedömning av kliniska provningar vända sig till den närmaste lokala strålskyddskommittén eller till SSM.

I praktiken innebär det att REPN fattar beslut om provningar kan godkännas under förutsättning att de också godkänns av strålskyddskommittén. Strålskyddskommittén i sin tur upprättar dosrestriktioner och granskar patientinformation avseende risker med strålningen.

10.3. Ansökningsprocess

För provningar som utförs endast vid ett sjukhus ansöker sponsor/ansvarig forskare till den lokala strålskyddskommittén.

För multicenterprovningar ska ansökan skickas till strålskyddskommittén vid det koordinerande centret, det vill säga strålskyddskommittén vid det sjukhus vars upptagningsområde som huvudansvarig forskare tillhör. Strålskyddskommittén bedömer forskningsprojektet, forskningspersonsinformation, ger dosrestriktioner och skickar vidare ansökningshandlingar samt sin bedömning till övriga berörda strålskyddskommittéer. Strålskyddskommittéer vid övriga deltagande sjukhus tar del av den första kommitténs bedömning och beslutar om man gör samma bedömning och uppfyller dosrestriktionen eller om man bedömer annorlunda. Exempelvis kan utrustning och stråldoser vid samma typ av undersökning skilja mellan sjukhusen.¹⁸

¹⁸ 2015:35, Patientdoser från röntgenundersökningar i Sverige-Utveckling från 2006 till 2013.
<http://www.stralsakerhetsmyndigheten.se/Global/Publikationer/Rapport/Stralskydd/2015/SSM-Rapport-2015-35.pdf>

Strålskyddskommitténs bedömning utförs med stöd av internationella strålskyddsorganet, International Commission on Radiological Protection 62 (ICRP 62) och EUs vägledning för berättigande bedömning och riskkategorisering vid exponeringar i medicinska och biomedicinska prövningar. Först görs en bedömning av prövningens kategori (nytta) och därefter jämförs den förväntade stråldosen från prövningen med den accepterade effektiva dosen (*se Tabell 1*).

Riskenivå	Accepterad effektiv dos (mSv)	Förväntad nytta av prövningen som motiverar godkännande
I	< 0,1	Ökad kunskap
IIa	0,1-1	Ökad kunskap som leder till bättre hälsa
IIb	1-10	Ökad kunskap med direkt syfte att ställa diagnos, bota eller förebygga sjukdom
III	> 10	Ökad kunskap direkt relaterad till livräddande sjukvård, alternativt förebyggande eller lindring av allvarlig sjukdom

Tabell 1: Risken med bestrålningen viktas mot nyttan med prövningen i enlighet med ICRP 62s rekommendationer.

Beslut från samtliga involverade strålskyddskommittéer sammanställs av den första kommittén och skickas till huvudansvarig forskare. Denne kontaktar i sin tur de lokala forskarna vid övriga deltagande sjukhus och informerar om utfallet i de lokala strålskyddskommittéerna.

Ett problem som kan uppstå vid multicenterprövningar är då strålskyddskommittéerna vid de sjukhus som ingår i prövningen inte har samma uppfattning om dosrestriktioner och forskningspersonsinformation. Enligt lagstiftningen räcker det dock att prövningen är godkänd av en strålskyddskommitté och att de sjukhus som ingår i prövningen kontrollerar att de kan delta utan att dosrestriktionen överskrids på deras sjukhus.

10.4. Nytt Strålskyddsdirektiv

År 2013 gavs ett nytt (EU) strålskyddsdirektiv ut och SSM fick i uppdrag av regeringen att utreda vilka författningsändringar på lag-, förordnings- och föreskriftsnivå som är nödvändiga för genomförandet av direktivet. Strålskyddsdirektivet ska vara införlivat i nationell lagstiftning senast den 6 februari 2018. Det innebär att strålskyddsdirektivet kommer införlivas i svensk lagstiftning innan föreslaget datum då all etikprövning samlas inom en ny myndighet.

Enligt strålskyddsdirektivet ska medlemsstaterna säkerställa att alla kliniska läkemedelsprövningar som innebär medicinsk exponering av berörda personer deltar frivilligt, att dessa personer har informerats om riskerna med exponeringen så att dosrestriktioner fastställs för personer som inte förväntas få någon direkt nytta av exponeringen. Med dosrestriktioner avses att ingen försöksperson erhåller doser som överstiger en i förväg beslutad nivå (se artikel 56).¹⁹

10.5. Förslag

För att harmonisera strålskyddslagstiftningen med förordningen om kliniska läkemedelsprövningar föreslås att REPN i samband med prövningen av forskningsprojekt som innebär medicinsk exponering, ska fastställa dosrestriktioner för de försökspersoner som ingår i ett sådant forskningsprojekt.²⁰

Först görs en bedömning av prövningens kategori (nytta) och därefter jämförs den förväntade stråldosen från prövningen med den accepterade effektiva dosen. Beroende på nyttan med prövningen kan dosrestriktion tas fram. Hänsyn måste även tas till bland annat ålder och kön för de personer som kan ingå i prövningen.

Detta innebär att REPN måste utöka sin kompetens inom området och bör därför ha stöd av en nämndledamot som har kompetens inom strålskyddsområdet.

En fördel med förslaget är att risk och nytta bedöms vid ett och samma tillfälle. Andra fördelar med förslaget är att handläggningstiden förkortas och att ansökningsförfarandet blir enklare då forskningshuvudmannen bara behöver skicka in en ansökan.

10.6. Kostnad

Förslaget medför inte några ökade kostnader för samhället eftersom det endast handlar om att flytta en arbetsuppgift från landstingen till REPN. I dag bedöms oftast en ansökan av strålskyddskommittéerna i samtliga berörda landsting. I det föreliggande förslaget blir det tydligare att det räcker med en bedömning av REPN. Förslaget kommer därför leda till minskade kostnader och en förenklad byråkrati för forskningshuvudmännen. Den totala kostnaden för samhället bedöms minska.

¹⁹ Rådets direktiv 2013/59/EURATOM av den 5 december 2013 om fastställande av grundläggande säkerhetsnormer för skydd mot de faror som uppstår till följd av exponering för joniserande strålning, och om upphävande av direktiven 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom och 2003/122/Euratom. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/SV/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013L0059>

²⁰ Införande av strålskyddsdirektivet (2013/59/EURATOM) i svensk lagstiftning. Ny lag om strålskydd (3 kap1 §. Dosrestriktioner och referensnivåer mm.). <https://www.stralsakerhetsmyndigheten.se/Global/Pressmeddelanden/2016/bss/myndighetens-slutbet%C3%A4nkande.pdf>

11. Samarbetsstruktur mellan myndigheterna

Tillämpning av förordningen kommer att ställa höga krav på ett väl fungerande samarbete mellan LV och EPM då tidsfristen för utredning blir väsentligt kortare än i dagsläget och ett överskridande av tidsfristen medför tyst godkännande vilket kan få avgörande konsekvenser för en medlemsstat (se avsnitt 6.7).

Antalet dagar för respektive tidsetapp som anges i förordningen är det maximala antalet dagar en tidsetapp får ta innan nästa etapp påbörjas. En etapp kan därmed avslutas på betydligt färre dagar än det maximala antalet dagar som anges i förordningen (se Figur 6). Det innebär att när en ansökan inkommer är det inte förutsägbart för de svenska myndigheterna när en etapp avslutas och nästa därmed påbörjas.



Figur 6. Tidsetapper i enlighet med förordningen.

De administrativa ramarna för medlemsstaternas behandling av ansökningarna regleras inte i förordningen varför myndigheterna ålagts att identifiera en möjlig samverkanstruktur som är förenlig med de krav som ställs i förordningen.

