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

Läkemedelsverket, 2018-04-26
Diarienummer: 1.1.2-2018-004934
Postadress: Box 26, 751 03 Uppsala
Besöksadress: Dag Hammarskjölds väg 42, Uppsala
Telefon: 018-17 46 00
www.lakemedelsverket.se

Sammanfattning

För att ytterligare harmonisera och förenkla tillståndsförfarandet för kliniska läkemedelsprövningar inom EU beslutades 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 (hädanefter EU-förordningen). När EU-förordningen börjar tillämpas kommer det krävas internationell såväl som nationell koordinering vid utredning av kliniska läkemedelsprövningar. En förändring av Läkemedelsverkets nuvarande arbetssätt behövs för att kunna samordna en komplex process med flera involverade aktörer på ett sådant sätt att de tidsramar som stipuleras av EU-förordningen kan hållas.

Ett förändrat arbetssätt kommer att påverka kostnaden för att utreda en ansökan om klinisk läkemedelsprövning. Regeringen har därför uppdragit åt Läkemedelsverket att ta fram ett underlag avseende vilka avgifter som måste höjas och hur mycket dessa avgifter måste höjas för att Läkemedelsverket ska få full kostnadstäckning för de nya uppgifter som EU-förordningen medför.

Kostnadsökningen som EU-förordningen för med sig beror dels på förändring gällande tid för utredning dels på behovet av koordinering. Kostnadsökningen beror också på att ett nytt processtöd behöver utvecklas och förvaltas samt att inspektioner och samordnad säkerhetsbevakning behöver inkluderas i beräkningsunderlaget för att avgifterna ska ge full kostnadstäckning för den kliniska prövningsverksamheten.

Då omfattningen av myndighetens arbetsinsats kommer att variera beroende på om Sverige är rapporterande medlemsstat, berörd medlemsstat eller om det är en nationell ansökan anser Läkemedelsverket att avgiften för klinisk läkemedelsprövning bör differentieras.

Utredningstiden för ansökningar av väsentliga ändringar uppgår idag till ca 25 % av den totala utredningstiden och när EU-förordningen ska tillämpas tillkommer en ny arbetsuppgift i form av koordinering av ansökningarna. Läkemedelsverket kommer även att samordna handläggningen av alla ansökningar om väsentlig ändring som idag hanteras enbart av Etikprövningsnämnden. Det innebär att antalet ärenden som Läkemedelsverket ska hantera kommer att öka samtidigt som tiden för hantering av varje ändringsansökan kommer att öka.

Läkemedelsverket anser därför att kostnaden för ansökan om väsentlig ändring bör brytas ut och betalas som en separat kostnad.

Full kostnadstäckning för Läkemedelsverket, beräknas kunna uppnås med följande avgiftsstruktur för kommersiella och icke-kommersiella läkemedelsprövningar:

- 110 000 konor när Sverige utses som rapporterande medlemsstat
- 89 000 kronor när Sverige är berörd medlemsstat
- 103 000 kronor när Sverige är ensam medlemsstat (nationella ansökningar)
- 10 000 kronor för ansökan om väsentlig ändring för ansökningar som rör del I
- 600 kronor för ansökan om väsentlig ändring för ansökningar som rör del II

Genom de ändrade avgiftsnivåerna kommer Läkemedelsverkets intäkter för ansökningar för kliniska läkemedelsprövningar att uppgå till ca 42 milj. kronor per år.

I enlighet med EU-förordningen bör medlemsstaterna inte kräva att avgifter betalas till flera olika organ som deltar i bedömningen av tillståndsförfaranden för kliniska prövningar och väsentlig ändring rörande en klinisk prövning. Kostnaden för Etikprövningsmyndighetens granskning av ansökan ska därför ingå som en del av den nationella avgiften för kliniska läkemedelsprövningar. I beloppen ovan inkluderas inte avgiften för den etiska granskningen av ansökan som utförs av Etikprövningsmyndigheten, även om de kommer att samfaktureras i framtiden.

Medlemsstaterna får i enlighet med EU-förordningen avgiftsbefria icke-kommersiella kliniska prövningar och om Läkemedelsverket ska fortsätta att avgiftsbefria icke-kommersiella kliniska prövningar behöver den svenska lagstiftningen ge ett tydligt stöd för detta. I dagsläget avgiftsbefrias ca 30 % av ansökningarna och med den föreslagna avgiftsstrukturen skulle det innebära ett framtida inkomstbortfall om ca 12 milj. kronor.

Under en övergångsperiod om 12 månader efter att EU-förordningen börjat tillämpas har sponsorerna möjlighet att välja att skicka in ansökan så att prövningen regleras av antingen gällande direktiv eller av kommande EU-förordning. I vilken omfattning sponsorerna väljer att skicka in ansökan så att den regleras av gällande direktiv kan komma att påverkas av vilket beslut regeringen fattar gällande nya avgifter för kliniska läkemedelsprövningar under denna övergångsperiod. Det kan i sin tur komma att påverka Läkemedelsverkets intäkter under denna period då organisationen måste vara bemannad för att kunna hantera kliniska läkemedelsprövningar i både gamla och nya arbetsprocesser.

