

2023-11-08

# Ny förordning (EU) No 536/2014

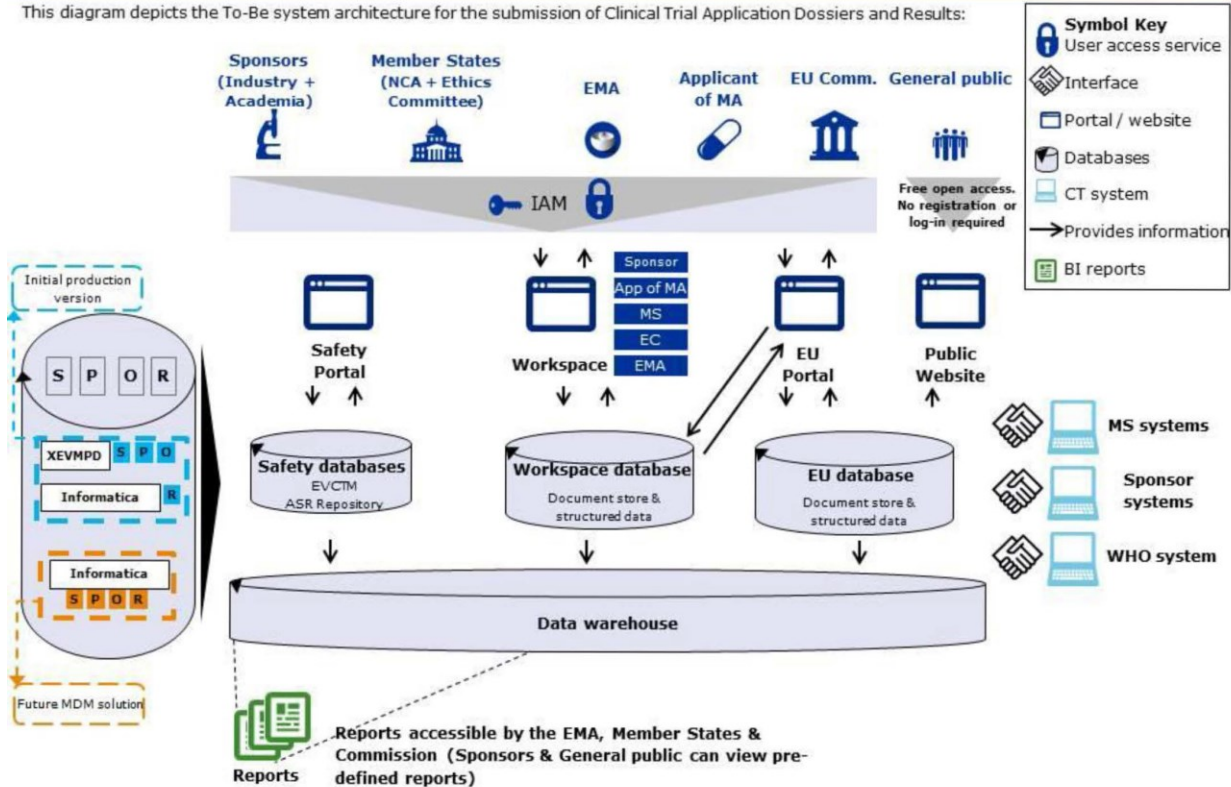
## Läkemedelsverket

**Henning Lundin, regulatorisk utredare**

# Historia

- Den nya förordningen börjades diskuteras på EU-nivå runt 2012.
- 2014 var förordningen klar men hade en udda formulering för tillämpning; först när en EU-gemensam portal och databas var färdigutvecklad (uppnått "*full funktionalitet*") skulle förordningen tillämpas – *dock ej tidigare än 2016*.
- EMA (European Medicine Agency) fick uppdraget att utveckla EU-portalen och vid ca 2016 drog arbetet med EU portalen igång ordentligt. Representanter för både läkemedelsmyndigheter och sponsorer (kommersiella och akademiska) deltog i utvecklingen.
- EMA planerade från början att portalen skulle uppnå full funktionalitet 2018 men arbetet var större och mer komplext än vad man trodde och datumet sköts flera gånger fram.
- Först 31 januari 2022 tillämpades förordningen.