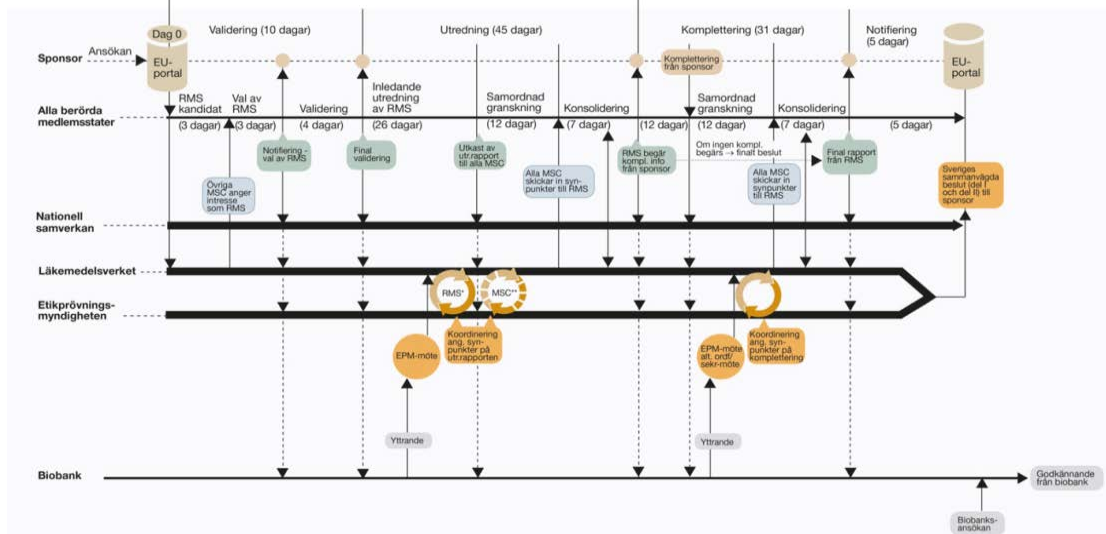
11.1. Samverkan

LV och REPN har gemensamt diskuterat hur samverkan bör utformas för att vara förenliga med förordningens krav och ett förslag till samverkanstruktur har tagits fram (se Figur 7 och 8).

För att testa samarbetet har ett gemensamt pilotprojekt initierats. Pilotprojektet kommer kontinuerligt att utvärderas och det initiala förslaget till samverkanstruktur som beskrivs nedan kan därför komma att justeras baserat på lärdomar som dras under pilotprojektet.

När förordningen börjar gälla kommer både LV, EPM och RBC att ha tillgång till EU-portalen, men med olika behörighet att ladda ner, läsa, kommentera och ladda upp dokument. När rapporten skrivs är det inte klart hur arbetsytan för samverkan mellan medlemsstater och inom enskild medlemsstat kommer att utformas i EU-portalen. Detta gör att det i nuläget är svårt att veta hur stort behovet är av ett kompletterande kommunikationssystem på nationell nivå. Det går dock redan nu att förutsäga att någon form av IT-lösning kommer att krävas.

Samverkan vid utredning av klinisk läkemedelsprövning, del I. Förordning (EU) 536/2014.



Figur 7: Samverkanstruktur vid utredning av kliniska läkemedelsprövningar i enlighet med förordning (EU) 536/2014, del I. För större bild, se bilaga 1.

*Koordinering mellan LV och EPM när Sverige är RMS sker under den inledande bedömningen.

** Koordinering mellan LV och EPM när Sverige är MSC sker under den samordnade granskningen.

11.1.1. Val av rapporterade medlemsstat

När ansökan om klinisk läkemedelsprövning skickas in till EU-portalen anger sponsor vilken medlemsstat som föreslås vara rapporterende medlemsstat. Det slutgiltiga beslutet som rör vilken berörd medlemsstat som blir rapporterende medlemsstat fattas dock i samverkan av samtliga berörda medlemsstater. Målsättningen är att sprida uppdraget som rapporterende medlemsstat bland medlemsstaterna, varför en algoritm för att skapa jämn fördelning kommer att föreslås av portalsystemet. Uppdraget som rapporterende medlemsstat är permanent, det innebär att det inte senare kan överflyttas till annan medlemsstat²¹. LV fattar beslut om Sverige avser att vara kandidat till rollen som rapporterende medlemsstat eller inte och anger det direkt i EU-portalen. Slutgiltigt besked om vilket land som blir rapporterende medlemsstat för en ansökan erhålls genom EU-portalen.

11.1.2. Valideringen

Den rapporterende medlemsstaten ska inom tio dagar validera ansökan med beaktande av de synpunkter som inkommit från de övriga berörda medlemsstaterna och meddela om den kliniska prövningen är en interventionell läkemedelsprövning som omfattas av förordningen och om ansökan är fullständig i enlighet med förordningens bilaga I.

I Sverige ansvarar LV för validering av samtliga ansökningshandlingar. Om prövningsansökan inte är fullständig eller inte omfattas av förordningen ska detta meddelas sponsor, som får tio dagar på sig att komplettera sin ansökan. Slutgiltig bedömning om ansökan är valid görs därefter av den rapporterende medlemsstaten inom fem dagar.

²¹ Inkluderar även de länder som ingår i EES.

11.1.3. Utredning av Del I (inledande bedömning, samordnad granskning och konsolidering)

För multinationella prövningar som involverar mer än en medlemsstat ska samordningen av utredningen genomföras enligt lagstadgade delmoment. Den totala tiden för utredning är maximalt 45 dagar (inledande bedömning 26 dagar, samordnad granskning 12 dagar och konsolidering 7 dagar). Den inledande bedömningen resulterar i ett förslag till utredningsrapport som följer en internationellt fastställd mall. Enskilda frågor till sponsor numreras och ordnas systematiskt. I den samordnade granskningen kan berörda medlemsstater kommentera rapporten och föreslå ändringar i de föreslagna frågorna till sponsor liksom lägga till ytterligare frågor. Den rapporterade medlemsstaten konsoliderar därefter frågorna i samverkan med berörda medlemsstater och vidarebefordrar all begäran om kompletterande information till sponsor. Det är endast den rapporterade medlemsstaten som kommunicerar direkt med sponsor.

RBC utför den administrativa granskningen av ansökningar gällande både nytagna och befintliga prov och delger EPM utfallet av granskningen genom ett yttrande, innan EPMs sammanträde.

När Sverige är rapporterad medlemsstat ska EPM delge LV sina synpunkter under den inledande bedömningen, det vill säga då förslag till utredningsrapport utarbetas. I vissa fall kommer EPM även att delge LV sina synpunkter under den senare konsolideringsfasen, det vill säga efter att andra medlemsstater bidragit med sina synpunkter. När Sverige är berörd medlemsstat ska EPM delge LV sina synpunkter under den samordnade granskningen.

En avstämning mellan myndigheterna sker endast om det finns oklarheter eller om det finns frågor till sponsor som står i konflikt med varandra.

För att LV ska hinna ta del av utfallet av den etiska granskningen och väga in dessa synpunkter i den nationella bedömningen av ansökan måste den etiska granskningen av ansökan vara slutförd några dagar innan nästa tidsetapp påbörjas. För att hinna utföra den etiska granskningen i enlighet med förordningens krav bör samtliga avdelningar på EPM som utför den etiska granskningen ha ett sammanträde, förslagsvis var tionde dag.

11.1.4. Komplettering – sponsors svar på begäran om ytterligare information

Om den inkomna kompletteringen berör biologiska prover tar RBC del av kompletteringen och delger EPM sina synpunkter genom ett yttrande innan EPM slutför sin granskning.

EPM delger LV sina synpunkter under den samordande granskningen.

När Sverige är rapporterande medlemsstat kommer EPM även i vissa fall att delge LV sina synpunkter under den senare konsolideringsfasen, det vill säga efter att andra medlemsstater bidragit med sina synpunkter.

En avstämning mellan myndigheterna sker endast om det finns oklarheter eller om frågor till sponsor står i konflikt med annan fråga.

För att hinna utföra den etiska granskningen av den inkomna kompletteringen måste EPM ha ett sammanträde alternativt ett ordförande/sekreterarmöte under den samordande granskningen.

11.1.5. Utredning- del II

Utredningen av del II omfattar vetenskaplig- och etisk bedömning och utreds av varje berörd medlemsstat. Bedömning av del II inklusive slutsatsen lämnas till sponsorn via EU-portalen inom 45 dagar från valideringsdatumet.