Innehållsförteckning

.....	2
Sammanfattning	3
1. Uppdraget	6
1.1. Avgränsning	6
2. Bakgrund	6
3. Nutid	7
3.1. Reglering idag.....	7
3.2. Ärendemängd.....	8
3.3. Kostnadstäckning.....	8
4. Avgifter för klinisk läkemedelsprövning i ett nordiskt perspektiv	9
5. Framtid	11
5.1. Reglering enligt EU-förordningen	11
5.1.1. Allmän princip	11
5.1.2. En avgift per verksamhet per medlemsstat.....	11
5.1.3. Övergångsbestämmelse.....	11
6. Förändrat arbetssätt med anledning av EU-förordningen	12
6.1. Ärendekoordinering	13
6.2. Rapportering medlemsstat	13
6.3. Berörd medlemsstat	14
6.4. Nationell ansökan.....	14
6.5. Väsentlig ändring.....	14
6.6. Nationellt processtöd	15
6.7. Samordnad säkerhetsbevakning.....	16
6.8. Inspektion.....	17
7. Nya avgifter	17
7.1. Kostnadstäckning för Läke-medelsverkets nya arbetssätt	17
7.2. Sammanlagda avgifter.....	20
7.3. Europeiskt perspektiv på avgifter för klinisk läkemedelsprövning när förordningen ska tillämpas ..	21
7.4. Avgiftsreduktion för icke-kommersiell klinisk läkemedelsprövning	21
8. Förslag	23
9. Slutsats	24
10. Definitioner och förkortningar	25
11. Referenser	26

1. Uppdraget

På uppdrag av regeringen ska Läkemedelsverket (LV) 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 jämte kompletterande EU-rättsakter. Läkemedelsverket ska i underlaget även ange hur mycket dessa avgifter måste höjas för att Läkemedelsverket ska få full kostnadstäckning för de nya uppgifter som EU-förordningen medför. Uppdraget ska redovisas till Regeringskansliet senast den 30 april 2018.

1.1. Avgränsning

Kliniska prövningar av medicintekniska produkter och kliniska läkemedelsprövningar av veterinärläkemedel omfattas inte av EU-förordningen och inte heller av detta regeringsuppdrag. Förslag till nya avgifter för kliniska prövningar av medicintekniska produkter kommer att redovisas regeringsuppdrag, *Avgiftsförändringar till följd av EU-förordningarna om medicintekniska produkter* som redovisas den 31 december 2018.

2. Bakgrund

Bestämmelser om kliniska läkemedelsprövningar på människor finns i 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 (EGT L 121, 1.5.2001, s. 34, Celex 32001L0020) (hädanefter direktivet).

För att förenkla och harmonisera tillståndsförfarandet för kliniska läkemedelsprövningar inom EU har beslut tagits om Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 536/2014 av den 16 april 2014 om kliniska prövningar av humanläkemedel. I samband med att EU-förordningen börjar tillämpas upphävs direktivet. EU-förordningen kommer därmed att ersätta nationell lagstiftning om klinisk läkemedelsprövning.

Förordningen ska börja tillämpas sex månader efter det att kommissionen meddelat i Europeiska unionens officiella tidning att de funktionella kraven för den EU-portal och EU-databas som kommer utgöra själva navet för samordningen av kliniska läkemedelsprövningar inom EU, anses uppfyllda.

Förenklingen och harmoniseringen av tillståndsförfarandet innebär bland annat en samordnad utredningsprocess när kliniska läkemedelsprövningar ska genomföras i mer än en medlemsstat. Ansökan skickas in i två delar där del I kommer utredas gemensamt av berörda medlemsstater (MSC). Del II kommer att utredas nationellt i respektive medlemsstat. Innan utredningen av varje multinationell prövning startar, utses en av de berörda medlemsstaterna till rapporterande medlemsstat (RMS). Den rapporterande medlemstaten gör en inledande utredning av del I av ansökan, som sedan delges övriga berörda medlemsstater. De berörda medlemsstaterna gör sedan en samordnad granskning baserat på den rapporterande medlemstatens inledande bedömning av del I.

Innan den slutliga versionen av del I i utredningsrapporten delges sponsorn och samtliga berörda medlemsstater via EU-portalen gör den rapporterade medlemstaten en konsolidering av de berörda medlemsstaternas samordnade granskning.

I enlighet med EU-förordningen ska Etikprövningsmyndigheten¹ (EPM) i varje enskilt ärende lämna ett yttrande till Läkemedelsverket där resultatet av den etiska granskningen av ansökan framgår. Läkemedelsverket tar med yttrandet i sin bedömning av ansökan när det slutliga beslutet om tillstånd till klinisk läkemedelsprövning för Sveriges räkning fattas. Varje berörd medlemsstat kommer sedan i enlighet med EU-förordningen att genom ett enda beslut underrätta sponsorn om den kliniska prövningen beviljats tillstånd att genomföras eller inte. Det innebär att det kommer att ställas höga krav på koordineringen såväl mellan Läkemedelsverket och Etikprövningsmyndigheten som mellan berörda medlemsstater vid utredning och beslut gällande kliniska läkemedelsprövningar.

Sammantaget innebär det att Läkemedelsverket måste förändra sitt arbetssätt vid utredning av kliniska läkemedelsprövningar och därmed kommer även kostnaden för utredning av ansökan om klinisk läkemedelsprövning att förändras.

3. Nutid

3.1. Reglering idag

I dagsläget tar Läkemedelsverket en avgift om 50 000 kronor för en ansökan om tillstånd att utföra en klinisk läkemedelsprövning på människor i enlighet med 2 kap. 10 § förordning (2010:1167)². För kliniska läkemedelsprövningar som klassificeras som icke-kommersiella kan avgiftsbefrielse kan beviljas i enlighet med 6 kap. 4 § förordning (2010:1167)³. Denna möjlighet utnyttjas idag för att främja akademisk forskning. Se vidare i avsnitt 7.4.

