



Ny EU-förordning om kliniska prövningar ställer krav på ett förstärkt svenskt samarbete

Henning Lundin

Regulatorisk handläggare

Enheten för kliniska prövningar och licenser

Göteborg 27 mars 2019

Förordning om kliniska läkemedelsprövningar (EU) nr 536/2014



- **EU-gemensam lag sedan 16 juni 2014**
 - Har trätt i kraft men är ej tillämpad
- **Ersätter nationell lagstiftning**
- **Tidpunkt för tillämpning avgörs av när full funktionalitet uppnås för den EU-gemensam portallösningen som utvecklas av Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA)**

Rational för lagändringen

- **Bättre harmonisering av utredningar och beslut**
 - Del I av ansökan bedöms gemensamt av deltagande medlemsländer
 - Del II av ansökan bedöms nationellt
 - Fortsatt nationellt beslut
- **Kortare tid från ansökan till start av prövning**
 - Gemensam process mellan och inom medlemsländer ska göra EU/ESS till den region i världen som snabbast fattar beslut om stora multinationella prövningar
- **Ökad transparens**

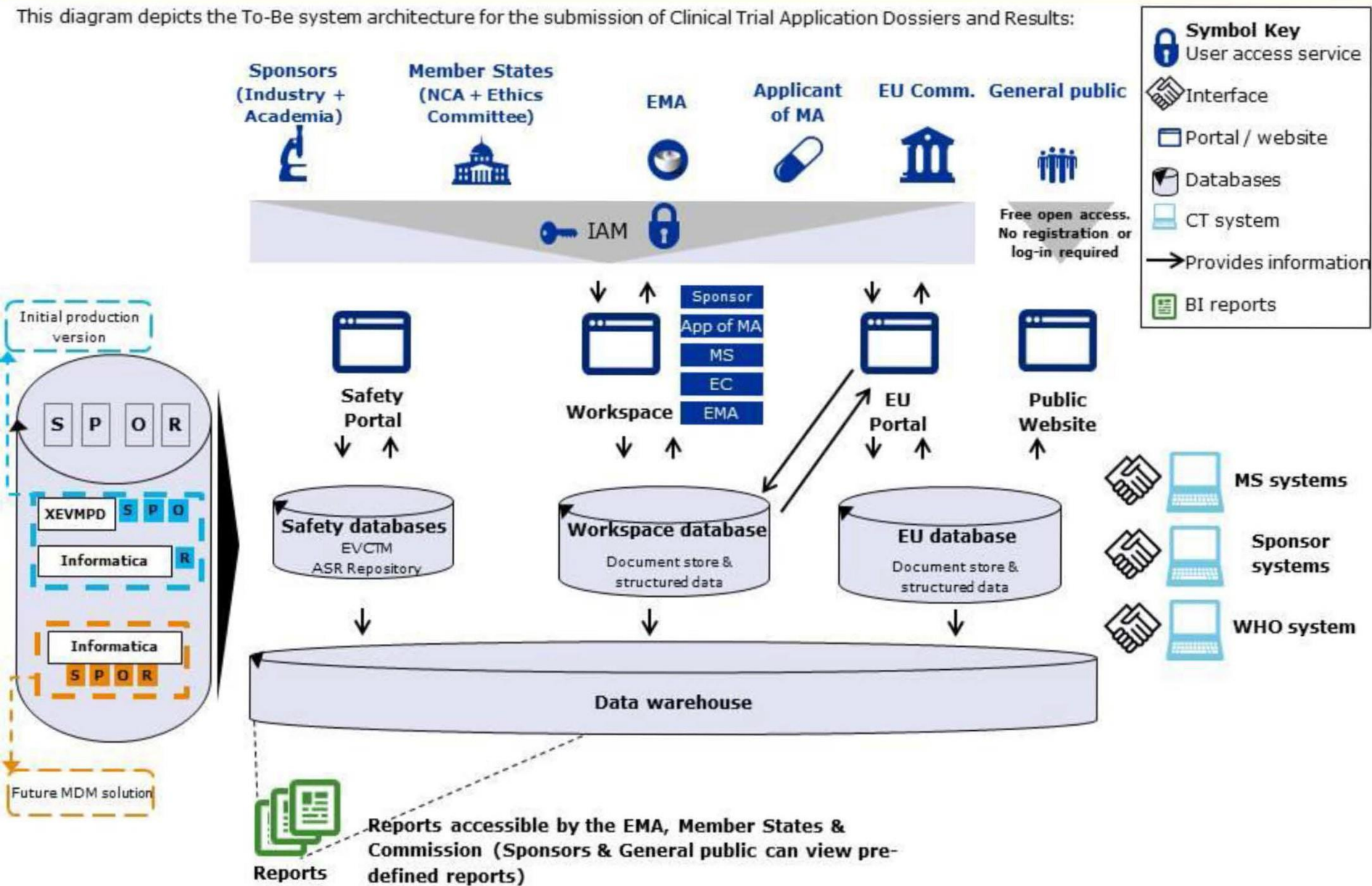
EU Portal

- **Ägs och utvecklas av EMA på uppdrag av Europeiska kommissionen**
- **Inga separata ansökningar om läkemedelsprövningar till Etikprövningsmyndigheten och Läkemedelsverket**
 - Sponsor kommunicerar direkt via och med Portalen
- **Uppgifter i Portalen lagras i en EU-databas**