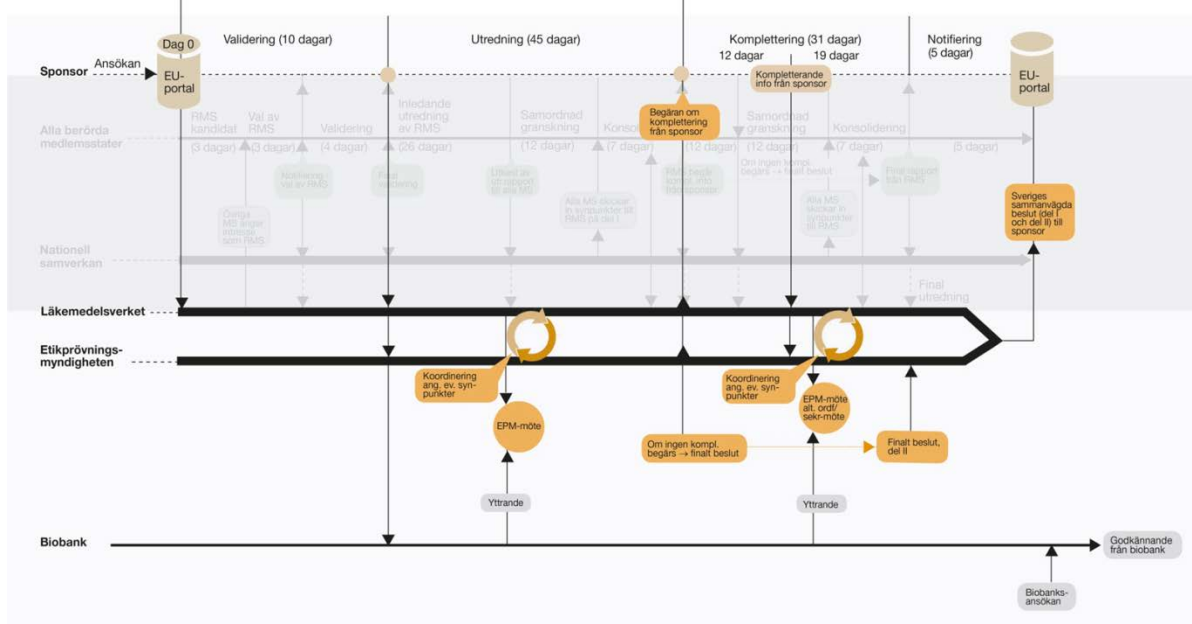
RBC utför den administrativa granskningen av ansökningar gällande både nytagna och befintliga prov och delger EPM utfallet av granskningen innan EPMs sammanträde genom ett yttrande. De dokument som RBC granskar finns både i del I och i del II av ansökan. LV delger EPM sina eventuella synpunkter på ansökan.

Varje berörd medlemsstat får begära in kompletterande information från sponsorn. För att erhålla och granska den kompletterande informationen från sponsorn får den berörda medlemsstaten förlänga perioden med högst 31 dagar. Sponsorn ska lämna in den begärda kompletterande informationen inom högst 12 dagar från det att begäran mottogs. Den berörda medlemsstaten ska slutföra sin bedömning inom högst 19 dagar från det att den kompletterande informationen mottogs.

LV och RBC delger EPM sina eventuella synpunkter på den inkomna kompletteringen.

En avstämning mellan myndigheterna sker endast om det finns oklarheter eller om frågor till sponsor står i konflikt med annan fråga.

Samverkan vid utredning av klinisk läkemedelsprövning, del II. Förordning (EU) 536/2014.



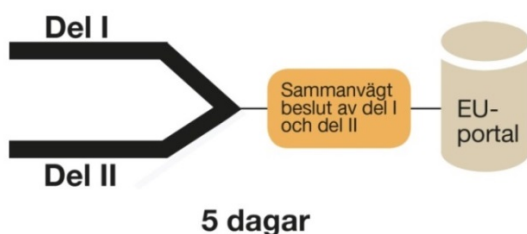
Figur 7. Samverkanstruktur vid utredning av kliniska läkemedelsprövningar i enlighet med förordning (EU) 536/2014, del II. För större bild, se bilaga 2.

11.1.6. Beslut

Varje berörd medlemsstat ska underrätta sponsor via EU-portalen om den kliniska prövningen har beviljats tillstånd. Endast ett beslut fattas per prövning genom sammanvägning av slutsatserna för utredning av del I och del II (se Figur 8).

Beslutet sammanfattas med ett kryss i EU-portalen, men det finns även möjlighet att ladda upp beslutsdokument med underskrift. Det ska ske inom fem dagar efter att den finala rapporten är färdig.

När beslut om tillstånd är fattat kan biobanksansökan godkännas av RBC.



Figur 8. Endast ett beslut fattas per prövning genom sammanvägning av slutsatserna för utredning av del I och del II.

12. Erfarenhetsutbyte mellan Sverige och Danmark

Representanter från LV och REPN har gemensamt träffat representanter från Lægemedelstyrelsen och National Videnskabsetisk Komité i Danmark för ett erfarenhetsbyte. Danmark har kommit längre än Sverige i sin planering och omstrukturering inför att förordningen börjar gälla.

I dagsläget utförs den etiska granskningen i någon av de 12 kommittéer (fördelat på fem regioner) som finns i Danmark. Antalet ledamöter i varje kommitté är elva inklusive ordförande.²²

Inför att förordningen börjar gälla har man i Danmark infört tre nya videnskabsetiske lægemiddelkomitéer (VLK) som ska specialiseras för att enbart utföra etisk granskning av kliniska läkemedelsprövningar. Antalet ledamöter i respektive kommitté är åtta inklusive ordförande. Dessa tre kommittéer kommer att centraliseras under Sundheds- og ældreministeriet till skillnad från de övriga kommittéerna som tillhör regionerna. Ett centralt kansli kommer att placeras på det Nationale Videnskabsetiske Komité redan befintliga kansli. Mötesfrekvensen kommer att vara var 12:e till 14:e dag, fördelat på de tre kommittéerna.

13. Kommunikationslösning

När rapporten skrivs har frågor som rör hur EU-portalen/databasen kan integreras med nationella system och hur nationell samt internationell arbetsyta kommer att utformas inte utarbetats i detalj. Det gör det svårt att närmare beskriva de nationella behoven av kompletterande kommunikationssystem till EU-portalen/databasen. Det är dock viktigt att den kommunikationslösning som skapas har en gemensam kontaktyta och att det finns en kontaktpunkt mellan myndigheterna och RBC.

För att LV ska kunna hantera ansökningar enligt den nya förordningen på ett effektivt sätt, är det dock sannolikt att det finns ett behov av att skapa integrationslösningar från LV mot EU-portalen/databasen men även mot EPM, det vill säga en lösning som möjliggör att respektive IT-system kan kommunicera direkt med varandra. I dagsläget är det dock svårt att skapa en tydlig bild av hur dessa integrationslösningar bör se ut eftersom det är beroende av EU-portalen som fortfarande är under utveckling av EMA och även av utveckling med etikprövningsnämndernas IT-system. Dessa arbeten följs noggrant av LV.

²² Undantaget den videnskabsetiske lægemiddelkomité i norra Danmark som har sju ledamöter.

14. Pilotprojektet

Målsättningen med pilotprojektet är att testa, utvärdera och optimera den samverkansform som LV och EPM kommer ha i framtiden när beslut om tillstånd för kliniska läkemedelsprövningar ska fattas i enlighet med förordningen. Det är också en möjlighet för sponsorer/ansvarig forskare att testa sina processer och rutiner inför att förordningen ska tillämpas. Pilotprojektet kommer genomföras med nationella ansökningar vilket innebär att handläggningen av en ansökan inom pilotprojektet ersätter den ordinarie handläggningen hos REPN och LV.

För att kunna delta i pilotprojektet måste sponsor/ansvarig forskare godkänna att informationsöverföring mellan LV, REPN och RBC sker. Det bör noteras att myndigheterna inte har att förhålla sig till samma sekretessbestämmelser i offentlighets- och sekretesslag (2009:400) (OSL)²³. Den informationsöverföring som ska ske mellan myndigheterna innebär dock inte att REPN och RBC kommer att få tillgång till mer information än vad som de får utanför pilotprojektet. För det fall REPN och RBC får elektronisk direktkomst till ansökningshandlingar som är sekretessreglerad, blir sekretessbestämmelsen tillämplig även hos REPN och RBC, se 11 kap. 4§ OSL.