De Regionala Etikprövningsnämnderna 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)⁴. Förordning (2003:615) ger ingen möjlighet till reduktion av avgiften för ansökan av icke-kommersiella prövningar.

I promemorian, Ds 2016:12⁵ presenteras ett förslag 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 ännu inte fattats. Vilka avgifter Etikprövningsmyndigheten får ta ut för olika ärendetyper kommer att regleras i kommande förordning.

¹ De sex Regionala Etikprövningsnämnderna ska avvecklas och etikprövning av forskning som avser människor ska i stället hanteras av en ny myndighet, Etikprövningsmyndigheten från den 1 januari 2019. Kommittédirektiv, Inrättande av Etikprövningsmyndigheten. Beslut fattades vid regeringssammanträde den 13 december 2017.

² Förordning (2010:1167) om avgifter för den statliga kontrollen av läkemedel.

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

⁴ Förordning (2003:615) om etikprövning av forskning som avser människor.

⁵ Promemoria, Ds2016:12, Etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning.

Avgift per ansökan	Läkemedelsverket (kronor)	Regionala Etikprövningsnämnden (kronor)
Forskning som gäller klinisk läkemedelsprövning	50 000	16 000
Ansökan om väsentlig ändring	0	2000

Tabell 1: Läkemedelsverkets och de Regionala Etikprövningsnämndernas nuvarande avgifter.

3.2. Ärendemängd

Enheten för Kliniska prövningar och licenser (KPL) på Läkemedelsverket utreder varje år ca 300 ansökningar om klinisk läkemedelsprövning och ca 1000 ansökningar om ändring av tidigare godkänd ansökan. Antalet ändringsansökningar har dock ökat de senaste två åren. Se Tabell 2.

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

Tabell 2: Antalet inkomna ansökningar till Läkemedelsverket, 2013-2017. Källa: Läkemedelsverket

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

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.

3.3. Kostnadstäckning

Den senaste justeringen av avgifter för kliniska läkemedelsprövningar gjordes 2017, efter att Regeringen fattat beslut om vissa ändringar i gällande avgiftsförordning⁶. Ändringarna i avgiftsförordningen innebar bland annat en ökning av ansökningsavgiften för kliniska läkemedelsprövningar från 45 000 kronor till 50 000 kronor.

I underlaget som låg till grund för införande av nya avgifter framgick att Läkemedelsverket skulle behöva ta ut en avgift om 85 000 kronor för varje ansökan om klinisk läkemedelsprövning för att få full kostnadstäckning.

Regeringen beslutade att avgiften skulle ligga på 50 000 kr och det innebär således att avgiften inte täcker de kostnader som Läkemedelsverket har för att utföra uppgiften.

För att täcka mellanskillnaden mellan avgiften och de faktiska kostnaderna erhöLL Läkemedelsverket i december 2017 ett bidrag från regeringen som kommer att täcka det underskott som uppkommer fram till dess att avgifterna justeras nästa gång.

⁶ Förordning (2010:1167) om avgifter för den statliga kontrollen av läkemedel.

När Läkemedelsverket beräknade att avgiften behövde uppgå till 85 000 kr ingick kostnaderna för hanteringen av ändringsansökningar i detta. I det nya kostnadsunderlaget i denna rapport har kostnaderna för ändringsansökningar brutits ut och redovisas separat för att möjliggöra en separering av avgifterna.

4. Avgifter för klinisk läkemedelsprövning i ett nordiskt perspektiv

Avgifterna i Tabell 3 gäller ansökan om klinisk läkemedelsprövning och avgifterna i Tabell 4 gäller ansökan om väsentlig ändring i de nordiska länderna.

Kostnaden för ansökan om klinisk läkemedelsprövning i de nordiska länderna varierar mellan 10 200 - 61 864 kronor.

Danmark har nyligen gjort en översyn av sina avgifter och de nya avgifterna gäller från 1 januari 2018 till och med den 31 dec 2018. I och med översynen av avgifterna infördes även en separat avgift för prövningar som deltar i Voluntary Harmonisation Procedure (VHP). VHP är ett samarbetsprojekt mellan myndigheter inom EU kring ansökningar om multinationella läkemedelsprövningar. Syftet är att komma fram till en harmoniserad bedömning av prövningar som genomförs samtidigt i flera medlemsstater i EU. Svenska Läkemedelsverket medverkar idag i VHP men tar ut samma avgift för dessa ärenden som för vanliga ansökningar om klinisk läkemedelsprövning.

Den svenska och finska myndigheten tar till skillnad från den norska och danska myndigheten inte ut någon avgift för ansökan om väsentlig ändring. I samtliga nordiska länder utom Danmark finns möjlighet att inom ramen för den nuvarande lagstiftningen bevilja avgiftsbefrielse för icke kommersiella prövningar. I Danmark har dock ett förslag om att avgiftsbefria icke kommersiella prövningar nyligen presenterats men i skrivande stund har beslut i frågan ännu inte fattats⁷. För att göra det mer attraktivt att förlägga kliniska prövningar till Danmark har även ett förslag om att möjliggöra avgiftsbefrielse för kliniska läkemedelsprövningar i tidig fas presenterats.