EU Portal

- **Informationen i databasen är offentlig – med undantag för:**
 - personuppgifter
 - affärshemligheter (om inte övervägande allmänt intresse att röja dessa)
 - kommunikation mellan medlemsstater då rapport utarbetas
 - uppgifter som krävs för effektiv tillsyn av hur prövning genomförs
- **Utredningsrapporterna samt sponsors dokument blir offentliga**
- **Tidsintervall för offentliggörande anpassas till prövningens karaktär kortare för senare prövningsfaser**

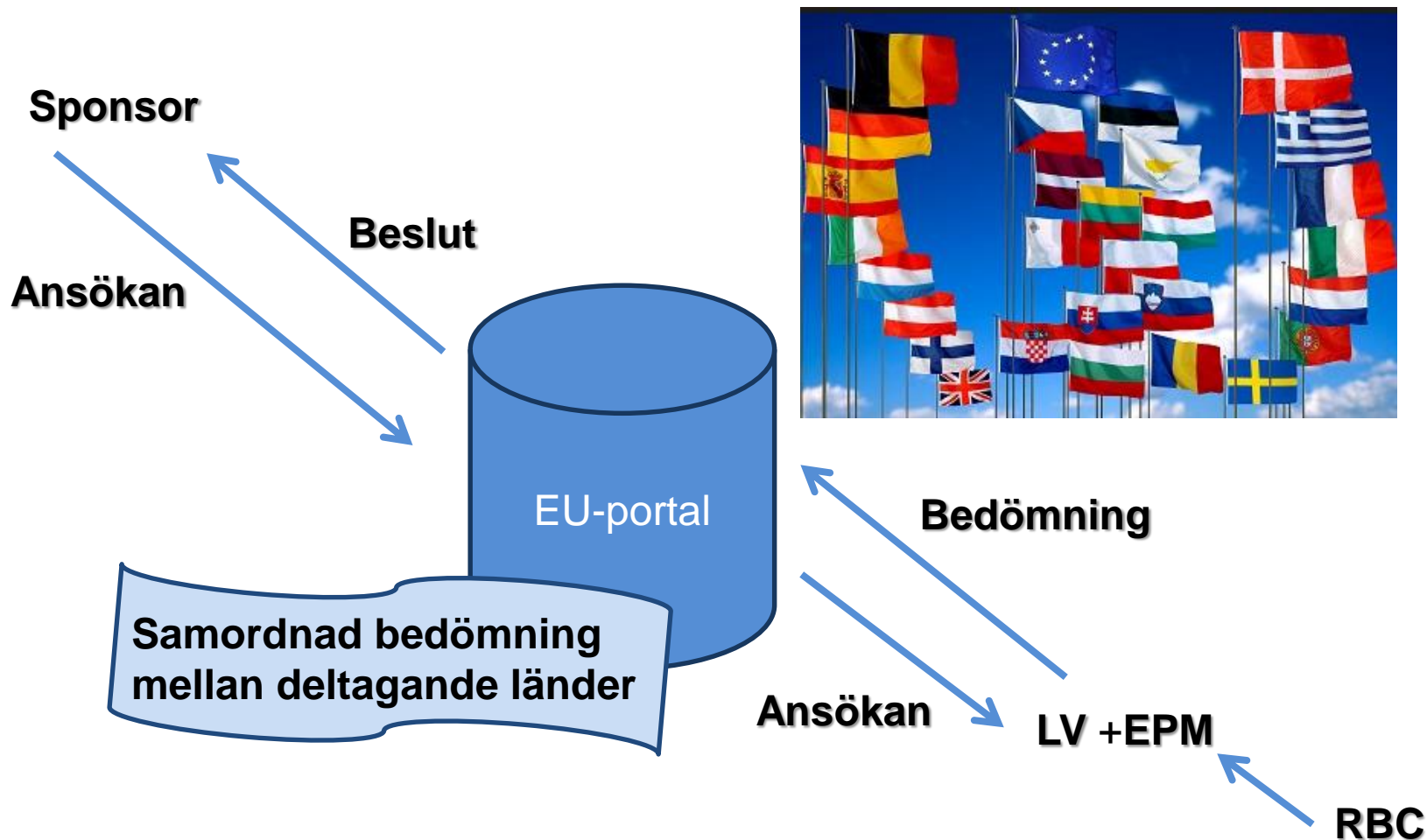
This diagram depicts the To-Be system architecture for the submission of Clinical Trial Application Dossiers and Results:



