Region Stockholm

16

Yttrande över remiss - Avgiftsförändringar till följd av EU—förordningen om kliniska prövningar av humanläkemedel

VKN 2020-0172

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd
Hälso- och sjukvårdsförvaltningen
Läkemedelsenhet
Gerd Lärfars

TJÄNSTEUTLÅTANDE
2020-11-26

VKN 2020-0172

Vårdens
kunskapsstyrningsnämnd

Yttrande över remiss - Avgiftsförändringar till följd av EU—förordningen om kliniska prövningar av humanläkemedel

Ärendebeskrivning

Läkemedelsverkets (LV) arbetssätt kommer att förändras när förordning (EU) nr 536/2014 om kliniska prövningar av humanläkemedel ska införas. Läkemedelsverkets bedömning är att den nya EU-förordningen kommer att innebära ett ökat behov av ärendekoordinering. Utöver ökade kostnader för utredning och koordinering tillkommer även kostnader gällande förändrad process för säkerhetsbevakning (saMS), inspektionsarbete samt IT—lösningar.
För att uppnå full kostnadstäckning för kliniska prövningar önskar LV öka avgifterna för detta arbete

Beslutsunderlag

Hälso- och sjukvårdsdirektörens tjänsteutlåtande
Socialdepartementets remiss S2020/05515 av Avgiftsförändringar till följd av EU—förordningen om kliniska prövningar av humanläkemedel — Rapport från Läkemedelsverket

Förslag till beslut

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd beslutar följande:

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd antar hälso- och sjukvårdsdirektörens tjänsteutlåtande som nämndens yttrande och överlämnar detta till Socialstyrelsen.

Förvaltningens motivering till förslaget

Bakgrund
Läkemedelsverkets (LV) arbetssätt kommer att förändras när förordning (EU) nr 536/2014 om kliniska prövningar av humanläkemedel ska tillämpas. Läkemedelsverkets bedömning är att den nya EU-förordningen kommer att innebära ett ökat behov av ärendekoordinering. Utöver ökade kostnader för utredning och koordinering tillkommer även kostnader gällande

förändrad process för säkerhetsbevakning (saMS), inspektionsarbete samt IT—lösningar.
Läkemedelsverket beskriver i sitt yttrande bakgrunden till föreslagna avgiftshöjningar och de förändringar som krävs för att kunna efterleva EU-förordningen. Utgångspunkten har varit att varje ansökan ska bära sin egen kostnad vilket då styr nivån på kostnadsökningen. Olika typer av prövningar kommer att innebära skillnader i Läkemedelsverkets arbetsinsats och myndigheten. LV bedömer att det är rimligt att varje ärendetyp bär sin egen kostnad och kostnaderna föreslås därför differentieras till mellan 123 000 till 148 000 kronor per ansökan, vilket är en kostnadsökning med 246—296 % beroende på typ av ansökan. De sponsorer som ansöker om väsentlig ändring behöver därutöver betala en avgift för varje ändringsansökan.

Överväganden
Vi tackar för möjligheten att svara på remissen och har förståelse för att EU-förordningen innebär ökade kostnader för LV som beskrivs i underlaget. Läkemedelsverket lyfter i sin rapport de risker som dessa kostnadsökningar innebär nämligen att det kan komma att påverka antalet läkemedelsstudier negativt och då framför allt de icke-kommersiella kliniska läkemedelsstudierna och studier från små till medelstora företag. Vi delar Läkemedelsverkets farhåga att dessa kostnadsökningar kan ha negativa effekter på benägenheten för företag att ansöka om klinisk prövning i Sverige. Det finns också en uppenbar risk att kostnadsökningarna kommer att omöjliggöra icke-kommersiella prövningar och life-science utveckling för mindre företag

I samråd med företrädare för funktionsområde Forskning, Utveckling och Innovation i regionen har vi följande synpunkter på remissförslaget.

Patientperspektivet
Det kan ibland vara livsavgörande att få möjligheten att ingå i en klinisk läkemedelsprövning för att få tillgång till världens idag mest innovativa behandlingar. Det är inte ovanligt att medarbetare inom vården driver eller genom internationella kontakter söker samarbeten med kliniska läkemedelsprövningar för att kunna inkludera sina patienter i för att patienterna ska kunna få den bästa tillgängliga behandlingen. Om antalet kliniska läkemedelsprövningar minskar på grund av administrativa avgifter, minskar även möjligheten för Sveriges invånare att ta del av livsuppehållande eller botande behandlingar i ett tidigt skede.

Forskningsperspektivet
Sverige och Region Stockholm har uttalat en ambition vara en av Europas ledande forskningsregioner inom forskning som syftar till bättre hälsa och att det som en del av detta pågår ett intensivt arbete med att förbättra

möjligheterna till kliniska prövningar. De föreslagna ökade administrativa kostnaderna kommer i delar att motverka detta arbete.
Den föreslagna avgiften kan antas slå hårdast mot de mindre etablerade forskningsmiljöerna som egentligen är de som behöver mest stöd för att kunna utvecklas och växa.
Den administrativa bördan har ökat signifikant för kliniska forskare de senaste åren att dessutom införa ökade kostnader kommer att ytterligare försvåra för den kliniska forskningen.

Vi tillstyrker därför Läkemedelsverkets förslag om att utreda möjligheten till annan finansiering för vissa kliniska prövningar för att säkerställa att antalet kliniska prövningar inte minskar och att ovanstående synpunkter beaktas

Ekonomiska konsekvenser
Förslaget förväntas få ekonomiska konsekvenser och öka kostnaderna för forskning

Konsekvenser för patientsäkerhet
Förslag till beslut förväntas få oförändrade konsekvenser för patientsäkerheten

Konsekvenser för jämlik och jämställd vård
Förslag till beslut förväntas få oförändrade konsekvenser för jämlik och jämställd vård

Miljökonsekvenser
Förslag till beslut förväntas få oförändrade konsekvenser för miljön

Administrativa konsekvenser
Förslag till beslut förväntas öka administrativt arbete för forskning och innovationsarbete inom regionen

Magnus Thyberg
Avdelningschef

Beslutet ska skickas till
Socialstyrelsen

Godkänd av Magnus Thyberg, 2020-11-26

Ankom
Region Stockholm
2020 -10- 07

Avgiftsförändringar till följd av EU-förordningen om kliniska prövningar av humanläkemedel

Rapport från Läkemedelsverket

Datum: 2020-06-11
Dnr: 4.3.1-2020-021189

LÄKEMEDELSVERKET
SWEDISH MEDICAL PRODUCTS AGENCY

Citera gärna Läkemedelsverkets rapporter, men kom ihåg att uppge källa:
Läkemedelsverket, rapportens namn och år.

Läkemedelsverket, 11 Juni 2020
Diarienummer: 4.3.1-2020-021189
Postadress: Box 26, 751 03 Uppsala
Besöksadress: Dag Hammarskjölds väg 42, Uppsala
Telefon: 018-17 46 00
www.lakemedelsverket.se

Sammanfattning

Läkemedelsverkets (LV) arbetssätt kommer att förändras i många avseenden när förordning (EU) nr 536/2014 om kliniska prövningar av humanläkemedel[1] (*hädanefter EU-förordningen*) ska tillämpas. Många års erfarenhet av deltagande i Voluntary Harmonisation Procedure (VHP) och även deltagande i pilotprojektet på nationell nivå har gett Läkemedelsverket vetskap om vilket arbetssätt som kommer krävas framöver. Läkemedelsverkets bedömning är att den största förändringen framförallt är ett ökat behov av ärendekoordinering. Utredningsarbetet kommer till stora delar vara detsamma som det arbete som utförs i dagsläget men tiden för utredning kommer minska väsentligt för de ansökningar då Sverige är s.k. berörd medlemsstat.

Utöver förändrade kostnader för utredning och koordinering tillkommer även kostnader gällande förändrad process för säkerhetsbevakning (saMS), inspektionsarbete samt IT-lösningar. IT-lösningarna gäller utveckling och förvaltning av ärendehanteringssystem, integrationslösning mot EU-portalen (CT-Sync) samt nationell kommunikationslösning med Etikprövningsmyndigheten och Regionala Biobankscentra. För att uppnå full kostnadstäckning för Läkemedelsverkets verksamhet för kliniska prövningar behöver kostnaderna för detta arbete täckas av nya avgifter.

Differentieringen av prövningar där Sverige är rapporterande medlemsstat respektive berörd medlemsstat kommer innebära stora skillnader i Läkemedelsverkets arbetsinsats och myndigheten bedömer att det är rimligt att varje ärendetyp bär sin egen kostnad genom att kostnaderna differentieras enligt följande:

- 148 000 kronor när Sverige utses som rapporterande medlemsstat
- 123 000 kronor när Sverige är berörd medlemsstat
- 141 000 kronor när Sverige är ensam medlemsstat (nationella ansökningar)

De differentierade avgifter som föreslås innebär att avgiften ökar med mellan 246–296 % beroende på typ av ansökan och de sponsorer som ansöker om väsentlig ändring behöver därutöver betala en avgift för varje ändringsansökan.