⁷ VÆKSTPLAN FOR LIFE SCIENCE, Erhvervsministeriet, Danmark, Marts 2018, https://www.life-time.se/contentassets/faea22fec7264a478151b17923bcb617/03-05-vakstplan_lifescience_rapport-1.pdf

Avgifter ⁸	Danmark ⁹ (SEK)	Finland ¹⁰ (SEK)	Norge ¹¹ (SEK)	Sverige (SEK)
Ansökan om klinisk läkemedelsprövning	31 159 ¹² 61 864 ¹³	29 481	10 200	50 000
Avgiftsbefrielse för icke kommersiella prövningar	Nej	Ja	Ja	Ja
Initial ansökan via VHP	112 688 (ref-NCA) ¹⁴ 68 979 (p-NCA) ¹⁵	-	-	-

Tabell 3: Avgiftsoversikt för ansökningar om klinisk läkemedelsprövning i Norden.

Avgifter	Danmark (SEK)	Finland (SEK)	Norge (SEK)	Sverige (SEK)
Ansökan om väsentlig ändring	6453	-	5100	-
Ansökan om väsentlig ändring via VHP	8942	-	-	-

Tabell 4: Avgiftsoversikt för ansökan om väsentlig ändring i Norden.

⁸ Växelkurs i februari 2018, 100 DKK = 133,32 SEK, 10 Euro = 98,27 SEK och 100 NOK = 102,61SEK, Källa. Sveriges Riksbank

⁹Fees for clinical trials, Laegemiddelstyrelsen , <https://laegemiddelstyrelsen.dk/en/licensing/clinical-trials/fees/>

¹⁰ Handläggningsavgift, Fimea, http://www.fimea.fi/web/sv/overvakning/kliniska_lakemedelsprovningar

¹¹Fees, Statens legemiddelverk, <https://legemiddelverket.no/english/clinical-trials/application-for-an-authorisation-of-a-clinical-trial>

¹² För ansökningar där marknadsföringstillstånd utfärdats i ett EU- eller ICH-land (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

¹³ Dokumentation om läkemedlets framställning och kvalitet presenteras i en Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD)

¹⁴ Reference National Competent Authority (ref-NCA) motsvarar RMS när EU-förordningen tillämpas.

¹⁵ Participating National Competent Authority (p-NCA) motsvarar MSC när EU-förordningen tillämpas.

5. Framtid

5.1. Reglering enligt EU-förordningen

5.1.1. 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. Medlemsstaterna får införa reducerade avgifter för icke-kommersiella kliniska prövningar (se förordningens artikel 86).

Det finns således möjlighet att differentiera avgifterna för kommersiella och icke-kommersiella läkemedelsprövningar. I denna rapport utgår Läkemedelsverket från att det med 'principen om kostnadstäckning' i förordningens artikel 86 avses en situation där den verksamhet som är förknippad med kliniska prövningar ska bära sina egna kostnader.

5.1.2. En avgift per verksamhet per medlemsstat

När EU-förordningen börjar tillämpas ska medlemsstaterna inte kräva att avgifter betalas till flera olika organ som deltar i bedömningen av tillståndsförfaranden för kliniska prövningar samt väsentlig ändring rörande en klinisk prövning (se förordningens artikel 87).

Således behöver dagens förfarande, där varje myndighet tar ut en egen avgift förändras så att det är en enda nationell avgift för vart och ett av dessa tillståndsförfaranden.

Enligt lagrådsremissen, *Anpassningar av svensk rätt till EU-förordningen om kliniska läkemedelsprövningar*¹⁶, ska avgifter för kliniska läkemedelsprövningar inte längre ska regleras i bilaga 2 i förordning (2003:615)¹⁷, 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.

5.1.3. Övergångsbestämmelse

EMAs styrelse ska på grundval av en oberoende revisionsrapport underrätta kommissionen när den har kontrollerat att EU-portalen och EU-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 publiceringen ska EU-förordningen börja tillämpas.

¹⁶ Lagrådsremiss, *Anpassningar av svensk rätt till EU-förordningen om kliniska läkemedelsprövningar*, 8 februari 2018.

¹⁷ Förordning (2003:615) om etikprövning av forskning som avser människor.

Genom undantag från artikel 96.1¹⁸ 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).

Under en övergångstid om tolv 12 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.

6. Förändrat arbetssätt med anledning av EU-förordningen

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 förordningen börjar tillämpas kommer det krävas internationell såväl som nationell koordinering 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 har Läkemedelsverket deltagit i den Voluntary Harmonisation Procedure (VHP) som pågått som en försöksverksamhet inom EU. De senaste åren har Läkemedelsverket hanterat i storleksordningen 50 prövningsansökningar och ett hundratal ändringsärenden varje år inom ramen för VHP-processen. Det motsvarar ca 15 % 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.

Som förberedelse har också Läkemedelsverket, de Regionala Etikprövningsnämnderna och Strålsäkerhetsmyndigheten på uppdrag av regeringen initierat ett gemensamt pilotprojekt för att på nationell nivå identifiera en samverkansstruktur som är förenlig med EU-förordningens krav. Pilotprojektet har även utvecklats i samråd med Biobank Sverige. Baserat på erfarenheterna från VHP, pilotprojektet och den vetenskap Läkemedelsverket har om vilket arbetssätt som krävs framöver, så är bedömningen att en ny funktion för ärendekoordinering på enheten för kliniska prövningar och licenser måste inrättas.

