

Konsekvensutredning gällande förslag till Läkemedelsverkets föreskrifter (HSLF-FS 2022:XX) om kompletterande bestämmelser till EU:s förordning om kliniska prövningar av humanläkemedel

1. Problemet och vad som ska uppnås

Europaparlamentet och rådet beslutade den 16 april 2014 förordning (EU) nr 536/2014 om kliniska prövningar av humanläkemedel och om upphävande av direktiv 2001/20/EG. Enligt artikel 82 och 99 i EU-förordningen om kliniska prövningar av humanläkemedel ska förordningen tillämpas från och med sex månader efter att EU-kommissionen offentliggjort ett meddelande med innebörden att en EU-portal och en EU-databas, som det föreskrivs om i förordningen, blivit fullt funktionsdugliga och uppfyller tillämpliga krav. EU-kommissionen offentliggjorde ett sådant meddelande den 31 juli 2021, se kommissionens beslut (EU) 2021/1240. EU-förordningen ska således tillämpas från och med den 31 januari 2022.

Denna konsekvensutredning gäller de förslag till föreskrifter som Läkemedelsverket avser att besluta med anledning av att EU-förordningen om kliniska prövningar av humanläkemedel blir tillämplig den 31 januari 2022.

Läkemedelsverkets nuvarande föreskrifter (LVFS 2011:19) om kliniska läkemedelsprövningar på människor utgör ett led i genomförandet av 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. Det direktivet upphävs av EU-förordningen om kliniska prövningar av humanläkemedel. För Läkemedelsverkets del gäller det således att ändra, alternativt upphäva och ersätta, LVFS 2011:19 på ett sätt som kompletterar EU-förordningen och svensk lagstiftning. Det kan i detta sammanhang påpekas att EU-förordningen och svenska lagar och förordningar i framtiden kommer att reglera kliniska prövningar på ett tämligen uttömmande sätt. Utrymmet för Läkemedelsverket att föreskriva är därför väsentligen mindre än tidigare.

Riksdagen beslutade den 20 juni 2018 lagen (2018:1272) om ändring i läkemedelslagen (2015:315) m.fl. lagar för att anpassa den svenska lagstiftningen till EU-förordningen om kliniska prövningar av humanläkemedel. Det överlämnades till regeringen att bestämma när lagstiftningen skulle träda i kraft. Regeringen beslutade den 20 oktober 2021 förordning (2021:914) om ikraftträdande av lagen (2018:1272) om ändring i läkemedelslagen (2015:315) vilket innebär att lagändringarna träder i kraft samtidigt som EU-förordningen blir tillämplig dvs. den 31 januari 2022.

Förslaget till föreskrifter i denna konsekvensutredning utgår från de föreskriftsbemyndiganden Läkemedelsverket får enligt förordningen (2021:923) om ändring i läkemedelsförordningen (2015:458). Dessa bemyndiganden träder också i kraft den 31 januari 2022.

1.1. Tillämpningsområde och definitioner

Förslaget till föreskrifter innehåller en upplysning om att föreskrifterna innehåller bestämmelser som kompletterar EU-förordningen om kliniska prövningar av humanläkemedel, läkemedelslagen (2015:315), och läkemedelsförordningen (2015:458).

De uttryck som används i EU-förordningen om kliniska prövningar av humanläkemedel, läkemedelslagen och läkemedelsförordningen i deras kommande föreslagna lydelse, har samma betydelse i förslaget till föreskrifter.

1.2. Prövningar av läkemedel som innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer

Enligt förslaget till föreskrifter införs en upplysningsbestämmelse om att det i Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2004:10) gällande avsiktlig utsättning vid klinisk läkemedelsprövning av läkemedel som innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer finns kompletterande bestämmelser om sådana prövningar.