Utredningstiden för ansökningar om väsentlig ändring uppgår idag till 25 % av den totala utredningstiden. Läkemedelsverkets bedömning är att antalet ändringsansökningar såväl som komplexiteten av ändringarna har ökat de senaste åren vilket innebär att det sker mer omfattande ändringar både per prövning men även per ärende än det gjorde tidigare. När EU-förordningen ska tillämpas kommer Läkemedelsverket att vara mottagande part av all data från EU-portalen och behöver därmed samordna handläggningen på såväl nationell som internationell nivå varför tiden för hanteringen av ansökningar av väsentliga ändringar förväntas öka. Läkemedelsverket anser därför att kostnaden för ansökan om väsentlig ändring bör brytas ut och betalas som en separat kostnad enligt följande:

- 10 500 kronor för ansökan om väsentlig ändring del I
- 700 kronor för ansökan om väsentlig ändring del II

I beloppen ovan inkluderas inte avgiften för den etiska granskningen av ansökan som utförs av Etikprövningsmyndigheten, även om de kommer att samfaktureras i framtiden.

[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

De föreslagna avgiftsnivåerna är 35–38 % högre jämfört med de avgifter som redovisades i rapporten, *Avgiftsförändringar till följd av EU-förordningen om kliniska prövningar (1.1.2-2018-0094934)* den 26 april 2018 vilket beror på flera faktorer. En faktor är ytterligare kostnader för utveckling av nationell kommunikationslösning, CT-Sync samt personella resurser i form av ärendekoordinering. Detta redovisades i ett separat regeringsuppdrag[2] och bakgrunden till kostnaderna är att Läkemedelsverket kommer ta en större roll inom det nationella samarbetet än ursprungligen planerat, då detta förväntas ge den mest kvalitativa och kostnadseffektiva lösningen för Sverige. En annan faktor är att kostnader associerade med säkerhetsarbetet kommer kräva mer personella resurser än tidigare beräknat. En tredje faktor är att ärendemängden som ligger till grund för beräkningar av kostnadsunderlaget har reviderats från 300 till 250 ansökningar då antalet ansökningar om klinisk prövning minskat de senaste två åren. Slutligen beräknas löner i underlaget till denna rapport från en senare period (år 2022–2026) än i förra rapporten (år 2020–2024), vilket medför en generell löneökning.

Genom de ändrade avgiftsnivåerna kommer den totala intäkten för ansökningar om kliniska läkemedelsprövningar att uppgå till ca 47 miljoner kronor.

Antalet ansökningar om klinisk läkemedelsprövning har minskat de senaste åren och om den negativa trenden med ett minskat antal ansökningar fortsätter kommer det påverka Läkemedelsverkets intäkter. Utöver en förändrad ärendemängd kan Läkemedelsverkets intäkter även påverkas av utfallet av Kammarrättens domar gällande överklagande av ansökan om avgiftsnedsättning för icke kommersiella prövningar. Ytterligare en faktor som kan påverka intäkterna är att sponsor under en övergångstid om tolv månader kan välja att skicka in ansökan så att prövningen regleras av gällande direktiv eller kommande EU-förordning i enlighet med EU-förordningens artikel 98. Oavsett om prövningen ska regleras av gällande direktiv eller kommande EU-förordning är det viktigt att Läkemedelsverket får full kostnadstäckning. Att beakta är också att Läkemedelsverket måste vara bemannad för att kunna hantera kliniska läkemedelsprövningar i både gamla och nya arbetsprocesser under övergångsperioden

De kraftiga avgiftshöjningar som skulle behövas för att Läkemedelsverket ska uppnå få full kostnadstäckning riskerar att öka benägenheten att företag väljer att genomföra kliniska läkemedelsprövningar i andra länder och att akademiska forskare inte har finansiella möjligheter att genomföra kliniska prövningar i Sverige. Det riskerar att ytterligare förstärka den pågående negativa trenden med ett minskat antal ansökningar vilket står i kontrast till den svenska life science-strategin om att öka antalet studier i landet. Ett ökat antal studier i Sverige har en gynnsam effekt för läkemedelsutvecklingen och ger svenska patienter tidig tillgång till nya innovationer.

[2] Ändringar av uppdrag om nytt tillståndsförfarande om kliniska prövningar av humanläkemedel och medicintekniska produkter (4.3.1-2019-042666) redovisades den 30 augusti 2019.

Innehållsförteckning

Sammanfattning **2**

1. Uppdraget **6**

2. Bakgrund **6**

3. Nutid **7**

3.1. Nuvarande reglering 7

3.2. Kostnadstäckning 7

3.3. Ärendemängd 7

3.4. Avgiftsreduktion för icke-kommersiell klinisk läkemedelsprövning 9

4. Framtid **9**

4.1. Reglering enligt EU-förordningen 9

4.1.1. Allmän princip 10

4.1.2. En avgift per medlemsstat 11

4.1.3. Övergångsbestämmelse 11

4.2. Förändrat arbetssätt till följd av EU-förordningen 12

4.3. Utredning 13

4.4. Ärendekoordinering 13

4.5. Rapporterande medlemsstat 14

4.6. Berörd medlemsstat 14

4.7. Nationell ansökan 14

4.8. Väsentlig ändring 15

4.9. Samordnad säkerhetsbevakning 16

4.10. Inspektion 16

5. IT- komponenter **17**

5.1. Integrationslösning mot EU-portalen (CT-Sync) 18

5.2. Ärendehanteringssystem 18

5.3. Nationell kommunikationslösning (SHS) 18

5.4. Kostnad för IT-utveckling 19

6. Avgiftsmodell för nya avgifter 19

6.1. Tidigare redovisad modell för avgiftsförändring 21

6.1.1. Effektiviseringskrav 21

6.2. Intäkter 21

6.2.1. Intäkter beräknade på 2019 års ärendevolym 22

6.2.2. Intäkter baserad på en förändrad ärendevolym 22

6.2.3. Yttre faktorer som kan påverka Läkemedelsverket intäkter 23

7. Konsekvens av uppdaterade avgifter 24

8. Slutsats 24

1. Uppdraget

Läkemedelsverket ska inkomma med en uppdatering av det underlag avseende avgifter för kliniska prövningar av humanläkemedel samt kostnader för ärendehanteringssystem som myndigheten inkommit med i tidigare rapporter (S2018/02675/FS och S2016/03981/FS). Läkemedelsverket ska även redovisa en bedömning av konsekvenserna av de uppdaterade avgifterna. Uppdraget ska redovisas till Regeringskansliet (Socialdepartementet) senast den 15 juni 2020.

2. Bakgrund

Läkemedelsverket (LV) uppdrogs att inkomma med underlag avseende vilka avgifter som måste höjas till följd av Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 536/2014 om kliniska prövningar av humanläkemedel och om upphävande av direktiv 2001/20/EG. Läkemedelsverket skulle även ange hur mycket dessa avgifter måste höjas för att Läkemedelsverket ska få full kostnadstäckning för de nya uppgifter som EU-förordningen medför. Uppdraget, *Avgiftsförändringar till följd av EU-förordningen om kliniska prövningar (1.1.2-2018-0094934)* redovisades den 26 april 2018.

Läkemedelsverket och Etikprövningsmyndigheten uppdrogs att i samarbete med regionala biobankscentra även göra en förstudie av vilka systemlösningar och processer som behövs för att hantera ärenden och samordna nationella bedömningar i enlighet med de nya lagstiftningarna. I förstudien ingick att analysera potentiella konsekvenser och uppskatta kostnader samt belysa rättsliga frågor. Uppdraget, *Ändringar av uppdrag om nytt tillståndsförfarande om kliniska prövningar av humanläkemedel och medicintekniska produkter (4.3.1-2019-042666)* redovisades den 30 augusti 2019.

I båda dessa uppdrag redovisade Läkemedelsverket kostnader som tillkommer till följd av ett förändrat arbetssätt vid tillämpning av Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 536/2014 om kliniska prövningar av humanläkemedel och om upphävande av direktiv 2001/20/EG. Det har gått mer än två år sedan uppdraget, A*vgiftsförändringar till följd av EU-förordningen om kliniska prövningar (1.1.2-2018-0094934)* redovisades varför underlaget behöver uppdateras och då kostnadsunderlag är redovisade i ovan nämnda rapporter syftar denna rapport till att ge en uppdaterad och även samlad bild av underlaget avseende avgifter för kliniska läkemedelsprövningar.

3. Nutid

3.1. Nuvarande reglering

Avgiften för kliniska läkemedelsprövningar regleras i 2 kap. 10 § förordning (2010:1167)[3] och är 50 000 kr.

3.2. Kostnadstäckning

Under 2017, fattade Regeringen beslut om ändringar i avgiftsförordningen och avgiften för kliniska läkemedelsprövningar höjdes från 45 000 kr till 50 000 kr.

Myndighetens beräkningar visade att Läkemedelsverket egentligen skulle behöva ta ut en avgift om 85 000 kronor för varje anmälan om klinisk prövning av humanläkemedel för att få full kostnadstäckning med det nuvarande arbetssättet som baseras på direktivet[4]. I Läkemedelsverket beräkning att avgiften behövde uppgå till 85 000 kr ingick kostnaderna för hanteringen av ändringsansökningar.

