

**Läkemedelsverkets yttrande över remissen
Europeiska
kommissionens förslag på förordning och
direktiv om bioteknik**

(Dnr 3.4.1-2026-009891, S2026/00180)

Innehåll

1. Sammanfattning	4
2. Övergripande synpunkter	5
2.1 Rättsakternas indelning	5
2.3 Ikraftträdande och övergångsbestämmelser.....	6
2.4 Definitioner.....	7
2.5 Övriga övergripande synpunkter.....	9
3. Ändringar i GMM/GMO- regleringen	9
3.1 Artikel 3 GMO- ändringar i Veterinärläkemedelsförordningen	9
3.3 Förnyelse	10
3.4 Artikel 24 b GMO-direktivet.....	10
3.5 Artikel 24 e GMO-direktivet.....	10
3.6 Artikel 24 f i GMO-direktivet.....	11
3.7 Artikel 57, förordningen.....	11
4. Ändringar i Transplantationsdirektivet	13
Artikel 6A	13
5. Artikel 58 - ändringar i Förordningen om kliniska prövningar	14
5.1 Inledande och sammanfattande kommentarer.....	14
5.2 Artikel 58-kommentarer	15
Artikel 58.3	15
Artikel 58.4	16
Artikel 58.5	16
Artikel 58.6	17
Artikel 58.7	17
Artikel 58.11	18
Artikel 58.12	18
Artikel 58.13	19
Artikel 58.14	20
Artikel 58.15	20



Artikel 58.16	20
Artikel 58.17	20
Artikel 58.18	21
Artikel 58.19	21
Artikel 58.20	21
Artikel 58.22	22
Artikel 58.23	22
Artikel 58.24	22
Artikel 58.25	23
Artikel 58.27	23
Artikel 58.28 och 29.....	23
Artikel 58.30	23
Artikel 58.31	24
Artikel 58.32	24
Artikel 58.33	24
Artikel 58.34	24
Artikel 58.35	25
Artikel 58.36	25
Artikel 58.37	25
Artikel 58.40	26
Artikel 58.41	26
Artikel 58.43	26
Artikel 58.44	26
Artikel 58.45	26
Artikel 58.46	27
Artikel 58.47	27
Artikel 58.48	27
Artikel 58.49	29
Artikel 58.51	29
Artikel 58.52	30
6. Kapitel IV Tilläggsskydd.....	30
7. Artificiell intelligens Artikel 31 och 34	31



8. Övriga ändringar i Veterinärläkemedelsförordningen32

Artikel 59.732

1.Sammanfattning

Eftersom rättsakten spänner över ett stort antal områden har Läkemedelsverket fokuserat på de områden som är relevanta för myndighetens verksamhet.

Avsaknaden av en konsekvensutredning är olycklig. Eftersom det är så stora och omfattande ändringar som kan påverka såväl företag, myndigheter och hälso – och sjukvård borde förslaget till rättsakt ha innefattat en grundlig konsekvensutredning.

Läkemedelsverket ställer sig positivt till Europeiska kommissionens övergripande målsättningar för den nya lagstiftningen och välkomnar flera av initiativen som syftar till förenklingar och snabbare handläggning av kliniska prövningar. Läkemedelsverket har dock ett antal synpunkter gällande vissa delar av akten, det rör främst den föreslagna handläggningen av kliniska prövningar där vissa delar kommer försämra kvaliteten och i förlängningen patientsäkerheten.

De föreslagna övergångstiderna är utmanande framför allt i avseende att tillräcklig funktionalitet måste ha hunnit utvecklas och genomförts i CTIS (Clinical Trials Information System- Kliniska prövningsdatabasen). Läkemedelsverket ser det som absolut nödvändigt att någon form av kontrollmekanism skrivs in i lagstiftningen så att reglerna inte börjar gälla förrän full funktionalitet uppnåtts.

Läkemedelsverket motsätter sig inte ändringarna i GMO-lagstiftningen men har vissa invändningar kring förslagen.

Läkemedelsverket har invändningar i de delar som innebär ändringar i transplantationsdirektivet där en ny process för organbearbetning med krav på tillstånd har oklar motivering och riskerar att bli en administrativ börda för hälso- och sjukvården.

2. Övergripande synpunkter

2.1 Rättsakternas indelning

Den 16 december 2025 presenterade kommissionen sitt förslag till förordning om ett ramverk med åtgärder för att stärka den Europeiska unionens bioteknologi och biotillverkningssektor särskilt inom området hälsa. I samma förslag ingår ett separat förslag till ändringar av direktiv för hantering av genetiskt modifierade mikroorganismer och bearbetning av organ. Förslagen kompletterar befintlig lagstiftning på området, den pågående översynen av EU:s läkemedelslagstiftning och förslaget om en förordning om kritiska läkemedel som är under förhandling. Förslagen har tre övergripande målområden; ökad konkurrenskraft och samhällsnytta (hälsa, mat och hållbar utveckling) samt strategisk autonomi och säkerhet.

Förslaget till förordning innehåller förslag på tillägg till följande rättsakter som berör bioteknik inom hälsoområdet.

- Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 178/2002 (livsmedel)
- Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1394/2007 (läkemedel för avancerad terapi), ATMP-förordningen
- Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 536/2014 (kliniska prövningar av humanläkemedel), 2025/26, Förordningen om kliniska prövningar
- Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2019/6 (veterinärmedicinska läkemedel), Veterinärläkemedelsförordningen
- Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2024/795 (om inrättande av den europeiska plattformen för strategisk teknik, STEP)
- Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2024/1938 (kvalitets- och säkerhetsstandarder för humanbiologiskt material avsett för användning på människa) SOHO-förordningen. För att den nya rättsliga ramen ska fungera effektivt föreslås även riktade ändringar i två sektorsspecifika rättsakter i ett förslag på nytt direktiv:
- Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/18/EG om avsiktlig utsättning av genetiskt modifierade mikroorganismer (GMO) i miljön, GMO-direktivet
- Europaparlamentets och rådets direktiv 2010/53/EU om standarder för kvalitet och säkerhet för bearbetning av mänskliga organ avsedda för transplantation, Transplantationsdirektivet

Läkemedelsverket hade föredragit en mer konsekvent och metodisk indelning av ändringarna i rättsakterna för att få en bättre översyn vid framtida konsolideringar. Exempelvis hade det varit fördelaktigt med en separat rättsakt som ändrade i Förordningen om kliniska prövningar.

2.3 Ikraftträdande och övergångsbestämmelser

Artikel 58.50

Bestämmelsen innefattar ändringar av artikel 98 (1) i Förordningen om kliniska prövningar.

Punkt 1 ändras så att den istället beskriver att de äldre reglerna i förordningen om kliniska prövningar gäller fram till dess att Biotekakten har blivit tillämplig.

Det behöver utredas närmare om övergången är förenad med villkor till en eventuell revision (audit eller annan kontroll där även medlemsstaterna deltar, jämför Tidigare artikel 98 i förordningen om kliniska prövningar som relaterade till att EU Portal and Database uppnått ”full funktionalitet” enligt Förordningens om kliniska prövningar artikel 82.

Artikel 67

Så som artikel 67 i förslaget är skriven så kommer det mesta i förslaget att börja gälla direkt när förordningen träder i kraft. För vissa delar av ändringarna senareläggs tillämpningsdatum med sex eller nio månader.

Det är bekymmersamt att bestämmelserna i artikel 5 Förordningen om kliniska prövningar och de nya artiklarna 5a och 5b ska tillämpas redan vid ikraftträdandet medan resterande artiklar som gäller handläggningsprocesserna ska börja gälla först sex månader senare.

Ännu mer kritiskt är att det finns systemstöd på plats som faktiskt stödjer de nya handläggningsprocedurerna. Det innebär att CTIS måste anpassas i tid och en granskningsmekanism behöver införas i lagstiftningen för att säkerställa att en användbar funktionalitet kommer på plats innan bestämmelserna börjar gälla. Nio månader för kombinerade studier reglerade av nya artikel 14c i Förordningen om kliniska prövningar bedöms vara en kort tid om kommissionen också ska hinna med att ta fram delegerade akter som ska tydliggöra hur CTIS och den Europeiska databasen för medicintekniska produkter (EUDAMED) ska anpassas för att stödja handläggningen.

Läkemedelsverket ser det som absolut nödvändigt att någon form av kontrollmekanism skrivs in i lagstiftningen så att reglerna inte börjar gälla förrän full funktionalitet uppnåtts.

Läkemedelsverket föreslår därför följande

1. att EMA tillsammans med medlemsstaterna och kommissionen utarbetar de funktionella kraven för implementering av ändringarna i CTIS.
2. att EMAS styrelse ska på grundval av tester genomförda av medlemsstaternas prövningsexperter och sponsorer underrätta kommissionen när den har kontrollerat att CTIS har blivit fullt funktionsduglig och systemen uppfyller de funktionella kraven som utarbetats i samt tidsperioden för deras genomförande.
3. att kommissionen ska, när den anser att de villkor som avses i punkt 2 är uppfyllda, offentliggöra ett meddelande om detta i *Europeiska unionens officiella tidning*.

Den slutliga listan över vilka bestämmelser som ska omfattas av vilka övergångstider behöver ses över när man vet vilka ändringar som kommer att ligga i kvar i en slutförhandlad rättsakt.