Vidare införs en upplysningsbestämmelse om att dokumentationskrav för kliniska läkemedelsprövningar som innehåller genetiskt modifierade organismer finns även i förordningen (2002:1086) om utsättning av genetiskt modifierade organismer i miljön.

Upplysningar med samma innehåll finns redan i dagens föreskrifter och förslaget innebär ingen ändring i sak. En översyn av LVFS 2004:10 görs f.n. men ändringar som i sak påverkar de här remitterade föreskrifterna förbereds inte.

1.3. Krav vid hantering av prövningsläkemedel

Enligt förslaget överförs de bestämmelser från Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2011:19) om kliniska läkemedelsprövningar på människor som upplyser om att det i bl.a. lagen (2009:366) om handel med läkemedel och 10 kap. 1 § läkemedelslagen (2015:315) finns bestämmelser som är tillämpliga vid hanteringen av prövningsläkemedel.

Vidare införs krav på hantering av prövningsläkemedel som sker vid öppenvårdsapotek, av partihandlare eller inom ramen för verksamheten vid sjukhusapotek, som motsvarar kraven i 6 kap. 6 § a–c och 7 § Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2011:19) om kliniska läkemedelsprövningar på människor.

EU-förordningen om kliniska prövningar av humanläkemedel reglerar inte hanteringen av prövningsläkemedel och någon annan tydlig nationell reglering av detta finns inte heller utöver Läkemedelsverkets nuvarande föreskrifter (LVFS 2011:19) om kliniska läkemedelsprövningar på människor. Läkemedelsverket har noterat ett stort behov av tydliga regler och tydlig information kring detta vilket varit en del av bakgrunden till att de nuvarande bestämmelserna togs fram. De bör därför behållas oförändrade.

I förslaget till föreskrifter görs ett tillägg i den punkt som idag motsvarar 6 kap. 6 § d. Tillägget omfattar läkemedel för avancerad terapi och innebär att, utöver en farmaceut, får även en sakkunnig vid en tillverkare som ingår i sjukhusapoteksfunktionen eller har avtal med sjukhusapoteksfunktionen för direktdistribution fastställa rutinerna för att utföra den mottagningskontroll som avses i bestämmelsen.

1.4. Rutiner enligt artikel 61.5 och 61.6

Av artikel 61.5 a i EU-förordningen om kliniska prövningar av humanläkemedel följer att ommärkning eller ompackning är undantagna från kravet på tillverkningstillstånd när dessa processer utförs vid sjukhus, primärvårdsinrättningar eller kliniker av farmaceuter eller andra personer, som enligt gällande lagstiftning inom den berörda medlemsstaten är behöriga att utföra detta, och om prövningsläkemedlet är avsett att enbart användas vid sjukhus,

primärvårdsinrättningar eller kliniker som deltar i samma kliniska provning i samma medlemsstat.

I dessa fall ska medlemsstaterna ställa lämpliga och proportionerliga krav på processerna (artikel 61.6). Förslaget beskriver de processer som undantas tillverkningstillstånd och de krav som gäller för dessa processer, i enlighet med beskrivningarna nedan.

Förslaget till föreskrifter innehåller en bestämmelse som anger att om provningsläkemedlet är avsett att enbart användas vid sjukhus, eller till sjukhus kopplad klinik som deltar i samma kliniska provning i Sverige, får en farmaceut vid sjukhusapotek utan krav på tillverkningstillstånd utföra processerna

- ommärkning med nytt utgångsdatum i enlighet med verifierade data från sponsor och med bibehållen spårbarhet till satsnummer eller annat nummer som möjliggör identifiering. Den nya etiketten ska ange nytt utgångsdatum samt repetera satsnummer och referenskod för provningen. Etiketten kan placeras över inaktuellt utgångsdatum men inte över satsnumret på originaletiketten,
- tilläggsmärkning med provarens namn för provningsläkemedel, och
- studiespecifik tilläggsmärkning på förpackningen för läkemedel som är godkända för försäljning i Sverige.

