

Versionshistorik:

2018-12-14: Version som lämnades över till Socialdepartementet som redovisning av uppdrag givet i regleringsbrev med dnr S2017/07302/RS. Läkemedelsverket fick möjlighet att inkomma med kompletteringar.

2019-08-26: Kompletterad version där nya, mer aktuella, uppgifter har kunnat tillföras. Ändringar har främst gjorts i kapitlen 5.1–5.4, 6.1–6.2 samt bilaga A (avsnitten A4.3.2, A5.7 och A6–7).

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

Läkemedelsverket, augusti 2019
Diarienummer: 1.1.2-2018-004937
Postadress: Box 26, 751 03 Uppsala
Besöksadress: Dag Hammarskjölds väg 42, Uppsala
Telefon: 018-17 46 00
www.lakemedelsverket.se

Sammanfattning

Läkemedelsverket har fått i uppdrag av regeringen att utreda vilka avgifter som behöver införas för att finansiera nya och utökade arbetsuppgifter som följer av de EU-förordningar (2017/745 och 2017/746) rörande medicintekniska produkter och medicintekniska produkter för in vitro-diagnostik som kommer ersätta de tidigare direktiven (93/42/EEG, 98/79/EG, 90/385/EG) för samma områden.

Det har sedan förordningarna började utvecklas och förhandlas stått klart att arbetsmängden för myndigheterna kommer att öka. Läkemedelsverket har i detta uppdrag identifierat och kvantifierat arbetsmängden som följer av förordningarna. Resultatet av denna kostnadsanalys har givit en total uppskattning av de resurser som behövs för de allmänna arbetsuppgifterna med medicintekniska produkter och hur stor kostnadsökningen till följd av förordningarna är. I analysen har det också gjorts en indelning i block av arbetsuppgifter. Läkemedelsverket anser att vissa block av arbetsuppgifter är lämpliga att huvudsakligen finansieras med avgifter från branschens aktörer medan andra block är lämpliga att huvudsakligen finansieras av statliga medel.

Totalt bedöms allmänna arbetsuppgifter kräva 43 FTE och en total kostnad på 76,2 mkr. Drygt hälften av dessa arbetsuppgifter bedöms lämpliga att finansiera med avgifter. Detta är genomförbart om Läkemedelsverket får behålla den nivå av statlig finansiering som för arbetet med de nuvarande direktiven. Läkemedelsverket lämnar ett förslag hur man skulle kunna införa årsavgifter samt särskilda avgifter för olika aktörer som täcker de arbetsuppgifter som bedöms som lämpliga för avgiftsfinansiering.

Utöver ovanstående arbetsuppgifter har arbetet med kliniska prövningar och kliniska prestandastudier enligt ovanstående förordningar analyserats. För sådana prövningar och studier införs en rad ändringar vilket har en tydlig påverkan på Läkemedelsverkets arbete med dessa. Läkemedelsverket lämnar förslag på avgifter som täcker kostnaderna för arbetet med att handlägga och bedöma ansökan om start av prövning och studie samt ansökan om ändring av dessa.

Eftersom arbetet med medicintekniska produkter och medicintekniska produkter för in vitro-diagnostik idag till största delen är statligt finansierat kommer ett införande av de avgifter som föreslås påverka kostnaderna för aktörerna inom dessa områden.

Kostnadsbedömningarna innehåller fortfarande vissa osäkerheter eftersom det pågår arbete med bland annat införande av nationell reglering och IT-utveckling till följd av förordningarna. Därtill är det svårt att bedöma Läkemedelsverkets arbetsinsatser för och antalet aktörer i de kategorier (importörer och distributörer) som inte tidigare varit registrerade. Kostnadsberäkningarna är genomförda för att gälla i fem år efter införande av MDR (2021–2025). Efter detta behöver en utvärdering göras.

Innehållsförteckning

Sammanfattning	3
1. Uppdraget	6
1.1. Tolkning av uppdraget	6
1.2. Avgränsning	6
2. Samråd	8
3. Introduktion	9
3.1. Reglering av medicintekniska produkter.....	9
3.2. Nuvarande och kommande situation för allmänna arbetsuppgifter	10
4. Genomförandet av uppdraget	12
4.1. Kostnadsanalys	12
4.2. Marknadsanalys	13
5. Resultat	14
5.1. Resultat av kostnadsanalys.....	14
5.2. Total kostnad för kliniska studier.....	15
5.3. Resultat av marknadsanalys	15
5.4. Avgiftsmodell för allmänna arbetsuppgifter	16
6. Slutsatser och förslag	19
6.1. Finansiering av allmänna arbetsuppgifter med medicintekniska produkter	19
6.2. Finansiering av kliniska prövningar av medicintekniska produkter.....	23
6.3. Konsekvenser för berörda aktörer.....	24
7. Definitioner och förkortningar	26
Bilaga A – Kliniska prövningar och kliniska prestandastudier	27
A1. Introduktion till Bilaga A	28
A2. Samråd	29
A3. Bakgrund	30
A3.1. Nuvarande reglering.....	30
A3.2. Läkemedelsverkets arbete med kliniska studier av medicintekniska produkter idag	30
A4. Nyheter gällande kliniska studier av medicintekniska produkter	31
A4.1. Nya produktgrupper	31
A4.2. Riskdifferentierade tillståndsförfaranden	32
A4.3. Nya tidsramar.....	33
A4.4. Nytt förfarande för samordnad bedömning.....	34
A5. Konsekvenser för Läkemedelsverket – nya arbetssätt	36
A5.1. Breddning av tillämpningsområdet för den medicintekniska lagstiftningen	36

A5.2.	Ärendekoordinering	36
A5.3.	Samordning med Etikprövningsmyndigheten	37
A5.4.	Samordnat bedömningsförfarande	38
A5.5.	Nationella ansökningar som valideras och utreds	39
A5.6.	Nationella ansökningar med enbart valideringsförfarande.....	39
A5.7.	Väsentliga ändringar	40
A5.8.	Nationellt processtöd	40
A5.9.	Säkerhetsbevakning	41
A5.10.	Inspektioner.....	41
A6.	Nya avgifter	43
A6.1.	Förändring av Läkemedelsverkets årskostnader för handläggning av kliniska studier	44
A6.2.	Förändringar för sökande	45
A6.3.	Jämförelse med kliniska läkemedelsprövningar	46
A7.	Slutsatser/förslag.....	47
Bilaga B –	Beskrivning av ekonomiska aktörer	48
B1.	Tillverkare	49
B2.	Tillverkare av specialanpassade produkter.....	49
B3.	Tillverkare av nationella medicinska informationssystem.....	49
B4.	Auktoriserad representant.....	50
B5.	Importör	50
B6.	Distributör	51

1. Uppdraget

I regeringsbeslut S2017/07302/RS ges Läkemedelsverket följande uppdrag:

”10. Avgiftsförändringar till följd av EU-förordningarna om medicintekniska produkter

Läkemedelsverket ska inkomma med underlag avseende vilka avgifter som måste införas till följd av Europaparlamentets och rådets förordning om medicintekniska produkter (nr 2017/745) och Europaparlamentets och rådets förordning om medicintekniska produkter för in vitro-diagnostik (nr 2017/746) för att uppnå full kostnadstäckning för de nya uppgifter som EU-förordningarna medför. Myndigheten ska även redovisa handläggningstiderna för denna nya verksamhet. Uppdraget ska redovisas till Regeringskansliet (Socialdepartementet) senast den 31 december 2018.”

Vid den ursprungliga rapporteringen i december 2018 gavs Läkemedelsverket möjlighet att komplettera med nya uppgifter efter cirka 6 månader. Denna rapport är en kompletterad version.

1.1. Tolkning av uppdraget

Inledningsvis gjorde Läkemedelsverket en tolkning som var mycket nära lydelsen i regleringsbrevet och utgick från att det för samtliga ansvarsområden gick att identifiera och kvantifiera de helt nya, eller väsentligt förändrade, arbetsuppgifterna i förordningarna jämfört med direktiven. Vid genomförandet av uppdraget har det visat sig att detta kunde tillämpas i vissa fall, medan det i andra fall inte var möjligt. Det har gjort att Läkemedelsverket istället har genomfört analysen på olika sätt för olika block av arbetsuppgifter.

Ett block av arbetsuppgifter där det var möjligt att göra en tydlig identifiering och kvantifiering av nya arbetsuppgifter till följd av de nya förordningarna är handläggning av ansökan, uppföljning och kontroll av kliniska prövningar. Även för ett antal särskilda arbetsuppgifter är det tydligt vad som är nytillkommet och väsentligt förändrat.

För ett antal arbetsuppgifter visade det sig däremot att det fanns bra möjlighet att på ett mer övergripande plan göra en bedömning av ökningen i arbetsmängd som följer av kraven i förordningarna. Förändringarna mellan direktiven och förordningarna för dessa arbetsuppgifter motsvarar justeringar i kraven som ställs på myndigheten d v s att det handlar om ändrat omfång av redan existerande ansvarsområden och kan inte ses som helt nya arbetsuppgifter. De arbetsuppgifter som åsyftas här är exempelvis marknadskontroll (inklusive inspektioner), hantering av rapporter om olyckor och tillbud (materiovigilans), reglerande/normerande arbete, utformande och givande av information, registerhantering, EU-samarbeten – alltså det som utgör den stora massan av de dagliga allmänna arbetsuppgifterna i Läkemedelsverkets arbete med medicintekniska produkter. I enstaka fall ställs nya krav i förordningarna, men som Läkemedelsverket redan utför som en följd av uttolkning och tillämpning av direktiven, till exempel inspektion som metod för marknadskontroll och utfärdande av exportintyg.

1.2. Avgränsning

Uppdraget, i dess ordagranna lydelse, omfattar alla förändringar när man jämför direktiven med förordningarna. Dock har vissa betydande delar av denna skillnad redan förslag på avgifter och har redovisats separat. De berörs inte ytterligare i denna rapport då inget ytterligare finns att tillägga i dagsläget. De delar som redan redovisats och inte ingår i rapporten är:

- Utseende och kontroll av anmälda organ (lagstiftning om avgifter redan i tillämpning)
- Särskilda förfaranden enligt (delrapporterades per 2018-03-30)

Kliniska studier av egentillverkade medicintekniska produkter eller tillsyn av egentillverkade produkter har inte beaktats i detta regeringsuppdrag eftersom Inspektionen för vård och omsorg (IVO) idag är utsedd till behörig myndighet för sådana produkter.

Omfattningen av Läkemedelverkets uppdrag inom medicinteknik kan påverkas av införandet av de nationella regler som följer av förordningarna. Om en förändring av förutsättningarna sker behöver beräkningarna justeras därefter.

2. Samråd

Läkemedelsverket hade under 2018 inledande samtal om möjligheten till samordning av tillståndprocesserna för medicintekniska kliniska studier med representanter för samtliga sex Regionala Etikprövningsnämnder och den särskilda utredare som förordnats för inrättandet av den nya Etikprövningsmyndigheten¹. Sedan Etikprövningsmyndigheten bildades den 1 januari 2019 har kontakterna skett med företrädare för den nya myndigheten. Alla parter har som utgångspunkt att det är lämpligt att hantera kliniska studier av medicintekniska produkter med likartade (eller till och med samma) koordinerade tillståndprocesser som för närvarande utvecklas för kliniska läkemedelsprövningar. En viktig skillnad är dock att samordningen för etiska aspekter och behörig myndighets beslut när det gäller kliniska läkemedelsprövningar är tydligt reglerad i EU-förordning 536/2014 om kliniska läkemedelsprövningar (nedan kallad CTR)², medan det i MDR och IVDR lämnas helt och hållet upp till varje medlemsstat hur man vill lösa etikprövning av studier. Etikprövningslagen³ har nyligen omarbetats bland annat som en konsekvens av den nya lagstiftningen för läkemedelsprövningar. Om den önskade samordningen på det medicintekniska området ska kunna förverkligas kommer den nationella etikprövningslagstiftningen att behöva anpassas ytterligare, vilket diskuteras med både Social- och Utbildningsdepartementet. Läkemedelsverket har i arbetet med detta regeringsuppdrag förutsatt att någon form av samordning med Etikprövningsmyndigheten kommer till stånd.