2.4 Definitioner

Läkemedelsverket fokuserar huvudsakligen på de definitioner som genom förslaget kommer att antas i Förordningen om kliniska prövningar.

Artikel 2(3): Definitionen av låginterventionsprövning ändras på ett sådant sätt att referensen ” *in any of the member states concerned*” stryks, vilket torde vara oproblematiskt.

Artikel 2(3a) Definitionen är ny. Ett nytt begrepp *Minimal intervention clinical trial* föreslås läggas till. Begreppet ingår idag i definitionen av låginterventionsprövning. Bakgrunden till att det införs är att Kommissionen vill införa lagkrav att endast etikkommittéer ska utreda dessa prövningar, vilket Läkemedelsverket motsätter sig. Även för dessa prövningar, som kan vara bindande för prövningsdeltagarna och omfatta hjälpläkemedel utan marknadsgodkännande, finns åtskilliga aspekter som faller inom Läkemedelsmyndigheters kompetensområde.

Artikel 2(13): Definitionen av *Substantial modification* skrivs om så att den blir rimligare, men vi bedömer att det behövs ett tillägg i texten för att säkerställa att medlemsstater som erhåller endast den vetenskapliga delen (Del I, enligt Artikel 11) av ny prövningsansökan deltar i bedömningsprocessen av väsentliga ändringarsansökningar för del I. Detta för att i största möjliga mån hålla ihop och harmonisera prövningens vetenskapliga del.

Ny artikel 2(13a): Ny definition om *Parallel substantial modification* införs som förbinder till möjligheten att vissa ändringar ska kunna hanteras

parallellt, något som saknas i dagsläget. Det är önskvärt att det också definieras vad definitionen ska omfatta.

Artikel 2(21): Bestämmelsen utökas med ett tydliggörande av att informerat samtycke kan ges via elektroniska system, metoder och processer och signeras elektroniskt. Detta tydliggörande välkomnas.

Ny artikel 2(36) Ny definition av Consideration.

Denna ändring är godtagbar, dock bör termen 'negative decision' strykas eftersom den är otydlig. Det är viktigt att medlemsstaterna inte begränsas då det gäller möjligheten att som berörd medlemsstat under utredningen bidra med 'synpunkter' (considerations) där brister i ansökan inverkar negativt på de grundläggande kraven för en prövning (artikel 4 i Förordningen om kliniska prövningar).

Artikel 2(37): Ny definition av Reporting Member State, aktualiserar även kombinerade studier. Denna ändring välkomnas.

Artikel 2(38): Ny definition av Investigational medicinal product core dossier.

Definitionen finns sedan tidigare i praktiken men tas nu in i författningstexten, det finns flera nya artiklar där denna definition återfinns. Denna definition välkomnas.

Artikel 2(39): Ny definition av Core dossier depository. Den medlemsstat som har ansvaret för bedömningen av att en sådan akt som definieras i 2(38) är lämplig och komplett och att ansvara för den. Det finns inga invändningar mot denna ändring.

Artikel 2(40) Ny definition av Core dossier. Behöriga medlemsstater som enkelt uttryckt var de medlemsstater som berördes när den första akten (core dossier) etablerades samt de medlemsstater som berörs av andra berörda prövningar. Det finns inga invändningar mot denna ändring.

Artikel 2(41): Ny definition av Corresponding clinical trial som en prövning där det finns en sådan akt (dossier) för den prövningsprodukt som ska utvärderas, detta är en godtagbar ändring.

Artikel 2(42) Den nya definitionen 'Distribution' bör inte begränsas till att inkludera endast leverans till prövningsdeltagare, utan även inkludera leverans till prövningsställe. Detta då det är den övervägande formen av distribution som sker, och som inte är reglerad sedan tidigare. Hemleverans till prövningsdeltagare definieras ytterligare i definitionen nedan.

Artikel 2(43): Ny definition av 'Direct delivery' Det är viktigt att en sådan leverans hem till försöksperson kräver godkännande av prövningen i

samma medlemsstat detta särskilt så att inte termen tolkats som klartecken för 'cross-border' trials inom EES.

Artikel 2(45): Ny definition av 'Regulatory sandbox'. Det är viktigt att regulatorisk sandlåda specificeras på så sätt att såväl sponsorer som medlemsstater kan ta initiativ till att den används.

2.5 Övriga övergripande synpunkter

Det hade varit önskvärt med en konsekvensutredning av ett sådant stort regelverk som Biotekakten trots allt utgör. Någon särskild motivering till att man inte har utfört en sådan hittas inte i förslaget mer än att det är tidskrävande. De förarbeten som gjorts kan inte anses motsvara en konsekvensutredning. Att införa nya förslag till regelverk utan riktig konsekvensutredning med så kort varsel som det nu är frågan om skapar utöver oförutsägbarhet även obalans ur konkurrenssynvinkel mellan de ekonomiska aktörer som har anpassat sig till nuvarande regelverk och de som inte gjort det.

Läkemedelsverket önskar också påpeka att det är oklart hur det nätverk med grupper och paneler som nu föreslås i hela förordningsförslaget, inte enbart i den delen som avser kliniska prövningar, förhåller sig till och kompletterar nuvarande europeiska regulatoriska nätverk.

Vad gäller EMA:s (Europeiska läkemedelsmyndigheten) roll i författningsförslaget är det värt att påpeka att den vetenskapliga expertisens självständighet ska värnas från mer politiskt präglade strukturer såsom EMA som främst har en mer övergripande styrning och koordinerande roll att förhålla sig till.

Vidare bör den del av förslaget som gällande en ny tillståndprocess (organbearbetning) i Transplantationsdirektivet subsidiaritetstestas, detta är emellertid en fråga på politisk nivå.

3. Ändringar i GMM/GMO- regleringen

3.1 Artikel 3 GMO- ändringar i Veterinärläkemedelsförordningen

Läkemedelsverket motsätter sig inte förslaget i artikel 59 i förordningsförslaget men väcker den principiella frågan varför veterinära GMO inte ska behandlas som andra GMO ur ett rättsligt perspektiv. Särskilt då premisserna verkar svaga. Den andra aspekten är att enligt nuvarande läkemedelslagstiftning är offentlig information kring miljöriskbedömningar av GMO en fundamental princip (det går inte att undanhålla den). Det kan bli svårt för EMA att ta fram bestämmelser kring detta. Sammanfattningsvis

finns det en risk att den offentliga informationsdelen kommer att försvinna eller bli svåra att hitta innan ett godkännande.

3.3 Förnyelse

Förordningsförslaget föreskriver att förnyelse (Artikel 17) av villkoren för en GMM-produkt inte längre är nödvändig. Detta ställer återigen höga krav på att GMM har bedömts på rätt sätt och att informationskraven för anmälningar täcker alla viktiga delar.

3.4 Artikel 24 b GMO-direktivet

Miljöriskbedömningar

Läkemedelsverket efterfrågar förtydliganden i denna bestämmelse. Endast artikel 24e och 24f berör lågrisk-GMM, frågan är därför om denna ändring berör GMM i allmänhet (inklusive terapeutiska GMM) och, som sådan, baseras på och kräva standard GMO-miljöriskbedömningar. Om det inte är en lågrisk-GMM, är det oklart varför man ändrar bilaga III för GMM-informationskrav i anmälningar. Meningen "...så att anpassa dem till vetenskaplig och teknisk utveckling" är ganska vag och kan enbart reflektera att man vill ändra vissa metodologiska detaljer efter behov (till exempel en ny metodik, lägga till ett nytt krav; en föråldrad metodik, ta bort vissa krav), men det kan vara problematiskt om det öppnar upp för ändringar i anmälan som är mer avgörande för den information som genereras av en standard GMO/GMM- miljöriskbedömning.

Läkemedelsverket förordar en bestämmelse som anger att alla ändringar i bilaga III ska vara i linje med de allmänna principerna i bilaga II för GMO-miljöriskbedömningar. Vidare är det mycket oklart vilka ändrade informationskrav för anmälningar som kommer att läggas till eller tas bort i bilaga III och om det finns en risk att detta kan göra det svårare för dem som anmäler att förstå alla aspekter av en miljöriskbedömning.

Det är viktigt att det blir tydligt vilka ändringar som planeras i bilaga III och hur dessa ändringar kommer att påverka informationskraven för anmälningar. Det är också viktigt att säkerställa att eventuella ändringar är förenliga med de allmänna principerna för GMO-miljöriskbedömningar och inte leder till en minskning av säkerheten eller ökad osäkerhet kring GMM-användning.

3.5 Artikel 24 e GMO-direktivet

QPS och orosgener

B) Det nuvarande förslaget för Europeiska livsmedels-säkerhetsmyndighetens (EFSA) kontrollerade QPS-lista (Qualified Presumption of Safety) väcker frågor om dess tillämpningsområde, särskilt



när det gäller genetiskt modifierade mikroorganismer (GMM) som är avsedda för medicinska eller terapeutiska tillämpningar, såsom levande vacciner. Kriterierna i artikel 24e (punkterna a, b och c) innehåller inte uttryckligen den avsedda slutanvändningen av GMM, vilket är en viktig faktor som beaktas vid EFSA:s bedömning av QPS-status. Detta utelämnade kan leda till förvirring om huruvida terapeutiska GMM omfattas av QPS-utvärdering.