För att täcka mellanskillnaden mellan avgiften och de faktiska kostnaderna erhöll Läkemedelsverket i december 2017 ett bidrag från regeringen för att täcka det underskott som uppkommer fram till dess att avgifterna justeras nästa gång, vilket förväntas ske 2022.

3.3. Ärendemängd

Under åren 2013–2017 utredde enheten för Kliniska prövningar och licenser (KPL) på Läkemedelsverket årligen ca 300 ansökningar om klinisk läkemedelsprövning och ca 1000 ansökningar om ändring av tidigare godkänd ansökan. Under 2018 minskade antalet prövningsansökningar till 283 och 2019 minskade antalet ytterligare, till 244 *(se Tabell 1)*. Antalet ansökningar om klinisk läkemedelsprövning har därmed minskat med 28 % de senaste två åren.

Andelen icke kommersiella ansökningar utgör ca 30 % av det totala antalet inkomna ansökningar

---

[3] Förordning (2010:1167) om avgifter för den statliga kontrollen av läkemedel.

[4] Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/20/EG av den 4 april 2001 om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar rörande tillämpning av god klinisk sed vid kliniska prövningar av humanläkemedel

Inkomna ansökningar till Läkemedelsverket	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Ansökningar om klinisk läkemedelsprövning	303	292	317	313	313	283	244
Ansökan om väsentlig ändring	952	970	911	1070	1203	1209	1333

Tabell 1: Antalet inkomna ansökningar till Läkemedelsverket, 2013-2019. Källa: Läkemedelsverket

Merparten av minskningen gäller prövningar i fas II och fas III. En minskning av antalet ansökningar fas III-prövningar sker till viss del som en direkt följd av att ett minskat antal fas-II prövningar genomförts i Sverige. Anledningen är att det är vanligt förekommande att prövare som deltagit i fas II-prövningen också får frågan att delta i en eventuell fas III-prövning av samma substans. Minskningen i antalet ansökningar för fas III-prövningar kan även till viss del förklaras av att allt fler beslut om marknadsgodkännande fattas med fas II-prövningar som underlag för godkännande.

Frågan om varför det genomförs betydligt färre kliniska prövningar i Sverige idag än tidigare är komplex att besvara och det är många faktorer som ligger till grund för företagens beslut i vilka länder prövningen ska genomförs. En specifik orsak, som även har nämnts av de forskande läkemedelsbolagen, är att den svenska sjukvården saknar resurser att delta i kliniska prövningar. En annan orsak är att i ett globalt perspektiv är Sverige ett land med liten befolkningsmängd och stora geografiska avstånd vilket innebär att det kan vara mer kostnadseffektivt för läkemedelsföretagen att genomföra kliniska prövningar i andra länder inom EU. Detta gäller i synnerhet fas III-prövningar som inkluderar ett stort antal försökspersoner.

En parallell trend är att prövningarna har mer komplexa upplägg, ett forskningsupplägg som tidigare gjordes inom flera separata prövningar utförs istället inom ramen av en enda prövning som utformas att besvara flera olika frågeställningar. Denna trend förklarar även varför antalet ändringsansökningar ökar, då de komplexa uppläggen kräver fler ändringar och anpassningar av prövningen varefter data tillkommer.

I motsatt till minskningen av prövningsansökningar har antalet ändringsansökningar ökat och uppgick till 1333 under 2019 och generellt ökar även komplexiteten av ändringarna, det sker mer omfattande ändringar både per prövning men även per ärende.

Utöver initiala ansökningar om och ändringar av kliniska läkemedelsprövningar handlägger Läkemedelsverket många andra ärendetyper kopplade till kliniska prövningar. Det handlar om 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.

3.4. Avgiftsreduktion för icke-kommersiell klinisk läkemedelsprövning

Enligt 6 kap. 4 § i förordning (2010:1167)[5] får Läkemedelsverket, om det finns särskilda skäl, i det enskilda fallet betala tillbaka eller reducera hela eller delar av en avgift. Läkemedelsverket tillämpade under många år en praxis som innebar att myndigheten beviljade generell avgiftsbefrielse för icke-kommersiella prövningar.

Den 1 mars 2019 beslutade Läkemedelsverket att upphöra med generell avgiftsbefrielse för icke-kommersiella aktörer då det inte bedömdes vara förenligt med likabehandlingsprincipen och sakna tillräckligt författningsstöd i förordningen.

Efter att Läkemedelsverket ändrade sin praxis om generell avgiftsbefrielse har ett stort antal akademiska forskare valt att ansöka om avgiftsnedsättning och ett flertal av dessa har valt att överklaga Läkemedelsverkets avslag av ansökan om avgiftsreduktion till Förvaltningsrätten. Dom i dessa mål har fallit och Förvaltningsrätten i Uppsala har i ett flertal av dessa domar upphävt Läkemedelsverkets beslut och meddelat att sponsor har rätt till nedsättning av avgiften för ansökan om tillstånd till klinisk läkemedelsprövning eftersom det föreligger särskilda skäl.

Läkemedelsverket har valt att överklaga ett flertal av domarna och har meddelats prövningstillstånd i Kammarrätten då frågan är av principiell betydelse för både Läkemedelsverket och enskilda forskare, såväl som för utvecklingen av life science-sektorn. Dom i dessa mål har ännu inte fallit men utfallet av dessa domar kommer påverka Läkemedelsverkets bedömning av ansökningar om avgiftsreduktion för icke-kommersiella läkemedelsprövning och kan därmed även påverka Läkemedelsverkets framtida intäkter.

4. Framtid

4.1. Reglering enligt EU-förordningen

Kliniska läkemedelsprövningar regleras i dagsläget av nationell lagstiftning efter implementering av direktiv 2001/20/EG. Den nationella lagstiftningen kommer ersättas av förordning (EU) nr 536/2014 om kliniska prövningar av humanläkemedel. Den nya EU-förordningen innebär att ansökningsprocessen likriktas över unionen genom att sponsor (såväl kommersiell som icke kommersiell) för en prövning sänder in ansökan elektroniskt via en portal, CTIS (Clinical Trial Information System) som utvecklas av EMA (European Medicines Agency), den europeiska läkemedelsmyndigheten. Medlemsstaterna kommer tillgodogöra sig ansökningshandlingar via EU-portalen, all kommunikation mellan medlemsstaterna och sponsor kommer ske via EU-portalen och även bedömningen kommer dokumenteras i EU-portalen. Uppgifter om en prövning, övriga ärenden och bedömning av dessa kommer lagras i en databas som är knuten till EU-portalen.

[5] Förordning (2010:1167) om avgifter för den statliga kontrollen av läkemedel.

Ansökan om klinisk läkemedelsprövning består av två delar, del I och del II. Läkemedelsverket och Etikprövningsmyndigheten kommer att göra bedömningar av ansökan, både i del I och II.

Del I omfattar övergripande centrala dokument som protokoll, prövarhandbok och kvalitetsdokumentation för prövningsprodukt. Utredningen av ansökan bedömer nyttan och riskerna med prövningen, där både den vetenskapliga kvaliteten och patientsäkerheten för medverkande försökspersoner granskas.

Del I utredes i internationell samverkan mellan berörda medlemsstater för prövningar som omfattar minst två EU-medlemsstater. För varje multinationell prövning väljer de berörda medlemsstaterna en rapporterande medlemsstat (rMS)[6], som får en koordinerande roll för rapporten gällande del I och som kommer ansvara för att berörda medlemsstaters (MSc)[7] bedömningar konsolideras då bedömningen som laddas upp i EU-portalen kommer representera medlemsstaternas bedömning.

Del II omfattar det som idag till stora delar bedöms av Etikprövningsmyndigheten, bland annat prövarens och prövningsställets lämplighet, det informerade samtycket och att den information som ges till försökspersonerna är tydlig och utförlig, att försökspersonernas ersättning och rekryteringsprocess är adekvat, att ersättningssystem vid skador finns samt att personuppgifter och biologiska prover hanteras korrekt. Utredningen av del II omfattar vetenskapsetiska bedömningar och utreds nationellt av respektive berörd medlemsstat. Varje medlemsstat fattar sedan ett beslut om den kliniska läkemedelsprövningen kan genomföras i landet baserat på bedömningarna av både del I och II.

4.1.1. Allmän princip

EU-förordningen påverkar inte medlemsstaternas möjlighet att ta ut avgifter för de verksamheter som fastställs i denna förordning, förutsatt att storleken på avgiften fastställs på ett öppet sätt och i enlighet med principen om kostnadstäckning. I denna rapport utgår Läkemedelsverket från att det med 'principen om kostnadstäckning' i EU-förordningens artikel 86 avses en situation där den verksamhet som är förknippad med kliniska prövningar ska bära sina egna kostnader.

I enlighet med EU-förordningens artikel 86 får medlemsstaterna införa reducerade avgifter för icke-kommersiella kliniska prövningar. Det finns således möjlighet att differentiera avgifterna för kommersiella och ickekommersiella läkemedelsprövningar. I enligt 6 kap. 4 § i förordning (2010:1167)[8] får Läkemedelsverket, om det finns särskilda skäl, i det enskilda fallet betala tillbaka eller reducera hela eller delar av en avgift. Läkemedelsverket har upphört med den praxis som innebar att myndigheten beviljade generell avgiftsbefrielse för icke-kommersiella prövningar och det har resulterat i ett antal överklaganden. När rapporten skrivs är ett antal ärenden överklagade till Kammarrätten och dom i dessa mål har ännu inte fallit. Utfallet av domarna kommer påverka Läkemedelsverkets framtida bedömning av ansökningar om avgiftsnedsättning (Se vidare i avsnitt 3.4).