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

² Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 536/2014 om kliniska prövningar av humanläkemedel och om upphävande av direktiv 2001/20/EG jämte kompletterande EU-rättsakter

³ Lag (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor

3. Introduktion

3.1. Reglering av medicintekniska produkter

3.1.1. Nuvarande reglering

Samhällets krav på medicintekniska produkter, inklusive produkter för in vitro-diagnostisk (IVD), återfinns i lagen (1993:584) om medicintekniska produkter⁴, förordningen (1993:876) om medicintekniska produkter⁵ och de föreskrifter som Läkemedelsverket utfärdat i anslutning till denna lag och förordning. Det svenska regelverket är sedan 1993 baserat på de gemensamma säkerhets- och funktionskrav som publicerats i nedanstående EU-direktiv.

- 93/42/EEG om medicintekniska produkter (MDD)⁶
- 90/385/EEG om aktiva medicintekniska produkter för implantation (AIMDD)⁷
- 98/79/EG om medicintekniska produkter för in vitro-diagnostik (IVDD)⁸

I direktiven anges krav på produkternas beskaffenhet, provning och kontroll. I huvudsak kommer MDD och AIMDD att tillämpas fram till 26 maj 2020, men i vissa fall kommer de att tillämpas som längst fram till 26 maj 2025. IVDD kommer att tillämpas fram till 26 maj 2022, men i vissa fall kommer det att tillämpas som längst fram till 26 maj 2025.

Läkemedelsverket har införlivat dessa krav i följande föreskrifter:

- Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2003:11) om medicintekniska produkter (motsvarande MDD)⁹
- Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2001:5) om aktiva medicintekniska produkter för implantation (motsvarande AIMDD)¹⁰
- Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2001:7) om medicintekniska produkter för in vitro diagnostik (motsvarande IVDD)¹¹

3.1.2. Kommande reglering

Direktiven ovan har omarbetats till EU-förordningar vilket innebär att de är direkt gällande i medlemsstaterna. MDD och AIMDD har slagits samman till en förordning medan IVD fortfarande regleras i en särskild förordning. De förordningar som införs är:

- Förordning (EU) 2017/745 om medicintekniska produkter (MDR)¹²
- Förordning (EU) 2017/746 om medicintekniska produkter för in vitro-diagnostik (IVDR)¹³

⁴ Lag (1993:584) om medicintekniska produkter

⁵ Förordning (1993:876) om medicintekniska produkter

⁶ Rådets direktiv 93/42/EEG av den 14 juni 1993 om medicintekniska produkter

⁷ Rådets direktiv av den 20 juni 1990 om tillnärmning av medlemsstaternas lagstiftning om aktiva medicintekniska produkter för implantation (90/385/EEG)

⁸ Europaparlamentets och rådets direktiv 98/79/EG av den 27 oktober 1998 om medicintekniska produkter för in vitro-diagnostik

⁹ Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2003:11) om medicintekniska produkter

¹⁰ Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2001:5) om aktiva medicintekniska produkter för implantation

¹¹ Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2001:7) om medicintekniska produkter för in vitro diagnostik

¹² EUROPAPARLAMENTETS OCH RÅDETS FÖRORDNING (EU) 2017/745 av den 5 april 2017 om medicintekniska produkter, om ändring av direktiv 2001/83/EG, förordning (EG) nr 178/2002 och förordning (EG) nr 1223/2009 och om upphävande av rådets direktiv 90/385/EEG och 93/42/EEG

Förordningarna har redan trätt i kraft, men kommer att börja tillämpas med start 26 maj 2020 (MDR) respektive 26 maj 2022 (IVDR). För vissa produktgrupper och under vissa förutsättningar kommer tillämpningen av förordningarna att införas gradvis fram till 26 maj 2025.

3.1.3. Terminologi i denna rapport

Hädanefter kommer begreppet ”direktiven” stå för de tre direktiv som omnämns ovan (MDD, AIMDD, IVDD) samt de svenska rättsakter som inför dem. ”Förordningarna” står för de två EU-förordningarna (MDR och IVDR). I texten används ibland referenser endast till enskilda skrivningar i MDR, och exakta referensen till IVDR utelämnas fast det i de fallen finns identiska eller direkt motsvarande skrivningar i IVDR.

”Allmänna arbetsuppgifter” används som samlingsbeteckning för Läke-medelsverkets löpande reguljära verksamhet som behörig myndighet inom sektorerna materiovigilans (rapporter om olyckor och tillbud), marknads kontroll, registerhantering, informationsgivning, reglering/normering, EU-samarbeten samt de övriga arbetsuppgifter som krävs av en myndighet. Det är alltså de arbetsuppgifter som rör medicintekniska produkter och inte berör kliniska prövningar, utseende och kontroll av anmälda organ, de särskilda förfaranden som sårapporaterats eller de områden som IVO är behörig myndighet för.

När begreppet ”kliniska studier av medicintekniska produkter” används i denna rapport avses både kliniska prövningar av medicintekniska produkter och kliniska prestandastudier av medicintekniska produkter för in vitro diagnostik.

3.2. Nuvarande och kommande situation för allmänna arbetsuppgifter

I stora, generella drag är principerna för regleringen av prestanda och säkerhet för produkterna desamma i förordningarna och direktiven. Den allra viktigaste skillnaden är att förordningarna är avsevärt mer detaljerade och utförliga och att en övervägande majoritet av kraven också skärpts och förtydligats jämfört med direktiven. En mer detaljerad och skärpt kravbild innebär att myndighetens arbete med att kontrollera efterlevnaden också blir mer detaljerat och omfattande.

De ändrade och nya bestämmelser som Läke-medelsverket anser vara är mest väsentliga är:

- Registreringsproceduren för produkter ändras i grunden, Läke-medelsverket behöver anpassa system och rutiner för detta och får nya uppgifter med att verifiera data i registret (EUDAMED3)
- Det införs system för unik identifiering av ekonomiska aktörer (SRN) och produkter (UDI), vilket i viss utsträckning medför utökad arbete för Läke-medelsverket
- Det ställs större krav på tillverkarnas uppföljning av produkternas säkerhet, prestanda och kvalitet, detta leder till högre krav på Läke-medelsverket att hantera alla rapporter och bedriva kontroll av uppföljningen
- Myndigheterna ska ta emot rapporter om incidenter med medicintekniska produkter från användare och vårdpersonal och ska också uppmana till detta, vilket sannolikt kommer utöka antalet rapporter att hantera

¹³ EUROPAPARLAMENTETS OCH RÅDETS FÖRORDNING (EU) 2017/746 av den 5 april 2017 om medicintekniska produkter för in vitro-diagnostik och om upphävande av direktiv 98/79/EG och kommissionens beslut 2010/227/EU

- Det ställs tydliga krav på myndigheterna att bedriva utökad marknads kontroll, inklusive inspektioner och laboratoriekontroller, detta kommer att kräva prioritering och utökade resurser av Läkemedelsverket
- Flera nivåer av ekonomiska aktörer med ansvarsroller definieras vilket omfattar hela leveranskedjan, detta ställer krav på att Läkemedelsverkets marknads kontroll täcker fler aktörer och därmed behöver öka i volym
- Det ställs krav på ökad informationsspridning från myndigheter till användare och allmänhet
- Det ställs tydligare krav på klinisk utvärdering, uppföljning och evidens som grund för bedömning av prestanda för såväl medicintekniska produkter som IVD, vilket tydliggör att Läkemedelsverket ska bedriva kontroll av detta
- Det ställs krav på informationsspridning och samarbete mellan myndigheter, såväl nationellt som internationellt, rörande marknads kontroll och säkerhetsövervakning
- Helt nya kategorier av produkter utan medicinska ändamål, förtecknas i bilaga XVI till MDR, ska omfattas av regelverket och kommer att kräva resurser i alla led av Läkemedelsverkets ansvarskedja
- Ett antal produktkategorier, till exempel läkemedelsliknande produkter och mjukvara, kommer att omfattas av nya klassificeringsregler och omfattas av högre krav vilket också ställer högre krav på Läkemedelsverkets kontroll
- Det införs ett helt nytt system för riskbaserad indelning av IVD-produkter till en av de fyra riskkategorierna, klass A (lägst risk) till klass D (högst risk). Som en följd, kommer ca 80–90 % av alla tillverkare av IVD att behöva anlita ett anmält organ för bedömning och utfärdande av certifikat, vilket kan jämföras med ca 10–15% enligt nuvarande direktiv. Detta förändrar Läkemedelsverkets arbete med marknads kontroll
- Tillståndsförfaranden för kliniska studier riskdifferentieras och ett samordnat bedömningsförfarande införs för multinationella studier, samtidigt som tidsramarna för Läkemedelsverkets handläggning skärps
- För IVD-produkter avsedda för användning som behandlingsvägledande diagnostik och prestandastudier där det finns risker för de ingående försökspersoner införs krav på granskning av behörig myndighet i den medlemsstat där prestandastudien ska genomföras

Betydande ändringar sker även när det gäller utseende och kontroll av anmälda organ samt ett antal särskilda förfaranden som kräver bedömning enligt regelverket för läkemedel. Detta har tidigare redovisats.

4. Genomförandet av uppdraget

4.1. Kostnadsanalys

Läkemedelsverket har beräknat kostnaderna för sitt arbete med medicintekniska produkter enligt nedan. Den huvudsakliga kostnaden är personalens arbetstid. Därutöver tillkommer driftskostnader, utveckling av IT-stöd och OH-kostnader. Kostnadsanalysen har beräknats så att den ska vara hållbar en period om fem år från det att MDR börjar tillämpas, alltså fram till och med 2025. Läkemedelsverket ser ett behov av att efter denna period utvärdera såväl kostnader som finansieringsmodell.

4.1.1. Kostnader för arbetstid

Läkemedelsverkets personalkostnader för arbetsuppgifter rörande medicintekniska produkter enligt förordningarna beräknades med följande metodik.

I samarbete med behöriga myndigheter från andra medlemsstater i EU/EES analyserades förordningarna genom en GAP-analys där varje specifik skyldighet/ansvarsområde för en medlemsstat och dess behöriga myndighet fördes upp på en lista och bedömdes i förhållande till dagens direktiv. Läkemedelsverket har sedan kompletterat listan med ett antal arbetsuppgifter som saknades men följer av svenska förvaltningsprinciper såsom serviceskyldighet till intressenter och utlämnande av allmän handling. Utifrån denna lista har det för varje specifik skyldighet/ansvarsområde tagits fram en prognos av antalet ärenden per år samt tidsåtgången för dessa.