C) Specifikationen av "orosgener" (genes of concern) i samband med GMM är vag och fokuserar främst på gener som ger antibiotikaresistens. Även om dessa gener verkligen är en betydande oro, kan fokuseringen på dem överskugga betydelsen av andra genetiska modifieringar. Det är viktigt att tillhandahålla en mer omfattande definition eller exempel på "orosgener" för att säkerställa att alla relevanta genetiska element beaktas. Detta kan inkludera gener som påverkar mikroorganismernas populationsdynamik, bland annat. Genom att bredda omfånget av vad som utgör "orosgener" kan regleringen mer effektivt hantera potentiella risker förknippade med GMM.

3.6 Artikel 24 f i GMO-direktivet

Lågrisk-GMM

På en allmän nivå, oberoende av den slutliga användningen av en given GMM (Genetiskt modifierad mikroorganism), innebär förslaget att övervakning för lågrisk-GMM slopas. Det föreligger en stor osäkerhet kring bedömningen av lågrisk-GMM som Läkemedelsverket ser med viss oro på.

Att ta bort kravet på övervakning för lågrisk-GMM, enbart för att minska den administrativa bördan, lämnar ingen möjlighet för hantering om en risk skulle uppstå. Med tanke på att begreppet lågrisk-GMM är nytt och det inte finns någon verklig erfarenhet av det synes det förhastat att ta bort övervakningskraven utan att ha övervägt en utfasningsfas.

Det är viktigt att tillsynsmyndigheterna är försiktiga och noggranna när de bedömer riskerna och fördelarna med lågrisk-GMM. Ett mer gradvis och kontrollerat tillvägagångssätt, där övervakning och utvärdering sker i etapper, kan vara en mer lämplig strategi för att säkerställa att lågrisk-GMM verkligen är säkra och inte orsakar oönskade konsekvenser.

3.7 Artikel 57, förordningen

Det föreslås ett undantag för kravet på GMO-riskbedömning i samband med kliniska prövningar för vissa specifika prövningsläkemedel som faller inom fyra specifika kategorier (a-d, se nedan). I artikel 57.2 i föreslås att ATMP-förordningen ändras för att säkerställa att när kontroll sker enligt

Förordningen om kliniska prövningar avseende risker från medveten utsläppande av GMO:er i miljön. Förändringen innebär att sponsorer undantas från kravet att lämna in en miljöriskbedömning avseende vissa avgränsade kategorier av avancerade undersökande terapier som består av eller innehåller GMO:er som inte anses utgöra någon eller har en försumbar risk för människors hälsa och miljön. Sponsorer för kliniska prövningar ska dock lämna in en förklaring som en del av ansökan, som förklarar varför de berörda avancerade undersökande terapierna faller inom en eller flera av de specifika kategorierna av produkter som inte utgör någon eller har en försumbar risk för människors hälsa och miljön. Kommittén för humanläkemedel (CHMP) ska kontrollera denna förklaring. Av samma skäl föreslås vidare att ovannämnda kategorier av avancerade undersökande terapier undantas från GMO-relaterade krav avseende tillverkning och import.

Läkemedelsverket anser att kriterierna nedan kan uppfattas som för generella och vaga och att de behöver förtydligas.

(a) non-viable or replication deficient viral vector that is used to deliver a genetic sequence of human origin, and the vector does not carry an antimicrobial resistance gene;

Detta utgör en bred möjlighet till undantag som skulle kunna beviljas för virala vektorer med begränsad tidigare erfarenhet. Det är idag inte känt vilka typer av virala vektorer som kommer finnas i framtiden. Kriterier för vad som krävs för att en viral vektor ska anses icke-livsduelig eller replikationsinkompetent kommer behöva tas fram.

(b) genetically modified somatic cells, that cannot secrete or produce infectious agents due to the genetic modification;

Läkemedelsverket ser ingen tydlig miljörisk gällande cellterapi generellt men uppfattar att även tillverkningen, som ofta omfattar användandet av virala vektorer också undantas. Förtydliganden kan behövas.

(c) genetically modified bacteria that do not carry an antimicrobial resistance gene.

Det finns idag relativt liten klinisk erfarenhet av genmodifierade bakterier. I denna bestämmelse fokuserar man på att brett undanta bakterier inte innehåller resistensgener. Det finns andra möjligheter till modifikation av bakteriers genom som kan öka bakteriers överlevnadsförmåga. Med nuvarande skrivning så skulle dessa också undantas så länge de inte innehåller resistensgener. Läkemedelsverket ställer sig tveksam till detta och förtydligande behövs.

(d) genetic material altered using genome editing techniques (ex vivo or in vivo), provided that it has generally negligible adverse effects on human health and the environment.

Denna skrivning är bred och därigenom blir det otydligt vilka typer av provningsläkemedel som kan komma att inkluderas. Hur bedöms att de har negligerbar effekt på miljön om ingen miljöprovning ska göras?

4. Ändringar i Transplantationsdirektivet

Transplantationsdirektivets tillämpningsområde ändras för att uttryckligen omfatta bearbetning utöver donation, testning, karakterisering, upphandling, transport och transplantation, och för att förtydliga att när organ används för forskningsändamål, tillämpas direktivet endast när de är avsedda för transplantation till den mänskliga kroppen.

Definitionen av "transplantation" justeras för att återspegla en process som syftar till att återställa vissa funktioner i den mänskliga kroppen genom att överföra ett organ till en mottagare.

En ny definition av organbearbetning läggs till, som omfattar operationer som innefattar hantering av organ, inklusive men inte begränsat till bevarande, kemoterapi och kirurgi, som utförs för att upprätthålla eller förbättra organfunktionen före transplantation.

Socialstyrelsen är behörig myndighet för donation och transplantation av mänskliga organ. Läkemedelsverket har emellertid identifierat delar av förslaget som kan beröra myndighetens verksamhet.

Nedan följer Läkemedelsverkets kommentarer.

Artikel 6A

Organbearbetning

Den tillståndprocess som föreslås för organbearbetning i denna artikel har oklara motiv och är utifrån Läkemedelsverkets bedömning en process som inte bör regleras på EU-nivå. Den kommer kräva stora resurser från ett flertal myndigheter som ska samverka.

Sådana aktiviteter som avses i 3 bör betraktas som en medicinsk forskningsaktivitet som också bör omfattas av etisk granskning.

Avseende punkt 4 skulle tillgången på organ för patienter gynnas ytterligare om även läkemedel som omfattas en parallell klinisk provning skulle innefattas.

Vad gäller punkt 6 är inte alla medicintekniska produkter certifierade av anmälda organ. Vissa produkter (lägre riskklasser) kan få CE-märkning av tillverkaren utan inblandning av ett anmält organ. Men alla produkter som används i detta sammanhang bör vara förenliga med EU-regleringen av

medicinteknik. Detta kan uppnås på olika sätt. För att tillåta större flexibilitet och främja innovation bör det vara möjligt att använda medicintekniska produkter som ännu inte har CE-märkning (såsom prövningsprodukter som godkänts för användning i en parallell klinisk prövning), och för produkter som inte ska ha CE-märkning enligt medicinteknikregleringen (så kallade egentillverkade ("in house") produkter som regleras av artikel 5.5 i Medicinteknikförordningen (Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2017/745 av den 5 april 2017 om medicintekniska produkter). Tillgången på organ för patienter skulle gynnas av de föreslagna tilläggen.

I punkt 7 skulle tillgången på organ för patienter också gynnas av att använda en SoHo-beredning som omfattas av villkorlig godkännande. I motsats till situationen för läkemedel och medicintekniska produkter under utveckling, som kommenterats ovan, kan en SoHo-beredning som ännu inte är tillräckligt utredd gälla inom ramen för SoHo-beredningsgodkännandet, och ingen ändring av texten anses nödvändig för att tillåta detta.

5.Artikel 58 - ändringar i Förordningen om kliniska prövningar

5.1 Inledande och sammanfattande kommentarer

I artikel 58 i förslaget återfinns lejonparten av förslagets ändringar i Förordningen om kliniska prövningar. För övergångsbestämmelser se avsnitt 2.3 och definitioner avsnitt 2.4.

Läkemedelsverket motsätter sig de ändringar som medför att en etisk kommitté eller en annan medlemsstats etiska kommitté ensamt, dvs. utan medverkan av relevant regulatorisk kompetens kan utföra bedömningar för vissa omprövningstyper (nya skrivningar i artiklarna 6 och 7 i Förordningen om kliniska prövningar). Detta eftersom etiska kommittéer inte har att beakta den typen av bedömning.

Läkemedelsverket motsätter sig också att det införs hårda begränsningar i de berörda medlemsstaternas möjligheter att lämna synpunkter på ansökan och bedömningsrapporten, samt att avslå en ansökan (ny skrivning i artikel 6.5 och artikel 8). Så som förslaget idag är formulerat öppnar det för oseriösa sponsorer att önska en resurssvag och mindre erfaren rapporterande medlemsstat för att undgå att brister uppmärksammas av de medlemsstater som har mer erfarenhet och resurser för att bedöma ansökningar om kliniska prövningar.