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

¹⁸ Artikel 96.1 Direktiv 2001/20/EG ska upphöra att gälla från och med det datum som avses i artikel 99 andra stycket.

6.1. Ärendekoordinering

Behovet av ärendekoordinering kommer öka väsentligt när förordningen ska tillämpas. Hur stor denna ökning blir är för närvarande svårt att bedöma då det är oklart i vilken utsträckning EU-portalen kommer att fungera som ett processtöd på nationell nivå.

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 Läkemiddelsverket för att ärendeflödet ska fungera så smidigt som möjligt.

Ärendekoordinatorerna kommer även att ansvara för uppladdning och inmatning av myndighetens utredningsfynd och beslutsunderlag till EU-portalen. Då EU-portalen fortfarande är under utveckling är det ännu oklart i vilken omfattning utredningsarbetet kommer att kunna utföras direkt i EU-portalen. Sannolikt kommer hantering och utredning av ärenden även fortsättningsvis att ske i nationella IT-system. Läkemiddelsverkets utgångspunkt är därför att minimera det manuella informationsöverföringsarbetet genom att skapa en IT-lösning som ska fungera som en brygga mellan EU-portalen och Läkemiddelsverkets ärendehanteringssystem (se avsnitt 6.6).

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 läkemiddelsmyndigheter 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. Läkemiddelsverkets ärendekoordinatorer kommer att interagera med dessa externa parter vid flertalet tillfällen under varje ärende.

6.2. Rapportering medlemsstat

För samtliga multinationella prövningar kommer den rapportering medlemsstaten 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 medlemstaterna som ska vara rapportering 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 medlemstater önskar vara rapportering 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 t.ex. ett visst terapiområde kan detta tas med i övervägandet när det slutligen avgörs vilken av de berörda medlemstaterna som blir rapportering 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 medlemstater, Etikprövningsmyndigheten och Regionala Biobankscentra kommer att vara stort. Läkemedelsverket uppskattar att Sverige kommer att vara rapporterande medlemsstat för ca 30-40 ansökningar om multinationella läkemedelsprövningar per år.

6.3. Berörd medlemsstat

För de läkemedelsprövningar där Sverige i framtiden är berörd medlemsstat bedömer Läkemedelsverket att tiden för utredning kommer minska 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 arbetsätt. Läkemedelsverket uppskattar att Sverige kommer att vara berörd medlemsstat för ca 160-170 ansökningar om multinationella läkemedelsprövningar per år.

6.4. 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 arbetsätt. Denna ärendetyp uppgår till cirka 100 ansökningar per år.

6.5. Väsentlig ändring

Enligt gällande reglerverk 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 kan förändra studiens vetenskapliga värde eller är betydelsefulla av något annat skäl¹⁹.

¹⁹ Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2011:29) om kliniska läkemedelsprövningar på människor.

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 provningsställe eller byte av ansvarig provare på provningsstället, 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 från 911 till 1203 ansökningar de senaste två åren och bedömningen är att antalet ansökningar kommer att fortsätta öka.

När 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 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 medlemstater, Etikprövningsmyndigheten och Regionala Biobankscentra. För ansökan om väsentlig ändring som rör del II är dock enbart koordinering på nationell nivå nödvändigt.

6.6. Nationellt processtöd

För att kunna hantera ansökningshandlingar i enlighet med EU-förordningen behöver Läkemedelsverkets nuvarande elektroniska ärendehanteringssystem för ärenden som rör kliniska prövningar bytas ut. Det nya systemet ska dels stödja Läkemedelsverkets internationella samarbete kring kliniska prövningar och dels den nationella samordningen mellan de olika svenska aktörerna. På Läkemedelsverket pågår ett långsiktigt projekt med att samla verkets olika processer och ärenden i ett gemensamt ärendehanteringssystem för att få bättre kopplingar och möjlighet att enkelt följa exempelvis en substans inom Läkemedelsverket olika typer av ärenden, så som klinisk prövning, ansökan om marknadsgodkännande, säkerhetsuppföljning mm. Det nya systemet implementeras genom att ärendeprocesser stegvis överförs till systemet. Vid överföringen anpassas systemet för att kunna hantera de nya processerna utifrån dess individuella förutsättningar och krav.

Läkemedelsverkets ärendehantering gällande kliniska prövningar kommer att utvecklas för att överföras till det gemensamma systemet. Detta innebär flera anpassningar av det nya systemet både gällande process och objekt (så som provningsprodukt).

Utöver Läkemedelsverkets egen ärendehantering så kräver EU-förordningen att systemet ska kunna kommunicera med övriga medlemstater via EU-portalen (API-lösning) och stödja nationell hantering mellan aktörer. För att läkemedelsverket ska få full kostnadstäckning när EU-förordningen ska tillämpas måste kostnaden för utveckling och förvaltning räknas in i ansökningsavgifterna för kliniska läkemedelsprövningar.

Beräkningarna är gjorda utifrån att kostnaden ska avskrivas över en femårsperiod. Planering och analys över hur arbetet med att anpassa det gemensamma systemet ska genomföras pågår när rapporten skrivs. Kostnaderna för utveckling och förvaltning har således uppskattats utifrån den kunskap som finns i dagsläget. EU-portalens förmåga att erbjuda ett funktionellt stöd kommer att påverka omfattningen av anpassningen av processtödet på nationell nivå.

6.7. 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.