[6] rMS – reporting Member State
[7] MSc – Member State concerned
[8] Förordning (2010:1167) om avgifter för den statliga kontrollen av läkemedel.

4.1.2. En avgift per medlemsstat

När EU-förordningen börjar tillämpas ska en avgift per ansökan betalas till aktuell medlemsstat (se förordningens artikel 87). Således behöver dagens förfarande, där Läkemedelsverket och Etikprövningsmyndigheten tar ut en separat avgift, förändras så att enbart en nationell avgift betalas per ärende.

4.1.2.1. Etikprövningsmyndighetens avgift

Etikprövningsmyndigheten tar ut en avgift om 16 000 kronor för en ansökan som avser forskning som gäller klinisk läkemedelsprövning och en avgift om 2000 kronor för ändring av tidigare godkänd ansökan, i enlighet med bilaga 2 i förordning (2003:615)[9].

Förordning (2003:615) ger ingen möjlighet till reduktion av avgiften för ansökan av ickekommersiella prövningar. I promemorian, Ds 2016:12[10] presenteras en modell där den del av ansökningsavgiften för tillstånd att utföra klinisk läkemedelsprövning som avser etisk granskning bör vara 21 000 kronor.

Avgiften för etisk granskning av en ansökan om väsentlig ändring av en klinisk läkemedelsprövning föreslås vara 3 000 kronor. Beslut om de föreslagna avgiftshöjningarna gällande den etiska granskningen har inte fattats och vilka avgifter Etikprövningsmyndigheten slutligen kommer ta ut för hantering av olika ärendetyper när EU-förordningen ska tillämpas är inte känt när rapporten skrivs.

4.1.2.2. Framtida hantering av ansökningsavgifter till myndigheterna

Enligt lagrådsremissen, Anpassningar av svensk rätt till EU-förordningen om kliniska läkemedelsprövningar[11] ska avgifter för kliniska läkemedelsprövningar inte längre regleras i bilaga 2 i förordning (2003:615), istället ska Läkemedelsverket ta ut en avgift som avser både Läkemedelverkets egen granskning och Etikprövningsmyndighetens granskning. Utgångspunkten för denna rapport är därför att Läkemedelverket kommer att vara den myndighet som hanterar samtliga avgifter för ansökan om klinisk läkemedelsprövning när EU-förordningen tillämpas. Fördelningen av avgiftsintäkterna till berörda instanser kan lösas med transaktioner mellan myndigheterna.

4.1.3. Övergångsbestämmelse

EMA:s styrelse ska på grundval av en oberoende revisionsrapport underrätta kommissionen när den har kontrollerat att EU-portalen och databasen är funktionella. När kommissionen anser att funktionalitetskravet är uppfyllt ska ett meddelande om detta offentliggöras i Europeiska unionens officiella tidning (se förordningens artikel 82). Sex månader efter ska EU-förordningen publiceringen ska EU-förordningen börja tillämpas.

Genom undantag från artikel 96.1[12] får de kliniska prövningar för vilka ansökan om tillstånd har lämnats in mellan sex och 18 månader efter offentliggörandet av det meddelandet startas i enlighet med artiklarna 6, 7 och 9 i direktiv 2001/20/EG. Sådana kliniska prövningar ska fortsätta att regleras av direktivet till och med 42 månader efter offentliggörandet av det meddelande som avses i artikel 82 (se förordningens artikel 98).

---

[9] Förordning (2003:615) om etikprövning av forskning som avser människor.
[10] Ds:2016:12, Etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning.
[11] Lagrådsremiss, anpassningar av svensk rätt till EU-förordningen om kliniska läkemedelsprövningar, 8 februari 2018.
[12] Artikel 96.1 Direktiv 2001/20/EG ska upphöra att gälla från och med det datum som avses i artikel 99 andra stycket.

Under en övergångstid om tolv månader kan sponsor därmed välja att skicka in ansökan så att prövningen regleras av gällande direktiv eller kommande EU-förordning. Således behöver Läkemedelsverket förhålla sig till att hantera inkomna ansökningar enligt två parallella regelverk under denna tidsperiod. Läkemedelsverkets bedömning är att en betydande andel av sponsorerna kommer att skicka in sina ansökningar så att den regleras enligt gällande direktiv under denna övergångsperiod. Det gäller framförallt nationella ansökningar då vinsten med samordnad utredning inte är av samma betydelse som vid en ansökan som gäller flera medlemsstater.

4.2. Förändrat arbetssätt till följd av EU-förordningen

I Uppdraget, *Avgiftsförändringar till följd av EU-förordningen om kliniska prövningar (1.1.2-2018-0094934)* redogjordes för de förändringar i Läkemedelsverkets arbetssätt som är nödvändiga vid tillämpning av EU-förordningen. Bedömningen hur arbetssättet ska förändras kvarstår och för att samla all relevant information kring Läkemedelverkets förändrade arbetssätt i en och samma rapport återges 4.2–4.9 i princip sin helhet i denna rapport.

I dagsläget sker en nationell utredning av varje ansökan om klinisk prövning. Den samordning som krävs är då i första hand av myndighetens interna arbete där flera utredarkategorier med olika expertområden tillsammans utreder varje ärende.

När EU-förordningen börjar tillämpas kommer det krävas internationell såväl som nationell koordinering med Etikprövningsmyndigheten och Regionala Biobankscentra vid utredning av kliniska läkemedelsprövningar. En förändring av nuvarande arbetssätt behövs för att kunna samordna en komplex process med fler involverade aktörer på ett sådant sätt att de tidsramar som stipuleras av EU-förordningen kan hållas.

Som en förberedelse för det kommande arbetssättet deltar Läkemedelsverket i Voluntary Harmonisation Procedure (VHP), ett samarbetsprojekt mellan läkemedelsmyndigheter inom EU kring ansökningar om multinationella läkemedelsprövningar. Syftet är att utarbeta en harmoniserad bedömning av prövningar som genomförs i flera medlemsländer inom EU. De senaste åren har Läkemedelsverket hanterat ca 25–40 prövningsansökningar och ca 115–85 ändringsärenden varje år inom ramen för VHP-processen. Det motsvarar i genomsnitt ca 13 % av det totala antalet prövningar. I och med att EU-förordningen börjar tillämpas är det dock inte längre frivilligt att använda sig av ett samordnat förfarande, utan hela den volym av läkemedelsprövningar som är multinationella kommer att vara föremål för samordnad bedömning. En prognos baserad på de senaste årens statistik är att det kommer att innefatta ca 70 % av alla prövningar.

På uppdrag av regeringen initierade Läkemedelsverket och Etikprövningsmyndigheten i samråd med Biobank Sverige ett gemensamt pilotprojekt för att på nationell nivå identifiera en samverkansstruktur som är förenlig med EU-förordningens krav. Baserat på erfarenheterna från VHP, pilotprojektet och den vetskap Läkemedelsverket har om vilket arbetssätt som krävs framöver, så gjordes bedömningen att en ny funktion för ärendekoordinering på enheten för kliniska prövningar och licenser måste inrättas.

4.3. Utredning

Utredningsarbetet kommer till stor del vara detsamma som det arbete som utförs i dagsläget, men det förväntas att medlemsstaterna i hög grad ska kunna förlita sig på den rapporterande medlemsstatens utredning. Över tid byggs tilliten upp mellan medlemsstater vilket leder till ett harmoniserat synsätt med samstämmiga bedömningar.

4.4. Ärendekoordinering

I rollen som ärendekoordinator ingår bland annat att se till att ansökningar innehåller det underlag som krävs för att ansökan ska bedömas som valid, och att handlingarna görs tillgängliga för de utredare som ska utreda prövningsansökan. Vidare ingår planering och bevakning av tidslinjen för varje enskilt ärende parallellt med en prioritering av vilka arbetsmoment och ärenden som måste hanteras skyndsamt av Läkemedelsverket för att ärendeflödet ska fungera så smidigt som möjligt.

När EU-förordningen ska tillämpas kommer ärendekoordinatorernas roll utvecklas och arbetsuppgifterna öka då de kommer fungera som länken mellan EU-portalen och Läkemedelsverket samt ha huvudansvar för att ärenden hanteras korrekt. Ärendekoordinatorerna kommer bevaka EU-portalen och uppmärksamma de ärenden som Sverige behöver hantera och sända inkomna handlingar från EU-portalen vidare till Etikprövningsmyndigheten och Regionala biobankscentra samt ta mot handlingar från Etikprövningsmyndigheten och Regionala biobankscentra till Läkemedelsverket. Slutligen kommer de även lägga in uppgifter från Sverige (oavsett om källan är Läkemedelsverket, Etikprövningsmyndigheten eller Regionala biobankscentra) i EU-portalen.