Om en annan medlemsstat inte får bidra till att höja kvaliteten på bedömningen av ansökan, riskerar det att försämra patientsäkerheten. Förslaget innebär vidare att det blir svårare för medlemsstaterna att nyttja den gemensamma kompetensen i EU, och sponsorer får inte heller tillgång till konstruktiv återkoppling på ansökan från de experter som finns i andra medlemsstater. Det blir därmed mer kritiskt att relevant expertis finns hos den rapporterade medlemsstaten samtidigt som förslaget till ny process för att utse rapporterade medlemsstat innebär att det blir mer utmanande att säkerställa att den mest lämpade medlemsstaten får uppdraget. Förslaget syftar sannolikt till att minska mängden frågor som sponsererna får på sina ansökningar, men det kan åstadkommas på andra mer ändamålsenliga sätt. Vidare behöver konsekvenserna av borttagningen av de 50 dagar som tillkommer för kliniska prövningar av avancerade terapiprodukter utredas ytterligare (artikel 6.5).

En ytterligare aspekt med förslaget att sponsor ska kunna välja rapporterade medlemsstat (RMS) är risken för snedvridning. När sponsorer ges möjlighet att välja RMS finns en påtaglig risk att de, snarare än att välja resurssvaga medlemsstater, i stället systematiskt väljer stora länder med omfattande erfarenhet, hög regulatorisk kapacitet och attraktiva marknader. Detta kan leda till att mindre medlemsstater, såsom Sverige, missgynnas och i praktiken inte längre kommer i fråga som värdland för kliniska prövningar. En sådan utveckling skulle få negativa konsekvenser för Sverige, vad gäller patienters tillgång till kliniska prövningar, för folkhälsan samt för nationell kompetensuppbyggnad, forskning, innovation och utveckling inom Life science-sektorn.

Läkemedelsverket önskar att det tydliggörs hur personuppgifter ska behandlas i kliniska prövningar och att det säkerställs att en behörig myndighet kan utföra sitt tillsynsarbete.

Nedan följer Läkemedelsverkets detaljerade kommentarer om förslaget.

5.2 Artikel 58-kommentarer

Artikel 58.3

Bestämmelsen avser ändringar i artikel 4 i Förordningen om kliniska prövningar.

Varje medlemsstat ska försäkra att tidslinjer och granskningsprocedurer för etikkommittéer sker i enlighet med förordningstexten. Detta bör dock inte enbart gälla etikkommitté utan alla parter involverade i medlemsstatens bedömning.

Artikel 58.4

Artikeln innebär en utökning av Förordningen om kliniska prövningar med de nya artiklarna 5a och 5b.

Nya regler för val av rapporterande medlemsstat för multinationell prövning och beslut om prövning är låginterventionsprövning (minimalinterventionsprövning) föreslås flyttas till validering. Vidare föreslås valideringsfasen för initial prövningsansökan endast omfatta del I.

Läkemedelsverket föreslår att punkterna 3,4 och 4a stryks och har därutöver följande kommentarer gällande de nya artiklarna 5a och 5b.

5a. Förslaget att sponsor ska kunna välja rapporterande medlemsstat (RMS) ökar risken för snedvridning. När sponsorer ges möjlighet att välja RMS finns en påtaglig risk att de, snarare än att välja resurssvaga medlemsstater, i stället systematiskt väljer stora länder med omfattande erfarenhet, hög regulatorisk kapacitet och attraktiva marknader. Detta kan leda till att mindre medlemsstater, såsom Sverige, missgynnas och i praktiken inte längre kommer i fråga som värdland för kliniska prövningar. En sådan utveckling skulle få negativa konsekvenser för Sverige, vad gäller patienters tillgång till kliniska prövningar, för folkhälsan samt för nationell kompetensuppbyggnad, forskning, innovation och utveckling inom Life science-sektorn.

5b: Läkemedelsverket föreslår att ta bort bekräftelse av låginterventions- och minimalinterventionsstatus från validering eftersom det kräver en utredning.

Artikel 58.5

Artikeln avser ändringar i artikel 6 i Förordningen om kliniska prövningar som handlar om medlemsstaternas bedömning av ansökans del I.

Artikel 6.1: Förslag att lägga till en bedömning av om klinisk prövning är en minimal interventions- eller låginterventionsprövning, om sådan begäran gjorts av sponsorn. Tillägget som nu finns under artikel 5 flyttas förslagsvis till ett nytt första stycke i artikel 6.1 (a) – där motsvarande text om låginterventionsprövning nämns i dagens prövningsförordning.

Artikel 6.2a: Läkemedelsverket motsätter sig bestämmelsen som tillåter etikkommitté att ensam bedöma minimalinterventionsprövningar. Punkten 2a bör därför strykas i sin helhet.

Artikel 6.4. Det kan behöva diskuteras vad som händer om rapporterande medlemsstat inte levererar förslag till del I i utredningsrapporten ('Draft Assessment Report enligt Artikel 6.4 inom 42 dagar). Situationen blir då ohållbar för berörda medlemsstater i en multinationell prövning, som inte har någon RMS-utredning att stödja sina beslut på.

Artikel 6.5 Vidare föreslås att lägga till ordet "utkast" ('draft') framför bedömningsrapporten även i sista stycket av 6.5. Detta dokument (Draft Assessment Report) är ett viktigt verktyg för medlemsstaternas myndigheter som grund för utredningen.

Avslutningsvis behöver det utredas ytterligare om den nuvarande förlängningen på 50 dagar (regleras i nuvarande artikel 6.7 i Förordningen om kliniska prövningar) för avancerade terapiprodukter för prövning verkligen ska tas bort. Användning av detta lagrum medger att sponsor medges genomföra mer tidskrävande ändringar i del I i dokumenten för prövningsläkemedel som är avancerad terapi. Detta medför att ansökan efter bedömning då kan godkännas utan att prövningen behöver avslås eller dras tillbaka eller medföra villkor som tillgodoses i ändringsansökan.

Artikel 58.6

Bestämmelsen avser ändringar i artikel 7 i Förordningen om kliniska prövningar som gäller den nationella granskningen och förslaget att medlemsstaternas myndigheter (MSC) ska förlita sig på den rapporterade medlemsstatens (RMS) etikgranskning. Läkemedelsverket motsätter sig detta.

Läkemedelsverket framför en komplettering till den föreslagna bestämmelsen som innebär att del II av bedömningen kan förlängas. Det bör således medges att del II i bedömningen kan omfatta samma tidsrymd som del I för en viss ansökan. Detta fördröjer inte den totala utredningstiden för ansökan eller tidpunkt då beslut fattas och medger att en följdfråga i del II kan ställas om sponsor ändrat dokument i del I efter begäran om information ('RFI, Request for Information'). Sådan synkronisering av del I och del II medger att sponsorn undviker tidsödande väsentlig ändringsansökan för del II, till exempel eftersom ny information i del I som lagts till i protokollet medför behov av ändring i informationen till försöksperson. Det underlättar även för bedömaren av del II om informationen kan samordnas i samma bedömning utan att behöva senareläggas till senare komplettering eller väsentlig ändringsansökan.

Artikel 58.7

Bestämmelsen avser ändringar i artikel 8 i Förordningen om kliniska prövningar.

Läkemedelsverket understryker att berörd medlemsstat även bör kunna avslå prövning om man bedömer att kritisk synpunkt ('consideration') som väckts i del I (artikel 8.2 (c) inte besvarats tillfredsställande av sponsor eller inte inkluderats av rapporterad medlemsstat (RMS) i begäran om information ('Request for Information').

Artikel 58.11

Bestämmelsen avser ändringar i artikel 14 i Förordningen om kliniska prövningar.

Artikel 14 där medlemsstat läggs till AddMSC ('Additional Member State Concerned') efter initial ansökan är viktig, men bör inte ges snabbare handläggning jämfört med om medlemsstaten erhöll enbart del I vid den initiala ansökan. Dels innebär proceduren betydande merarbete för RMS, dels riskerar del I att dokument omfattas av särskilda villkor från den nya tillagda medlemsstaten som inte deltagit i bedömningen av initial ansökan. Det bör även förtydligas att tidsintervallet i den uppdaterade artikeln 14.3 omfattar både bedömning och beslut utan att den senare processen specificeras tidsmässigt (5 dagar). För att RMS ska hinna omhänderta dessa ansökningar bör tidsintervallen i 5. och 6. anpassas. Det är inte någon bra lösning att rapportering medlemsstat (RMS) skickar begäran om information ('Request for Information') till sponsor samma dag som beslut ska fattas för den tillagda medlemsstaten.

Sammanfattningsvis behöver processen förtydligas. Läkemedelsverket föreslår att bedömning av AddMSC görs senast dag 42, och att därefter RMS avgör om synpunkt vidarebefordras till sponsor senast dag 49. Detta möjliggör beslut av den tillagda medlemsstaten fem dagar senare, dvs. dag 54.

Artikel 58.12

Bestämmelsen avser tillägg av artiklarna 14a och 14b i förordningen om kliniska prövningar.