Bedömningen för att ange en prognos för nedlagd arbetstid för varje ärende har skett utifrån tidigare erfarenhet från arbetsuppgifterna, med justering för förändringar och ansvar som följer av förordningarna. Där direkt erfarenhet saknas har Läkemedelsverket gjort en bedömning utifrån liknande arbetsuppgifter i möjligaste och några fall har Läkemedelsverket behövt göra en kvalificerad approximation.

Resultatet av denna kostnadsanalys har givit en total uppskattning av de resurser som behövs för de allmänna arbetsuppgifterna med medicintekniska produkter. I analysen har det också gjorts en indelning i block av arbetsuppgifter enligt resonemang som återfinns i avsnitt om tolkning av uppdraget.

Kostnadsanalysen för kliniska studier presenteras separat i Bilaga A – Kliniska prövningar och kliniska prestandastudier

4.1.2. Kostnader för IT-stöd

En av de tydliga förändringar som införs med förordningarna är att det utvecklas ett nytt sameuropeiskt IT-system (EUDAMED3) där de ekonomiska aktörerna ska

- anmäla sin verksamhet
- föra in information om de medicintekniska produkter som släpps ut på marknaden – informationen ska vara tillgänglig för myndigheter och i viss utsträckning även allmänhet
- rapportera olyckor och tillbud
- ansöka om att genomföra kliniska prövningar och kliniska prestandastudier

De behöriga myndigheterna ska i olika mån även använda detta system för sin handläggning av de ärenden som bedrivs med anledning av den information som förs in i systemet.

Eftersom detta system innebär nya arbetssätt behöver Läkemedelsverket utveckla nya IT-stöd för att interagera med det sameuropeiska systemet.

4.1.3. Drifts- och OH-kostnader

Drifts- och OH-kostnader har beräknats som ett schablonmässigt påslag på lönekostnader i enlighet med Läkemedelsverkets ekonomimodell.

4.2. Marknadsanalys

Läkemedelsverket har idag ett register som täcker svenska tillverkare, och i förekommande fall ansvariga representanter (AR), av följande kategorier: klass I, IVD och aktörer som tillverkar specialanpassade produkter. Läkemedelsverket har i stor utsträckning baserat antalet aktörer med tillverkaransvar efter detta register.

För de aktörer som inte täcks av detta register (tillverkare av medicintekniska produkter av klass IIa, IIb och III, importörer och distributörer) har Läkemedelsverket behövt göra uppskattningar. Uppskattningarna har baserats på befintliga registeruppgifter hos Läkemedelsverket och data från SCB.

Data från SCB:s företagsregister har tagits fram genom att i SCB:s webbtjänst¹⁴ söka på ett stort antal relevanta söktermer för att identifiera vilka SNI-koder som är aktuella för medicintekniska produkter och därefter utvärdera antalet aktörer som finns i varje kategori.

¹⁴ <http://www.sni2007.scb.se/>

5. Resultat

5.1. Resultat av kostnadsanalys

5.1.1. Kostnader för arbetstid

Samtliga värden i såväl arbetstidsekvivalenter som kostnader i kronor är uppskattningar. Totalt sett visar analysen att det krävs motsvarande 43 heltidsekvivalenter (FTE) för att driva de allmänna arbetsuppgifterna utifrån förordningarna. Detta beräknas motsvara en kostnad på 46,8 mkr per år. Detta ska jämföras med 22 FTE som 2012 ansågs tillräckligt för motsvarande arbetsuppgifter vid arbete enligt de befintliga direktiven. Detta ger en skillnad på 21 FTE i arbetstid som alltså motsvarar den ökade arbetsmängden med anledning av de nya kraven i förordningarna. Med en sådan ökning av antalet anställda följer också större krav på arbetsledning och koordinering. Som följd av detta kommer Läkemedelsverket att behöva göra förändringar i sin organisation av arbetet med medicintekniska produkter.

Resultatet av kostnadsanalyserna visar att det finns ett antal block som man kan dela in arbetsuppgifterna i. Dessa block redovisas nedan, inklusive deras storlek räknat i FTE samt den bedömda ökningen till följd av förordningarna

Block av arbetsuppgifter	Antal FTE enligt förordningarna	Bedömd ökning för förordningarna jämfört med direktiven
Materiovigilans (olyckor/tillbud)	15	6
Marknadskontroll (inklusive inspektioner)	14	8
Reglera & Normera (SE & EU)	6	3
Registerhantering/Fakturering	4	2
Information/Frågor/Utlämnanden	4	2

5.1.2. Kostnader för IT-stöd

En uppskattning är att kostnaden för de IT-stöd som behöver utvecklas för Läkemedelsverket uppgår till 16 mkr som fördelats i kalkylen som avskrivningar om 3,2 mkr per år under femårsperioden. Förutom utvecklingskostnaderna tillkommer förvaltningskostnader om ytterligare 1,0 mkr per år. Sammanlagt beräknas IT-stödet kosta 4,2 mkr per år.

5.1.3. Drifts- och OH-kostnader

Drifts- och OH-kostnader uppgår enligt schablonberäkningen till 25,2 mkr.

5.1.4. Total kostnad för allmänna arbetsuppgifter

Läkemedelsverket bedömer således att den totala kostnaden för allmänna arbetsuppgifter uppgår till 76,2 mkr per år.

5.2. Total kostnad för kliniska studier

Läkemedelsverket bedömer att de totala kostnaderna för handläggning av kliniska prövningar och kliniska prestandastudier uppgår till 6 miljoner kronor per år. Dessa ärenden följer ett helt eget förfarande och den detaljerade redovisningen av regeringsuppdraget för dessa ärendetyper finns i Bilaga A – Kliniska prövningar och kliniska prestandastudier.

5.3. Resultat av marknadsanalys

I Läkemedelsverkets nuvarande register fanns det per den 2018-09-25 643 tillverkare/AR av produkter i klass I, 74 tillverkare/AR av IVD-produkter samt 666 tillverkare av specialanpassade produkter. Sammanlagt 1 383 aktörer med tillverkaransvar. Detta antal har inte förändrats nämnvärt de senaste tio åren, däremot har antalet registrerade produkter ökat. Läkemedelsverket bedömer att detta antal är relevant fortfarande, även om det kan finnas en risk att ett antal tillverkare avslutar sin verksamhet till följd av de nya kraven i MDR.

Med MDR kommer ett registreringskrav för produkter av klasserna IIa, IIb och III utöver klass I som redan idag registreras enligt kraven i direktiven. Läkemedelsverket bedömer dock att det sannolikt inte tillkommer något nämnvärt antal aktörer till registret som följd av MDR då flertalet tillverkare av allt att döma tillverkar produkter även i klass I. Därmed anser Läkemedelsverket att dagens register väl återspeglar det totala antalet svenska tillverkare av medicinteknik.

Antalet importörer är idag inte känt då dessa ännu inte behöver anmäla sin verksamhet. Enligt statistik från SCB:s företagsregister¹⁵ finns det cirka 3 000 aktörer som bedriver partihandel inom relevanta verksamhetsfält. Utifrån detta uppskattar Läkemedelsverket antalet importörer (alltså de med direktimport från land utanför EU/EES) till cirka 500.

Antalet distributörer är inte heller känt, och svårt att uppskatta. Aktörer med denna roll återfinns i många led av leveranskedjan och har mycket varierande storlek. Det kan röra sig om allt från stora nationella grossister till kiosker som säljer plåster och kondomer. Läkemedelsverket har utifrån sina register över aktörer som säljer läkemedel kännedom om antalet apotek (ca 1 500) och antalet försäljningsställen med vissa receptfria läkemedel i detaljhandeln (ca 5 500). Samtliga dessa bedöms också sälja medicintekniska produkter. Det bör dock nämnas att det finns en viss skillnad i regelverken som gör att det antal försäljningsställen som nämns ovan inte direkt översätts till antal distributörer av medicintekniska produkter. Detta då en distributör definieras som en fysisk eller juridisk person, men en juridisk person kan ha flera försäljningsställen (t ex en apotekskedja), vilket kan variera beroende på vilken organisation en koncern har valt. Därutöver finns det sannolikt ytterligare ett antal aktörer som tillhandahåller medicintekniska produkter. Läkemedelsverket har i sina beräkningar valt att uppskatta antalet aktörer till 7 000, alltså motsvarande antal apotek och övriga försäljningsställen av receptfria läkemedel. Om det införs ett nationellt registreringskrav för distributörer bedömer Läkemedelsverket att det med stor sannolikhet kommer att ta lång tid innan en någorlunda heltäckande registreringsgrad uppnåtts. Det totala antalet distributörer skulle kunna uppgå till över 10 000.

¹⁵ <https://www.scb.se/contentassets/5a2f688bbde24708b969634283d32131/antal-arbetsstallen-och-foretag/antal-arbetsstallen-fordelat-pa-bransch-sni-2007-och-storleksklass.xlsx> Inhämtad 2018-09-15

5.4. Avgiftsmodell för allmänna arbetsuppgifter

Resonemangen om vilka aktörer som ska påföras avgifter gäller aktörer som är etablerade i Sverige.

5.4.1. Ekonomiska aktörer

En tydlig skillnad mellan direktiven och förordningarna är att det i förordningarna definieras fler ekonomiska aktörer. Deras respektive roller och ansvarsområden definieras också tydligt. Dessa definitioner har en central roll när det gäller vilka arbetsuppgifter och vilken arbetstid som Läkemedelsverket har i förhållande till dem – därmed har det också stor betydelse för vilka avgifter som är aktuella att påföra. En detaljerad genomgång av respektive kategori finns i Bilaga B – Beskrivning av ekonomiska aktörer, här redovisas de olika rollerna endast summariskt.

- Aktörer med fullständigt ansvar
 - Tillverkare
 - Tillverkare av specialanpassade produkter
 - Auktoriserad representant
 - Tillverkare av nationella medicinska informationssystem (NMI)*
- Aktörer med begränsat ansvar
 - Importör
 - Distributör

** Denna roll definieras idag nationell lagstiftning¹⁶, begreppet NMI kan komma att ändras i och med arbete med ny nationell lagstiftning som är anpassad till förordningarna.*

5.4.2. Prioritering mellan olika kategorier av aktörer gällande marknads kontroll

Alla aktörer i leveranskedjan (från tillverkare och importör till distributör) har viktiga ansvarsroller för att medicintekniska produkter ska kunna användas på avsett och säkert sätt samt att medverka till att risker med sådana produkter i möjligaste mån ska minimeras och elimineras. Därmed finns skäl för myndigheter att bedriva marknads kontroll av samtliga kategorier av aktörer.

Av resurs- och effektivitetsskäl bör kontrollinsatserna fokuseras på de aktörer där eventuella åtgärder ger störst effekt, i allmänhet hos de aktörer som ligger högst i leveranskedjan inom EU/EES. Det är av stor principiell betydelse att de aktörer som släpper ut produkter på marknaden tar sitt ansvar för egenkontroll. Därmed ser Läkemedelsverket att kontroll av tillverkare inom EU/EES eller auktoriserad representant och/eller importör för produkter tillverkade i ett tredjeland som sin prioritet för systematisk (såväl proaktiv som reaktiv) marknads kontroll.

Om kontroll av tillverkare, AR eller importör inte får avsedd effekt kan det vara ändamålsenligt att rikta krav på åtgärder mot distributörer för att undanröja produkter från den svenska marknaden. Detta är aktuellt om det krävs för att skydda patienters och användares hälsa vilket bedöms utifrån den risk som produkten utgör. Antalet distributörer är stort, därför kommer Läkemedelsverket att behöva göra avgränsade urval. Om andra myndigheter, till exempel kommuner, vid något tillfälle får bemyndigande att bedriva marknads kontroll av

¹⁶ https://lakemedelsverket.se/upload/lvfs/LVFS_2014_7.pdf

medicintekniska produkter finns betydligt större möjligheter att ha systematiska kontroller av distributörer.