14.1. Stegvis genomförande av pilotprojektet

Initialt kommer endast ett mindre antal kliniska läkemedelsprövningar att ingå i pilotprojektet. Berörda myndigheter och övriga aktörer kommer att ta lärdom av och utveckla projektet och processen efter de erfarenheter som skapas parallellt med att projektet fortlöper. Pilotprojektet ska ske i olika steg där utgångspunkten är att inom ramarna för gällande lagstiftning testa relevanta delar av den framtida processen, till att börja med i huvudsak gällande tidsetapper, logistik och inhämtande av yttrande från biobank. I nästa steg planeras ett större antal prövningar ingå i pilotprojektet och inhämtande av yttrande gällande strålskydd ska inkluderas i pilotprojektet. Efter hand ska myndigheternas samarbete kring utredning av ansökningshandlingarna gälla kliniska läkemedelsprövningar i alla faser och även inkludera ansökningar om väsentlig ändring.

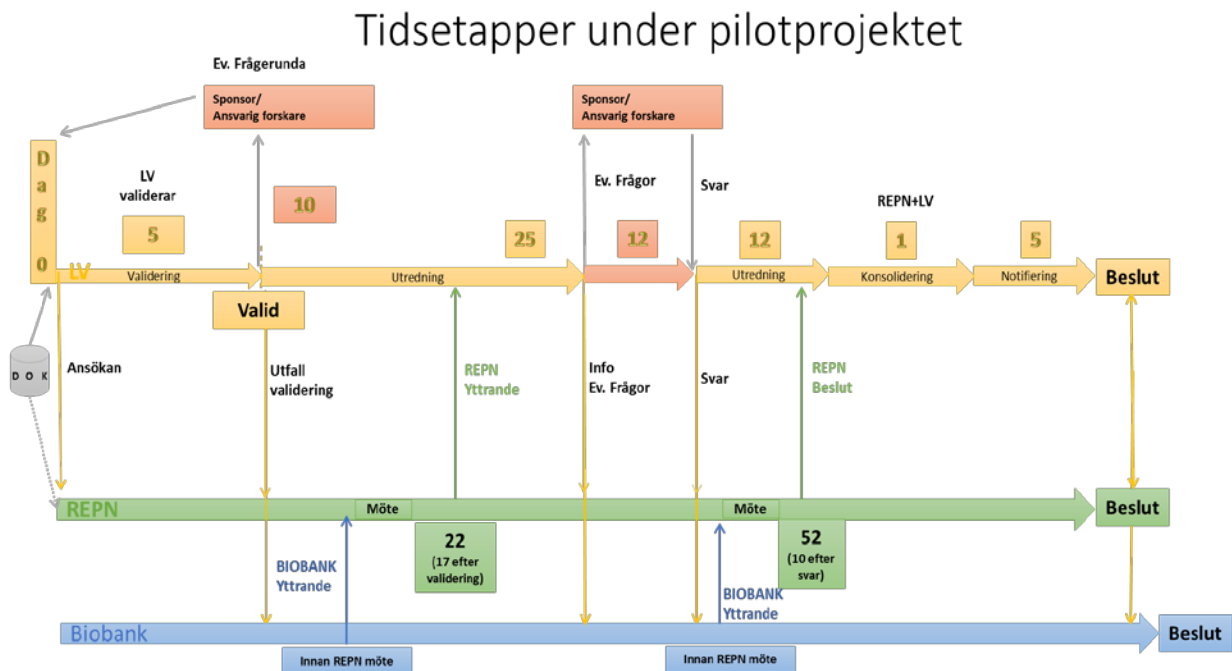
Pilotprojektet har påbörjats i liten skala under Q1 2017. När myndigheterna är redo att starta upp pilotprojektet i en större skala kommer information om detta att finnas på myndigheternas hemsidor. Pilotprojektet kommer fortlöpa och antalet kliniska läkemedelsprövningar som ingår kommer kontinuerligt att öka fram till den dag då beslut om tillstånd ska fattas i enlighet med förordningen.

Att pilotprojektet fortlöper fram till förordningen börjar gälla bedöms vara avgörande för att hinna testa den föreslagna samverkanstrukturen i tillräckligt stor omfattning för att säkerställa att samverkanstrukturen är förenlig med förordningens krav. För att fortsatt kunna involvera samtliga berörda parter kan pilotprojektet med fördel genomföras inom ramen för ett nytt regeringsuppdrag.

²³ Offentlighets- och sekretesslag (2009:400). <http://www.notisum.se/rnp/sls/lag/20090400.htm>

14.2. Tidsetapper under pilotprojektet

Tidsetapperna i pilotprojektet efterliknar i största möjliga mån de tidsetapper som anges i förordningen (se Figur 9) men överensstämmer inte till fullo då pilotprojektet genomförs i enlighet med gällande lagstiftning. Enligt gällande direktiv är den totala handläggningstiden för en klinisk läkemedelsprövning normalt 60 dagar, vilket medför att utredningstiden i pilotprojektet inte får överstiga 60 dagar.



Figur 9. Tidsetapper under pilotprojektet. För större bild, se Bilaga 3.

14.3. Processbeskrivning

I pilotprojektet ska alla ansökningshandlingar inklusive de ansökningshandlingar som vanligtvis skickas in till REPN och RBC och/eller till en biobank/biobanksamordnare för bedömning, i stället skickas in med e-post till LV.

LV vidarebefordrar ansökan till den etikprövningsnämnd som är behörig enligt gällande lagstiftning. LV vidarebefordrar även biobanksansökan och relevanta dokument till RBC. Biobanksansökan som skickas in vid denna tidpunkt behöver inte vara signerad av sökanden eftersom det finala godkännandet av biobanksansökan kan ske först efter godkännande av LV och REPN och då revideringar ofta blir nödvändiga under utredningstiden.

LV validerar ansökan och har huvudansvar för valideringsprocessen. När ansökan bedömts vara formellt valid kommer myndigheterna att göra en gemensam utredning av ansökan.

RBC gör en administrativ granskning av biobanksansökan gällande befintliga och nytagna prov och skickar därefter ett yttrande till REPN. Om biobanksansökan gäller befintliga prov görs dessutom en medicinsk bedömning av ansökan.

Den medicinska bedömningen görs av REPN, som antingen har en biobanksexpert (medicinskt sakkunnig när det gäller befintliga prov, t.ex. patolog eller annan kompetens inom laboriemedicin) som ledamot, adjungerar en sådan till REPNs sammanträde eller genom att REPN begär in ett skriftligt yttrande från utsedd biobanksexpert.

Om ansökan inte godkänns direkt kommer sponsor/ansvarig forskare att få en konsoliderad kompletteringsbegäran från LV, REPN och RBC med frågor och eventuella förslag på ändringar av ansökan som sponsor/ansvarig forskare har möjlighet att bemöta. Svaret skickas till LV som ansvarar för att skicka svaren vidare till REPN och RBC. När sponsor/ansvarig forskare skickat in sina svar kommer myndigheterna att gemensamt bedöma om kompletteringen är tillräcklig för att beslut om tillstånd ska kunna fattas.

Beslut rörande etikprövningsansökan kommer att expedieras av REPN till forskningshuvudman med en kopia av beslutet till LV. Beslut om tillstånd för den kliniska läkemedelsprövningen och en kopia av beslut rörande etikprövningen skickas till sponsor och RBC från LV. Det innebär att beslut från respektive myndighet kommer att skickas till sponsor och forskningshuvudman i enlighet med gällande lagstiftning.

Vid ett positivt beslut från LV och REPN ska den finala biobanksansökan signeras av sökanden. I de fall prov ska utlämnas ska ansökan även signeras av mottagande biobank och skickas till RBC eller aktuell biobank för påskrift och beslut. Biobanksavtalet börjar gälla först efter påskrift av samtliga ansvariga aktörer.