Artikel 14a berör frågan om rapportering medlemsstat ('RMS') och möjligheten att byta RMS under en pågående klinisk prövning. I nuvarande Förordningen om kliniska prövningar är det inte möjligt att byta RMS. Sådant byte av RMS kräver att ingen samtidig väsentlig ändringsansökan som påverkar del I (Artikel 18 eller 21) pågår. Eftersom det är sponsorn som förbereder utkast till nästa prövningsansökan i CTIS, är det svårt för medlemsländerna att välja lämpligt tillfälle för sådant byte av RMS. Då en öppning ges för parallella ändringsansökningar i Biotekakten kommer detta problem att tillta. Då ny RMS behöver utses, är det även möjligt att ingen berörd medlemsstat vill kandidera – ska då rollen som RMS gå tillbaka till det land som ville bli avbytt?

Läkemedelsverket reserverar sig tillsvidare mot denna artikel att möjliggöra RMS- byte mot bakgrund av de komplikationer och oklarheter som sådant byte riskerar medföra och otydlig ansvarsfördelning mellan gammal och ny RMS.

Artikel 14b är ett tillägg i syfte att möjliggöra processer för multinationella prövningsansökningar som direkt berör utveckling av terapier, vacciner och

diagnostik vid allmänna hälsokriser i EU Denna bestämmelse kan behöva diskuteras ytterligare mot bakgrund av erfarenheterna från COVID-19 samarbeten.

Artikel 58.13

Bestämmelsen innebär tillägg av artiklarna 14c och 14d i förordningen om kliniska prövningar.

Artikel 14c innebär att ett kombinerat tillståndsförfarande införs för studier som är både en klinisk läkemedelsprövning och samtidigt en prestandastudie som kräver tillstånd enligt artikel 58(1) i IVDR (Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2017/746 av den 5 april 2017 om medicintekniska produkter för in vitro-diagnostik) eller en klinisk prövning av medicinteknisk produkt som kräver tillstånd enligt artikel 62 i MDR (Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2017/745 av den 5 april 2017 om medicintekniska produkter . Hänvisningarna till de andra förordningarna i denna del bedöms vara korrekta och relevanta. De innebär en rimlig avgränsning och är anpassade till förslaget om revidering av IVDR och MDR.

Bestämmelsen i denna artikel möjliggör att en enda ansökan om tillstånd kan göras för en kombinerad studie, oavsett om det är en multinationell eller mononationell studie.

Flera sponsorer kan samarbeta, men en av dem ska utses till koordinerande sponsor och agera i CTIS. Handläggningen av ansökan ska utmytna i ett enda nationellt beslut, som omfattar hela den kombinerade studien.

Ansökan ska göras i CTIS, även avseende de medicintekniska delarna av studien. Kommissionen får enligt förslaget befogenhet att ta fram en delegerad akt för att ändra/lägga till i de befintliga bestämmelserna i CTR för att anpassa dem till kombinerade studier. Det ska möjliggöra en smidig procedur både för initiala ansökningar och för väsentligändringar samt tillägg av ytterligare medlemsstater. Kraven för säkerhetsrapportering ska kunna anpassas, och ansvarsförhållanden mellan sponsorer (om flera olika) ska kunna tydliggöras. Vidare behöver tillsynen anpassas och funktionaliteten i både CTIS och EUDAMED behöver stödja ansökningsprocessen. Kommissionen åläggs att beakta, när så är relevant, de tillämpliga bestämmelser som finns om prövningsprodukter i kapitel VI och bilaga XV i MDR och om produkter för prestandastudier i kapitel VI och bilagorna XIII och XIV i IVDR.

Läkemedelsverket är i grunden positiva till förslaget men vill påpeka att upplägget är behäftat med samma problematik gällande hårda begränsningar av de berörda medlemsstaternas möjligheter att lämna synpunkter på ansökan och bedömningsrapporten, samt att avslå en

ansökan som lyfts fram ovan i de inledande kommentarerna. Det finns också ett flertal felaktiga regelverksreferenser som behöver rättas till

Det är viktigt att förfarandet är frivilligt, så att sponsorerna även fortsättningsvis kan välja att göra separata ansökningar under respektive förordning om det passar bättre i det enskilda fallet, och vidare vill Läkemedelsverket understryka att det är nödvändigt att bestämmelsen tillämpningsdatum kopplas till att nödvändig funktionalitet i CTIS finns på plats.

Artikel 14 d är ett tillägg som innebär att samma krav (se artikel 9, som också föreslås revideras) avseende de personer som bedömer ansökan gäller även för de ansökningar som hanteras i kapitel IIa, dvs. prövningar där särskilda förfaranden tillämpas. Läkemedelsverket anser att denna ändring är godtagbar.

Artikel 58.14

Avser ändring i artikel 16 i Förordningen om kliniska prövningar och utgör ett förtydligande av datum för inlämnandet av väsentliga ändringar. Läkemedelsverket har inga invändningar mot denna bestämmelse.

Artikel 58.15

Tillägg av ny artikel 16a i Förordningen om kliniska prövningar som innefattar möjligheten till parallell ändringsansökan, något som idag inte är möjligt. Läkemedelsverket föreslår att man bör ta bort oklara definitioner som "relevant medlemsstat" och "avtal" mellan sponsor och medlemsstat innan ansökan skickas in (sista meningen av Artikel 16a punkt 4). I stället kan tydliggöras att RMS inte ska betrakta väsentlig ändringsansökan som valid om den inte är oberoende av del II ansökan i berörd medlemsstat.

Artikel 58.16

Bestämmelsen avser ändring i artikel 17 i Förordningen om kliniska prövningar. Tidslinjen för validering kortas till fyra dagar och genomförs endast av RMS. Oklart hur tillägget ska genomföras i praktiken under denna korta tid. Viktigt att tillämplig lagstiftning om hur tidsfrister beräknas fortsatt gäller (dvs att ingen lagstadgad tid blir kortare än två dagar pga. helg eller officiell helgdag i medlemsstat). Läkemedelsverket föreslår att sista stycket stryks om att översättningar av dokument flyttade till del II kontrolleras.

Artikel 58.17

Bestämmelsen avser ändringar av artikel 18 i Förordningen om kliniska prövningar. Del I behöver kompletteras i enlighet med Artikel 58.5 ovan. Vidare bör lagtexten särskilt specificera om ändringsansökan medför att initial ansökans status som låginterventionsprövning (minimal-

interventionsprövning) eller klusterprövning inte längre gäller Därutöver bör även frågan väckas om längre tidsfrister bör gälla för väsentlig ändring del I som inkluderar nya prövningsläkemedel, till exempel plattformsprövning med komplex design. Medan bedömningen av en mer ordinär väsentlig ändringsansökan del I beräknas kunna rymmas inom 14 dagar, kan denna tidslinje bli alltför kort om väsentlig ändring omfattar stora förändringar i plattformsprövning som snarare liknar en ny initial ansökan. Detta gäller även förlängning av utredningen då prövningsläkemedel för avancerad terapi ingår (nuvarande artikel 18.5 i förordningen om kliniska prövningar). Det kan övervägas om en förlängd utredningstid ska omfatta båda dessa situationer.

Det är även av största vikt att den utredningsrapport för del I som sammanställs av RMS levereras inom lagstadgad tidsrymd. Situationen kan annars bli ohållbar för berörda medlemsstater i en multinationell prövning, som inte har någon utredning att stödja sina beslut på.

Artikel 58.18

Bestämmelsen avser ändringar i artikel 19 i Förordningen om kliniska prövningar.

Beslut om väsentlig ändringsansökan i del I, motsvarande ändringsförslag som ovan för ny artikel 8 (se artikel 58(7)). Berörd medlemsstat bör kunna avslå prövning om man bedömer att kritisk synpunkt ('consideration') som väckts i del I (Artikel 18.4 (c) inte besvarats tillfredsställande av sponsor eller inte inkluderats i av rapporterade medlemsstat (RMS) i begäran om information ('Request for Information').

Läkemedelsverket föreslår ett nytt stycke (c) där överväganden gällande försökspersonernas rättigheter och säkerhet liksom prövningens möjlighet att generera tillförlitliga och robusta data under paragraf 18.4 ska ingå.

Artikel 58.19

Bestämmelsen avser ändringar av artikel 20 i Förordningen om kliniska prövningar

Läkemedelsverket noterar att del II nu även omfattar översättningar av dokument från engelska till svenska i del I där detta krävs, till exempel synopsis, dokument till försökspersoner för utvärdering av primära och sekundära utfallsmått samt märkning av prövningsläkemedel på svenska. Bedömning rör således både Läkemedelsverket och Etikprövningsmyndigheten.

Artikel 58.20

Bestämmelsen innefattar ändringar av artikel 21 i Förordningen om kliniska prövningar.

Vad gäller validering av väsentlig ändringsansökan i del I samt del II har Läkemedelsverket samma kommentarer som ovan gällande artikel 58.5 och 20.

Artikel 58.22

Innefattar ändringar av artikel 23 i Kliniska prövningsförordningen.

Här föreslår Läkemedelsverket tillägg av (c) considerations as regards subject safety and data reliability and robustness submitted, dvs samma som föreslagits under 58(18). Här kan behövas en separat artikel som rör beslut för ändringsansökan i både del I och II.