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



# Övergångsregler

- Under det *första* året (2022-01-31 – 2023-01-31) kunde *nya* prövningar ansökas att regleras av antingen det tidigare regelverket (baserat på direktiv 2001/20/EC) eller den nya förordningen (EU No 536/2014).
- Under de första *tre* åren (2022-01-31 – 2025-01-31) kan prövningar som redan är godkända under det tidigare regelverket fortsätta att regleras av det.
- Efter de första tre åren (2025-01-30) måste samtliga prövningar regleras av förordningen. Pågående prövningar under tidigare regelverket måste antingen avslutas eller ha "flyttats över" till att regleras av förordningen (via en godkänd ansökan om överföringsprövning).

# Förordningens syfte

## Två huvudsakliga mål

- **Göra Europa mer konkurrenskraftigt**
  - Kortare tid från ansökan till start
  - Harmonisering av regelverk
  - Gemensam bedömning inom EU
    - Gemensam bedömning nationellt
- **Ökad transparens för allmänhet**
  - Publik databas

# Ansökningsprocess under förordningen

## EU-nivå

- Multinationella kliniska prövningar bedöms i samverkan med andra medlemsstater.
- EMA underhåller och utvecklar portal- och databaslösning för korrespondens mellan sponsorer och medlemsstater: **CTIS** (Clinical Trials Information System).

## Nationell nivå

- En bedömning för Sverige som inkluderar granskning från LV och Etikprövningsmyndigheten (EPM).
- Även Regionala Biobankcentra (RBC) inkluderas i bedömningen för att undvika konflikter med deras granskningsprocess (nationellt ansökningsförfarande).

# Ansökningsprocess under förordningen

- Sponsor sänder in ansökan i två delar, del I och del II
  - Delarna kan sändas in samtidigt eller så kan del II sändas in upp till två år efter del I.
- Del I innehåller den **internationella** dokumentationen, motsvarar *i princip* det som Läkemedelsverket bedömde under tidigare regelverk
  - Protokoll, prövarhandbok, information om läkemedelssammansättning och hantering mm.
- Del II innehåller den **nationella** dokumentationen, motsvarar *i princip* det som Etikprövningsmyndigheten bedömde under tidigare regelverk
  - Försökspersonsinformation, prövare och provningsställens lämplighet, rekrytering och ersättning, hantering av personuppgifter mm.
- Var del bedöms för sig och får en positiv eller negativ slutsats
  - Ansökan godkänns om båda delarna har positiv slutsats. Är någon del negativ så avslås ansökan.

# Process

- Om ansökan är multinationell så utses ett land till RMS (Reporting Member State) som skriver utredningsrapport och sätter slutsats för del I av ansökan.
- Övriga länder blir MSC (Member State Concerned) som kompletterar och kommenterar på RMS bedömning.  
En bedömning för Sverige som inkluderar granskning från LV och Etikprövningsmyndigheten (EPM) och Regionalt biobankcenter (RBC).
- Samma process, men olika många dagar, för initial ansökan som för ändringsansökningar
- Synpunkter från EPM/RBC och andra medlemsländer lämnas under bedömning runda 1 och 2.
- **Validering**
  - MSC och RMS lägger synpunkter
  - RMS konsoliderar
- **Bedömning runda 1**
  - RMS skriver rapport
  - MSC lägger synpunkter
  - RMS konsoliderar
  - (EPM/RBC skickar bedömning)
- **Bedömning runda 2**
  - RMS skriver rapport
  - MSC lägger synpunkter
  - RMS konsoliderar
  - (EPM/RBC skickar bedömning)
- **Slutsats**



# LV:s bedömning

## LV:s bedömning fokuserar på två grundläggande frågor

- Har prövningen **positiv risk-nytta** profil för prövningen
  - Förväntad nytta ska vara större än potentiella risker för deltagarna.
- Kommer prövningen leverera **robusta data**
  - Prövningen ska förväntas kunna ge ett värdefullt vetenskapligt underlag för vidare läkemedelsutveckling