5.4.3. Fördelning av avgifter mellan aktörer i olika kategorier

Läkemedelsverket anser att tillverkare och auktoriserade representanter för medicintekniska produkter, inklusive IVD, ska debiteras en årlig avgift som täcker Läkemedelsverkets kostnader för bland annat marknads kontroll, informationsgivning och registerhantering för dem. De aktörer med störst ansvar (tillverkare och auktoriserade representanter) kommer att vara de aktörer som kommer att vara föremål för en övervägande majoritet av Läkemedelsverkets marknads kontroll. Det kan mycket väl vara så att även övriga ekonomiska aktörer är lämpliga att påföra avgifter, emellertid saknas det i dagsläget ett hållbart underlag för att bedöma arbetsmängd och därmed lämpliga avgiftsnivåer för detta. Läkemedelsverket understryker behovet av en utvärdering av avgiftsmodellen efter den femårsperiod som omfattas i denna rapport.

5.4.3.1. Tillverkare och auktoriserade representanter

Som följd av att tillverkare och auktoriserade representanter enligt artikel 11.5 i MDR ska bära lika stor ansvarsbörda för produkter på marknaden anser Läkemedelsverket att man bör likställa tillverkare och auktoriserad representant när det gäller uttag av avgifter. Att ha en lägre avgift för den auktoriserade representanten skulle också innebära ett ekonomiskt incitament att placera tillverkaren i tredje land vilket inte är en önskvärd effekt. Tillverkare av specialanpassade produkter samt tillverkare av NMI bör även ingå i denna kategori då deras verksamhet har samma typ av ansvarsbörda som andra tillverkare och att erfarenheten visar att det finns ett lika tydligt behov av kontroll av dessa kategorier som av andra tillverkare.

5.4.3.2. Importörer

Även om importörer ha ett antal viktiga ansvarsroller för att säkerställa att inte släppa ut produkter på marknaden i det fall de anser eller har skäl att tro att produkten inte uppfyller kraven är omfånget av ansvar betydligt mindre än de ovanstående aktörerna. Till exempel är en importör inte primärt ansvarig för en produkts säkerhet, prestanda och kvalitet. Det gör att det av allt att döma kommer att riktas kontrollärenden mot importörer i betydligt mindre utsträckning. Även om enskilda kontrollärenden gentemot en importör kan ha samma omfattning som för tillverkare och auktoriserad representant bedöms importörskollektivet totalt sett innebära en mindre arbetsmängd för Läkemedelsverket. I det fall avgifter ska påföras importörer bör denna ligga på en lägre nivå än tillverkare och auktoriserade representanter för att återspegla Läkemedelsverkets totala arbetsinsats gentemot importörer. Dock gör Läkemedelsverket bedömningen att det under den femårsperiod som omfattas i denna rapport att Läkemedelsverkets verksamhet med kontroller av och information till importörer bör finansieras av statliga medel. Detta då det i dagsläget är alltför svårt att bedöma vilken omfattning verksamheten med kontroller av och information till importörer kommer att ha. Vid utvärderingen efter denna femårsperiod kommer det rimligen att finnas ett mer fullödigt underlag för att ta ställning till långsiktig finansiering.

5.4.3.3. Distributörer

Som nämnts ovan kommer Läkemedelsverket av allt att döma inte bedriva en systematiskt täckande tillsyn av alla distributörer. Det kan ändå finnas anledning att bedriva kontroller mot dessa, till exempel om man nationellt behöver stoppa en produkt som utgör en allvarlig hälsorisk. Distributörerna kommer inte att registreras i den sameuropeiska databasen EUDAMED. Läkemedelsverket har därför övervägt möjligheten att registrera distributörerna

nationellt. Vid samråd inom Läkemedelsverket, där verksamheten för kontroll av försäljning av vissa receptfria läkemedel i detaljhandeln oavlåtligt behöver ha ett snarlikt register, har det framkommit att det innebär betydande arbetsinsatser att upprätthålla sådana register. Med denna bakgrund har bedömningen gjorts att insatserna i arbetstid samt investeringar och drift av IT-system inte står i proportion till en eventuell ökning av nytta som en registrering av distributörer i detta fall skulle medföra. Även de systemmyndigheter i EU-samarbetet som idag har sådana register bekräftar att själva registerhanteringen är mycket betungande. Läkemedelsverket gör alltså bedömningen att en nationell registrering av distributörer blir en märkbar administrativ börda för såväl myndigheten som berörda aktörer (inte sällan småskaliga dito) som inte nödvändigtvis bidrar till en resurseffektiv förvaltning eller ökad säkerhet för medborgarna.

Läkemedelsverkets bedömning är att det kommer att finnas tillräcklig information från andra källor (uppgifter/"tips" från andra myndigheter, ekonomiska aktörer och allmänhet) för att kunna bedriva nödvändig verksamhet med kontroller av distributörer. Det kan här också nämnas att Läkemedelsverket sannolikt kommer att fortlöpande behöva bedriva målinriktat arbete med information till denna kategori av aktörer. I det fall avgifter ska påföras importörer bör denna ligga på en lägre nivå än tillverkare och auktoriserade representanter för att återspegla Läkemedelsverkets totala arbetsinsats gentemot distributörer. Eftersom det i dagsläget är oklart vilken omfattning verksamheten med kontroller av och information till distributörer kommer att ha förordar Läkemedelsverket att denna verksamhet finansieras av statliga medel åtminstone under den femårsperiod som denna rapport omfattar.

5.4.4. Fördelning av avgifter mellan aktörer inom en kategori

För de kategorier som påförs en avgift förordar Läkemedelsverket en fast avgift per aktör inom var och en av kategorierna av aktörer. Anledningen till detta är att det inte finns något som på förhand avgör i vilken utsträckning en viss produkt och därmed en viss aktör blir föremål för marknadskontroll från Läkemedelsverkets sida, oavsett om man tar hänsyn till aktörers storlek och produkternas klass. Prioritering och fördelning av Läkemedelsverkets kontroll av medicintekniska produkter ska baseras på hur stor risk en viss produkt utgör för användare och patienter. Inte heller andra arbetsuppgifter som lämpar sig för avgiftsfinansiering påverkas av aktörernas storlek eller produkternas klass. Därtill blir en modell med få olika avgifter lätt att förstå och administrera.

6. Slutsatser och förslag

6.1. Finansiering av allmänna arbetsuppgifter med medicintekniska produkter

Läkemedelsverket anser att det bör vara en balans mellan statlig finansiering och avgiftsfinansiering av arbetet med medicintekniska produkter. Detta huvudsakligen baserat på vilka typer av arbetsuppgifter som är direkt knutet till de aktörer som är etablerade i Sverige och att det kan finnas delar av området medicinteknik som Sverige önskar stödja genom statlig finansiering.

6.1.1. Arbetsuppgifter som är lämpliga att huvudsakligen finansiera med avgifter

En del av Läkemedelsverkets arbete har direkt påverkan på och påverkas direkt av de aktörer som är etablerade i Sverige. Dessa bedöms som särskilt lämpliga för att huvudsakligen finansieras av avgifter.

Exempel på sådana arbetsuppgifter är:

- marknadskontroll
- registerhantering/fakturering
- informationsgivning
- besvarande av frågor
- utfärdande av exportintyg (se kapitel 6.1.1.1)
- behandling av begäran om tillstånd för avsteg från regelverk (se kapitel 6.1.1.1)
- utformande av vägledningsdokument för tillämpning av regelverk (se kapitel 6.1.2)

När det gäller marknadskontroll är reglerna i förordningarna mer tydliga och detaljerade (MDR artikel 93–100 samt det som följer av dem) än i direktiven. En tydlig skillnad mot direktiven är att det uttryckligen står att de behöriga myndigheterna ska genomföra inspektioner. I begränsad omfattning har inspektioner skett redan tidigare, men i och med förordningarna sätts de ett tydligare fokus och legalt krav på att dessa ska genomföras. Ändringar mellan direktiven och förordningarna understryker betydelsen av marknadskontroll. Detta föranleder också Läkemedelsverket att anse att prioriteringen av tid och resurser ska öka på detta område.

6.1.1.1. Arbetsuppgifter som lämpar sig för särskilda avgifter

Två kategorier av arbetsuppgifter som initieras av en ansökan från en ekonomisk aktör är utfärdande av exportintyg och behandling av begäran om tillstånd för avsteg från regelverk ("dispensansökan"). Dessa arbetsuppgifter som i huvudsak drivs av aktörens affärsmässiga intressen.

Utfärdande av exportintyg

Tillverkare och auktoriserade representanter kan enligt artikel 60 i MDR begära att den behöriga myndigheten i den medlemsstat där de har sitt säte ska utfärda ett exportintyg (Free Sales Certificate). En gemensam mall för dessa intyg ska fastställas av kommissionen, vilket kan underlätta arbetet med utfärdandet. Emellertid är det inte klarlagt när detta fastställande kommer att ske, detta innebär att de nuvarande rutinerna enligt nedan kommer att behöva fortsätta tillämpas ännu en tid.

Redan idag utfärdas exportintyg av behöriga myndigheter alla medlemsstater i EU/EES, i Sverige av Läkemedelsverket, trots att det inte är ett krav i dagens regelverk. Det har vid detta arbete visat sig att olika tredjeländer ställer markant olika krav på innehållet i intygen vilket i ett antal fall föranlett betydande arbetsinsatser. Idag beräknar Läkemedelsverket att den totala arbetsinsatsen är i storleksordningen 0,5 FTE för detta arbete – dock kan en märkbar ökning av antalet ansökningar noteras under de två senaste åren.