Läkemedelsverket uppskattar att det för Sveriges del kommer att handla om ett åtagande vad gäller bearbetning av årliga säkerhetsrapporter som omfattar 50-100 rapporter per år, vilket bedöms innebära arbete motsvarande 0,5-1 heltidstjänst.

6.8. Inspektion

Läkemedelsverkets har tillsynsansvar för kliniska läkemedelsprövningar i enlighet med 14 kap. Läkemedelslag (2015:315)²⁰. Varje år genomförs därför ett antal GCP-inspektioner²¹ på deltagande kliniker, läkemedelsföretag och CRO-företag²². 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.

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.

7. Nya avgifter

7.1. Kostnadstäckning för Läkemedelsverkets nya arbetssätt

Läkemedelsverkets verksamhet för kliniska prövningar har under många år varit underfinansierad. Nya avgifter infördes 2017, efter att Regeringen fattat beslut om ändringar i gällande avgiftsförordning²³. Avgiften för ansökan om klinisk läkemedelsprövning höjdes i samband med detta från 45 000 kronor till 50 000 kronor. I underlaget som låg till grund för införande av nya avgifter framgick att Läkemedelsverket skulle behöva ta ut en avgift om 85 000 kronor för varje ansökan om klinisk läkemedelsprövning för att få full kostnadstäckning. Den avgift som Läkemedelsverket tar ut i dagsläget täcker därmed inte kostnaden för verksamheten.

²⁰ Läkemedelslag (2015:315), Svensk författningssamling (2015:315).

²¹ GCP - Good Clinical Practice

²² CRO - Clinical Research Organisation

²³ Förordning (2010:1167) om avgifter för den statliga kontrollen av läkemedel.

Med anledning av de nya arbetsuppgifter som av 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 processtöd
- Inspektioner
- Samordnad säkerhetsbevakning

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) anser Läkemedelsverket att avgifterna bör differentieras för olika ärendetyper.

Läkemedelsverket anser även att kostnaden för ansökan om väsentlig ändring bör brytas ut och betalas som en separat kostnad. Utredningstiden för ansökningar av väsentliga ändringar uppgår idag till ca 25 % av den totala utredningstiden och när EU-förordningen ska tillämpas tillkommer koordinering gentemot övriga berörda medlemstater, Etikprövningsmyndigheten och Regionala Biobankscentra. Tiden för hanteringen av ansökningar av väsentliga ändringar kommer därmed att öka, oavsett om Sverige är rapporterande medlemsstat, berörd medlemsstat eller om det gäller en nationell ansökan (om än i olika omfattning).

Läkemedelsverket kommer också att behöva samordna handläggningen för de ansökningar om väsentlig ändring som rör del II. Denna typ av ändringsärenden hanteras idag enbart av de Regionala Etikprövningsnämnderna, vilket innebär att det kommer ske en väsentlig ökning av antalet ärenden som Läkemedelsverket ska hantera. För ansökan om väsentlig ändring som rör del II är dock enbart koordinering på nationell nivå nödvändigt.

Det är även önskvärt att likrikta avgiftsstrukturen med Etikprövningsmyndigheten som tar ut en avgift för ansökan om väsentlig ändring.

Kostnadstäckning för Läkemedelsverket, beräknas kunna uppnås med följande avgiftsstruktur för kommersiella och icke-kommersiella prövningar:²⁴

- 110 000 konor när Sverige utses som rapporterande medlemsstat
- 89 000 kronor när Sverige är berörd medlemsstat
- 103 000 kronor när Sverige är ensam medlemsstat (nationella ansökningar)
- 10 000 kronor för ansökan om väsentlig ändring för ansökningar som rör del I
- 600 kronor för ansökan om väsentlig ändring för ansökningar som rör del II

²⁴ I kostnadsunderlaget ingår utöver tid för utredning och koordinering även kostnad för utveckling och förvaltning av processtöd, inspektioner och samordnad säkerhetsbevakning.

Nedanstående Tabell 5 visar intäktsprognosen efter ändrade avgiftsnivåer, baserat på en oförändrad ärendevolym.

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	110 000	89 000	103 000	10 000	600
Antal ärenden	30	170	100	1200	2000
Intäkt per ärendetyp	3 300 000	15 130 000	10 300 000	12 000 000	1 200 000

Tabell 5: Intäktsprognos.

Genom de ändrade avgiftsnivåerna kommer intäkterna för ansökningar om kliniska läkemedelsprövningar att uppgå till ca 42 milj. kronor.

Läkemedelsverket har sedan lång tid tillbaka tillämpat en praxis som innebär att icke kommersiella aktörer har möjlighet att ansöka om avgiftsbefrielse. Vissa kriterier ska vara uppfyllda för att ansökan ska beviljas (se vidare 7.4). I dagsläget uppfyller ca 30 % av det totala antalet ansökningar dessa kriterier. Under förutsättning att avgiftsbefrielse kan vara aktuellt när EU-förordningen börjar tillämpas (se vidare i avsnitt 5.1.1) skulle det innebära ett framtida inkomstbortfall på ca 12 milj. kronor med den föreslagna avgiftsstrukturen.

Under en övergångsperiod om 12 månader efter att EU-förordningen börjat tillämpas har sponsorerna möjlighet att välja att skicka in ansökan så att prövningen regleras av gällande direktiv eller kommande EU-förordning (se vidare i avsnitt 5.1.3).

Om regeringen under denna period väljer att införa olika avgifter beroende på om prövningen ska regleras av gällande direktiv eller kommande förordning och den nuvarande avgiften är väsentligt 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.