Märkningen ska enligt förslaget till föreskrifter utföras i enlighet med av farmaceut fastställda rutiner och utföras på en plats som är åtskild från andra aktiviteter. Åtgärder ska vidtas för att minimera risk för felmärkning och oavsiktlig sammanblandning av produkter. Vidare ska den som utför nämnda processer ha nödvändig kunskap om god tillverkningssed och god klinisk sed. Utförandet och åtgärderna enligt första stycket ska dokumenteras och verifieras av en andra person.

Enligt förslaget till föreskrifter införs också en upplysningsbestämmelse om att det av 2 kap. 1§ första stycket 11 Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2012:8) om sjukhusens läkemedelsförsörjning framgår att hantering av provningsläkemedel inom ramen för sjukhusapotek ska anmälas till Läkemedelsverket.

Om ett provningsläkemedel är avsett att enbart användas vid sjukhus, primärvårdsinrättning eller klinik som deltar i samma kliniska provning i Sverige innebär förslaget till föreskrifter vidare att en farmaceut eller läkemedelsbehörig hälso- och sjukvårdspersonal vid sjukhus, primärvårdsinrättning eller klinik får utföra följande tilläggsmärkning utan krav på tillverkningstillstånd: i samband med överlämnande av provningsläkemedel till försöksperson lägga till försökspersonens identifikations- eller behandlingsnummer, utlämningsdatum och vid iordningsställande; styrka.

Tilläggsmärkningen ska utföras enligt fastställda rutiner och åtgärder vidtas för att minimera risk för felmärkning och oavsiktlig sammanblandning av produkter. Den som utför sådana processer som avses i första stycket ska ha nödvändig kunskap om god klinisk sed. Utförandet och åtgärderna enligt första stycket ska dokumenteras.

Förslaget till föreskrifter innehåller vidare en upplysningsbestämmelse om att för sådana beredningar av provningsläkemedel för människor vid sjukhus, primärvårdsinrättningar eller kliniker som avses i artikel 61.5 b–c i EU-förordningen om kliniska provningar av humanläkemedel finns bestämmelser i Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2014:4) om beredning av radioaktiva läkemedel och Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2010:4) om tillverkning av extemporeläkemedel.

1.5. Undantag från skyldigheten att kostnadsfritt tillhandahålla prövningsläkemedel och utrustning

Enligt förslaget till föreskrifter införs ett krav på sponsorer som vill undantas från skyldigheten att enligt 7 kap. 5 § läkemedelslagen (2015:315) kostnadsfritt tillhandahålla prövningsläkemedlet och utrustning som krävs för att använda läkemedlet. Kravet innebär att en ansökan om tillstånd till den kliniska prövningen i dessa fall ska innehålla en sådan begäran samt skälen för begäran.

1.6. Behörighet att hålla intervju i syfte att inhämta informerat samtycke

Enligt förslaget till föreskrifter införs en bestämmelse om att en legitimerad läkare eller en legitimerad tandläkare är behörig att hålla den föregående intervjun som anges i artikel 29.2 c i EU-förordningen om kliniska prövningar av humanläkemedel.

1.7. Språk i märkning av prövningsläkemedel och tilläggs läkemedel

Enligt förslaget till föreskrifter införs ett krav på att svenska ska användas för uppgifterna på märkningen av prövningsläkemedel och tilläggs läkemedel. Det kravet finns också i dagens föreskrifter.

Vidare införs en upplysning om att det av artikel 69 i EU-förordningen om kliniska prövningar av humanläkemedel framgår att läkemedlet får märkas på flera språk. Inte heller det är någon nyhet.

1.8. Dispens

Förslaget till föreskrifter innebär att Läkemedelsverket, om det föreligger särskilda skäl, kan meddela undantag (dispens) från bestämmelserna i föreskrifterna. Undantag får dock inte medges om det skulle innebära ett åsidosättande av Sveriges skyldigheter enligt EU-rätten.