# LV:s bedömning

## Vetenskaplig utredning

- **Klinikutredare** - Bedömer de kliniska aspekterna, hur prövningen utförs, risk-nytta för behandlingen.
- **Preklinikutredare** – Bedömer befintlig data kring produkten, framförallt tidigare studier utanför människa (djurförsök, laboratoriestudier)
- **Farmaciutredare** – Bedömer tillverkning och leveranskedjor av *kemiska* produkter
- **Biotekutredare** – Bedömer tillverkning och leveranskedjor av *biologiska* produkter
- **Statistikutredare** – Bedömer att prövningen kan leverera vetenskapliga data
- **Kinetikutredare** – Bedömer hur produkten interagerar och utsöndras i människans kropp. Enbart aktuellt för ett mindre antal prövningar

# LV:s bedömning

## Regulatorisk utredning och stöd

- **Sluthandläggare** – Håller samman den vetenskapliga bedömningen, sammanställer Sveriges bedömning i del I av ansökan. Oftast klinikutredaren.
- **Regulatorisk utredare** - Gör viss bedömning av del II, sammanställer Sveriges bedömning i del II av ansökan.
- **Ärendekoordinator** – Validerar ansökningar, håller samman processen och arbetar mot EU-portalen för Sveriges räkning.

# Överföringsprövning

Pågående kliniska prövningar\* som har godkänts enligt det gamla regelverket baserat på direktiv 2001/20/EC kan fortgå fram till 2025-01-30 men efter det datumet får en sådan prövning ej längre fortgå.

Sponsor för en sådan prövning behöver antingen avsluta prövningen innan datumet eller fått ett godkännande av ansökan om en "överföring" av prövningen. En sådan ansökan görs av sponsor via CTIS.

Efter att ansökan fått godkännandebeslut regleras den framöver av förordningen istället för den tidigare lagstiftningen.

*\* Överföring är enbart aktuellt för de länder inom vilka prövningen har aktiva sites. Ett aktivt site definieras utifrån att prövningsrelaterad verksamhet pågår.*

# Överföringsprövning – innehåll

Vid ansökan om överföringsprövning ska **enbart** dokumentation som redan är godkänd under direktivlagstiftning bifogas i ansökan (del I och II).

I det fall det finns obligatoriska fält i CTIS där ingen godkänd dokumentation finns så laddas ett "placeholder"-dokument upp för att ansökan ska kunna sändas in. Detta berör primärt del II av ansökan, men kan även gälla del I.

Ansökan om överföring bör bedömas snabbare än en vanlig ansökan (det kan dock bli full bedömningstid för ansökan, upp till 106 dagar):

- 10 (+15 vid kompletteringsbegäran) dagar för validering.
- 7 dagar för slutsats på respektive del.
- 5 dagar för beslut.

Då samtlig dokumentation redan är godkänd ska bedömningen *inte* innebära någon ny utredning, därav de snabbare handläggningstiderna.

# Överföringsprövning – innehåll

I samband med att första ändringsansökan inkommer för respektive del så ska samtliga placeholder-dokument i aktuell del/delar bytas ut till dokumentation som uppfyller kraven i förordningen.

Det finns två undantag till detta:

- Placeholder kan lämnas gällande prövningsställets lämplighet (verksamhetsintyg).
- Om rekrytering redan är avslutad kan placeholder lämnas gällande rekryteringsförfarandet.

# Överföringsprövningar - information

Läkemedelsverkets hemsida:

[Ansöka om klinisk läkemedelsprövning | Läkemedelsverket \(lakemedelsverket.se\)](https://lakemedelsverket.se)

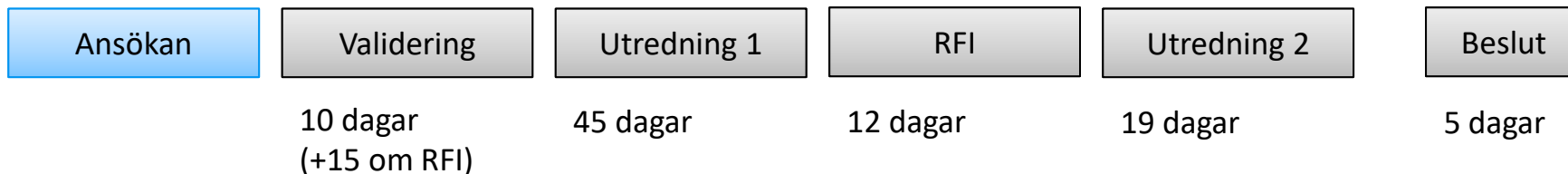
EU-kommissionens vägledning:

[transition\\_ct\\_dir-reg\\_guidance\\_en.pdf \(europa.eu\)](https://ec.europa.eu/transition_ct_dir-reg_guidance_en.pdf)

CTCG:s vägledning (CTCG är en arbetsgrupp inom EU för kliniska prövningar):

[15.2 Update proposal - CTCG Best Practice Guide for sponsors of multinational clinical trials under CTD transitioned to CTR \(hma.eu\)](https://hma.europa.eu/hma/media/1387/15.2_Update_proposal_-_CTCG_Best_Practice_Guide_for_sponsors_of_multinational_clinical_trials_under_CTD_transitioned_to_CTR.pdf)

## Process – Multinationell ansökan



Ansökan, inklusive alla handlingar, laddas upp av sponsor och tas emot av myndigheter i CTIS.

Ansökan sänds i två olika delar. Del I med internationell data, Del II med nationell data.

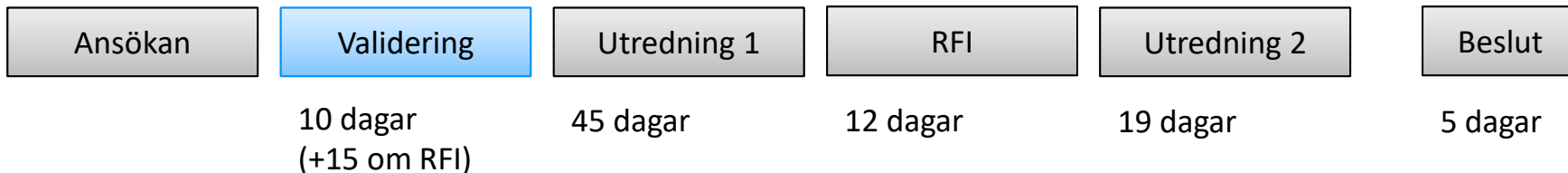
Olika möjliga ansökningar:

- Ansökan med Del I och II
- Ansökan med enbart Del I
- Ansökan med kompletterande Del II (upp till två år efter slutsats på Del I)

Beslut efter utredning för både del I och del II.