15. Slutsatser

15.1. Samverkansstruktur

En samverkansstruktur mellan myndigheterna som är förenlig med förordningens krav har identifierats. I denna samverkan ryms även yttrande från RBC gällande administrativ granskning av biobanksansökan.

15.2. Test av samverkanstrukturen

För att testa den föreslagna samverkanstrukturen har ett pilotprojekt initierats av berörda myndigheter i samråd med RBC. Den föreslagna samverkanstrukturen kan komma att revideras som en följd av den kontinuerliga utvärderingen som kommer att göras under pilotprojektet.

Att pilotprojektet fortlöper fram till förordningen börjar gälla bedöms vara avgörande för att hinna testa den föreslagna samverkanstrukturen i tillräckligt stor omfattning för att säkerställa att den är förenlig med förordningens krav. För att fortsatt kunna involvera samtliga berörda parter kan pilotprojektet med fördel genomföras inom ramen för ett nytt regeringsuppdrag.

15.3. Kostnader för biobank och strålskyddskommittéer

För att harmonisera strålskyddslagstiftningen med förordningen om kliniska läkemedelsprövningar föreslås att etikprövningsnämnden ska fastställa dosrestriktioner för de försökspersoner som ingår i kliniska läkemedelsprövningar. Detta innebär att etikprövningsnämnderna måste utöka sin kompetens inom området och bör därför ha stöd av en nämndledamot som har kompetens inom strålskyddsområdet. Förslaget medför inte några ökade kostnader för samhället eftersom det endast handlar om att flytta en arbetsuppgift från landstingen till beslutande etikprövningsnämnd. Förslaget kommer att leda till minskade kostnader och en förenklad byråkrati för forskningshuvudmännen.

NBR beräknar att personalkostnaderna för en koordinerande roll mot LV, framtagande av avtalsmallar och information sammantaget kommer kräva en halvtidstjänst under ett år. Kostnaderna för framtagandet av en blankett för biobanksansökan beräknas till ca 200 000 kr och framtagande av informationsmaterial gällande instruktioner för biobanksansökan beräknas till samma summa.

16. Förutsättningar

Följande aspekter bör beaktas för att förordningen ska kunna tillämpas fullt ut i Sverige:

- All etikprövning samlas inom en ny myndighet, EPM på det sätt som har föreslagits i Ds 2016:46, En ny organisation för etikprövning av forskning. Om EPM inte har etablerats innan förordningen börjar gälla måste den begränsade geografiska behörigheten för de nuvarande nämnderna tas bort när det gäller kliniska läkemedelsprövningar.
- Beredningsorganisationen inom EPM förstärks/omfördelas. Ärenden om klinisk läkemedelsprövning bör normalt beredas och föredras av en vetenskaplig sekreterare. De är redan idag hårt engagerade i etikprövningsnämndernas löpande ärendehantering och den extra insats och det nya arbetssätt som de kliniska läkemedelsprövningarna innebär kommer att kräva viss förstärkning. Den kan förslagsvis ske antingen genom utökning av antalet vetenskapliga sekreterare eller genom organisatoriska åtgärder. Detta förslag är en nödvändighet om samtliga avdelningar i framtiden ska utföra den etiska bedömningen av kliniska läkemedelsprövningar när förordningen börjar gälla. Om ett fåtal avdelningar utför den etiska granskningen är bedömningen att det inte finns samma behov av utökning av antalet, däremot kan resurserna behöva omfördelas.
- Ett centralt kansli etableras på EPM och fungerar som kontaktpunkt mot LV. Om den nya myndigheten inte etablerats innan förordningen börjar gälla bör REPN upprätta en central funktion som fungerar som kontaktpunkt mot LV.
- LV ska ansvara för att validera alla inkomna ansökningshandlingar och ansvara för att skicka in myndigheternas synpunkter via EU-portalen. En funktion som ansvarar för den administrativa processen och fungerar som kontaktpunkt mellan EPM samt berörda medlemsstater bör därför finnas på LV. För att klara den ökade arbetsmängden och de mer avancerade uppgifterna måste en resursförstärkning göras.

17. Förslag

17.1. Ärendefördelning

Uppfattningen om huruvida samtliga eller endast ett fåtal avdelningar inom EPM ska utföra den etiska granskningen av kliniska läkemedelsprövningar när förordningen börjar gälla är delad mellan myndigheterna. Nedan presenteras därför två alternativa förslag.

Förslag 1: Varje regional enhet inom EPM ska ha åtminstone en avdelning för etisk granskning av kliniska läkemedelsprövningar när förordningen tillämpas.

Skäl för förslag

Tillämpning av förordningen ställer nya krav på utredningen av kliniska läkemedelsprövningar. Organisationen av etikprövningsnämnderna föreslås förändras i en aktuell utredning där ett av de centrala förslagen är att de regionala nämnderna uppgår i en gemensam myndighet.²⁴ Denna förändring kommer innebära en ökad möjlighet till samverkan samtidigt som etikprövning av klinisk forskning fortsatt är regionalt förankrad. Det bör dock påpekas att organisationsfrågor av denna art ligger utanför ramen för det aktuella uppdraget.

Det är också en central princip att etikprövning skall ske i närhet till den miljö där forskningen utförs. En regional förankring av etikprövning av forskning inklusive etikprövning av kliniska läkemedelsprövningar är en grundläggande förutsättning för tilltro till systemet med etisk granskning och centralt för att klinisk forskning skall ha goda förutsättningar även i framtiden. Att centralisera etikprövning till lokala etikprövningsnämnder med lokal representation av ledamöter i ett parallellt system innebär risker i form av extrakostnader och bristfällig legitimitet.

Förslag 2: Ett fåtal avdelningar inom etikprövningsmyndigheten ska utföra den etiska granskningen av kliniska läkemedelsprövningar när förordningen ska tillämpas.

Skäl för förslag

Tillämpning av förordningen ställer nya krav på utredningen av kliniska läkemedelsprövningar. Det innebär att ansökningarna ska utredas inom korta tidsfrister och i ett nära samarbete mellan LV och EPM. Förordningen medför också att utredningen av ansökan ska koordineras med övriga berörda medlemsstater. Ett överskridande av tidsfristen kan få avgörande konsekvenser om tidsfristen att meddela sponsor ett beslut inte efterlevs då den rapporterade medlemsstatens konklusion för del I även kommer att vara den berörda medlemsstatens konklusion.

Om Sverige inte håller tidsfristen för att lämna in sina synpunkter kan det resultera i att den kliniska läkemedelsprövningen kan komma att genomföras i Sverige oavsett Sveriges

²⁴ Ds 2016:46, En ny organisation för etikprövning av forskning.
<http://www.regeringen.se/remisser/2017/01/remiss-av-ds-201646-en-ny-organisation-for-etikprovning-av-forskning/>

synpunkter på prövningen. Detta ställer höga krav på ett väl fungerande samarbete mellan myndigheterna.

Det antal dagar för varje tidsetapp som anges i förordningens är det maximala antalet dagar som en tidsetapp får ta och när en etapp är avslutad påbörjas nästa tidsetapp. Det innebär att den verkliga utredningstiden kan bli betydligt kortare än den maximala utredningstiden som anges i förordningen. För att hinna utföra den etiska granskningen inom de korta tidsetapperna behöver de avdelningar som utför den etiska granskningen ha en högre mötesfrekvens än i dagsläget, förslagsvis var tionde dag.

Därutöver måste vissa av ledamöterna av de avdelningar som hanterar den etiska granskningen ha en större beredskap och i större utsträckning vara tillgängliga mellan sammanträdena för att avgöra ärenden på delegation. Ärenden på delegation, såsom ändring av sedan tidigare godkänd ansökan, förväntas öka i och med den nya förordningen. De kliniska läkemedelsprövningarna står idag för en mindre del av etikprövningsnämndens verksamhet. Då övriga ansökningar även fortsättningsvis kommer hanteras enligt den befintliga regionala indelningen bedöms inte den föreslagna förändringen riskera etikprövningens legitimitet.