Dispensmöjligheten bedöms lämplig eftersom det inte kan uteslutas att det uppstår situationer där det föreligger särskilda skäl att medge lättnader i de föreslagna kraven.

2. Alternativa lösningar

Att inte reglera alls och behålla befintlig reglering, dvs. LVFS 2011:19 är inte ett alternativ eftersom det skulle strida mot EU-rätten.

Det är inte heller ett alternativ att upphäva LVFS 2011:19 utan att besluta nya föreskrifter i dess ställe. De lämpliga och proportionerliga krav som ska ställas enligt artikel 61.6 i EU-förordningen förutsätter t.ex. nationell reglering, vilket också har betydelse för de krav på inspektion av de specifikt nämnda undantagna processerna som följer av artikel 61.6. I EU-förordningen om kliniska prövningar av humanläkemedel och svensk lagstiftning (jfr. Ds 2016:11 och prop. 2017/18:196) finns även andra uppmaningar till Läkemedelsverket att utfärda föreskrifter med kompletteringar i specifika avseenden.

Det alternativ som återstår är därför att följa intentionerna i bakomliggande regler och besluta kompletterande föreskrifter till EU-förordningen om kliniska prövningar av humanläkemedel och svensk lagstiftning som kompletterar EU-förordningen.

Från formell synpunkt kan detta åstadkommas antingen genom att ändra i nuvarande LVFS 2011:19 eller genom att upphäva nyss nämnd författning och besluta en ny som träder i dess ställe. I ljuset av de stora författningsmässiga förändringar som har skett genom EU-förordningen om kliniska prövningar av humanläkemedel, väljer Läkemedelsverket att utarbeta en ny författning, som upphäver LVFS 2011:19.

3. De som berörs av regleringen

Regleringen berör främst läkemedelsföretag, sjukhus och andra vårdinrättningar samt fristående forskningsorganisationer (bl.a. universitet). År 2020 ansöktes om 251 tillstånd att genomföra klinisk prövning i Sverige. Av dessa kliniska prövningar hade 149 en kommersiell sponsor och 81 en akademisk sponsor.

Regleringen berör också de öppenvårdsapotek som är inblandade i hanteringen av prövningsläkemedel, samt partihandlare som är eller kan komma att bli delaktiga i distributionen av prövningsläkemedel.

Beträffande prövningar som genomförs på sjukhus berörs de funktioner eller aktiviteter som utgör sjukhusapoteket på det aktuella sjukhuset.

Sponsorer, prövare och andra som bistår vid klinisk läkemedelsprövning, läkemedelsbehörig sjukvårdspersonal vid sjukhus, primärvårdsinrättning eller klinik, legitimerade läkare och tandläkare berörs av regleringen.

Indirekt berörs även försökspersonerna av regleringen och även Etikprövningsmyndigheten.

4. Bemyndiganden

Läkemedelsverket avser att besluta föreskrifterna med stöd av de bemyndiganden som gäller när förordningen (2021:923) om ändring i läkemedelsförordningen (2015:458) träder i kraft den 31 januari 2022.

Läkemedelsverket får enligt 9 kap. 6 b § läkemedelsförordningen meddela föreskrifter om den behörighet som krävs för att hålla den föregående intervjun med försökspersonen som anges i artikel 29.2 c i EU-förordningen om kliniska prövningar av humanläkemedel.

Läkemedelsverket får enligt 9 kap. 11 § läkemedelsförordningen meddela ytterligare föreskrifter i frågor som rör läkemedelslagen eller Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 536/2014 och som behövs för att skydda människors eller djurs hälsa eller miljön.