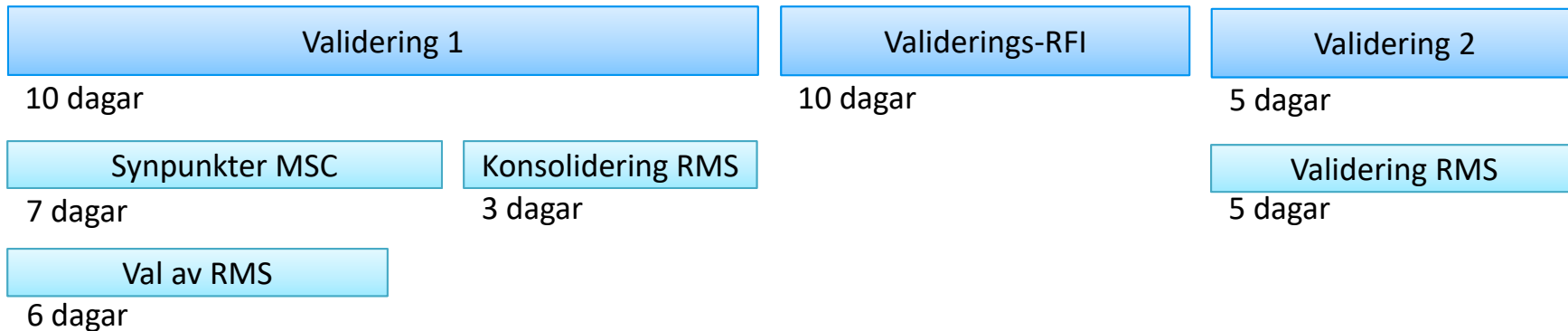


## Process – Validering, Del I

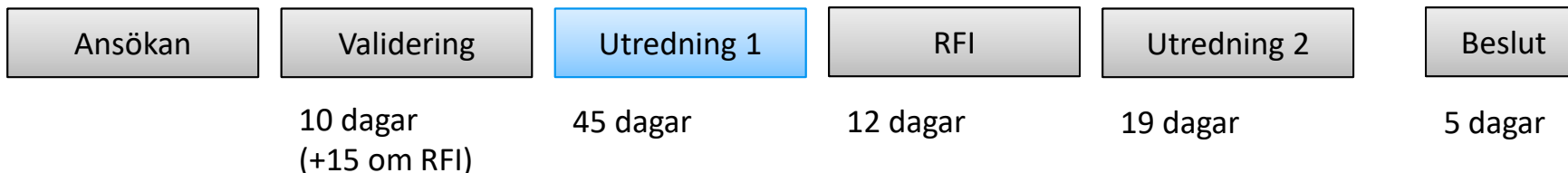


Validering startar när en ansökan ankommit. Läkemedelsverket ansvarar för validering.

Om det finns frågor sänds en kompletteringsbegäran (RFI, Request For Information) till sponsor.



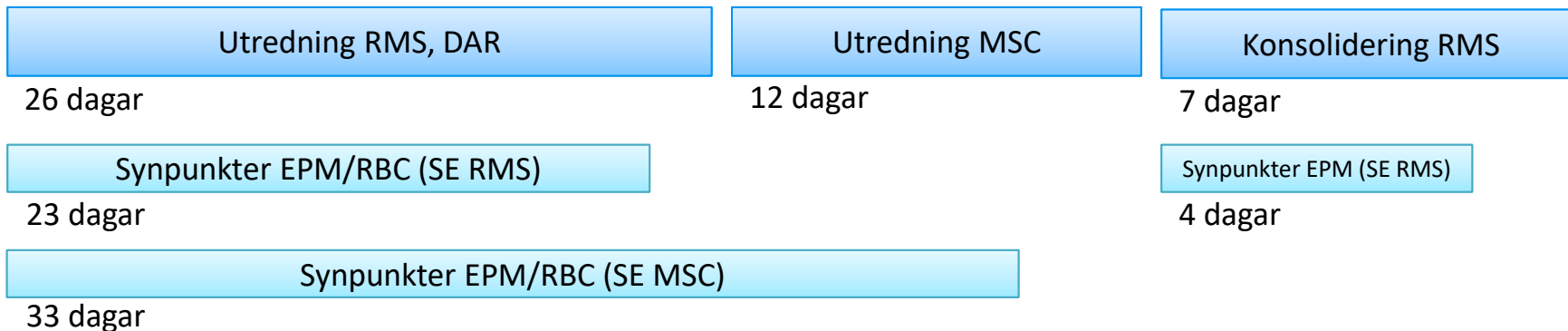
## Process – Utredning 1, Del I



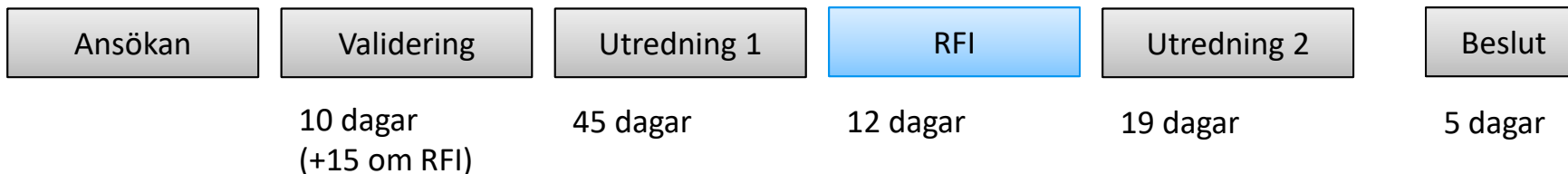
RMS skriver en preliminär utredningsrapport, DAR (Draft Assessment Report).

MSC lämnar synpunkter på ansökan och DAR.

Ansökningsdelen kan få positiv slutsats direkt i första utredningsrundan om det inte finns några synpunkter.