Tillämpning och övergångsregler

- **När förordningen tillämpas är oklart**
 - Senaste datum som EMA förmedlade var senare delen av 2020 men på grund av ändrat arbetssätt är projektplanen under revision och inga nya datum är kommunicerade.
- **Upp till ett år efter tillämpning kan sponsor välja att sända nya prövningsansökningar enligt tidigare lagstiftning**
- **Upp till tre år efter tillämpning kan en prövning genomföras enligt tidigare lagstiftning, givet att den har bedömts under de tidigare regelverken**

Ansökningsprocess under förordningen



Ansökningsprocess under förordningen

- **Sponsor sänder in ansökan i två delar, Del I och Del II**
 - Delarna kan sändas in samtidigt eller så kan Del II sändas in upp till två år efter Del I
- **Del I motsvarar *i princip* det som Läkemedelsverket bedömer idag**
 - Protokoll, prövarhandbok, information om läkemedelssammansättning och hantering mm.
- **Del II motsvarar *i princip* det som Etikprövningsmyndigheten bedömer idag**
 - Försökspersonsinformation, prövare och prövningsställens lämplighet, rekrytering och ersättning, hantering av personuppgifter mm.

Ansökningsprocess under förordningen

- **Om prövningen involverar flera EU-länder så bedöms Del I i samverkan mellan dessa länder**
 - Ett av de deltagande länderna blir *Rapporterande medlemsstat (RMS, Reporting Member State)*. Detta land ansvarar för att skriva utredningsrapport.
 - Övriga länder blir *Berörda medlemsstater (MSC, Member State Concerned)*. Dessa länder kompletterar och kommenterar utredningsrapporten.
 - Slutsatsen för Del I fattas av den Rapporterande medlemsstaten och ska i princip följas av övriga länder **men** behöver inte följas om:
 - försökspersonerna får sämre behandling än nationell klinisk praxis
 - nationell lagstiftning begränsar prövningen vad gäller abort eller användning av fosterceller
 - Invändning som rör försökspersoners säkerhet eller tillförlitlighet för data framförd av Berörd medlemsstat har inte beaktats av Rapporterande medlemsstat

Ansökningsprocess under förordningen

- **Del II bedöms nationellt**
- **När slutsats har fattats på Del I samt Del II fattas ett nationellt beslut gällande ansökan**
 - För godkännande av ansökan krävs positiv slutsats gällande båda delarna
- **I portalen läggs bedömning in gällande *medlemsstaten***
 - Läkemedelsverket, Etikprövningsmyndigheten och Regionalt Biobankcentrum behöver samordna bedömning på nationell nivå *innan* bedömning av Sverige läggs in i portalen
 - Samtliga tre aktörer är (potentiellt) berörda av både Del I och Del II av ansökan

Ansökningsprocess under förordningen

- **Utöver ansökan om klinisk läkemedelsprövning kommer även andra typer av ärenden gällande genomförandet av en prövning hanteras i portalen**
 - Väsentliga ändringar
 - Årliga säkerhetsrapporter
 - Avsteg och säkerhetslarm
 - Korrigerande åtgärder
 - Administrativ data (studiestart, avslut, slutrapport)

Tidslinjer

**Bedömning av Del I och Del II har samma tidslinjer.
Tidslinjen kan delas in i tre faser**

- **Validering 10 dagar**
- **Utredning 45 dagar**
 - (+50 dagar för att konsultera experter (enbart Del I))
- **Utredning komplettering +31 dagar**
 - Enbart aktuellt om komplettering begärs
- **Beslut 5 dagar**
 - Påbörjas när slutsats finns för Del I och II

Tidslinjer

Om Del I bedöms i samverkan med flera EU-länder blir det flera delmoment under bedömningsfaserna

- **Validering (10 dagar)**
 - 6 dagar att avgöra ländernas roller (RMS eller MSC)
 - 4 dagar för RMS att finalisera validering
- **Utredning (45 dagar)**
 - 26 dagar för RMS att skriva utredningsrapport
 - 12 dagar för MSC att kommentera och komplettera utredningen
 - 7 dagar för RMS att konsolidera kommentarer och (eventuellt) uppdatera utredningsrapport

Tidslinjer

- **Komplettering (31 dagar)**
 - 12 dagar för sponsor att besvara begäran
 - 12 dagar för alla länder att bedöma svar
 - 7 dagar för RMS att konsolidera bedömning och skriva final utredningsrapport

Samtliga av dessa tidslinjer gäller maximal tid – Ett steg kan utföras tidigare och tiden för nästa steg börjar då ticka direkt!