Läkemedelsverkets syn på förslagen

LV har det övergripande ansvaret för bedömningen av kliniska läkemedelsprövningar i Sverige då förordningen börjar gälla. Sammantaget anser LV att ett fåtal nationella avdelningar på EPM bör specialiseras för att utföra den etiska granskningen av kliniska läkemedelsprövningar. LV bedömer att det är avgörande för att klara de krav på korta tidsfrister och koordineringen som följer med förordningen.

Etikprövningsnämndernas syn på förslagen

Etikprövningsnämnderna är delade i frågan om vilket förslag som är att förordas. Detta är delvis beroende på att nämndernas framtida organisation fortfarande är oklar, både gällande förslaget att all etikprövning samlas inom en ny myndighet, EPM, men även gällande slutgiltigt datum för etablering av den nya myndigheten.

REPN i Göteborg anser att det är för tidigt att uttala sig i sak och att utvärderingen av pilotprojektet är avgörande för hur ärendefördelningen ska hanteras. Det är en åsikt som delas av fler etikprövningsnämnder.

REPN i Stockholm och Uppsala delar LVs syn att den stora volymen ansökningar och de korta tidsfristerna talar för en specialisering av ett fåtal avdelningar som utför den etiska granskningen av kliniska läkemedelsprövningar. REPN i Umeå, Linköping och Lund anser att den regionala förankringen väger tyngre och förordar att alla regionala enheter ska ha åtminstone en avdelning som utför den etiska granskningen av kliniska läkemedelsprövningar.

17.2. Kompetensförstärkning i Etikprövningsmyndigheten

Förslag: Etikprövningsmyndigheten bör ha ledamöter med biobankskompetens och kompetens inom strålskyddsområdet, motsvarande den specialkompetens inom barnmedicin, psykiatri eller geriatriker som utses enligt 13 § Förordningen (2007:1069) med instruktion för regionala etikprövningsnämnder.

Skäl för förslag

Med de korta tidsetapper som anges i förordningen finns det risk för att ett inhämtande av yttrande från en biobanksexpert inte inkommer i tid, vilket kan resultera i att den kliniska läkemedelprövningen försenas eller att biobanken inte godkänner tillgång av den mängd eller den typ av befintliga prov material som angetts i biobanksansökan. Detta kan i sin tur leda till att prövningen inte kan genomföras i Sverige, trots att beslut om tillstånd beviljats. Förutom att de korta tidsfristerna ökar den administrativa bördan för biobankerna i Sverige skulle då Sverige även riskera att bli ett mindre attraktivt land att förlägga kliniska prövningar i. Vid den medicinska bedömningen av biobanksansökningar som gäller *befintliga* prov bör därför EPM ha stöd av en nämndledamot med biobankskompetens.

Det nya strålskyddsdirektivet införlivas i nationell lagstiftning den 6 februari 2018 och förslaget är att en etikprövningsnämnd ska fastställa dosrestriktioner för de försökspersoner som ingår i ett forskningsprojekt där medicinsk exponering ingår. Med de korta tidsetapper som anges i förordningen kan det bli svårigheter att inhämta yttrande från en person med relevant strålskyddskompetens i tid. Vid fastställandet av dosrestriktioner bör därför etikprövningsnämnden ha stöd av en nämndledamot som har kompetens inom strålskyddsområdet.

REPN i Umeå delar uppfattningen att EPM behöver förstärkas med kompetens inom biobanks- och strålskyddsområdena men anser att detta kan åstadkommas på fler sätt än genom en instruktionsändring. Om REPN slås ihop till en gemensam myndighet ökar möjligheterna till samordning även i dessa frågor.

18. Fortsatt arbete

Under arbetet med att ta fram en samverkanstruktur mellan myndigheterna har ett antal oklarheter identifierats och med hänsyn till det pågående arbetet med EU-portalen samt etikprövningsnämndernas framtida omorganisation kan det inte uteslutas att även ytterligare oklarheter kan tillkomma i framtiden.

- När rapportens skrivs är det inte klarlagt om biobanksansökan kan skickas in genom EU-portalen. Av förordningens Artikel 7.h framgår dock att, överensstämelsen med tillämpliga regler för insamling, lagring och framtida användning av biologiska prover från försökspersonen ska bedömas i ansökans utredningsrapport som benämns del II. Om tillräckligt detaljerad information som krävs för biobanksbedömningen inte ryms inom ansökningsförfarandet kan en parallell ansökningsprocess för biobank behöva skapas. Om ansökan kan skickas in via EU-portalen kan detta komma att påverka hanteringen av ersättningen för granskning av biobanksansökan, då endast en avgift per medlemsstat och ansökan får tas ut (se förordningens Artikel 87).
- EMA fokuserar i dagsläget på att bygga den version av EU-portalen som ska gå till revision. IT-lösningar i EU-portalen som bland annat rör hur nationell och internationell arbetsyta samt hur nationella system kan integreras med EU-portalen/databasen utformas, har därför ännu inte utarbetats i detalj. Det gör det svårt att närmare beskriva de nationella behoven av kompletterande kommunikationssystem till EU-portalen/databasen. Det fortsatta arbetet med EU-portalen följs noggrant för att så snart som det är möjligt påbörja arbetet med en nationell IT-anpassning.
- Det kommer att finnas behov av riktade informationsinsatser till sponsorer då förordningen ställer högre krav på att en ansökan är komplett när den skickas in och då tidsfristerna enligt förordningen är snäva och möjligheten att genom villkor godkänna otillräckliga ansökningar blir begränsad. Denna informationsinsats bör harmoniseras mellan myndigheter och berörda aktörer så att sökanden får tydlig vägledning om ansökningsförfarandet. Informationen bör finnas på både svenska och engelska.

19. Definitioner och förkortningar

Ansvarig prövare - Prövare som är ansvarig ledare för en grupp av prövare som genomför en klinisk prövning på ett prövningsställe.

Biobank - En organiserad samling prover som tas emot, samlas in, förvaras, registreras, analyseras eller på annat sätt förfogas över.

Biobanksansvarig - Den person som har operativt ansvar för biobanken (utses av sjukvårdshuvudmannen).

Biobanksexpert - Medicinsk sakkunnig gällande befintliga prov.

Dosrestriktion - En dosnivå som inte ska överskridas och som ska stå i proportion till nytta med forskningen.

E-biobank - Register för att hantera beslut om utlämnande av biobanksprov och för att säkra spårbarheten av samtliga prover som tagits inom hälso- och sjukvård.

EU-portal - Webbportal som fungerar som en gemensam ingång på unionsnivå för inlämning av data och information om kliniska prövningar.

Informerat samtycke - En försökspersons fria och frivilliga uttryck för sin vilja att delta i en viss klinisk prövning, efter att ha informerats om alla aspekter av den kliniska prövningen som är relevanta för försökspersonens beslut att delta.

Landstingens/regionens biobankssamordnare - Ansvarar för att samordna sina resp. huvudmäns biobanker och är landstingets/regionens kunskapsresurs inom området.

Material transfer agreement (MTA) - I de fall ansvar för prov ska kvarstå i sjukvårdshuvudmannens biobank men skickas för analys för forskningsändamål krävs att ett MTA signeras av mottagande biobank/laboratorium innan tillgång till prover ges. Det reglerar bland annat hur mottagande/analyserande laboratorium får hantera prov och hur prov ska hanteras.

Multicenterprövning - Klinisk prövning som utförs enligt samma prövningsprotokoll men på mer än ett prövningsställe.

Noderna - Nationell samordning av kliniska prövningar i de sex sjukvårdsregionerna.

Prövare - En person som ansvarar för genomförandet av en klinisk prövning på ett prövningsställe.

Regionalt biobankscentrum (RBC) - Regionalt service- och kompetenscentrum för alla verksamheter som är berörda av biobankslagen.

Sponsor - En person, företag, institution eller organisation som ansvarar för att inleda, leda och ordna med finansieringen av en klinisk prövning.

Strålskyddskommité - Ansvarar för bedömning av kliniska prövningar där frivilliga försökspersoner exponeras för strålning och biträder REPN vid sådan bedömning.