Läkemedelsverket gör bedömningen att avgifter enligt nedan täcker kostnaderna för utfärdandet av exportintyg

Typ av intyg	Första exemplar	Följande kopior
Normal begäran om exportintyg	1 300 SEK	600 SEK
Krav på specialanpassning av exportintyg	2 300 SEK	800 SEK

Begäran om tillstånd för avsteg från regelverk

Aktörer har enligt artikel 59 i MDR möjlighet att begära undantag från reglerna om att medicintekniska produkter ska genomgå bedömning om överensstämmelse. Alltså en form av dispensansökan. En sådan begäran ska vara vederbörligen motiverad vad gäller produktens säkerhet och prestanda, men det ska även anges att gångbara alternativ som uppfyller regelverkets krav saknas. Med anledning av en sådan begäran kan den behöriga myndigheten tillåta aktören att släppa ut produkter på marknaden vars enlighet med regelverket inte bedömts i sin helhet. Ett sådant undantag kan beviljas om användningen av produkten är befogad av skäl som rör folkhälsa eller patienters säkerhet och hälsa. Det förekommer också begäran om undantag i situationer där tillverkaren av oförutsebara skäl inte längre kan släppa ut produkter på marknaden (t ex att det anmälda organets verksamhet avvecklas)

I dagsläget rör det sig om cirka 10 sådana ärenden per år. Handläggningstiden för en begäran varierar kraftigt beroende på vilka krav som aktören vill ha undantag ifrån och omfattningen av antalet produkter. Schablonmässigt bedömer Läkemedelsverket att ett typiskt fall innebär en arbetstid på cirka 3,5 arbetsdagar vilket motsvarar en kostnad på cirka 62 000 SEK. Detta bedöms alltså vara en rimlig nivå på avgift för behandling av en begäran om tillstånd för avsteg från regelverk

Aktörer som blir föremål för provtagning och undersökning av prover

I nationella regler har regeringen eller den myndighet som regeringen utser (Läkemedelsverket) redan idag möjlighet att föreskriva om avgifter för de fall när provtagning och undersökning av prover (främst i form av tester och analyser) av medicintekniska produkter sker. Dock har inga sådana föreskrifter utfärdats. Av allt att döma kommer detta kommer att fortsätta finnas en möjlighet att utfärda sådana föreskrifter även då förordningarna har börjat tillämpas. Läkemedelsverket ser att de utökade kraven i förordningarna kan innebära att det i större utsträckning kan bli aktuellt med provtagning och tester/analyser av medicintekniska produkter. Detta innebär en ökad kostnad och för att täcka detta kan det därmed bli nödvändigt att utfärda sådana föreskrifter. Läkemedelsverkets bedömning är att det är mycket svårt att komma fram till en schablonkostnad i detta fall då karaktär och kostnad för tester och analyser varierar stort. Därför förordar Läkemedelsverket att föreskrifterna ger Läkemedelsverket befogenhet att i de enskilda fallen påföra intressenterna en kostnadstäckande avgift. Avgiftens nivå behöver alltså fastställas utifrån de enskilda fallens förutsättningar. Om det inte utfärdas föreskrifter om särskilda avgifter för denna typ av arbete behöver detta belasta finansieringen för den allmänna marknadskontrollen vilket sannolikt gör att tester och analyser endast kan utföras i mycket begränsad omfattning.

6.1.2. Arbetsuppgifter som är lämpliga att i huvudsak finansiera med statliga medel

Läkemedelsverket bedömer att följande block av arbetsuppgifter i huvudsak är lämpliga att finansiera med statliga medel.

De rapporter om olyckor och tillbud som skett i Sverige rör i en överväldigande majoritet produkter där ansvaret ligger hos aktörer som är etablerade utanför Sverige. Därmed blir Läkemedelsverkets drivande av ärenden med anledning av dessa rapporter (arbete med materiovigilans) gentemot parter som inte är etablerade i Sverige. Därför anser Läkemedelsverket att det är mest ändamålsenligt och rättvist att detta arbete finansieras med statliga medel, i likhet med dagens situation. Detta då det inte förefaller rimligt att aktörer som är etablerade i Sverige ska finansiera Läkemedelsverkets arbete mot parter etablerade i andra länder, inom eller utanför EU/EES. Skulle en samordning mellan medlemsstaterna i EU/EES ske rörande arbetsinsatser och avgiftsfinansiering på detta område skulle det kunna finnas en solidarisk grund för att avgiftsfinansiera detta område i större utsträckning.

Arbetet med nationell och internationell reglering och normering omfattar till stora delar det samarbete som bedrivs på EU-nivå för att utforma införandeakter som detaljreglerar vissa områden samt utformande och vidmakthållande av vägledningsdokument. Detta arbete är delvis av övergripande legal karaktär, men också inriktat på att stödja aktörernas möjlighet att tillämpa regelverket. Statlig finansiering bör täcka det förstnämnda medan det sistnämnda kan åtminstone till en del vara lämpligt för avgiftsfinansiering.

Som nämnts i kapitel 5.4.3.2–5.4.3.3 anser Läkemedelsverket att det under den femårsperiod som omfattas i denna rapport är lämpligt att arbetsuppgifterna som berör importörer och distributörer finansieras av statliga medel. Detta ställningstagande bör utvärderas efter femårsperioden för att bedöma en långsiktig finansieringsmodell för dessa arbetsuppgifter. Se nämnda kapitel för ytterligare resonemang.

6.1.3. Finansieringskällor för allmänna arbetsuppgifter

Som beskrivits ovan är Läkemedelsverkets totala kostnad för allmänna arbetsuppgifter med medicintekniska produkter 76,2 mkr. Av denna totalsumma visar beräkningarna att ungefär hälften är lämplig att finansiera med avgifter, vilket direkt motsvarar den ökade omfattningen på Läkemedelsverkets arbete som följd av förordningarna. Om Läkemedelsverket får behålla nuvarande nivå av statlig finansiering för arbete enligt de befintliga direktiven, totalt 33,1 mkr, skulle detta vara tillräckligt för att finansiera de uppgifter som lämpar sig sämre för avgiftsfinansiering. Idag är den statliga finansieringen för dessa uppgifter 28,5 mkr i anslag samt bidrag på 3,6 mkr för hantering av ökad mängd rapporter och olyckor och tillbud. Det bidrag på 1 mkr som Läkemedelsverket erhåller för arbete med nationella medicinska informationssystem (NMI) kommer av allt att döma fortsatt krävas för att bevaka utvecklingen inom digitala plattformar och e-hälsa. De bidrag som nämns rör alltså områden där Läkemedelsverket fortsatt har arbete i samma, eller ökad, utsträckning och bör därmed bli stadigvarande statlig finansiering i lämplig form.

6.1.4. Förslag på avgiftsmodell – allmänna arbetsuppgifter

Som nämnts i kapitel 5 ovan anser Läkemedelsverket att:

- de aktörer som har fullständigt ansvar (tillverkare, tillverkare av specialanpassade produkter, tillverkare av NMI och auktoriserade representanter) ska betala en och samma årsavgift

- Läkemedelsverkets verksamhet med de aktörer som har begränsat ansvar (importörer och distributörer) inledningsvis ska finansieras av statliga medel
- de aktörer som ansöker om exportintyg och tillstånd för avsteg från regelverket (dispens) ska betala särskilda avgifter enligt nedan
- det inte finns skäl att differentiera avgifterna inom en viss kategori av aktörer när man beaktar erfarenheter och Läkemedelsverkets principer för urval av produkter för marknads kontroll

Om man beräknar ett förslag på årsavgifter utifrån dessa förutsättningar, samt resultaten av kostnads- och marknadsanalys kommer man till nedanstående belopp. Dessa belopp kommer att behöva utvärderas efter den femårsperiod som omfattas i denna rapport.

Årsavgifter

Aktörskategori	Avgift/år
Tillverkare, tillverkare av specialanpassade produkter och auktoriserad representant	30 000 SEK

Särskilda avgifter

Läkemedelsverket gör bedömningen att avgifter enligt nedan täcker kostnaderna för utfärdandet av exportintyg respektive behandling av begäran om tillstånd för avsteg från regelverk.

Typ av intyg	Första exemplar	Följande kopior
Normal begäran om exportintyg	1 300 SEK	600 SEK
Krav på specialanpassning av exportintyg	2 300 SEK	800 SEK

Begäran	Avgift
Begäran om tillstånd för avsteg från regelverk	62 000 SEK

6.1.5. Riskfaktorer för avgiftsfinansiering

Det finns ett antal faktorer som kan påverka förutsättningarna och möjligheterna med att finansiera verksamheten med avgifter enligt det underlag som Läkemedelsverket har baserat sina beräkningar på. Några exempel på detta är:

- Antalet tillverkare som är etablerade i Sverige kan komma att förändras då förordningarna tillämpas på grund av de ökade kraven
- Antalet tillverkare som är etablerade i Sverige kan komma att förändras då ökade avgifter införs
- Antalet aktörer och registreringsgraden av dessa påverkar starkt möjligheten att debitera och få in de avgifter som krävs för att uppnå den föreslagna finansieringen

6.2. Finansiering av kliniska prövningar av medicintekniska produkter

Avgiften för klinisk prövning av medicinteknisk produkt regleras i 12§ förordning 1993:876¹⁷ och har varit oförändrad (20 000 kr) sedan 2001.

Myndighetens beräkningar visar att Läkemedelsverket egentligen skulle behöva ta ut en avgift om 88 000 kronor för varje anmälan om klinisk prövning av medicinteknisk produkt och 10 000 kronor för varje anmälan om väsentlig ändring för att få full kostnadstäckning med det nuvarande arbetssättet som baseras på direktiven. De senaste åren har Läkemedelsverket hanterat i storleksordningen 30 anmälningar om klinisk prövning och lika många väsentliga ändringar per år.

Läkemedelsverkets verksamhet för kliniska prövningar har således varit kraftigt underfinansierad en längre tid.

Med anledning av de nya arbetsuppgifter som MDR och IVDR medför behöver Läkemedelsverket förändra sitt nuvarande arbetssätt vilket påverkar kostnadsbilden. Effektivisering av processer reducerar kostnaderna i vissa ärendetyper, samtidigt som det tillkommer nya arbetsuppgifter och ärendetyper som bidrar till kostnadsökningar.

Differentieringen av hur prövningar med hög respektive låg risk ska handläggas och införandet av ett samordnat bedömningsförfarande innebär att Läkemedelsverket vid en oförändrad ärendemängd i framtiden lägger mindre tid på att handlägga kliniska prövningar av medicintekniska produkter innan de får starta jämfört med dagens process.

Myndighetens bedömning är dock att de nya produktkategorier som berörs kommer att bidra med nya ärenden, och att den totala ärendemängden förväntas vara åtminstone fördubblad när IVDR tillämpas 2022.

Läkemedelsverkets beräkningar visar att det blir avsevärda skillnader i arbetsinsats för olika ärendetyper. Myndigheten bedömer att det är rimligt att varje ärendetyp bär sin egen kostnad genom att avgifterna differentieras:

- 20 000 kr för studier som enbart ska valideras av medlemsstaten
- 150 000 kronor när Sverige utses som koordinerande medlemsstat (*Coordinating Member State, CMS*)
- 82 000 kronor när Sverige är berörd medlemsstat (*Member State Concerned, MSC*)
- 110 000 kronor när Sverige är ensam medlemsstat (nationella ansökningar)
- 18 000 kronor för anmälningspliktiga studier
- 11 000 kronor för ansökan om väsentlig ändring

Vid en oförändrad ärendevolym skulle Läkemedelsverkets kostnader för hanteringen av kliniska prövningar av medicintekniska produkter vid övergången till nya arbetssätt enligt MDR ligga kvar på cirka 3 miljoner kronor per år.

Nya ärendetyper tillkommer vilket förmodas innebära nya kostnader men uppskattningen av antalet ärenden är mycket osäker. Läkemedelsverket har gjort antagandet att antalet nytillkomna ärenden blir ungefär lika många som antalet ärenden i befintliga ärendetyper. Det skulle i så fall innebära ytterligare 3 miljoner kronor per år i ökade kostnader och en total årskostnad på omkring 6 miljoner kronor.