Ärendekoordinatorerna kommer också att fungera som kontaktperson för alla externa parter och ska svara på frågor från sökande och de övriga instanser som är involverade i utredningen, både före, under och efter myndighetens handläggning av ärenden. I och med att fler externa parter så som Etikprövningsmyndighet, Regionala Biobankscentra och andra medlemsstaters läkemedelsmyndigheter blir inkopplade i själva utredningsfasen och att parterna blir beroende av varandra för att tidslinjerna ska hålla så förväntas antalet interaktioner för att lösa frågor och förmedla information att öka. Läkemedelsverkets ärendekoordinatorer kommer att interagera med dessa externa parter vid flertalet tillfällen under varje ärende.

Baserat på många års erfarenhet av deltagande i VHP och från pilotprojektet på nationell nivå och därmed den vetskap Läkemedelsverket har om vilket arbetssätt som krävs framöver, så gjordes bedömningen att behovet av ärendekoordinering kommer öka väsentligt när EU-förordningen ska tillämpas och Läkemedelsverket uppskattar att de arbetsuppgifter som tillkommer till följd av denna process kommer motsvara ytterligare en heltidstjänst som ärendekoordinator.

4.5. Rapporterande medlemsstat

För samtliga multinationella prövningar kommer den rapporterande medlemsstaten (reporting Member State, rMS) skriva en utredningsrapport och sedan väga in synpunkter från övriga berörda medlemsstater för del I av ansökan.

Sponsor får ange önskemål om vilken av de berörda medlemsstaterna som ska vara rapporterande medlemsstat i samband med att ansökan laddas upp i EU-portalen. Vilken medlemsstat som slutligen antar rapportörskapet styrs dock av flera faktorer.

- Om flera berörda medlemsstater önskar vara rapportande medlemsstat kan de under valideringsperioden aktivt erbjuda sig att anta rapportörskapet för den inkomna ansökan. Rapportörskapet fördelas sedan genom en överenskommelse mellan berörda medlemsstater. Överenskommelsen grundar sig på att alla berörda medlemsstater förväntas ta en viss andel rapportörskap varje år men om en medlemsstat besitter specifik kunskap inom till exempel ett visst terapiområde kan detta tas med i övervägandet när det slutligen avgörs vilken av de berörda medlemsstaterna som blir rapporterande medlemsstat.

- Om ingen av de berörda medlemsstaterna erbjuder sig att anta rapportörskapet för den inkomna ansökan blir det sponsors föreslagna val av rapporterande medlemsstat som gäller.

För de läkemedelsprövningar där Sverige kommer vara rapporterande medlemsstat bedömer Läkemedelsverket att tiden för utredning kommer öka och att behovet av ärendekoordinering, både gentemot övriga berörda medlemsstater, Etikprövningsmyndigheten och Regionala Biobankscentra kommer att vara stort. Läkemedelsverket uppskattar att Sverige kommer att vara rapporterande medlemsstat för ca 25 ansökningar om multinationella läkemedelsprövningar per år.

4.6. Berörd medlemsstat

För de läkemedelsprövningar där Sverige i framtiden är berörd medlemsstat (Member States concerned, MSc) bedömer Läkemedelsverket att tiden för utredning kommer minska väsentligt då den inledande utredningen av del I av ansökan görs av den rapporterande medlemsstaten. Behovet av ärendekoordinering bedöms inte vara lika stort som när Sverige är rapporterande medlemsstat men då koordinering gentemot Etikprövningsmyndigheten och Regionala Biobankscentra blir nödvändig innebär det ändå en ökad resursåtgång jämfört med nuvarande arbetssätt. Läkemedelsverket uppskattar att Sverige kommer att vara berörd medlemsstat för ca 140 ansökningar om multinationella läkemedelsprövningar per år.

4.7. Nationell ansökan

En andel av ansökningarna om klinisk läkemedelsprövning gäller prövningar som enbart genomförs i Sverige. Även för dessa ärendetyper ökar behovet av koordinering på nationell nivå gentemot Etikprövningsmyndigheten och Regionala Biobankscentra, vilket innebär en ökad resursåtgång jämfört med nuvarande arbetssätt. Denna ärendetyp uppgår till cirka 80 ansökningar per år.

4.8. Väsentlig ändring

Enligt gällande regelverk kan sponsor göra en ändring av en klinisk läkemedelsprövning efter att Läkemedelsverket har fattat beslut om tillstånd av prövningen. Om det rör sig om väsentliga ändringar i prövningsprotokollet eller i någon annan dokumentation som ligger till grund för tillståndet krävs att en ansökan om tillstånd för att genomföra den väsentliga ändringen lämnas in till Läkemedelsverket. Med väsentliga ändringar avses ändringar som kan påverka försökspersonernas säkerhet eller deras fysiska eller psykiska integritet eller kan förändra studiens vetenskapliga värde eller är betydelsefulla av något annat skäl[13].

I EU-förordningen definieras en väsentlig ändring som varje ändring rörande någon aspekt av den kliniska prövningen som görs efter underrättelsen om ett beslut som avses i artikel 8, 14, 19, 20 eller 23 och som sannolikt kommer att ha en betydande inverkan på försökspersonernas säkerhet eller rättigheter eller på tillförlitligheten och robustheten hos de data som genereras vid den kliniska prövningen (se förordningens preambel 13).

En väsentlig ändring, inbegripet tillägg av ett prövningsställe eller byte av ansvarig prövare på prövningsstället, får endast genomföras om den har beviljats tillstånd i enlighet med det förfarande som föreskrivs i detta kapitel (se förordningens artikel 15).

Utredningstiden för ansökningar av väsentliga ändringar upptar idag en betydande del (ca 25 %) av den totala utredningstiden och när EU-förordningen ska tillämpas tillkommer det en ny arbetsuppgift för Läkemedelsverket i form av koordinering gentemot andra aktörer, oberoende av om det är ansökan om klinisk läkemedelsprövning eller en ansökan om väsentlig ändring.

Antalet ansökningar om väsentlig ändring som skickats in till Läkemedelsverket har ökat de senaste åren och bedömningen är att antalet ansökningar kommer att fortsätta öka (Se 3.3 ärendemängd).

När EU-förordningen ska tillämpas kommer Läkemedelsverket också att behöva samordna handläggningen för de ansökningar om väsentlig ändring som rör del II. Denna typ av ändringsärenden hanteras idag enbart av Etikprövningsnämnden vilket innebär att antalet ärenden som Läkemedelsverket ska hantera kommer att öka väsentligt.

Läkemedelsverkets bedömning är att många ansökningar om väsentlig ändring är betydligt mer omfattande och komplexa att utreda än tidigare varför tiden för hanteringen av ansökningar av väsentliga ändringar kommer att öka (om än i olika omfattning) när Sverige är rapporterande medlemsstat, berörd medlemsstat eller om det gäller en nationell ansökan, då det tillkommer ett behov av ärendekoordinering, både gentemot övriga berörda medlemsstater, Etikprövningsmyndigheten och Regionala Biobankscentra. För ansökan om väsentlig ändring som rör del II är dock enbart koordinering på nationell nivå nödvändigt.

[13] Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2011:29) om kliniska läkemedelsprövningar på människor.

4.9. Samordnad säkerhetsbevakning

I enlighet med EU-förordningens artikel 44.2 ska medlemsstaterna samordna sin bedömning av sponsorernas säkerhetsrapportering. Kommissionen har gett Clinical Trials Facilitation Group (CTFG) i uppdrag att utveckla och ordna en samordnad bedömningsprocedur för säkerhetsrapporter.

Arbetet med att ta fram processer för denna arbetsdelning och kravställning för IT-stöd till detta pågår. Några beslut är ännu inte fattade, men huvuddragen i den samordnade säkerhetsbevakningen innebär att en medlemsstat kommer att utses som så kallad safety assessing Member State (saMS) för varje läkemedelssubstans som ingår i klinisk prövning. Den medlemsstat som är saMS ansvarar för att bevaka säkerheten på substansnivå, då samma substans kan förekomma i ett flertal kliniska prövningar som pågår på olika håll inom EU och det är viktigt att ha en samlad bild, och också att följa substansen över tid.

Det innebär att en medlemsstat kan vara saMS för en substans trots att medlemsstaten för närvarande inte har någon prövning i det egna landet med den aktuella substansen. Det är svårt att koppla en avgift till själva saMS-skapet, vilket gör att detta arbete behöver täckas av avgifterna för handläggning av initial ansökan om klinisk läkemedelsprövning.

Arbetet innebär genomgång och bedömning av de årliga säkerhetsrapporterna som sponsorer är skyldiga att sammanställa, bevakning av akuta säkerhetssignaler och koordinering av myndigheternas aktiviteter och åtgärder gällande den aktuella substansen.

Läkemedelsverkets bedömning är att tiden för arbetet som saMS kommer kräva är betydligt mer än vad som redovisades i tidigare rapport, *Avgiftsförändringar till följd av EU-förordningen om kliniska prövningar (1.1.2-2018-0094934)* och kommer innebära motsvarande två heltidstjänster.

4.10. Inspektion

Läkemedelsverkets har tillsynsansvar för kliniska läkemedelsprövningar i enlighet med 14 kap. Läkemedelslag (2015:315)[14]. Varje år genomförs därför ett antal GCP-inspektioner[15] på deltagande kliniker, läkemedelsföretag och CRO-företag[16]. Inspektionerna syftar till att säkerställa att de rättigheter och välbefinnande beaktas för de personer som ingår i kliniska prövningar, regelverket för kliniska prövningar följs, registrerade och rapporterade data erhålls på ett vetenskapligt korrekt sätt och att det finns godtagbara system och procedurer som garanterar att prövningen utförs och data registreras enligt GCP.