Artikel 58.23

Bestämmelsen innefattar ändringar av artikel 25 i Förordningen om kliniska prövningar. Mer harmoniserade regler för prövningsansökan föreslås. Dessa kan stödjas principiellt, förutom hänvisningen till "minimal-intervention trial". Läkemedelsverket motsätter sig denna ändring och föreslår att "minimal intervention" stryks.

Artikel 58.24

Bestämmelsen avser tillägg av två nya kapitel, IVa och IVb med bl.a. artiklarna 27a, 27b och 27c, i Förordningen om kliniska prövningar.

Artikel 27A

Bestämmelsen möjliggör att samma kvalitetsdokumentation kan korsrefereras mellan prövningar och minskar den administrativa bördan för sponsorer. Så länge dokumentationen är relevant även för kommande prövningar behöver den inte utredas på nytt. De nya begreppen *IMP Core Dossier*, *Depositary Member State* och *Corresponding Clinical Trial* införs. Läkemedelsverket invänder inte principiellt mot ett "IMP-core-dossier" förfarande för kvalitetsdokumentation, men förslag till nya skrivningar i Förordningen om kliniska prövningar för att möjliggöra förfarandet är generellt problematiska. Skrivningen i artikel 27a behöver omarbetas.

Artikel 27b

Läkemedelsverket invänder generellt emot att procedurrelaterade aspekter beskrivs så detaljerat. Detaljer kring hur dessa ansökningar ska hanteras rent praktiskt, behöver i större utsträckning beskrivas i genomförandetakter.

Artikel 27c

Införande av genomförandetakter där "IMP-core-dossier" förfarandet ska regleras i mer detalj i denna bestämmelse. Läkemedelsverket ser positivt

på att detaljer beskrivs i genomförandetakter, som lättare kan uppdateras vid behov.

Artikel 58.25

Bestämmelsen avser ändringar av artikel 28 i Förordningen om kliniska prövningar.

Den sista meningen i paragraf 3 är borttagen ur lydande författningstext. Meningens innebörd är att ett återtaget samtycke inte ska påverka den verksamheten för vilket informerat samtycke redan lämnats eller användningen av data som redan samlats in på grundval av detta informerade samtycke.

Redan insamlade data kan vara kritisk för det vetenskapliga värdet av den kliniska prövningen, och utan denna riskerar utfallet att bli snedvridet. Det är sannolikt högre risk för att försökspersoner med negativ upplevelse i en prövning, t.ex. efter upplevda biverkningar av prövningsläkemedlet, tar tillbaka sitt samtycke till deltagande. Om den sista meningen utelämnas skulle deras redan insamlade data inte längre vara del av prövningens resultat, och därmed snedvrیدا utfallet åt det positiva hållet och viktiga säkerhetsdata skulle inte komma fram.

Det är oklart om det införts någon ändring på annan plats i Förordningen om kliniska prövningar som säkerställer detta särskilda krav att redan insamlade data är skyddade. Läkemedelsverket motsätter sig mot den bakgrunden att den sista meningen i artikel 28 punkt 3 stryks.

Artikel 58.27

Bestämmelsen innefattar ändringar av artikel 30.3 i Förordningen om kliniska prövningar.

Ändring av informerat samtycke för klusterprövningar. Begreppet '*minimal intervention trials*' behövs inte utan nuvarande text kan i stället behållas.

Artikel 58.28 och 29

Bestämmelsen avser strykning av punkt e i artikel 31(1) och i 32 (1) i Förordningen om kliniska prövningar.

Läkemedelsverket kan inte ställa sig bakom denna ändring. Fortfarande bör prövningar i första hand genomföras på försökspersoner som kan ge informerat samtycke.

Artikel 58.30

Bestämmelsen avser ändringar av artikel 33 i Förordningen om kliniska prövningar.

Kvinnor som blir gravida eller börjar amma medan de deltar i en klinisk prövning ska inte automatiskt exkluderas från fortsatt deltagande.

Ett rimligt tillägg som tar hänsyn till det faktum att fortsatt deltagande i prövningen kan vara det bästa för både kvinnan och/eller barnet. Ändringen kan tillstyrkas. Det är bättre att det avgörs i det enskilda fallet vad som är bäst. För att säkerställa säkerheten för den gravida försökspersonen, bör tillägg göras som tydliggör provarens roll att ge information till kvinnan om alternativa behandlingsmetoder och kunskap om produkten som testas.

Artikel 58.31

Bestämmelsen avser ändringar av artikel 41 i Förordningen om kliniska prövningar.

Rapporteringskraven för AE (*Adverse Event*) och SAE (*Serious Advert Event*) för minimal och låg-interventionsprövningar ska kunna förenklas genom att ett riskbaserat förhållningssätt tillämpas. Anpassningar i provarnas rapportering till sponsor ska tydligt beskrivas och motiveras i protokollet.

Läkemedelsverket föreslår att "minimal intervention" stryks.

Artikel 58.32

Bestämmelsen avser ändringar av artikel 48 i Förordningen om kliniska prövningar.

Samma sak ska gälla för minimal och låg-interventionsprövningar (de minimala läggs till i texten) dvs. man ska beakta prövningens karaktär och genomförd riskbedömning när det gäller att bestämma övervakningens omfattning. Om minimal interventionsprövning (se Läkemedelsverkets invändningar under flertal bestämmelser ovan) ska kunna utföras är denna artikel acceptabel.

Artikel 58.33

Bestämmelsen avser tillägg av ny artikel 50a i Förordningen om kliniska prövningar. Artikelns utformning gör det något oklart om den åsyftar till samtliga kliniska prövningar eller endast "low-interventional trials" och "minimal-interventional trials". Läkemedelsverket föreslår att lägga till "in accordance with national legislation" på alla ställen i denna paragraf där "persons authorised" nämns. Läkemedelsverket anser att minimal-intervention i denna artikel bör strykas (se invändningar ovan).

Artikel 58.34

Bestämmelsen avser ändringar av artikel 51(1) i Förordningen om kliniska prövningar.

Vid minimal och låg-interventionsprövningar ska man beakta prövningens karaktär och genomförd riskbedömning när det gäller kraven på prövningsläkemedlets spårbarhet.

Läkemedelsverket motsätter sig att minimal interventionsprövning där utredningen endast görs av etikkommittéer finns kvar.

Artikel 58.35

Bestämmelsen avser ändringar av artikel 53.2 i Förordningen om kliniska prövningar.

När det gäller kravet på sponsorer att skicka in inspektionsrapporter gällande en prövning för inspektioner som skett av myndigheter i tredjeland så begränsas detta till när det är relevant för försökspersonernas säkerhet.

Tillägget om säkerhet som begränsar kravet öppnar för sponsors godtycklighet. T.ex. kritiska avvikelser angående datahantering och data integritet kan ju mycket väl påverka försökspersonernas säkerhet om konsekvensen är att man inte kan lita på data. En sponsor skulle dock möjligen inte se det så, och omöjligt att veta vad som eventuellt undanhålls om kravet inte gäller alla inspektionsrapporter av tredje landsmyndighet.

Läkemedelsverket motsätter sig denna ändring.

Artikel 58.36

Bestämmelsen avser ändringar av artiklarna 57 och 63 i Förordningen om kliniska prövningar.

För minimal och låg-interventionsprövningar ska prövningens karaktär beaktas när det gäller vad en Trial master file ska innehålla.

Läkemedelsverket motsätter sig att den nya definitionen minimal interventionsprövning införs där utredning av ansökan endast görs av etikkommittéer. Begreppet ingår idag i prövningsförordningens definition av låginterventionsprövning. Den sista meningen i denna punkt har strukits. Den handlar om tillgängligheten till trial master file. Läkemedelsverket motsätter sig att den sista meningen i Artikel 57 stryks.

Artikel 58.37

Bestämmelsen innefattar ändringar av artikel 61 i Förordningen om kliniska prövningar. I grunden är det välkommet att det införs ett mandat till "Inspection working group" (IWG) att ta fram vägledning för tillämpningen av artikel 61.5. Sannolikt avses Inspectors Working Group. Ett sådant arbete har redan påbörjats i samarbete mellan GCP IWG och GMP IWG. Det är dock olyckligt att beskrivningen av den "Inspection working group" som nämns i det refererade regelverket endast nämner GMP och GDP och inte GCP.

Artikel 58.40

Bestämmelsen avser ändringar av artikel 76 i Förordningen om kliniska prövningar.

Vid minimal- och låg-interventionsprövningar ska samma krav tillämpas när det gäller att medlemsstaterna inte ska ålägga extra krav utöver de försäkringslösningar som redan finns. Denna ändring kan accepteras, om begreppet minimal interventionsprövning blir kvar. Läkemedelsverket motsätter sig att detta nya begrepp införs eftersom det avser sådana utredningar som endast görs av etikkommittéer.

Artikel 58.41

Bestämmelsen avser ändringar av artikel 78 i Förordningen om kliniska prövningar.

Inspektioner som utförs av medlemsstaterna beskrivs mer detaljerat, t.ex. att man ska ha rutiner för tillsynen. Tidsgräns för uppladdning av inspektionsrapporter i CTIS införs och förtydligande mandat om samverkan mellan medlemsländer vad gäller genomförande av inspektioner, samt att man kan delegera sinsemellan. Läkemedelsverket tillstyrker ändringen.