¹⁷ Förordning (1993:876) om medicintekniska produkter

Avgiftsfinansiering av Läkemedelsverkets arbete med kliniska studier av medicintekniska produkter

Process	Initial ansökan enbart validering	Initial ansökan när Sverige är CMS	Initial ansökan när Sverige är MSC	Initial ansökan vid nationell ansökan	Anmälan	Anmälan om väsentlig ändring
Avgift per ansökan (kr)*	20 000	150 000	82 000	110 000	18 000	11 000
Antal ärenden**	20	10	10	20	20	80
Intäkt för LV per ärendetyp (kr)	400 000	1 500 000	820 000	2 200 000	360 000	880 000
Totalsumma						6 160 000

- * Täcker Utredning, koordinering, säkerhetsövervakning, inspektion och IT-stöd
- **Prognosticerad fördelning baserad på historisk statistik för medicintekniska kliniska prövningar och antagandet att de nya produktgrupperna bidrar med lika många studier till

6.3. Konsekvenser för berörda aktörer

Läkemedelsverket har gjort en bedömning och ser åtminstone dessa konsekvenser för de berörda aktörerna

- Om Läkemedelsverket inför avgifter på den nivå som föreslås i denna redovisning kommer det att innebära en märkbar ökning i avgiftsbörda för alla aktörer som berörs. Med all sannolikhet kommer de berörda aktörerna ha invändningar mot detta.
- Läkemedelsverkets erfarenhet är att många av de svenska tillverkare som är registrerade idag mest sannolikt uppfyller definitionen av mikroföretag. Denna definition finns i artikel 2.3 i bilagan till kommissionens rekommendation 2003/361/EG och lyder: "företag som sysselsätter färre än 10 personer och vars omsättning eller balansomslutning inte överstiger 2 miljoner euro per år". De ekonomiska konsekvenserna för små företag kan bli förhållandevis höga vid ökande av avgiftsbörda.
- Avgifter till Läkemedelsverket är inte den enda kostnad för aktörer, tillverkare i synnerhet, som är en direkt följd av regelverkets krav. Tydliga exempel är:
 - I artikel 15 i MDR införs ett krav på att en tillverkare i sin organisation ha en sakkunnig person med ansvar för att regelverket efterlevs. För mikroföretag är det tillräckligt att en sådan person är permanent och fortlöpande till förfogande.
 - För de tillverkare som har produkter som kräver bedömning av anmält organ innebär detta en märkbar kostnad. Förändringar som införs i förordningarna innebär att fler produkter blir föremål för sådan bedömning. Största förändringarna sker för IVD-produkter. Troligen kommer också kostnaderna för att anlita ett anmält organ att öka. Kraven för att bli utsedd som anmält organ och att upprätthålla denna status ökar med förordningarna vilket kommer att medföra ökade kostnader.
 - Enligt nya krav i förordningarna behöver tillverkaren ansöka om tilldelande av UDI, dessa kommer att tillhandahållas av så kallade utfärdande enheter vilket kan vara kommersiella aktörer.

Förutom dessa direkta kostnader kommer de ökade kraven i förordningarna också indirekt att öka aktörernas kostnader för att utveckla produkter som överensstämmer

med de krav som ställs för att släppa ut dem på marknaden, och de uppföljningsaktiviteter som krävs.

- Aktörer med verksamhet i flera medlemsstater kan behöva betala avgifter till myndigheterna i var och en av medlemsstaterna vilket totalt sett kan bli en stor avgiftsbörda.
- De kraftiga avgiftshöjningar som skulle behövas för att uppnå kostnadstäckning för kliniska prövningar riskerar att minska benägenheten att företag och akademiska forskare genomför sina kliniska studier i Sverige.
- En konsekvens av att Läkemedelsverkets arbete finansieras av avgifter från de aktörer verket har att kontrollera är att det kan bildas en uppfattning om att Läkemedelsverket ”är köpta” av branschen och inte agerar opartiskt.

7. Definitioner och förkortningar

AR	Auktoriserad representant
AIMDD	Direktiv 90/385/EEG om aktiva medicintekniska produkter för implantation
CMS	Koordinerande medlemsstat i multinationell klinisk prövning
CTR	Förordning (EU) 536/2014 om kliniska läkemedelsprövningar
GCP	God klinisk praxis
MDD	Direktiv 93/42/EEG om medicintekniska produkter
Direktiven	MDD, IVDD och AIMDD
FTE	Heltidsekvivalenter
Förordningarna	MDR och IVDR
IVD	Medicintekniska produkter för in vitro-diagnostik
IVDD	Direktiv 98/79/EG om medicintekniska produkter för in vitro-diagnostik
IVDR	Förordning (EU) nr 2017/46 om medicintekniska produkter för in vitro-diagnostik
IVO	Inspektionen för vård och omsorg
MDR	Förordning (EU) nr 2017/745 om medicintekniska produkter
MSC	Berörd medlemsstat i multinationell klinisk prövning
SCB	Statistiska centralbyrån
SME	Små och medelstora företag
SNI	Svensk näringsgrensindelning
SRN	Single registration number
UDI	Unique device identifier
VHP	Voluntary harmonisation procedure

Bilaga A – Kliniska prövningar och kliniska prestandastudier

A1. Introduktion till Bilaga A

För att förenkla läsningen särredovisas i denna bilaga detaljerna gällande den del av regeringsuppdraget som är kopplad till tillståndsförfaranden för kliniska prövningar och kliniska prestandastudier.

Analysen avseende Läkemedelsverkets arbete med kliniska studier av medicintekniska produkter präglas av delvis andra ställningstaganden än de som gäller för tillsynsverksamheterna på det medicintekniska området, men har stora likheter med det arbete som tidigare under 2018 har presenterats för kliniska läkemedelsprövningar inom ramen för ett annat regeringsuppdrag¹⁸.

¹⁸ Avgiftsförändringar till följd av EU-förordningen om kliniska prövningar, Rapport från Läkemedelsverket 2018-04-26

A2. Samråd

Läkemedelsverket hade under 2018 haft inledande samtal om möjligheten till samordning av tillståndprocesserna för medicintekniska kliniska studier med representanter för samtliga sex Regionala Etikprövningsnämnder och den särskilda utredare som förordnades för inrättandet av den nya Etikprövningsmyndigheten¹⁹. Sedan Etikprövningsmyndigheten bildades den 1 januari 2019 har kontakterna skett med företrädare för den nya myndigheten. Alla parter har som utgångspunkt att det är lämpligt att hantera kliniska studier av medicintekniska produkter med likartade (eller till och med samma) koordinerade tillståndprocesser som för närvarande utvecklas för kliniska läkemedelsprövningar. En viktig skillnad är dock att samordningen för etiska aspekter och behörig myndighets beslut när det gäller kliniska läkemedelsprövningar är tydligt reglerad i EU-förordning 536/2014 om kliniska läkemedelsprövningar (nedan kallad CTR)²⁰, medan det i MDR och IVDR lämnas helt och hållet upp till varje medlemsstat hur man vill lösa etikprövning av studier. Etikprövningslagen²¹ har nyligen omarbetats bland annat som en konsekvens av den nya lagstiftningen för läkemedelsprövningar. Om den önskade samordningen på det medicintekniska området ska kunna förverkligas kommer den nationella etikprövningslagstiftningen att behöva anpassas ytterligare, vilket diskuteras med både Social- och Utbildningsdepartementet. Läkemedelsverket har i arbetet med detta regeringsuppdrag förutsatt att någon form av samordning med Etikprövningsmyndigheten kommer till stånd.

¹⁹ De sex Regionala Etikprövningsnämnderna ska avvecklas och etikprövning av forskning som avser människor ska i stället hanteras av en ny myndighet, Etikprövningsmyndigheten från den 1 januari 2019. Kommittédirektiv, Inrättande av Etikprövningsmyndigheten. Beslut fattades vid regeringssammanträde den 13 december 2017.

²⁰ Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 536/2014 om kliniska prövningar av humanläkemedel och om upphävande av direktiv 2001/20/EG jämte kompletterande EU-rättsakter

²¹ Lag (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor

A3. Bakgrund

A3.1. Nuvarande reglering

Att en klinisk prövning av medicinteknisk produkt ska anmälas till Läkemedelsverket regleras i Läkemedelsverkets föreskrifter (2003:11) om medicintekniska produkter⁹ respektive Läkemedelsverkets föreskrifter (2001:5) om aktiva medicintekniska produkter för implantation¹⁰.

Tillverkaren får påbörja den aktuella kliniska prövningen i Sverige 60 dagar efter anmälan till Läkemedelsverket såvida inte verket före utgången av denna tidsfrist på grund av hänsyn till folkhälsan och den allmänna ordningen har beslutat något annat och underrättat tillverkaren om detta beslut. Läkemedelsverket får dock ge en tillverkare tillstånd att påbörja en klinisk prövning innan tidsfristen om 60 dagar har löpt ut, om den etikprövningsnämnd som berörs har granskat och tillstyrkt den aktuella prövningsplanen.

I Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2001:7) om medicintekniska produkter för in vitro-diagnostik¹¹ finns inget krav att tillverkare ska inhämta tillstånd från Läkemedelsverket för studier av klinisk prestanda.

A3.2. Läkemedelsverkets arbete med kliniska studier av medicintekniska produkter idag

I dagsläget hanterar Läkemedelsverket cirka 30 anmälningar gällande kliniska prövningar av medicintekniska produkter per år och ungefär lika många ändringsanmälningar där sökande vill ändra något i en prövning som redan har beviljats tillstånd.

Samtliga prövningsanmälningar utreds enligt samma förfarande där klinisk, preklinisk, statistisk, regulatorisk och medicinteknisk kompetens används för att bedöma om prövningen kan beviljas tillstånd. I vissa fall kopplas även farmaceutisk eller bioteknologisk kompetens in i utredningarna t.ex. för att bedöma de läkemedelskomponenter som kan ingå i en medicinteknisk prövningsprodukt.

Avgiften som Läkemedelsverket tar ut för anmälan om klinisk prövning i enlighet med 12§ förordningen (1993:876) om medicintekniska produkter²² uppgår till 20 000 kronor per prövning. Ingen avgift för ändringsanmälan tas ut.

²² Förordning (1993:876) om medicintekniska produkter

A4. Nyheter gällande kliniska studier av medicintekniska produkter

När begreppet ”kliniska studier av medicintekniska produkter” används i denna rapport avses både kliniska prövningar av medicintekniska produkter och kliniska prestandastudier av medicintekniska produkter för in vitrodiagnostik.

Klinisk prövning definieras i MDR som en systematisk undersökning som involverar en eller flera försökspersoner för att bedöma en produkts säkerhet eller prestanda.

Prestandastudie definieras i IVDR som en studie som genomförs för att fastställa eller bekräfta en produkts analytiska eller kliniska prestanda.

Läkemedelsverkets arbete med kliniska studier påverkas av följande nyheter i MDR och IVDR:

- Nya produktkategorier
- Tillståndsförfaranden differentieras beroende på produktens riskklass (MDR) eller hur riskabel studien är för försökspersonerna (IVDR).
- Nya tidsramar
- Nytt förfarande för samordnad bedömning där EUs medlemsstater delar på arbetsmängden och drar gemensamma slutsatser.

A4.1. Nya produktgrupper

A4.1.1. Produkter utan medicinskt syfte

Tillämpningsområdet för den medicintekniska lagstiftningen utvidgas i och med MDR till att omfatta de grupper av produkter utan avsett medicinskt ändamål som förtecknas i förordningens bilaga XVI. Det handlar om produktkategorier där det finns motsvarande produkter med medicinska ändamål, baserade på liknande teknik. För dessa produkter ska kliniska prövningar genomföras såvida det inte är vederbörligen motiverat att enbart förlita sig på befintliga kliniska data avseende en motsvarande medicinteknisk produkt. Regelverkets krav på att visa den kliniska nyttan ska för produkter utan medicinskt syfte förstås som ett krav att visa produktens prestanda.