## Process – RFI, Del I



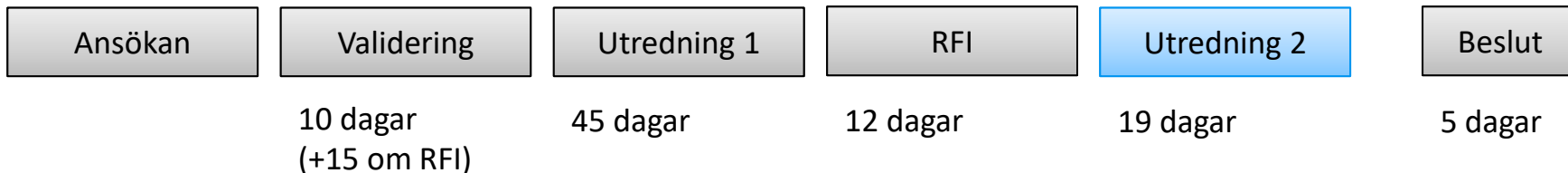
Om ansökan (enligt RMS) behöver kompletteras så sänds en kompletteringsbegäran (RFI) som innehåller aktuella synpunkter till sponsor via CTIS.

Sponsor har 12 dagar att besvara synpunkterna och uppdatera ansökningshandlingarna när det krävs.

Sponsor besvarar RFI

12 dagar

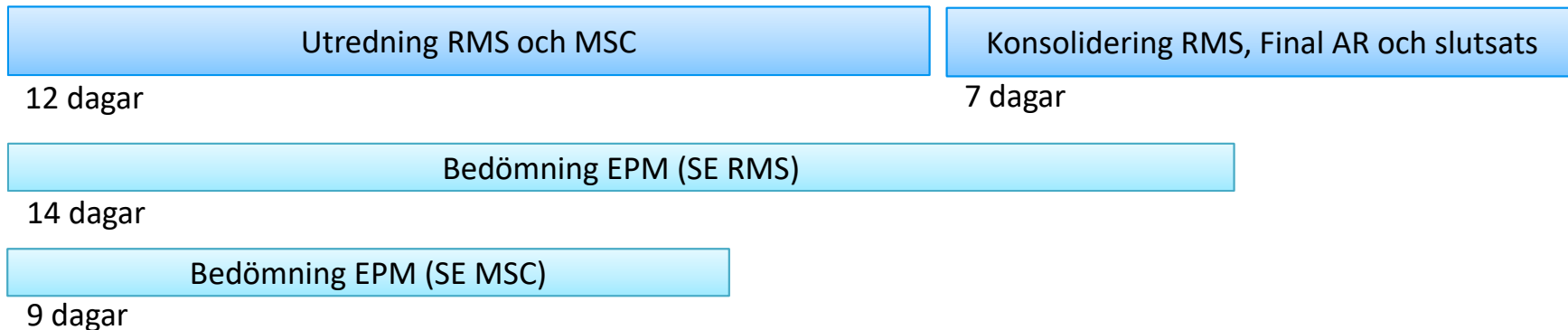
## Process – Utredning 2, Del I



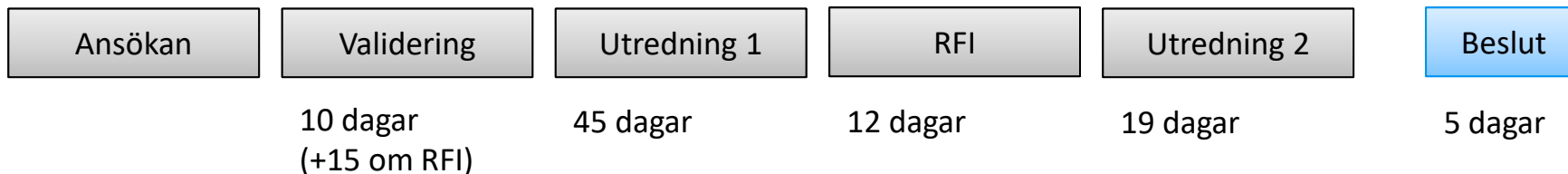
RMS och MSC bedömer sponsors svar.

RMS konsoliderar bedömningen, skriver en final utredningsrapport och sätter en slutsats på ansökan Del I (godtagbar, godtagbar med villkor, ej godtagbar).

MSC kan invända mot en godtagbar slutsats (med eller utan villkor) från RMS. Ansökan ska då, nationellt, avslås.



## Process – Beslut



Beslut fattas när det finns slutsats för både Del I och II.

Är slutsatsen "ej acceptabel" för någon av delarna avslås ansökan.