De nationella inspektionerna finansieras i dagsläget inte av ansökningsavgifterna för klinisk läkemedelsprövning.

Utöver de nationella inspektionerna deltar Läkemedelsverkets GCP-inspektörer även i internationella inspektioner. Dessa inspektioner finansieras av European Medicines Agency (EMA) och inspektionsobjekten. De bedöms utgöra ca 20–40% av det totala antalet inspektioner som årligen utförs.

---

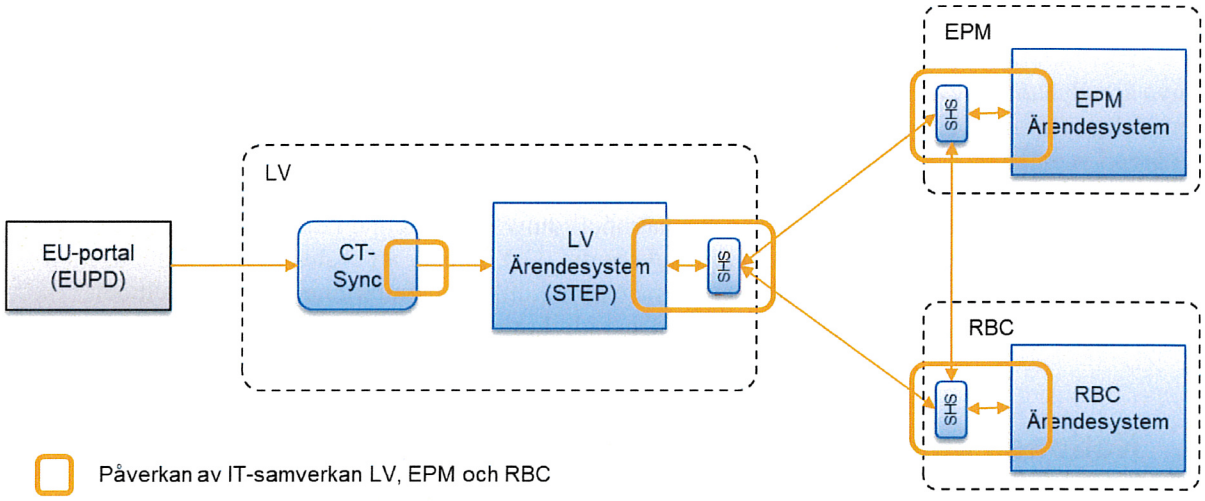
[14] Läkemedelslag (2015:315), svensk författningssamling (2015:315).
[15] GCP - Good Clinical Practice
[16] CRO - Clinical Research Organisation

För att övervaka efterlevnaden av EU-förordningen ska medlemsstaterna utse inspektörer som ska utföra inspektioner och den medlemsstat där inspektionen utförs ska ansvara för inspektionen (se förordningens artikel 78).

För att principen om full kostnadstäckning ska tillämpas anser Läkemedelsverket att kostnaden för att utföra inspektioner i enlighet med kraven i EU-förordningen bör inkluderas i avgiften för kliniska läkemedelsprövningar.

5. IT- komponenter

Hantering av ansökan om klinisk prövning kommer under den nya EU-förordningen kräva hög effektivitet p.g.a. snäva tidsramar och stora volymer. Den samordnade bedömningen mellan de nationella aktörerna kommer ställa ytterligare krav på effektivitet och struktur. Ärendehanteringsstöd i form av ändamålsenliga och effektiva IT-system kommer vara nödvändigt för en kostnadseffektiv och kvalitativ hantering i Sverige. Figuren nedan beskriver översiktligt vilka IT-komponenter som behövs för att stödja samverkan mellan Läkemedelsverket, Etikprövningsmyndigheten och Regionala biobankscentra för handläggning av ansökan om klinisk prövning och hur de länkar in i varandra. Varje enskild komponents roll i samverkan beskrivs närmare i följande stycken.



Figur1: Samverkanslösning översiktsbild

- **EU-portal (EUPD)** – EMA:s portal och databas för kliniska prövningar
- **CT-Sync** – LV:s integrationsapplikation mot EU-portalen
- **LV Ärendesystem** – Ärendehanteringssystem för Läkemedelsverket (STEP)
- **SHS** – Spridnings- och hämtningssystem
- **EPM Ärendesystem** – Ärendehanteringssystem för Etikprövningsmyndigheten
- **RBC Ärendesystem** – Ärendehanteringssystem för Regionala biobankcentra

5.1. Integrationslösning mot EU-portalen (CT-Sync)

För att möjliggöra effektiv handläggning av ärenden om klinisk prövning behöver Läkemedelsverket hämta relevant information från EU-portalen och för detta ändamål byggs integrationsapplikationen CT-Sync. Lösningen behövs för Läkemedelsverkets ärendehantering, oavsett nationell samverkan men CT-Sync kommer också vara en förutsättning för att möjliggöra effektiv samverkan mellan Läkemedelsverket, Etikprövningsmyndigheten och Regionala biobankscentra. CT-Sync kommer dock behöva utvecklas med ytterligare funktionalitet för att även stödja informationsflödet från EU-portalen till Etikprövningsmyndigheten och Regionala biobankscentra (via Läkemedelsverket).

5.2. Ärendehanteringssystem

För att kunna hantera ansökningshandlingar i enlighet med EU-förordningen behöver Läkemedelsverkets nuvarande elektroniska ärendehanteringssystem för kliniska prövningar bytas ut. Det nya systemet ska dels stödja Läkemedelverkets internationella samarbete kring kliniska prövningar och dels den nationella samordningen mellan de olika svenska aktörerna.

Flera nya lagstiftningar med krav på förändring av ärendeprocesser tillsammans med stora behov av teknisk ersättning av befintliga ärendehanteringssystem gör att Läkemedelsverket sedan tidigare bedriver ett projekt för att ersätta befintliga ärendehanteringssystem med ett nytt gemensamt system, STEP, där alla verksamhetsområden kan dra nytta av gjorda IT-investeringar.

Det nya ärendehanteringssystemet togs i bruk december 2019 och erbjuder stöd för ärenden gällande läkemedelsgodkännande. Systemet kommer vidareutvecklas för att stödja flera ärendetyper, bland annat ärenden gällande kliniska prövningar.

STEP behöver även utvecklas med stöd för den nationell samverkan mellan Läkemedelsverket, Etikprövningsmyndigheten och Regionala biobankscentra. Det innebär att systemet kompletteras med specifika funktioner för nationell ärendetidtabell och kommunikationsfunktioner för att enkelt och ordnat kunna utbyta handlingar med Etikprövningsmyndigheten eller Regionala biobankscentra

5.3. Nationell kommunikationslösning (SHS)

IT-lösning för att möjliggöra kommunikation mellan Läkemedelsverket, Etikprövningsmyndigheten och Regionala biobankscentra inom ramen för kliniska prövningar kommer primärt bestå i distribution och utbyte av ärenderelaterade handlingar (ansökningshandlingar och bedömningar) samt tekniska meddelanden för att synkronisera gemensamma tidtabeller och strukturera ärendehandläggningen. Lösningen behöver säkerställa säker överföring av informationen, primärt insynsskydd genom kryptering och säkerställande av att informationen kommer fram och till rätt mottagare. Dessutom behöver lösningen stödja både manuell och automatiserad kommunikation. Målet är att på sikt automatisera kommunikationen, dels för att minimera riskerna för fel och dels för mer effektivt resursnyttjande, genom att minska det manuella arbetet. Lösningen kommer, i alla fall till en början, innefatta manuella moment. Dels kan det antas att hämtning av data från EU-portalen kommer innefatta manuella moment som lösningen behöver stödja, därtill behöver lösningen kunna hantera att de kommunicerande parterna automatiserar i olika takt. Lösningen behöver alltså stödja både manuell och automatiserad hantering samtidigt.

5.4. Kostnad för IT-utveckling

För att Läkemedelsverket ska få full kostnadstäckning när EU-förordningen ska tillämpas måste kostnaden för utveckling och förvaltning av såväl ärendehanteringssystem, CT-Sync och nationell kommunikationslösning räknas in i ansökningsavgifterna. Beräkningarna är gjorda utifrån att kostnaden ska avskrivas över en femårsperiod.

Kostanden för utveckling och förvaltning av ärendehanteringssystemet och CT-sync är inkluderad i de avgifter som presenterades i rapporten, *Avgiftsförändringar till följd av EU-förordningen om kliniska prövningar (1.1.2-2018-0094934)* redovisades den 26 april 2018.

Kostnaden för utveckling och förvaltning av kommunikationslösning mellan Läkemedelsverket, Etikprövningsmyndigheten och Regionala Biobankscentra och kostnad för vidareutveckling av CT-sync redovisades i rapporten, *Ändringar av uppdrag om nytt tillståndsförfarande om kliniska prövningar av humanläkemedel och medicintekniska produkter (4.3.1-2019-042666)* som redovisades den 30 augusti 2019.