- Detta innebär svårigheter i planeringen av bedömningsarbetet då faktiska tidsfrister för alla steg inte kommer vara kända när ansökan inkommer

Bedömning av biologiska prover

Bedömningen av biologiska prover ingår i utredning av Del II av en ansökan

Detta styrs av artikel 7.1 av förordningen

- *Varje berörd medlemsstat ska för sitt eget territorium bedöma ansökan med avseende på följande aspekter:
(...)
(h) Överensstämmelsen med tillämpliga regler för insamling, lagring och framtida användning av biologiska prover från försökspersonen.*

Bedömning av biologiska prover

Dokumentation gällande biologiska prover kan dock komma att sändas in under Del I

Bilaga I till förordningen anger att prövningsprotokollet (Del I) ska innehålla:

- *En beskrivning av rutinerna för att uppfylla tillämpliga regler för insamling, lagring och framtida användning av biologiska prover från försökspersoner, om tillämpligt, såvida de inte anges i ett separat dokument*

Notera att förordningen *inte* beskriver under vilken Del detta *separata dokument* ska sändas in

Nationell process för bedömning i Sverige

- **Arbete pågår kring att finna en god nationell process för gemensam bedömning mellan LV, EPM och RBC**
- **Processen har flera beroenden**
 - Utformning av Portalen
 - Detaljnivå i insänd dokumentation
 - IT-system på nationell nivå
- **Preliminärt är tanken att LV, EPM och RBC tar del av ansökan och gör sina bedömningar som sedan konsolideras nationellt innan de läggs över i portalen**

Nationell process för bedömning i Sverige

- **Kräver organisationer som kan hantera aktuella tidslinjer. Särskilt tidslinjer för multinationella prövningar ställer höga krav**
 - Konsolidering behövs på nationell nivå följt av konsolidering på internationell nivå
 - Flera bedömningsfaser under en ansökan (validering, utredning, utredning av komplettering)
- **Förordningen ersätter dagens ansökningsprocesser för LV och EPM. Troligtvis kommer fortfarande nationell ansökan krävas gällande hantering av biologiska prov**

Pilotprojekt för bedömning av klinisk läkemedelsprövning

- **Sen 2016 har LV och EPN (numera EPM) haft ett regeringsuppdrag för att ta fram strukturer och samarbetsformer inför den nya förordningen**
 - I uppdraget ingår även att hitta struktur för inhämtande av yttrande från biobanker och sakkunniga inom strålskydd
 - Regeringsuppdraget förlängdes 2017 och pågår tills att förordningen tillämpas

Pilotprojekt för bedömning av klinisk läkemedelsprövning

- Inom ramen av regeringsuppdraget startades under 2017 ett pilotprojekt inom vilket en sponsor kan ansöka om klinisk prövning
- Bedömning av ansökan inom piloten sker enligt gällande lagstiftning men processen efterliknar den i förordningen
- Ansökan bedöms av LV, EPN/EPM och RBC och bedömningarna konsolideras innan beslut eller kompletteringsbegäran sänds

Pilotprojekt för bedömning av klinisk läkemedelsprövning

- **Bedömning i piloten utmynnar i beslut gällande ansökan till LV och EPN/EPM**
 - Ansökan till RBC granskas och korrigeras inom piloten men faktiskt beslut kan juridiskt fattas först efteråt
 - Granskningen som är gjord i piloten gör dock att beslut kan fattas snabbare än vanligtvis
- **Till dags dato har 15 prövningar bedömts inom piloten, både akademiska och företagsinitierade prövningar**
- **Piloten har varit uppskattad och har givit oss en möjlighet att testa processer och samarbetsformer som varit väldigt lärorikt**

Sammanfattning

- **Ny förordning**

- En ansökningsväg för klinisk prövning (EU-portal)
- Gemensam bedömning inom EU
- Ett beslut för Sverige
- Nya, jämförelsevis krävande, tidslinjer
- Förordningen tillämpas när EU-portalen är klar
- Behov av nya processer och stöd för dessa så en gemensam bedömning av ansökan mellan LV, EPM och RBC kan åstadkommas

Fortsatt arbete

- **Internationellt**

- Säkerställa att IT-utvecklingen av Portalen stödjer såväl myndigheternas som sponsorernas processer
- Normerande arbete över EU gällande riktlinjer för både myndigheter och ansökande
- Informationssatsningar riktade till olika aktörer

- **Nationellt**

- Utarbeta processer för den nationella bedömningen av ansökan från Portalen
- Utveckla nödvändig IT-struktur för att stödja processerna
- Anpassning av Svensk lag (flera lagar som berörs)
- Informationssatsningar riktade till olika aktörer