Vidare får Läkemedelsverket enligt 9 kap. 12 § läkemedelsförordningen meddela föreskrifter om verkställigheten av

1. läkemedelslagen (2015:315),
2. Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 536/2014,
3. kommissionens delegerade förordning (EU) 2017/1569 av den 23 maj 2017 om komplettering av Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 536/2014 vad gäller principer och riktlinjer för god tillverkningsssed för prövningsläkemedel för humant bruk och rutiner för inspektioner, och
4. läkemedelsförordningen.

5. Kostnadmässiga och andra konsekvenser

Läkemedelsverket gör bedömningen att de föreslagna ändringarna medför endast begränsade kostnader och konsekvenser för berörda parter. Detta kan sammanfattas enligt följande.

Förslaget till föreskrifter träffar inga nya eller andra aktörer än de som berörs av de nuvarande föreskrifterna. Föreskrifterna medför inte heller högre krav på berörda aktörer än vad fallet är idag. Högre krav kan däremot komma att följa av EU-förordningen.

Eftersom EU-förordningen är direkt tillämplig innebär förslaget till föreskrifter en väsentligt mindre omfattande nationell reglering. Ur denna synvinkel bedöms förslaget till föreskrifter inte medföra t.ex. högre administrativa kostnader eller personalkostnader, än fallet är idag.

Förslaget bedöms inte påverka konkurrensförhållanden eller hindra nyetablering. Svenska företag bedöms inte heller missgynnas, eftersom motsvarande skyldigheter kan antas föreskrivas i andra berörda medlemsstater inom EU.

- De inledande bestämmelserna gällande reglerna om genetiskt modifierade organismer är endast upplysningsbestämmelser, som finns redan idag i motsvarande föreskrifter.
- Kraven på hantering av provningsläkemedel innebär inga nya krav jämfört med idag förutom tillägget att rutinerna för hur mottagningskontroll i vissa fall ska ske, förutom av farmaceut, även får fastställas av annan sakkunnig. Tillägget innebär en lättnad jämfört med vad som gäller idag.
- Förslaget gällande rutiner utan krav på tillverkningstillstånd enligt artikel 61.1 i EU-förordningen om kliniska prövningar av humanläkemedel är en anpassning till artikel 61.5 a–c och 61.6 i EU-förordningen. Förslaget innebär i huvudsak ett förtydligande av vad som redan idag utförs men i viss omfattning har saknat specifik reglering.
- Bestämmelsen gällande skyldigheten för sponsor att ge in en motivering i de fall undantag avses göras från skyldigheten att kostnadsfritt tillhandahålla provningsläkemedel och utrustning utgör en verkställighetsföreskrift och bedöms nödvändig för att Läkemedelsverket ska kunna bedöma ansökan om klinisk prövning. Den innebär en viss administration men inte några konsekvenser av betydelse. En sådan bestämmelse finns redan idag.
- Av bestämmelsen om behörighet att hålla den föregående intervjun i syfte att inhämta informerat samtycke som anges i artikel 29 c i EU-förordningen om kliniska prövningar av humanläkemedel, följer krav på legitimerad läkare eller legitimerad tandläkare. Detta är ett krav som idag följer av praxis med bakgrund i Helsingforsdeklarationen (WMA) men som nu kodifieras i författning. Den samtidigt föreslagna dispensbestämmelsen ger möjlighet att om det föreligger särskilda skäl tillåta undantag från nämnda krav. Mot den bakgrunden innebär bestämmelsen inga större ändringar jämfört med idag.
- Den föreslagna bestämmelsen om att provningsläkemedel ska märkas på svenska innebär inget nytt krav jämfört med idag. Av artikel 69 i EU-förordningen om kliniska prövningar av humanläkemedel framgår att läkemedlet också får märkas på andra språk. Detta är samma krav som gäller idag enligt 1 § i bilagan till LVFS 2011:19.

- Den föreslagna dispensbestämmelsen behövs eftersom det inte kan uteslutas att det uppstår situationer där det föreligger särskilda skäl att medge lättnader i de föreslagna kraven. Konsekvensen av detta innebär flexibilitet när så är motiverat.