Artikel 58.43

Bestämmelsen avser skyldigheter för medlemsländer gällande *Union controls*. Den beskriver under (a) vad behörig myndighet ska tillhandahålla och tillgängliggöra vid *Union controls*. Motsvarande krav torde gälla för "ethics committees" men det framgår inte.

Läkemedelsverket tillstyrker bestämmelsen men vill påpeka att (a) även bör referera till etiska kommittéer.

Artikel 58.44

Bestämmelsen avser ändringar av artikel 81 i Förordningen om kliniska prövningar.

Läkemedelsverket motsätter sig att medlemsstaterna har sju dagar på sig att vidta korrigerande åtgärder efter icke-väsentliga ändringar av sponsorn. Detta eftersom dessa åtgärder inte är föremål för granskning av medlemsstaterna. Läkemedelsverket föreslår att sista stycket stryks.

Artikel 58.45

Bestämmelsen avser ändringar av artikel 83 Förordningen om kliniska prövningar.

Ny artikel om myndigheter och etikkommittéer. Förändringen innebär att nuvarande artikel om nationella kontaktpunkter ('National Contact Points') stryks. Detta stöds inte av Läkemedelsverket.

Bestämmelsen rör kommunikation och samordning mellan behöriga myndigheter och etikkommittéer inom en medlemsstat. Läkemedelsverket föreslår att man behåller formuleringen om "National Contact Points" från nuvarande prövningsförfordning artikel 83 och istället lägger in ett stycke om kommunikation, koordination och behöriga myndigheters samt etikkommittéernas roll i ny artikel 83a enligt nedan. Att lägga till ytterligare en nivå av nationellt samordningsansvar för alla involverade parter inom varje medlemsstat, inklusive övergripande ansvar för resurser som olika nationella organisationer förfogar över (överstruken text 2b nedan) utan att säkra att denna person har tillräcklig kompetens inom området kliniska prövningar bedöms inte säkra processerna. I stället bör den redan etablerade termen National Contact Point bevaras och utökas med möjligheten att införa en suppleant (Alternate) för denna roll.

Läkemedelsverket föreslår att artikeln får rubriken "National Contact Points" i artikel 83 och istället lägger in ett stycke om kommunikation, koordination och behöriga myndigheters samt etikkommittéernas roll i 83a. Vidare bör denna roll diskuteras och dess förhållande till CTAG (Den samordnande och rådgivande gruppen för kliniska prövningar).

Artikel 58.46

Bestämmelsen avser tillägg av ny artikel 83a i Förordningen om kliniska prövningar.

Artikel 83 och 83a: Artiklarna berör kommunikation och samordning mellan behöriga myndigheter och etikkommittéer inom en medlemsstat. Läkemedelsverket föreslår att man stryker "National Contact Points" i artikel 83 och istället lägger in ett stycke om kommunikation, koordination och behöriga myndigheters samt etikkommittéernas roll.

Artikel 58.47

Bestämmelsen avser ändringar av artikel 85 i Förordningen om kliniska prövningar. Bestämmelsen gäller CTAG. Läkemedelsverket vill att denna grupp fortsatt består av National Contact Points enligt befintlig Artikel 83 (se ovan) men utvidgas till att även inkluderar en namngiven ersättare/suppleant ('Alternate'). Lagtexten bör inte detaljstyra mandatlängden för dessa personer, som utses av respektive medlemsstat.

Artikel 58.48

Bestämmelsen avser ändringar av artikel 93 i Förordningen om kliniska prövningar och de aspekter som finns kring hantering av personuppgifter.

Det finns sedan flera år kritik från bl.a. myndigheter och industri att Förordningen om kliniska prövningar och Dataskyddsförordningen GDPR (Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2016/679 av den 27 april

2016 om skydd för fysiska personer med avseende på behandling av personuppgifter och om det fria flödet av sådana uppgifter) inte alltid är väl samordnade och i praktiken kan uppfattas som svårförenliga, att de reglerar samma verksamhet utifrån olika syften, vilket skapar osäkerhet i tillämpningen. Det är en svår balans mellan öppenhet enligt Kliniska prövningsförordningen respektive skydd för integritet enligt GDPR, något som kan vara särskilt problematiskt vid sällsynta sjukdomar eller små patientgrupper. Det aktuella förslaget syftar till att harmonisera regelverken¹, bl.a. i fråga om vad den rättsliga grunden för behandling är och vem som är personuppgiftsansvarig, vilket LäkeMedelsverket stödjer.

Kravet på samtycke som finns i Förordningen om kliniska prövningar respektive GDPR och oklarheten kring hur dessa förhåller sig till varandra har kritiserats. I Kliniska prövningsförordningen är informerat samtycke i första hand ett etiskt och forskningsrättsligt krav kopplat till deltagarens säkerhet och autonomi. Samtycket måste vara frivilligt och dokumenterat. Förordningen om kliniska prövningar tillåter i vissa situationer undantag eller senarelagt samtycke (t.ex. i akuta situationer). I GDPR är samtycke en av flera rättsliga grunder för personuppgiftsbehandling och det måste vara fritt, specifikt, informerat och återkalleligt. För hälsodata krävs dessutom en grund enligt artikel 9. GDPR:s krav på att samtycke ska vara fritt återkalleligt passar dåligt med till exempel långvariga kliniska prövningar och krav på vetenskaplighet, dataintegritet och spårbarhet enligt Förordningen om kliniska prövningar. Se yttrande angående Artikel 58.25 (angående Artikel 28 i Förordningen om kliniska prövningar)

Europeiska dataskyddsstyrelsen (EDPB) och EMA har behövt förtydliga att informerat samtycke enligt Förordningen om kliniska prövningar inte är att likställa med samtycke enligt GDPR.

Förslaget innefattar bl.a. införandet av en generell grund för vidarebehandling ("further processing") av personuppgifter. Det har ansetts oklart hur Förordningens om kliniska prövningar bestämmelser om bl.a. arkivering i upp till 25 år och spårbarhet ska förenas med GDPR:s principer om bl.a. ändamålsbegränsning och dataminimering. Den nu föreslagna artikel 93.6 innebär att det skapas en presumtion för att vidarebehandling är tillåten inom ramarna som ges, att den personuppgiftsansvarige får vidarebehandla personuppgifter för andra kliniska prövningar som genomförs enligt förordningen, eller för vetenskaplig forskning i syfte att skydda folkhälsan, förbättra vårdstandarden och främja innovationskapaciteten inom europeisk medicinsk forskning. Förslaget innebär ett visst tydliggörande av möjligheten att vidarebehandla personuppgifter internt och att t.ex. använda dem i uppföljningsstudier. Artikeln är dock brett formulerad och riskerar därmed att leda till fortsatta tolkningskillnader, vilket går emot syftet med förslaget. En konflikt som kan

¹ Jfr. skäl 150.



uppstå är mellan om formuleringen innebär att man går utanför vad som är tillåtet enligt GDPR, framförallt i förhållande till principen om ändamålsbegränsning, respektive om den trots detta inte av t.ex. industrin anses täcka behovet av tillåten vidarebehandling.

Europeiska dataskyddsmyndigheten (EDPB) kom med ett yttrande den 10 mars² gällande säkerställande av känsliga personuppgifter i förslaget till Biotekakten, vari man bland annat efterlyser förtydliganden gällande hur personuppgifterna ska användas såväl för medlemsstaterna som kommissionen med hänvisning till artikel 93.3. EDPBs förslag innebär att det i skälen bör framgå exempel på situationer då behöriga myndigheter och/eller kommissionen kan behöva tillgång till personuppgifter för att utföra sina uppgifter.

Läkemedelsverket motsätter sig inte dessa förtydliganden men under förutsättning att det tydligt framgår att det är exempel samt att dessa formuleras på ett sätt som inte innebär en alltför snäv inramning. Detta så att det inte riskerar att uppstå en situation där behörig myndighet inte kan utföra sitt tillsynsarbete, t.ex. i fråga om inspektioner i enlighet med kraven i prövningsförfordningen. Läkemedelsverket anser att paragraf 3 (a) redan tillräckligt preciserar syftet med tillgången till personuppgifter för behörig myndighet (CA) i och med att inspektioner specifikt nämns. Däremot ifrågasätts i vilket syfte kommissionen behöver tillgång till personuppgifter vid sina kontroller, enligt paragraf 3 (b).

Artikel 58.49

Bestämmelsen avser ändringar av artikel 97 i Förordningen om kliniska prövningar. Den reglerar att kommissionen initialt efter fem år och därefter vart tionde år (istället för var femte) ska lägga fram en rapport till parlamentet och rådet om tillämpningen av Förordningen om kliniska prövningar. Här läggs ett nytt återrapporteringskrav kring KPI:n som har identifierats (antal multinationella prövningar som godkänts i EU under den senaste femårsperioden). Baserat på rapporten kan det bli aktuellt att kommissionen också föreslår ändringar i bestämmelserna i Förordningen om kliniska prövningar.

Artikel 58.51

Se även avsnitt 2.3 gällande artikel 58.50. Denna bestämmelse avser ett tillägg av ny artikel 98a i Förordningen om kliniska prövningar.