7.2. Sammanlagda avgifter

Som tidigare beskrivits i avsnitt 5.1.2 så får medlemsstaterna inte kräva att avgifter betalas till flera olika organ som deltar i bedömningen av tillståndsförfaranden för kliniska prövningar och väsentlig ändring rörande en klinisk prövning. Kostnaden för Etikprövningsmyndighetens granskning av ansökan ska därför ingå som en del av den nationella avgiften för kliniska läkemedelsprövningar.

När de nationella avgifterna fastställs måste detta ske med beaktande av hur Etikprövningsmyndighetens avgiftsstruktur för kliniska läkemedelsprövningar eventuellt förändras. Det förslag som presenterades i promemoria, Ds 2016:12²⁵ innebär en höjning från dagens 16 000 kronor till 21 000 kronor för ansökan om klinisk läkemedelsprövning och från 2000 kronor till 3000 kronor för ansökan om väsentlig ändring. Då rapporten skrivs är det ännu inte klart om de föreslagna avgiftshöjningarna kommer att antas.

I Tabell 6 nedan presenteras därför en översikt över avgifter baserad på dagens avgiftsnivå för etikprövning av klinisk läkemedelsprövning och i Tabell 7 presenteras motsvarande översikt då avgifterna baseras på den föreslagna avgiftsnivån som presenterades i promemoria, Ds 2016:12.

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
Läkemedelsverket	110 000	89 000	103 000	10 000	600
Etikprövningsmyndigheten	16 000	16 000	16 000	2000	2000
Sammanlagd avgift	126 000	105 000	119 000	12 000	2600

Tabell 6: Avgiftsstruktur om den nuvarande avgiftsnivån för etikprövning kvarstår.

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
Läkemedelsverket	110 000	89 000	103 000	10 000	600
Etikprövningsmyndigheten	21 000	21 000	21 000	3000	3000
Sammanlagd avgift	131 000	110 000	124 000	13 000	3600

Tabell 7: Avgiftsstruktur om den föreslagna höjningen för etikprövning genomförs.

²⁵ Promemoria, Ds2016:12, Etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning.

7.3. Europeiskt perspektiv på avgifter för klinisk läkemedelsprovning när förordningen ska tillämpas

Det är ännu ingen medlemsstat som fattat ett formellt beslut gällande nya avgifter när EU-förordningen ska tillämpas. Enligt de diskussioner som hittills förts så överväger ett flertal av de medlemsstater som planerar att ta ut avgifter att dessa ska differentieras så att en högre avgift ska erläggas för ärenden där medlemstaten är rapporterande medlemsstat. En del medlemsstater överväger också att göra lättnader för icke-kommersiella sponsorer, och några medlemsstater har planer på att helt avgiftsbefria ansökningar om kliniska läkemedelsprovningar.

Avgiften för kliniska läkemedelsprovningar är inte en enskilt avgörande faktor för i vilket land kliniska provningar förläggs men den internationella konkurrensen är hård och den föreslagna avgiftsförändringen är så pass omfattande att det kan komma att påverka viljan att förlägga kliniska provningar i Sverige. En reduktion av avgifterna skulle göra det mer attraktivt att förlägga kliniska provningar till Sverige varför det kan finnas skäl att diskutera alternativa finansieringsformer för verksamheten.

7.4. Avgiftsreduktion för icke-kommersiell klinisk läkemedelsprovning

Enligt 6 kap. 4 § i förordning (2010:1167)²⁶ får Läkemedelsverket, om det finns särskilda skäl, i det enskilda fallet betala tillbaka eller reducera hela eller delar av en avgift. Den praxis som sedan lång tid tillbaka har tillämpats på Läkemedelsverket innebär att myndigheten på ett generellt plan har beviljat avgiftsbefrielse för icke-kommersiella provningar.

Nedanstående kriterier ska som huvudregel vara uppfyllda för att provningen ska klassificeras som en icke-kommersiell klinisk läkemedelsprovning:

1. Sponsorn utvecklar inte, tillverkar inte och innehar inte försäljningstillstånd för läkemedel.
2. Det föreligger ingen medverkan av någon aktör som själv utvecklar, tillverkar eller innehar försäljningstillstånd för läkemedel, med undantag för apotek och tillverkare av läkemedel som utgör sjukhusundantag. Med medverkan avses t.ex. följande:
 - Deltagande i provningsrelaterade aktiviteter t.ex. protokollutformning, laboratorieanalyser, databehandling, statistisk bearbetning och rapportskrivning.
 - Finansiering av provningen eller sponsorns verksamhet (helt eller delvis). Med undantag av tillhandahållande av provningsläkemedel.
 - Upprättande av avtal med sponsor avseende rätten till data med undantag för säkerhetsdata.

²⁶ Förordning (2010:1167) om avgifter för den statliga kontrollen av läkemedel.

3. Det aktuella prövningsläkemedlet är godkänt för försäljning i ett ICH²⁷ - eller MRA-land²⁸ och är kommersiellt tillgängligt eller tillhör någon av kategorierna extemporeläkemedel, lagerberedning eller läkemedel som omfattas av sjukhusundantaget.

I dagsläget beviljas avgiftsbefrielse för ca 30 % av alla kliniska läkemedelsprövningar.

Om avgiftsbefrielse även i framtiden beviljas för icke-kommersiella prövningar i samma utsträckning som Läkemedelsverket gör idag skulle det innebära ett framtida inkomstsbortfall på i storleksordningen ca 12 milj. kronor.