A4.1.2. Medicintekniska produkter för in vitrodiagnostik (IVD)

I samband med tillämpningsdatum för IVDR kommer det från och med 26 maj 2022 att bli nödvändigt att ansöka om tillstånd från behörig myndighet för studier med IVD-produkter i de fall där:

- Kirurgiskt invasiv provtagning görs enbart för studien
- Studiegenomförandet i sig innebär ytterligare invasiva ingrepp eller andra risker för försökspersonerna
- Testresultaten påverkar handläggning och/eller val av behandling (Interventionsstudie)
- Produkten är Behandlingsvägledande diagnostik

Undantag: Prestandastudier som omfattar produkter för behandlingsvägledande diagnostik där endast överblivet provmaterial används ska anmälas till den behöriga myndigheten, d v s behöver inget tillstånd.

Vissa andra typer av IVD-studier kommer att behöva anmälas till Läkemedelsverket via men behöver inget tillstånd från myndigheten. Se vidare avsnitt A4.2.

Huvuddelen av alla in vitro-diagnostiska studier kommer dock även med det nya regelverket att kunna genomföras utan ansökan eller anmälan till Läkemedelsverket.

A4.2. Riskdifferentierade tillståndsförfaranden

MDR innebär (till skillnad från nuvarande svenska föreskrifter) att man gör skillnad på produkter i olika riskklasser när det gäller tillståndsförfaranden för kliniska prövningar.

A4.2.1. Valideringsförfarande

Ett enklare förfarande tillämpas enligt MDR för kliniska prövningar med prövningsprodukter i klass I eller icke-invasiva produkter i klass IIa eller IIb.

Även IVDR ger utrymme för ett enklare förfarande för vissa tillståndspliktiga studier av klinisk prestanda, det gäller sådana studier där insamlingen av prover inte utgör en större klinisk risk för försökspersonen.

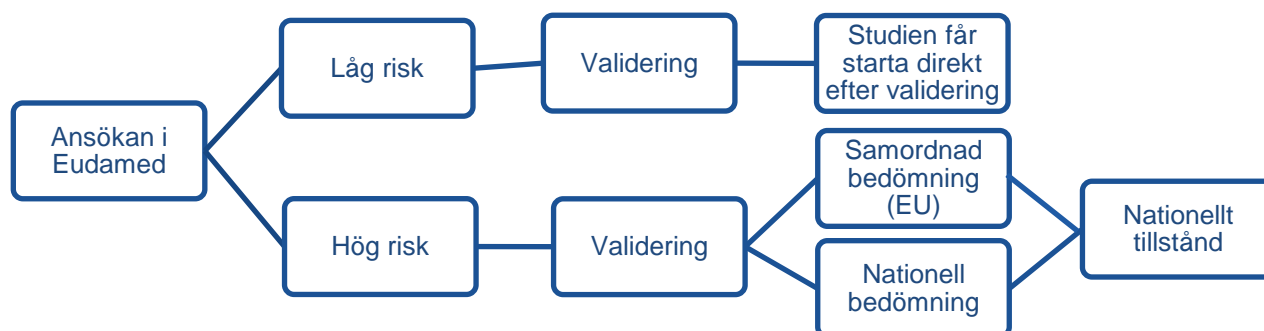
Det enklare förfarandet innebär att studien får påbörjas så snart ansökan har validerats av den behöriga myndigheten, under förutsättning att det inte föreligger något negativt yttrande från etikprövningsmyndighet.

A4.2.2. Utredningsförfarande

För övriga tillståndspliktiga studier behöver dock sökande inte bara invänta att den behöriga myndigheten validerar ansökan (validdatum) utan också att ett godkännande av studien utfärdas. Den behöriga myndigheten är skyldig att meddela sitt beslut senast 45 dagar efter validdatum. Ett godkännande kan utfärdas först då den behöriga myndigheten bedömt ansökan i enlighet med artikel 71 (MDR) respektive artikel 67 (IVDR).

För studier som involverar mer än en medlemsstat kan ett samordnat bedömningsförfarande bli aktuellt, se avsnitt A4.4.

Figur A1: Tillståndsförfaranden för ansökningar enligt MDR och IVDR



A4.2.3. Anmälningsförfarande

När det gäller kliniska studier av produkter som redan är CE-märkt, inom ramen för produktens avsedda ändamål behöver inte sponsor ansöka om tillstånd för en sådan studie. Däremot är studien anmälningspliktig i de fall studien innebär att försökspersonerna utsätts för ytterligare förfaranden än de som skulle ha genomförts vid normal användning av produkten och de ytterligare förfarandena är invasiva eller ansträngande för försökspersonerna.

Även prestandastudier för behandlingsvägledande diagnostikprodukter där endast överblivet provmaterial används ska anmälas till den behöriga myndigheten.

Anmälningspliktiga studier behöver anmälas till Läkemedelsverket via Eudamed 30 dagar innan de startas men behöver inget tillstånd från myndigheten.

Figur A2: Anmälningspliktiga studier får inledas 30 dagar efter anmälan i Eudamed.



A4.3. Nya tidsramar

I regeringsuppdraget ingår att Läkemedelsverket ska redovisa handläggningstiderna för de nya verksamheterna som följer av de nya medicintekniska förordningarna. De handläggningstider som enligt förordningarna får tillämpas för kliniska prövningar och kliniska prestandastudier innebär en ökad detaljstyrning av tillståndprocesserna jämfört med dagens föreskrifter där det finns enda borte gräns 60 dagar efter inlämnad anmälan.

Läkemedelsverket ser inget utrymme för att tillämpa några andra handläggningstider än de som stipuleras av förordningarna, men arbetar aktivt tillsammans med övriga medlemsstaters myndigheter för att gemensamt tolka förordningarnas tidsramar och för att utifrån dessa skapa samt tillämpa tydliga och väl fungerande processer för alla inblandade parter, inklusive stöd för dessa processer i Eudamed.

A4.3.1. Ansökan om klinisk prövning/klinisk prestandastudie

- När en sponsor ansökt via Eudamed får medlemsstaten använda 10 dagar* för validering av ansökan.
- Därefter får sponsor högst 10 dagar* för att svara på ev. begäran om komplettering och medlemsstaten har sedan 5 dagar* för att bedöma om kompletteringen innebär att ansökan är valid.
- När medlemsstaten konstaterar att en anmälan är valid meddelas sponsor om detta (Valideringsdatum.)
- I de fall där ett utredningsförfarande (se avsnitt A4.2) är aktuellt ska medlemsstaten inom 45 dagar* efter valideringsdatum underrätta sponsor om studien godkänns eller inte.

**Tidsfristerna ovan kan i vissa fall förlängas av den berörda medlemsstaten, och är mer komplexa när det gäller förfaranden med samordnad bedömning, vilket inte beskrivs i detalj i denna rapport. Arbeta med att tolka detaljerna i förordningstexterna i detta sammanhang pågår både nationellt och i internationella arbetsgrupper.*

A4.3.2. Anmälan

Kliniska studier med CE-märkta medicintekniska produkter ska enligt MDR/IVDR i vissa fall anmälas till Läkemedelsverket minst 30 dagar innan de ska startas. Om etiskt godkännande (från Etikprövningsmyndigheten, EPM) finns får sedan studien starta om inte LV har vidtagit några åtgärder. Något yttrande från LV behöver inte inväntas.

De studier som är aktuella under artikel 74.1(MDR) resp 70.1(IVDR) är de där produkterna är CE-märkta men studien i sig innebär ytterligare förfaranden som är invasiva eller ansträngande för försökspersonerna (jämfört med normal användning av produkterna). Även studier med IVD-produkter som utgör Behandlingsvägledande diagnostik (Companion Diagnostics) där enbart överblivet provmaterial används (artikel 58.2 i IVDR) är föremål för anmälningsförfarande.

Av förordningarna framgår inga skyldigheter för medlemsstaterna att inom någon viss tidsram bedöma denna typ av studier eller att utfärda någon form av utlåtande, men däremot ett krav på sponsorerna att genom anmälan tillgängliggöra motsvarande dokumentation som ska bifogas en ansökan.

Utifrån den tillgängliga informationen avser Läkemedelsverket att förvissa sig om att inga så uppenbara brister föreligger i dokumentationen att korrigerande åtgärder behöver vidtas, med ambitionen att eventuella sådana brister ska upptäckas innan försökspersonernas välbefinnande, integritet och säkerhet riskeras.

A4.3.3. Ansökan om väsentlig ändring

Efter att Läkemedelsverket har fattat beslut om tillstånd för en studie kan det bli aktuellt att göra ändringar i studiens upplägg och/eller dokumentation. Om det rör sig om väsentliga ändringar i den dokumentation som ligger till grund för tillståndet krävs att en ansökan om tillstånd för att genomföra den väsentliga ändringen lämnas in till Läkemedelsverket.

Med väsentliga ändringar avses ändringar som kan påverka försökspersonernas säkerhet, hälsa eller rättigheter eller tillförlitligheten eller robustheten hos de kliniska data som genereras vid studien.

Tidigare har det inte funnits några reglerade tidsramar för Läkemedelsverkets handläggning av väsentliga ändringar. I och med de nya förordningarna införs en tidsram på 38 dagar inom vilken den behöriga myndigheten har möjlighet att yttra sig över en ansökan om väsentlig ändring. Om den behöriga myndigheten inte avger något yttrande inom denna tidsram innebär det att ändringen får genomföras, ett så kallat tyst godkännande.

Den nya tidsramen kommer att påverka Läkemedelsverkets processer genom att man inte kan fördröja ett beslut utan att det får konsekvenser för försökspersoner och/eller studiedata.

A4.4. Nytt förfarande för samordnad bedömning

När en tillståndspliktig klinisk studie ska genomföras i mer än en medlemsstat anges i MDR och IVDR att sponsorn bör ha möjlighet att lämna in en enda ansökan för att minska den administrativa bördan. För att möjliggöra resursdelning och säkerställa enhetliga bedömningar av hälso- och säkerhetsaspekterna av produktionsprodukter och av den vetenskapliga utformningen av den kliniska studien ska förfarandet för bedömningen av en enda ansökan på sikt samordnas mellan medlemsstaterna, under en samordnande medlemsstats ledning. Under en inledande period på sju år från och med den dag då respektive förordning börjar tillämpas har medlemsstaterna möjlighet att delta i den samordnade bedömningen på frivillig basis. Efter denna period blir alla medlemsstater skyldiga att delta i den samordnade bedömningen.

Läkemedelsverket har de senaste åren deltagit i den Voluntary Harmonisation Procedure (VHP) som pågått som en försöksverksamhet inom EU när det gäller kliniska läkemedelsprövningar. Myndigheten har därför erfarenhet av att tidigare ha hanterat i storleksordningen 50 läkemedelsprövningsansökningar och ett hundratal ändringsärenden varje år inom ramen för ett samordnat bedömningsförfarande. Denna erfarenhet ligger nu till grund för att Läkemedelsverket ser mycket positivt på att ett samordnat förfarande införs även för medicinteknisk klinisk prövning, och att myndigheten önskar delta i det samordnade förfarandet på frivillig basis så snart det blir möjligt. Samtal förs dessutom mellan medlemsstaterna om att inleda ett VHP-liknande program redan innan det elektroniska systemet Eudamed finns på plats. Även till detta ställer Läkemedelsverket sig positivt.

A5. Konsekvenser för Läkemedelsverket – nya arbetssätt

A5.1. Breddning av tillämpningsområdet för den medicintekniska lagstiftningen

Läkemedelsverket har inte tidigare arbetat med utredning av prestandastudier för IVD-produkter eller studier av produkter som inte förväntas ha klinisk effekt.