I denna rapport har den sammanlagda kostnaden för utveckling och förvaltning av såväl ärendehanteringssystem, CT-Sync och nationell kommunikationslösning har inkluderats i det underlag som ligger till grund för de avgifter som presenteras.

6. Avgiftsmodell för nya avgifter

Med anledning av de nya arbetsuppgifter som EU-förordningen medför behöver Läkemedelsverket förändra sitt nuvarande arbetssätt. För att Läkemedelsverket ska få full kostnadstäckning när EU-förordningen ska tillämpas tillkommer utöver förändring gällande tid för utredning och koordinering även kostnad för:

- Utveckling och förvaltning av ärendehanteringssystem, integrationslösning mot EU-portalen (CT-Sync), nationell kommunikationslösning med Etikprövningsmyndigheten och Regionala Biobankscentra
- Inspektioner
- Samordnad säkerhetsbevakning (saMS)

Läkemedelsverket står fast vid sin tidigare bedömning att avgifterna bör differentieras för olika ärendetyper mot bakgrund av att tillämpningen av EU-förordningen medför nya arbetsuppgifter som innebär olika tidsåtgång beroende på om Sverige är rapporterande medlemsstat, berörd medlemsstat eller ensam medlemsstat som berörs av ansökan (nationell ansökan).

För att få full kostnadstäckning för de nya uppgifter som EU-förordningen medför föreslår Läkemedelsverket därför att ansökningsavgiften för kliniska läkemedelsprövningar höjs från 50 000 kr till:

- 148 000 kronor när Sverige utses som rapporterande medlemsstat
- 123 000 kronor när Sverige är berörd medlemsstat
- 141 000 kronor när Sverige är ensam medlemsstat (nationella ansökningar)

De differentierade avgifter som föreslås innebär att avgiften ökar med mellan 246-296 % beroende på typ av ansökan och de sponsorer som ansöker om en väsentlig ändring behöver därutöver betala en avgift för varje ändringsansökan.

De senaste åren har det i genomsnitt gjorts ett flertal ändringsansökningar per prövning men dessa är väldigt ojämnt fördelade då många prövningar inte ändras alls och andra prövningar ändras flera gånger under genomförandet. Läkemedelsverket anser därför att kostnaden för ansökan om väsentlig ändring bör brytas ut och betalas som en separat kostnad av de sökande som gör ändringar i sina prövningar. Det är även önskvärt att likrikta avgiftsstrukturen med Etikprövningsmyndigheten som tar ut en avgift för ansökan om väsentlig ändring.

Utredningstiden för ansökningar av ändringsansökningar uppgår idag till ca 25 % av den totala utredningstiden. Läkemedelsverkets bedömning är dock att antalet ändringsansökningar såväl som komplexiteten av ändringarna har ökat de senaste åren vilket innebär att det sker mer omfattande ändringar både per prövning men även per ärende än det gjorde tidigare. När EU-förordningen ska tillämpas tillkommer koordinering gentemot övriga berörda medlemsstater, Etikprövningsmyndigheten och Regionala Biobankscentra varför tiden för hanteringen av ansökningar av väsentliga ändringar förväntas öka, oavsett om Sverige är rapporterande medlemsstat, berörd medlemsstat eller om det gäller en nationell ansökan (om än i olika omfattning).

Läkemedelsverket kommer att vara mottagande part av all data från EU-portalen och behöver därmed samordna handläggningen även för de ansökningar om väsentlig ändring som rör del II. Denna typ av ändringsärenden hanteras idag enbart av Etikprövningsmyndigheten vilket innebär att det kommer ske en väsentlig ökning av antalet ärenden som Läkemedelsverket ska hantera. För hantering av ansökan om väsentlig ändring som rör del II är dock enbart koordinering på nationell nivå nödvändigt.

Kostnadstäckning för Läkemedelsverket, beräknas kunna uppnås med följande avgiftsstruktur för ansökningar om väsentlig ändring:

- 10 500 kronor för ansökan om väsentlig ändring del I
- 700 kronor för ansökan om väsentlig ändring del II

I beloppen ovan inkluderas inte avgiften för den etiska granskningen av ansökan som utförs av Etikprövningsmyndigheten, även om de kommer att samfaktureras i framtiden.

6.1. Tidigare redovisad modell för avgiftsförändring

De föreslagna avgiftsnivåerna är 35–38 % högre jämfört med de avgifter som redovisades i rapporten, *Avgiftsförändringar till följd av EU-förordningen om kliniska prövningar (1.1.2-2018-0094934)* den 26 april 2018 vilket beror på följande:

- Den 30 augusti 2019 avrapporterades regeringsuppdraget *Ändringar av uppdrag om nytt tillståndsförfarande om kliniska prövningar av humanläkemedel och medicintekniska produkter (4.3.1-2019-042666)*. Uppdraget utarbetade förslag för process och nödvändiga IT-lösningar för att stödja det nationella samarbetet mellan Läkemedelsverket, Etikprövningsmyndigheten och Regional biobankcentra. Förslaget innebär att Läkemedelsverket tar en större roll inom det nationella samarbetet då detta bedöms vara både mest kostnadseffektivt och kvalitativt för Sverige som helhet. För att stödja processen krävs utveckling av en nationell kommunikationslösning, ytterligare utveckling CT-Sync samt ytterligare personella resurser i form av ärendekoordinering. Dessa nya och ytterligare kostnader tillkommer.
- Kostnader associerade med säkerhetsarbetet (saMS) kommer kräva mer personella resurser än tidigare beräknat.
- Antalet prövningsärenden som ligger till grund för beräkningar av kostnadsunderlaget har reviderats från 300 till 250 ansökningar då antalet ansökningar om klinisk prövning minskat de senaste två åren (se vidare 3.3 Ärendemängd). Det innebär att varje enskild prövning bär en större del av kostnader som inte relateras till tid för direkt ärendehantering.
- Kostnaden för tid till ärendehantering baserades i den tidigare rapporten på uppskattade medianlöner för olika involverade utredare och ärendekoordinatorer under årsperioden 2020-2024. I denna rapport har lönerna uppdaterats till årsperioden 2022-2026 vilket medför en generell löneökning.

6.1.1. Effektiviseringskrav

Enligt myndighetsförordningen[17] har varje myndighetsledning ett ansvar för att verksamheten bedrivs effektivt och att myndigheten hushållar väl med statens medel. Läkemedelsverket har ett effektiviseringskrav som innebär att i kostnadsunderlaget till denna rapport beräknas den generella löneökningen är vara 1,0 % istället för 2,5 %.

6.2. Intäkter

Antalet prövningsansökningar har minskat över lång tid. De senaste två åren har skett en stor minskning mot bakgrund av tidigare variationer mellan olika år Antalet ändringsansökningar har i motsats ökat kontinuerligt de senaste åren (se vidare, 3.3 Ärendemängd). Läkemedelsverket har valt att vid avgiftsberäkningarna utgå från en ärendevolym som motsvarar antalet ärenden under 2019. Det är en minskning från 300 till 250 prövningsansökningar och en ökning från 1200 till 1300 ändringsansökningar (del I). Tabell 2 visar en intäktsprognos efter ändrade avgiftsnivåer som baseras på de reviderade volymerna om 250 ansökningar om klinisk prövning och 1300 ansökningar om väsentlig ändring.

---

[17] Myndighetsförordning (2007:515)

6.2.1. Intäkter beräknade på 2019 års ärendevolym

Avgift (SEK)	Initial ansökan när Sverige är rMS[18]	Initial ansökan när Sverige är MSc[19]	Initial ansökan vid nationell ansökan	Ansökan om väsentlig ändring del I	Ansökan om väsentlig ändring del II
Avgift per ansökan	148 000	123 000	141 000	10 500	700
Antal ärenden	25	142	83	1300	600
Intäkt per ärendetyp	**3 700 000**	**17 466 000**	**11 703 000**	**13 650 000**	**420 000**

Tabell 2: Intäktsprognos vid en ärendemängd på 250 ansökningar om klinisk prövning.

Genom de ändrade avgiftsnivåerna kommer den totala intäkten för ansökningar om kliniska läkemedelsprövningar att uppgå till ca 47 miljoner kronor *(se Tabell 2).*

6.2.2. Intäkter baserad på en förändrad ärendevolym

Om antalet ansökningar om klinisk prövning skulle minska ytterligare till en stadigvarande lägre nivå på 200 ansökningar per år, behöver avgifterna ökas ytterligare för att Läkemedelsverket ska få full kostnadstäckning. Genom de ändrade avgiftsnivåerna kommer den totala intäkten för ansökningar om kliniska läkemedelsprövningar att uppgå till ca 42 miljoner kronor (*Se tabell 3*).

Avgift (SEK)	Initial ansökan när Sverige är rMS	Initial ansökan när Sverige är MSc	Initial ansökan vid nationell ansökan	Ansökan om väsentlig ändring del I	Ansökan om väsentlig ändring del II
Avgift per ansökan	155 000	130 000	149 000	10 500	700
Antal ärenden	20	113	67	1300	600
Intäkt per ärendetyp	**3 100 000**	**14 690 000**	**9 983 000**	**13 650 000**	**420 000**

Tabell 3. Intäktsprognos vid en ärendemängd på 200 ansökningar om klinisk prövning.