EES	Europeiska ekonomiska samarbetsområdet
EMA	European Medicines Agency
EPM	Etikprövningsmyndigheten
LIF	Läkemedelsindustriföreningen
LV	Läkemedelsverket
MSC	Berörd medlemsstat
NBR	Nationellt biobanksråd
RBC	Regionalt biobankscentrum
REPN	Regionala etikprövningsnämnden/Regionala etikprövningsnämnderna (i enlighet med vad som åsyftas i det specifika fallet)
RMS	Rapporterande medlemsstat
SSM	Strålsäkerhetsmyndigheten
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction

20. Referenser

Ds 2016:11, Anpassningar av svensk rätt till EU-förordningen om kliniska läkemedelsprövningar.
<http://www.regeringen.se/rattsdokument/departementsserien-och-promemorior/2016/05/ds-201611/>

Ds 2016:46, En ny organisation för etikprövning av forskning.
<http://www.regeringen.se/remisser/2017/01/remiss-av-ds-201646-en-ny-organisation-for-etikprovning-av-forskning/>

Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 536/2014 av den 16 april 2014 om kliniska prövningar av humanläkemedel och om upphävande av direktiv. 2001/20/EG.
http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2014_536/reg_2014_536_sv.pdf

Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004 av den 31 mars 2004 om inrättande av gemenskapsförfaranden för godkännande av och tillsyn över humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel samt om inrättande av en europeisk läkemedelsmyndighet.
<http://www.notisum.se/rnp/eu/lag/304R0726.htm>

Förordning (2007:1069) med instruktion för regionala etikprövningsnämnder. Svensk författningssamling 2007:1069.
https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/forordning-20071069-med-instruktion-for_sfs-2007-1069

Införande av strålskyddsdirektivet (2013/59/EURATOM) i svensk lagstiftning. Ny lag om strålskydd. (3 kap. 1 § Dosrestriktioner och referensnivåer mm.).
<https://www.stralsakerhetsmyndigheten.se/Global/Pressmeddelanden/2016/bss/myndighetens-slutbet%C3%A4nkande.pdf>

Lag (2002:297) om biobanker i hälso- och sjukvården m.m. Svensk författningssamling 2002:297.
https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/lag-2002297-om-biobanker-i-halso--och_sfs-2002-297

Lag (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor.
<http://www.notisum.se/rnp/SLS/LAG/20030460.HTM>

Offentlighets- och sekretesslag (2009:400). <http://www.notisum.se/rnp/sls/lag/20090400.htm>

Rådets direktiv 2013/59/EURATOM av den 5 december 2013 om fastställande av grundläggande säkerhetsnormer för skydd mot de faror som uppstår till följd av exponering för joniserande strålning, och om upphävande av direktiven 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom och 2003/122/Euratom.
<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/SV/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013L0059>

Rådets förordning (EEG, Euratom) nr 1182/71 av den 3 juni 1971 om regler för bestämning av perioder, datum och frister. <http://www.notisum.se/rnp/eu/lag/371R1182.htm>

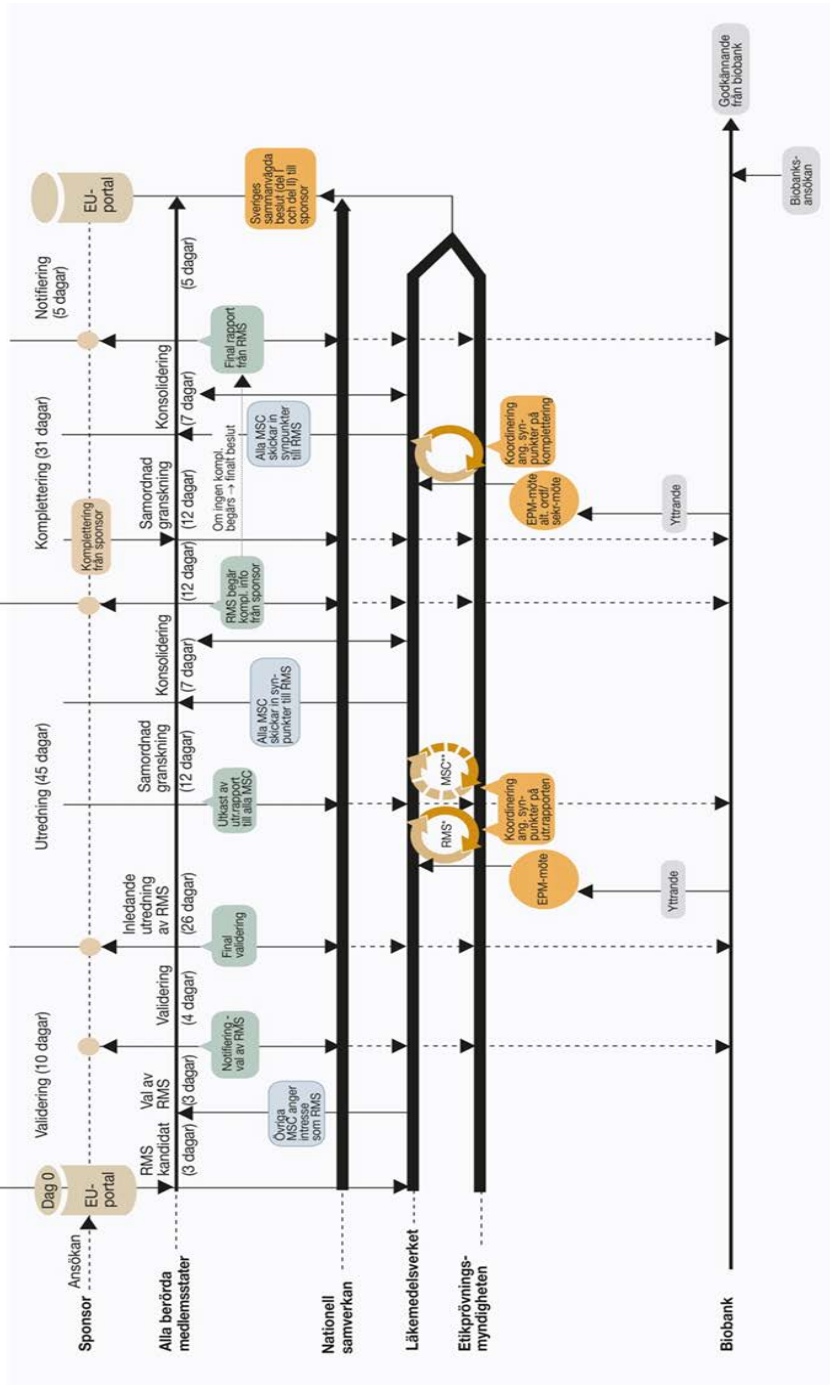
S2016/03981/FS(delvis), Uppdrag om nytt tillståndsförfarande för kliniska läkemedelsprövningar.
<http://www.regeringen.se/contentassets/d2fc202379e04383bc03964f5c3b5303/uppdrag-om-nytt-tillstandsforfarande-for-kliniska-lakemedelsprovningar.pdf>

2015:35, Patientdoser från röntgenundersökningar i Sverige-Utveckling från 2006 till 2013.
<http://www.stralsakerhetsmyndigheten.se/Global/Publikationer/Rapport/Stralskydd/2015/SSM-Rapport-2015-35.pdf>