²⁷ Med ICH-land avses ett land som deltar i samarbetet ”The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use” (ICH). Europeiska unionen/Europeiska Ekonomiska Samarbetsområdet (EU/EES), USA och Japan deltar i ICH.

²⁸ Med MRA-land avses ett land som EU har ingått ett avtal med om krav på god tillverkningssed, ”Mutual Recognition Agreement” (MRA). Sådant avtal finns i dagsläget mellan EU och Australien, Kanada, Israel, Nya Zeeland, Schweiz och Japan.

8. Förslag

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 processtöd, inspektioner och samordnad säkerhetsbevakning.

Då den sammanlagda tiden för nedlagt arbete kommer att skilja sig åt beroende på om Sverige är rapporterande medlemsstat, berörd medlemsstat eller om Sverige är ensam medlemsstat (nationell ansökan) anser Läkemedelsverket att ansökningsavgiften för klinisk läkemedelsprövning bör differentieras.

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:

- 110 000 konor när Sverige väljs som rapporterande medlemsstat
- 89 000 kronor när Sverige är berörd medlemsstat
- 103 000 kronor för när Sverige är ensam medlemsstat (nationell ansökan)

På årsbasis uppgår utredningstiden för ansökningar av väsentliga ändringar idag till ca 25 % av den totala utredningstiden och när EU-förordningen ska tillämpas tillkommer det en ny arbetsuppgift för Läkemedelsverket i form av koordinering gentemot övriga berörda medlemstater, Etikprövningsmyndigheten och Regionala Biobankscentra. Tiden för hanteringen av ändringsansökningar kommer därmed att öka.

Läkemedelsverket kommer 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. För ansökan om väsentlig ändring som rör del II är dock enbart koordinering på nationell nivå nödvändigt.

Läkemedelsverket föreslår därför att en separat kostnad införs för ansökan om väsentlig ändring:

- 10 000 kronor för del I
- 600 kronor för 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.

9. 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.

Genom de ändrade avgiftsnivåerna kommer intäkterna för ansökningar för kliniska läkemedelsprövningar att uppgå till ca 42 milj. kronor.

Om avgiftsbefrielse även i framtiden ska beviljas för icke-kommersiella prövningar i samma utsträckning som Läkemedelsverket gör idag skulle det innebära ett bortfall på i storleksordningen 12 milj. kronor.

Om icke-kommersiella prövningar inte avgiftsbefrias riskerar det att hämma den kliniska forskningen i Sverige. För att fortsätta främja den kliniska forskningen är Läkemedelsverkets uppfattning att det är viktigt att bibehålla möjligheten att reducera avgiften för icke-kommersiella läkemedelsprövningar när EU-förordningen ska tillämpas.

Under en övergångsperiod om 12 månader efter att EU-förordningen börjat tillämpas har sponsorerna möjlighet att välja att skicka in ansökan så att prövningen regleras av gällande direktiv eller kommande EU-förordning. Om regeringen under denna period väljer att införa olika avgifter beroende på om prövningen ska regleras av gällande direktiv eller kommande förordning och den nuvarande avgiften är väsentligt 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.

10. Definitioner och förkortningar

CRO – Contract Research Organisations

GCP – Good clinical practise

LV - Läkemedelsverket

REPN – Regional Etikprövningsnämnd

EPM – Etikprövningsmyndigheten

KPL – Kliniska prövningar och licenser

RMS – Rapportering medlemsstat

MSC – Berörd medlemsstat

VHP - Voluntary Harmonisation Procedure

11. Referenser

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

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

Förordning (2003:615) om etikprövning av forskning som avser människor.

Fees for clinical trials, Laegemiddelstyrelsen,

<https://laegemiddelstyrelsen.dk/en/licensing/clinical-trials/fees/> (2018-02-22)

Handläggningsavgift, Fimea,

http://www.fimea.fi/web/sv/overvakning/kliniska_lakemedelsprovningar (2018-02-22)

Fees, Statens legemiddelverk, <https://legemiddelverket.no/english/clinical-trials/application-for-an-authorisation-of-a-clinical-trial> (2018-02-22)

Kommittédirektiv, 2017:127, Inrättande av Etikprövningsmyndigheten, Beslut vid regeringssammanträde den 13 december 2017

Lagrådsremiss, Anpassningar av svensk rätt till EU-förordningen om kliniska läkemedelsprövningar, 8 februari 2018.

Läkemedelslag (2015:315), Svensk författningssamling 2015:315

Läkemedelsverkets föreskrifter om kliniska läkemedelsprövningar på människor, (LVFS 2011:29).

Promemoria, DS2016:12, Etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning

VÆKSTPLAN FOR LIFE SCIENCE, Erhvervsministeriet, Danmark, Marts 2018, https://www.life-time.se/contentassets/faea22fec7264a478151b17923bcb617/03-05-vakstplan_lifescience_rapport-1.pdf



approval • authorization • clinical trials • communication • competence • cosmetics •
detection • devices • efficacy • evaluation • evaluation • guidelines • harmonisation •
health economics • herbal • homeopathic • information • inspection laboratory •
laws • market surveillance • medicinal products • medical devices • narcotics • public
health • quality • registration • regulations • reliability • research • safety • scientific
standardisation • transparency • vigilance • withdrawal • submission • 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
Internet: www.lakemedelsverket.se