Den avser ett nytt krav på EMA att rapportera om utvecklingen, underhållet och, när det är relevant, ändringar av CTIS när det gäller tidsplaner, budgetföljsamhet och kvalitet

² [EDPB and EDPS support harmonisation of clinical trials under European Biotech Act, but call for specific safeguards for sensitive health data | European Data Protection Board](#)

EMA ska konsultera kommissionen och ska tillhandahålla en reviderad utvecklingsplan för CTIS (portal och databas) till EMAS styrelse en månad efter att hela akten har trätt i kraft. Planen ska säkerställa att all systemfunktionalitet ska finnas på plats när bestämmelserna beslutats och blir tillämpliga.

Det är viktigt att nödvändiga anpassningar görs, och det inte bara för bestämmelserna i detta förslag, men också i de delegerade akter som tas fram med stöd av t.ex. den föreslagna nya artikel 14c. Stora förändringar i CTIS behövs om vi ska kunna arbeta effektivt i större skala med kombinerade studier och deras dokumentation än vad som skett inom COMBINE i pilotprojektform.

Läkemedelverket förordar att det bör övervägas om en kontrollartikel motsvarande den som finns i artikel 82 i Förordningen om kliniska prövningar bör läggas till. Ett minimikrav är en s.k. User Acceptance Test som hålls i god tid före införandet – även om det inte blir en formell revision. Notera även att delegerade akter inte alltid ingår i själva EU-portalen utan i Clinical Trials Information System (CTIS), som inte nämns i förslaget

Artikel 58.52

Ändringar till bilaga I väljer Läkemedelsverket att inte kommentera i detta yttrande eftersom det blir för detaljerat.

6. Kapitel IV Tilläggsskydd

Förslaget innefattar att vissa bioteknologiska processer och ATMP-produkter (läkemedel för avancerad terapi) kan få ett års förlängning av tilläggsskyddet om innehavaren av marknadsföringstillståndet (MAH) visar att de angivna kriterierna är uppfyllda och att produkten uppfyller kraven för tilläggsskydd. EMA ska då utfärda en redogörelse som bifogas ansökan till den nationella patentmyndigheten, utan att pröva själva SPC-förutsättningarna enligt Tilläggsskyddsförordningen (Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 469/2009 av den 6 maj 2009 om tilläggsskydd för läkemedel).

Läkemedelsverket noterar att vissa begrepp är otydliga såsom till exempel "distinctly different", Kraven för att omfattas av bestämmelsen är högt ställda och det är oklart vem kommer att omfattas av kraven, det saknas någon form av bedömning av hur många som skulle kunna omfattas. Vidare behöver det förtydligas ytterligare kring processuella aspekter; gällande exempelvis möjligheten till överprövning av beslut om tilläggsskydd.

7. Artificiell intelligens

Artikel 31 och 34

Läkemedelsverket välkomnar att det antas någon form av vägledning för att försöka främja en enhetlig tillämpning mellan medlemsstaterna. Däremot är det viktigt att denna sådan vägledning även om den är icke bindande, inte detaljstyr vilken vetenskaplig vägledning som ska utvecklas. Detta bör rimligen ske på myndighets- och expertnivå om detta inte ska riskera att urholka de ordinarie mekanismerna för styrning av prioritering av utveckling av vägledning som sker löpande. AI är bara en teknik bland många som tillämpas inom ett läkemedels livscykel varför man bör vara återhållsam med speciallagstiftning och särskilt motivera den.

Att tillföra domänspecifika konsultationsmekanismer i lagstiftning kommer försena införandet av ny teknik snarare än att snabba upp den. Det skapar otydlighet i rollerna mellan kommissionen, EMA och de behöriga myndigheterna som kan vara administrativ betungande. Harmonisering mellan sektorer kan ske på bättre sätt till exempel med understödjande, sektorsövergripande riktlinjer och standarder som sedan kan nyttjas i ordinarie mekanismer och mandat för det europeiska regulatoriska nätverket.

Redan idag ser man hur, utifrån detta förslag att EMA föreslår nya strukturer och arbetssätt som direkt utmanar CHMP (EMA:s vetenskapliga kommitté för humanläkemedel) Methodology Working Party. Läkemedelsverket anser att MWP bör stärkas med expertis från t.ex. CTCG (Clinical Trials Coordination Group, Arbetsgruppen för kliniska prövningar) och MDCG (Medical Devices Coordination Group, Arbetsgruppen för koordinering av medicinteknik) om denna bedöms vara bristfällig.

Det är oklart vad som avses i tredje punkten men troligtvis är det tillämpning av artificiell intelligens i myndigheternas eget arbete med AI som avses. Här finns ett perspektiv rörande nationellt oberoende som också behöver understrykas, men så länge vägledningen är icke-bindande är det sannolikt ett mindre problem.

Ur den medicintekniska aspekten välkomnar Läkemedelsverket förslagen i artikel 31 och 34 i förordningsförslaget att vägledning om system baserade på avancerade tekniker såsom AI ska tas fram i samverkan med ett antal kommittéer och arbetsgrupper samt att vägledning om nya bioteknologiska produkter inom hälsoområdet tas fram för att klargöra tillämpligheten av förordningarna (EU) 2017/745 och 746 samt 2024/1689.

8. Övriga ändringar i Veterinärläkemedelsförordningen

Artikel 59.7

Bestämmelsen ändrar nuvarande artikel 61 i Veterinärläkemedelsförordningen och avser ändringar som inte kräver någon bedömning ((VNRA- Variations not requiring assessment). Läkemedelsverket har följande synpunkter.

Artikel 61 (2) bör ändras på så sätt det öppnas för att en ändring som inte kräver bedömning i vissa fall ska registreras inom 30 dagar trots att ändringen inte påverkar produktinformationen, om så anges i listan som det hänvisas till i art 61

Nuvarande artikel 61 (3) bör, istället för att helt tas bort, ersättas med en ordning där myndigheterna ska förklara ändringen valid efter att den förts in i UPD- EU:s databas för veterinärläkemedelsprodukter.

Artikel 61(4) begränsar möjligheterna till att förklara en ändring invalid i förhållande till dagens regelverk. Den enda kvarvarande grunden för att förklara en VNRA ogiltig är att ändringen inte uppfyller villkoren för att vara en VNRA. Villkoren för VNRA är dock inte så tydligt genomarbetade vilket kommer kunna leda till att bedömningen blir svår. I dagsläget finns fler anledningar till att ogiltigförklara, t.ex. icke uppfyllda dokumentationskrav och tekniska krav. Dessa möjligheter bör kvarstå.

Unionsprodukt databasen (UPD) är anpassad och utformad efter nuvarande lagstiftning. Att anpassa systemet kommer att kräva mycket resurser.

Detta yttrande har beslutats av generaldirektören Ann Lindberg efter föredragning av koordinatörn Hannes Eintrei. I den slutliga handläggningen har även chefsjuristen Joakim Brandberg, stabsdirektören Anette Nilsson, enhetschefen Gunilla Andrew-Nielsen, gruppchefen Elin Karlberg, utredarna, Dariush Mohktari och Birger Scholz samt verksjuristerna Hanna Brolin och Felix Roslund Nilsson deltagit.

Ann Lindberg

Hannes Eintrei

Detta beslut har hanterats digitalt och är därför inte undertecknat

Kopia till: registrator

Bilaga: förkortningar

BILAGA

FÖRKORTNINGAR

AddMSC Tillagd berörd medlemsstat (Additional Member State Concerned)

ATMP Läkemedel för avancerad terapi (Advanced Therapy Medicinal Product)

CA Behörig myndighet (Competent Authority)

CHMP EMA:s vetenskapliga kommitté för humanläkemedel

CTAG- Den samordnande och rådgivande gruppen för kliniska prövningar-
Clinical Trials Coordination and Advisory Group

CTCG Arbetsgruppen för kliniska prövningar, Clinical Trials Coordination
Group,

CTIS Kliniska prövningsdatabasen (Clinical Trials Information System)

EDPB Europeiska dataskyddsmyndigheten

EFSA Europeiska livsmedelssäkerhetsmyndigheten

EMA Europeiska läkemedelsmyndigheten

EUDAMED- Europeiska databasen för medicintekniska produkter

GCP God praxis för kliniska prövningar (Good Clinical Practise)

GDP God distributionssed (Good Distribution Practise)

GDPR Europeiska dataskyddsförordningen (General Data Protection
Regulation)

GMP God tillverknings sed (Good Manufacturing Practise)

GMM/GMO Genetiskt modifierade mikroorganismer / Genetiskt modifierad
organism

IMP/IMPD Prövningsläkemedel, prövningsläkemedelsakt (Investigational
Medicinal Product / Dossier)

IWG Inspectors Working Group

MAH / Innehavare av godkännande för försäljning (Market Authorisation
Holder)

MDCG Samordningsgruppen för medicintekniska produkter (Medical
Devices Coordination Group)

QPS Kvalificerat antagande om säkerhet (Qualified Presumption of Safety)

RFI Förfrågan av information (Request for Information)

RMS Rapportering medlemsstat (Reporting Member State)

SOHO Ämnen av mänskligt ursprung (Substances of Human Origin)

SPC Produktresumé (Summary of Product Characteristic)

UPD EU:s databas för veterinärläkemedel (Union Product database,)

VNRA Ändringar som inte kräver bedömning (Variations not requiring
assessment)