[18] rMS – Rapporterande medlemsstat (reporting Member State)
[19] MSc – Berörd medlemsstat (Member States concerned)

Om antalet ansökningar om klinisk prövning skulle öka till den tidigare ärendemängden om 300 ansökningar per år, kan avgifterna sänkas jämfört med de avgifter som beräknats med en ärendemängd om 250 ansökningar. Genom de ändrade avgiftsnivåerna kommer den totala intäkten för ansökningar om kliniska läkemedelsprövningar att uppgå till ca 52 miljoner kronor (*Se tabell 4*).

Avgift (SEK)	Initial ansökan när Sverige är rMS	Initial ansökan när Sverige är MSc	Initial ansökan vid nationell ansökan	Ansökan om väsentlig ändring del I	Ansökan om väsentlig ändring del II
Avgift per ansökan	142 000	117 000	136 000	10 500	700
Antal ärenden	30	170	100	1300	600
Intäkt per ärendetyp	**4 260 000**	**19 890 000**	**13 600 000**	**13 650 000**	**420 000**

Tabell 4. Intäktsprognos vid en ärendemängd på 300 ansökningar om klinisk prövning.

6.2.3. Yttre faktorer som kan påverka Läkemedelsverket intäkter

Utöver en förändrad ärendemängd kommer Läkemedelsverkets intäkter även påverkas av utfallet av Kammarrättens domar gällande överklagande av ansökan om avgiftsnedsättning för icke kommersiella prövningar (se även 3.4, Avgiftsreduktion för icke-kommersiell klinisk läkemedelsprövning). Om avgiftsbefrielse kommer beviljas för icke-kommersiella prövningar i samma utsträckning som Läkemedelsverket gjorde innan den 1 mars 2019 (ca 30% av samtliga ansökningar, varav merparten är nationella ansökningar) skulle det innebära ett framtida inkomstbortfall på i storleksordningen ca 11 miljoner kronor (givet en ärendevolym om totalt 250 prövningsansökningar per år).

Läkemedelsverkets intäkter kan även komma att påverkas av att sponsor under en övergångstid om tolv månader kan välja att skicka in ansökan så att prövningen regleras av gällande direktiv eller kommande EU-förordning i enlighet med EU- förordningens artikel 98. Om olika avgifter införs beroende på om prövningen ska regleras av gällande direktiv eller kommande EU-förordning och nuvarande avgifter är väsentligt lägre än de framtida avgifterna är Läkemedelsverkets bedömning är att en betydande andel av sponsorerna kommer att skicka in sina ansökningar så att den regleras enligt gällande direktiv under denna övergångsperiod. Det gäller framförallt nationella ansökningar då vinsten med samordnad utredning inte är av samma betydelse som vid en ansökan som gäller flera medlemsstater. Det skulle innebära att Läkemedelsverkets intäkter blir väsentligt lägre under det första året av EU-förordningens tillämpande än vad det skulle ha blivit utan en övergångsperiod, samtidigt som organisationen måste vara bemannad för att kunna hantera kliniska läkemedelsprövningar i både gamla och nya arbetsprocesser.

7. Konsekvens av uppdaterade avgifter

De kraftiga avgiftshöjningar som behövs för att uppnå full kostnadstäckning för Läkemedelverkets hantering av ansökningar om kliniska prövningar innebär en ökning av avgiften på 246–296 %. Därutöver tillkommer en avgift för de sponsorer som ansöker om väsentlig ändring.

Avgiften för kliniska läkemedelsprövningar är inte en enskilt avgörande faktor för i vilket land kliniska prövningar förläggs men den internationella konkurrensen är hård och införandet av en avgift i föreslagen storleksordning kan få som konsekvens att företag väljer att genomföra kliniska läkemedelsprövningar i andra länder än Sverige. Det kan även få som konsekvens att akademiska forskare inte har finansiella möjligheter att genomföra kliniska prövningar i Sverige.

Sammantaget riskerar en betydande höjning av avgiften att hämma den kliniska forskningen i Sverige, vilket står i kontrast till life science-strategin om att öka antalet studier i landet. Ett ökat antal studier förväntas ha en gynnsam effekt för läkemedelsutvecklingen och ger svenska patienter tidig tillgång till nya innovationer. Det kan därför finnas skäl att diskutera alternativa finansieringsformer för verksamheten och förslagsvis bör man överväga att delvis anslagsfinansiera Läkemedelsverkets verksamhet för kliniska prövningar.

I en rapport gällande regeringsuppdraget *Innovationsfrämjande aktiviteter inom och utom Läkemedelverkets förordning (2007:1205) med instruktion för Läkemedelsverket (Rapport från Läkemedelsverket 2018-04-26)* belystes möjliga nya insatser för att öka attraktionskraften för Sverige som prövningsland vilket i sin tur bidrar till att svenska patienter får bättre tillgång till nya behandlingsmöjligheter. Ett av förslagen som lyftes var att avgiftsbefria kliniska prövningar för akademiska forskare och för små- och medelstora företag (SME).

8. Slutsats

För att Läkemedelsverket ska få full kostnadstäckning för de nya arbetsuppgifter som tillämpningen av EU-förordningen medför, krävs både en betydande avgiftshöjning av ansökan om klinisk läkemedelsprövning och införande av avgifter för ansökan om väsentlig ändring då myndigheten bedömer att det är rimligt att varje ärendetyp bär sin egen kostnad genom att avgifterna differentieras.

Läkemedelsverket föreslår därför att ansökningsavgiften för kliniska läkemedelsprövningar höjs från 50 000 kr till:

- 148 000 kronor när Sverige utses som rapporterande medlemsstat
- 123 000 kronor när Sverige är berörd medlemsstat
- 141 000 kronor när Sverige är ensam medlemsstat (nationella ansökningar)

De differentierade avgifter som föreslås innebär att avgiften ökar med mellan 246–296 % beroende på typ av ansökan och de sponsorer som ansöker om en väsentlig ändring behöver därutöver betala en avgift för varje ändringsansökan. Läkemedelsverket föreslår därför att ansökningsavgiften för väsentliga ändringar blir:

- 10 500 kronor för ansökan om väsentlig ändring del I
- 700 kronor för ansökan om väsentlig ändring del I

I beloppen ovan inkluderas inte avgiften för den etiska granskningen av ansökan som utförs av Etikprövningsmyndigheten, även om de kommer att samfaktureras i framtiden.

Genom de ändrade avgiftsnivåerna kommer intäkterna för ansökningar för kliniska läkemedelsprövningar att uppgå till ca 47 miljoner kronor.

Läkemedelsverket har upphört med den praxis som tidigare tillämpades och som innebar att myndigheten generellt beviljade avgiftsbefrielse för icke-kommersiella prövningar. Det har resulterat i ett flertal överklaganden och när rapporten skrivs väntar ett flertal ärenden på att prövas av Kammarrätten. Utfallet av domarna kommer påverka Läkemedelsverkets framtida bedömning av ansökningar om avgiftsnedsättning och kan därmed även påverka Läkemedelsverkets intäkter.

Under en övergångsperiod om 12 månader efter att EU-förordningen börjat tillämpas har sponsor möjlighet att välja att skicka in ansökan så att prövningen regleras av gällande direktiv eller kommande förordning. Om olika avgifter införs beroende på om prövningen ska regleras av gällande direktiv eller kommande förordning och den nuvarande avgiften är avsevärt mycket lägre än de framtida avgifterna är Läkemedelsverkets bedömning att en betydande andel av sponsorerna kommer att skicka in sin ansökan så att den regleras enligt gällande direktiv under denna övergångsperiod. Det gäller framförallt nationella ansökningar då vinsten med samordnad utredning inte är av samma betydelse som vid en ansökan som gäller flera medlemsstater. Det skulle innebära att Läkemedelsverkets intäkter blir väsentligt lägre under det första året av EU-förordningens tillämpande än vad det skulle ha blivit utan en övergångsperiod, samtidigt som organisationen måste vara bemannad för att kunna hantera kliniska läkemedelsprövningar i både gamla och nya arbetsprocesser.

Antalet ansökningar om klinisk prövning har minskat över lång tid men de senaste två åren har det skett en stor minskning mot bakgrund av tidigare variationer mellan olika år. Läkemedelsverkets bedömning är att de kraftiga avgiftshöjningar som behövs för att uppnå full kostnadstäckning för Läkemedelverkets hantering av ansökningar om kliniska prövningar kan innebära att företag väljer att förlägga kliniska prövningar i andra länder och att akademiska prövare inte har finansiella möjligheter att genomföra kliniska prövningar i Sverige Det skulle innebära att den pågående negativa trenden med ett minskat antal ansökningar riskerar att fortsätta. Det är därför önskvärt att överväga att helt eller devis anslagsfinansiera Läkemedelsverkets verksamhet för kliniska prövningar.

Adress: Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala
Besöksadress: Dag Hammarskjölds väg 42
Telefon: 018-17 46 00 Fax: 018-54 58 66
E-post: registrator@lakemedelsverket.se
www.lakemedelsverket.se

LÄKEMEDELSVERKET
SWEDISH MEDICAL PRODUCTS AGENCY