Bilagor

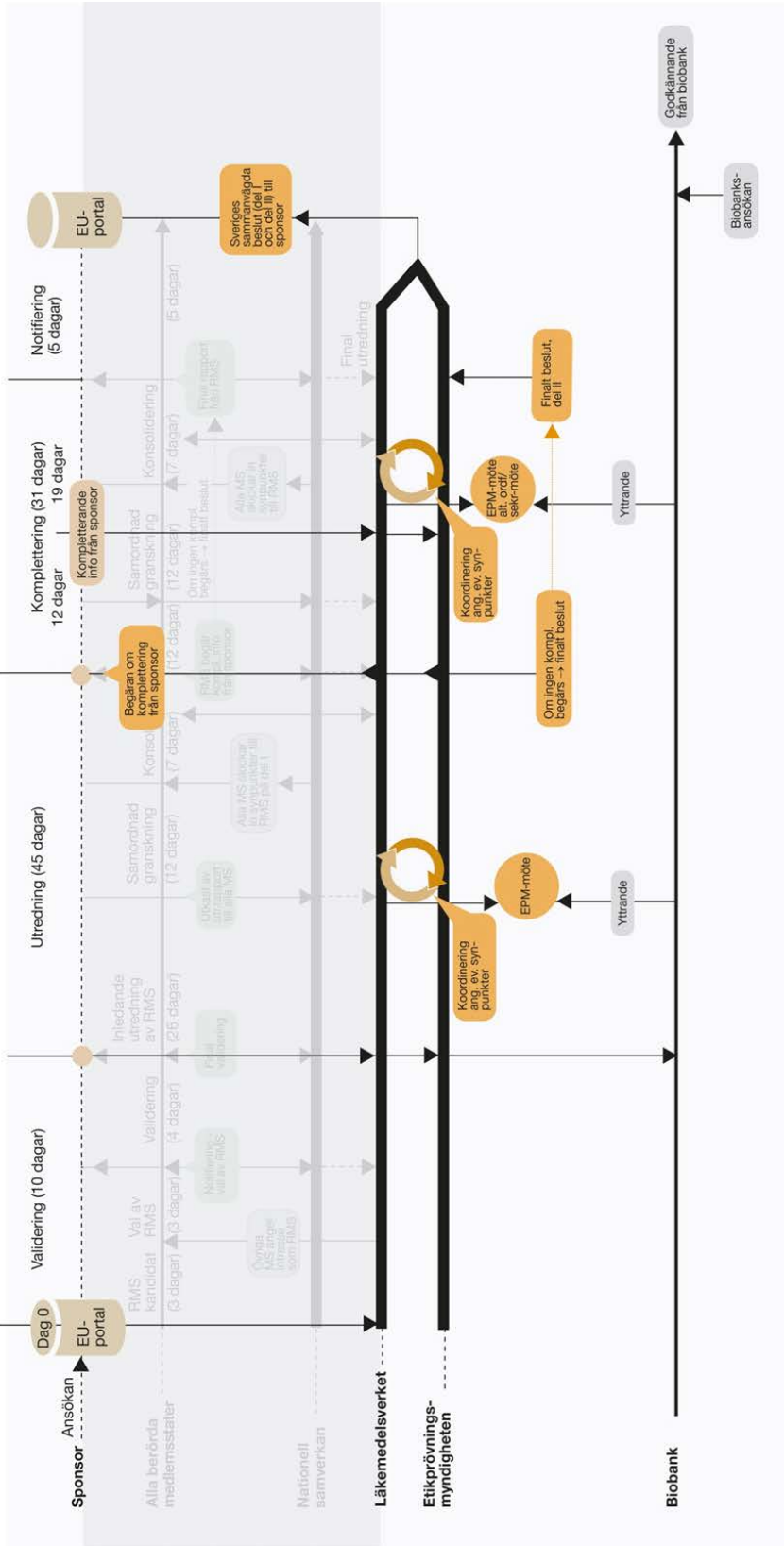
Bilaga 1. Samverkanstruktur vid utredning av kliniska läkemedelsprövningar i enlighet med förordning (EU) 536/2014, del I.

Samverkan vid utredning av klinisk läkemedelsprövning, del I. Förordning (EU) 536/2014.



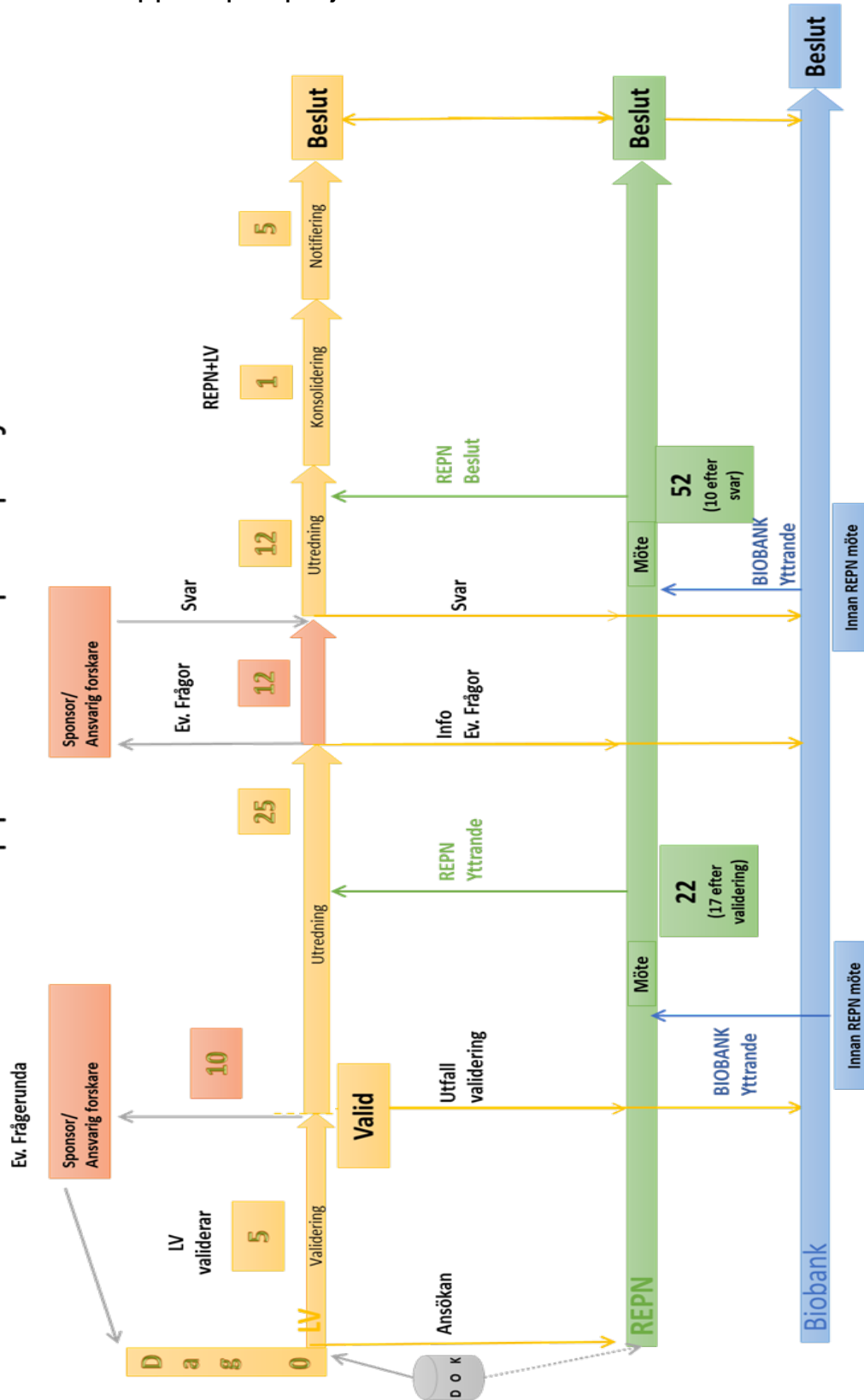
Bilaga 2. Samverkanstruktur vid utredning av kliniska läkemedelsprövningar i enlighet med förordning (EU) 536/2014, del II.

Samverkan vid utredning av klinisk läkemedelsprövning, del II. Förordning (EU) 536/2014.



Bilaga 3. Tidsetapper i pilotprojektet

Tidsetapper under pilotprojektet





approvals • authorization • clinical trials • communication • compliance • cosmetics •
diagnostics • directives • efficacy • environment • evaluation • guidelines • harmonisation •
health economics • herbal • homeopathic • information • inspection/audit/analy-
ses • market surveillance • medicinal products • medical devices • narcotics • public
health • quality • registration • regulations • reliability • reimbursement • safety • scientific
evaluation • transparency • vigilance • approvals • authorization • clinical trials •

Adress: LäkeMedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala
Besöksadress: Dag Hammarskjölds väg 42
Telefon: 018-17 46 00 Fax: 018-54 85 66
E-post: registrator@mpa.se