6. Överensstämmelse med EU-lagstiftning

Som framgår av avsnitt 1. ”Problemet och vad som ska uppnås” handlar förslaget till föreskrifter om att komplettera EU-förordningen om kliniska prövningar av humanläkemedel.

Föreslagna föreskrifter bedöms förenliga med EU-lagstiftningen då de är icke-diskriminerande, proportionerliga och en anpassning av svensk rätt till EU-förordningen.

Anmälningsskyldighet bedöms inte föreligga enligt Europaparlamentets och rådets direktiv (EU) 2015/1535 av den 9 september 2015 om ett informationsförfarande beträffande tekniska standarder och föreskrifter och beträffande föreskrifter för informationssamhällets tjänster.¹

De föreslagna bestämmelserna om behörighet att hålla den föregående intervjun som anges i artikel 29.2 c i EU-förordningen om kliniska prövningar av humanläkemedel kommer att anmälas enligt förordning (2016:157) om erkännande av yrkeskvalifikationer. Detsamma gäller bestämmelserna om farmaceuters behörigheter enligt förslaget till föreskrifter.

7. Tidpunkt för ikraftträdande och särskilda informationsinsatser

Föreskrifterna föreslås träda i kraft den 31 januari 2022, dvs. samtidigt som EU-förordningen om kliniska prövningar av humanläkemedel ska börja tillämpas. Övergångsbestämmelser föreslås i enlighet med artikel 98 i EU-förordningen om kliniska prövningar av humanläkemedel och de ikraftträdande- och övergångsbestämmelser som meddelats av regeringen, se t.ex. förordningen (2021:914) om ikraftträdande av lagen (2018:1272) om ändring i läkemedelslagen (2015:315).

Vissa informationsinsatser bör göras. Aktörer inom området, såsom läkemedelsföretag, akademiska sponsorer och prövare kommer bli informerade genom Läkemedelsverkets kanaler för informationsspridning.

8. Effekter för företag

Regleringarna är i allt väsentligt en följd av EU-förordningen om kliniska prövningar av humanläkemedel och bedöms inte föranleda negativa effekter för företagens arbetsförutsättningar, konkurrensförmåga eller villkor i övrigt.

9. Effekter för kommuner, regioner eller förändringar av kommunala befogenheter och skyldigheter

Läkemedelsverket bedömer inte att de föreslagna föreskrifterna kommer att få effekter på kommuner eller regioner utöver de som framgår av avsnitt 5 ovan.

¹ När det gäller bestämmelserna om hantering av provningsläkemedel, jfr Kommerskollegiums yttrande 2011-10-20 i ärende 4.1.2-2011/01346-3.

10. Inhämtande av yttrande från Regelrådet och regeringens medgivande

Yttrande från Regelrådet bedöms inte behöva inhämtas, eftersom föreskrifterna inte bedöms ha effekter av betydelse för företags arbetsförutsättningar, konkurrensförmåga eller villkor i övrigt, jfr 2 § förordningen (2011:118) om myndigheters inhämtande av yttrande från Regelrådet.

Medgivande från regeringen bedöms inte behövas, jfr 2 § förordningen (2014:570) om regeringens medgivande till beslut om vissa föreskrifter.

11. Kontaktpersoner

Nedanstående kontaktpersoner kan nås på telefonnumret 018-17 46 00 och på e-postadressen registrator@lakemedelsverket.se

Ulrika Boström	Rättsenheten
Henrik Carlborg	Rättsenheten
Robert Ling	Rättsenheten
Stina Löfling	Enheten för kliniska prövningar och licenser
Elin Karlberg	Enheten för kliniska prövningar och licenser

12. Bilaga

Förslag till Läkemedelsverkets föreskrifter (HSLF-FS 2021:XX) om kompletterande bestämmelser till EU:s förordning om kliniska prövningar av humanläkemedel