Även om arbetsprocesserna (ärendehantering) för de nytillkomna produktkategorierna kommer att vara mycket lika de som förväntas för vanliga medicintekniska produkter så kommer de olika kategorierna att behöva utredas med olika ”glasögon” och utredarkompetenser, eftersom regelverket ställer olika krav på dem – vi måste utveckla både vår kompetens och vårt sätt att arbeta på grund av detta.

Osäker ökning

De nya produktkategorierna innebär att antalet prövningar som behöver tillstånd från Läkemedelsverket förväntas öka. Hur mycket är dock oklart, och det saknas underlag för antaganden om volymer då dessa produkter inte tidigare har omfattats av det medicintekniska regelverket och inte finns systematiskt registrerade. Endast vissa IVD-studier kommer att behöva handläggas av Läkemedelsverket (dock kan vi utgå från att det är en mindre andel av det totala antalet)

Denna typ av studier är inte helt oreglerade idag, de omfattas av kraven i Etikprövningslagen²³, och utgör således en delmängd av de studier som handläggs av regionala etikprövningsnämnderna. Etikprövningsnämndernas statistik över antal ärenden har dock inte en sådan detaljnivå att det går att dra några slutsatser av hur många ärenden per år som den typ av studier som i framtiden kommer att behöva hanteras även av Läkemedelsverket.

I beräkningsunderlagen för avgifter har Läkemedelsverket gjort bedömningen att resursåtgången per studie är ungefär densamma som för utredning av en vanlig medicinteknisk prövning, även om delvis annan kompetens kommer att behöva involveras.

Läkemedelsverkets bedömning är att det är rimligt att anta att antalet ärenden kommer att fördubblas när tillämpningsområdet för den medicintekniska lagstiftningen gällande kliniska studier kommer att breddas med nya produktkategorier.

A5.2. Ärendekoordinering

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

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

Behovet av ärendekoordinering kommer öka väsentligt när förordningarna ska tillämpas. Hur stor denna ökning blir är för närvarande svårt att bedöma då det är oklart i vilken utsträckning

²³ Lag (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor

Eudamed kommer att fungera som processtöd på nationell nivå. Läkemedelsverkets enhet för kliniska prövningar och licenser ser ett tydligt behov av att använda ärendekoordinatorer för ärenden kopplade till medicintekniska kliniska studier.

I rollen som ärendekoordinator ingår bland annat att se till att ansökningar innehåller det underlag som krävs för att ansökan ska bedömas som valid, och att handlingarna görs tillgängliga för de utredare som ska utreda prövningsansökan.

Vidare ingår planering och bevakning av tidslinjen för varje enskilt ärende parallellt med en prioritering av vilka arbetsmoment och ärenden som måste hanteras skyndsamt av Läkemedelsverket för att ärendeflödet ska fungera så smidigt som möjligt.

Ärendekoordinatorn kommer även att ansvara för uppladdning och inmatning av myndighetens utredningsfynd och beslutsunderlag till Eudamed. Då Eudamed fortfarande är under utveckling är det ännu oklart i vilken omfattning utredningsarbetet kommer att kunna utföras direkt i Eudamed. Sannolikt kommer hantering och utredning av ärenden även fortsättningsvis att ske i nationella IT-system. Läkemedelsverkets utgångspunkt är därför att minimera det manuella informationsöverföringsarbetet genom att skapa en IT-lösning som ska fungera som en brygga mellan Eudamed och Läkemedelsverkets ärendehanteringssystem (se avsnitt A5.9).

Ärendekoordinatorerna kommer också att fungera som kontaktperson för alla externa parter och ska svara på frågor från sökande och de övriga instanser som är involverade i utredningen, både före, under och efter myndighetens handläggning av ärenden.

A5.3. Samordning med Etikprövningsmyndigheten

I MDR och IVDR finns ingen detaljreglering av hur etikprövning av kliniska studier på medicinteknikområdet ska ske, utan det lämnas upp till varje medlemsstat att på ett nationellt plan organisera etikkommittéers medverkan inom de tidsfrister för tillstånd som förordningarna anger.

På det nationella planet har etikprövningsverksamheten nyligen påverkats av EU-förordningen 536/2014, även kallad Clinical Trial Regulation (CTR)²⁴, som reglerar bland annat tillståndsprocesserna för kliniska läkemedelsprövningar. CTR innebär att Läkemedelsverket och Etikprövningsnämnderna måste samarbeta kring tillståndsförfaranden kopplade till läkemedelsprövningar. Etikprövningslagen²⁵ har nyligen reviderats för bland annat detta syfte och de sex regionala etikprövningsnämnderna kommer den 1 januari 2019 att ersättas med den nybildade Etikprövningsmyndigheten.

Som förberedelse innan CTR ska börja tillämpas har Läkemedelsverket, de Regionala Etikprövningsnämnderna och Strålsäkerhetsmyndigheten på uppdrag av regeringen initierat ett gemensamt pilotprojekt för att på nationell nivå identifiera en samverkansstruktur som är förenlig med kraven i CTR. Pilotprojektet har även utvecklats i samråd med Biobank Sverige.

Det är av flera skäl önskvärt att få till stånd ett motsvarande samarbete mellan dessa aktörer för tillståndsprocesserna för kliniska studier av medicintekniska produkter. Ett av de viktigaste skälen är att en del av de medicintekniska kliniska prövningarna är kombinationsstudier där ett prövningsläkemedel och en medicinteknisk produkt förekommer samtidigt, ofta är den medicintekniska produkten utvecklad för att administrera

²⁴ Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 536/2014 om kliniska prövningar av humanläkemedel och om upphävande av direktiv 2001/20/EG jämte kompletterande EU-rättsakter

²⁵ Lag (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor

prövningsläkemedlet. Dessa studier behöver följa både det medicintekniska regelverket och regelverket för kliniska läkemedelsprövningar.

Andra goda skäl är att harmoniserade bedömningar med konsoliderade frågor från alla berörda instanser (LV, Etikprövningsmyndigheten, Biobank, Strålskydd) är bra för sponsorerna. Det effektiviserar på sikt dessutom myndigheternas arbete genom att minska behovet av ändringsärenden när alla bedömningarna synkroniseras. Snabbare tillståndsprocesser är också gynnsamt för innovationstakten och ökar Sveriges konkurrenskraft som prövningsland, vilket i sin tur bidrar till att svenska patienter får bättre tillgång till nya behandlingsmöjligheter.

I och med att fler externa parter så som Etikprövningsmyndighet, Regionala Biobankscentra och andra medlemsstaters behöriga myndigheter blir inkopplade i själva utredningsfasen och att parterna blir beroende av varandra för att tidslinjerna ska hålla så förväntas antalet interaktioner för att lösa frågor och förmedla information att öka. Läkemedelsverkets ärendekoordinatorer kommer att interagera med dessa externa parter vid flertalet tillfällen under varje ärende.

Även om de förändringar av den nationella etikprövningsregleringen som skulle krävas för en samordning av tillståndsprocesserna ännu inte finns på plats så har Läkemedelsverket i arbetet med att beräkna kostnader för nya arbetssätt förutsatt att en samordning gentemot etikprövningsmyndigheten kommer att tillämpas även för de kliniska studier som regleras av MDR och IVDR.

A5.4. Samordnat bedömningsförfarande

Det samordnade bedömningsförfarandet innebär att en koordinerande medlemsstat (*Coordinating Member State, CMS*) ska skriva en utredningsrapport och sedan väga in synpunkter från övriga berörda medlemsstater (*Member States Concerned, MSC*).

Sponsor får ange önskemål om vilken av de berörda medlemstaterna som ska vara koordinerande medlemsstat i samband med att ansökan laddas upp i Eudamed. Vilken medlemsstat som slutligen antar rollen som koordinator styrs dock av flera faktorer.

Om flera berörda medlemstater önskar vara koordinerande medlemsstat kan de under valideringsperioden aktivt erbjuda sig att åta sig koordineringen för den inkomna ansökan. Koordinatorsrollen fördelas sedan genom en överenskommelse mellan berörda medlemsstater. Överenskommelsen grundar sig på att alla berörda medlemsstater förväntas ta en viss andel koordineringsuppdrag varje år men om en medlemsstat besitter specifik kunskap inom t.ex. ett visst terapiområde kan detta tas med i övervägandet när det slutligen avgörs vilken av de berörda medlemsstaterna som blir koordinerande medlemsstat.

Om ingen av de berörda medlemsstaterna erbjuder sig att ta koordinatorsrollen för den inkomna ansökan blir det sponsors föreslagna val av koordinerande medlemsstat som gäller.

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

Baserat på den slutliga utredningsrapporten från den koordinerande medlemsstaten kommer varje berörd medlemsstat att fatta beslut och underrätta sponsorn om den kliniska prövningen beviljats tillstånd att genomföras eller inte i respektive land.

Förfarandet innebär att det kommer att ställas höga krav på koordineringen såväl mellan Läkemedelsverket och Etikprövningsmyndigheten som mellan berörda medlemsstater i samband med både validering, utredning och beslut.

A5.4.1. Koordinerande medlemsstat - CMS

För de ansökningar där Sverige kommer vara koordinerande medlemsstat bedömer Läkemedelsverket att tiden för utredning kommer öka och att behovet av ärendekoordinering, både gentemot övriga berörda medlemstater, Etikprövningsmyndigheten och Regionala Biobankscentra kommer att vara stort. Läkemedelsverket uppskattar att Sverige kommer att vara koordinerande medlemsstat för 5-10 ansökningar per år.

A5.4.2. Berörd medlemsstat - MSC

För de ansökningar där Sverige i framtiden är berörd medlemsstat bedömer Läkemedelsverket att tiden för utredning kommer minska då den inledande utredningen av ansökan görs av den koordinerande medlemsstaten. Behovet av ärendekoordinering bedöms inte vara lika stort som när Sverige är koordinerande medlemsstat men då vi förutsätter att koordinering gentemot Etikprövningsmyndigheten och Regionala Biobankscentra tillkommer innebär det ändå en ökad resursåtgång jämfört med nuvarande arbetssätt.

Läkemedelsverket uppskattar att Sverige kommer att vara berörd medlemsstat för 5-10 multinationella ansökningar per år.

A5.5. Nationella ansökningar som valideras och utreds

En andel av ansökningarna om kliniska studier gäller studier som enbart genomförs i Sverige. Även för dessa ärendetyper ökar behovet av koordinering på nationell nivå gentemot Etikprövningsmyndigheten och Regionala Biobankscentra, vilket innebär en ökad resursåtgång jämfört med nuvarande arbetssätt. Denna ärendetyp uppgår till cirka 10 ansökningar per år, och förväntas dubblas i och med de nya produktkategorier som anges i avsnitt A4.1.

A5.6. Nationella ansökningar med enbart valideringsförfarande

Den berörda myndighetens validering av ansökan innebär en kontroll av att studien omfattas av den aktuella förordningen (MDR alternativt IVDR) och att ansökans innehåll är komplett.

Även om studier av denna typ kan tänkas vara multinationella gör Läkemedelsverket bedömningen att det inte kommer att tillämpas några samordnande förfaranden för att validera dessa ansökningar, då varje medverkande medlemsstats nationella kompetens behövs för valideringen.

Detta enklare förfarande med enbart validering bedöms därför vara aktuellt i 10-20 ansökningar per år och räknat per provning innebär det en väsentlig reducerad arbetsinsats för Läkemedelsverket jämfört med dagens fullständiga utredning av en prövningsanmälan. Det valideringsförfarande som Läkemedelsverket behöver göra enligt de nya förordningarna innebär dock en fördjupad kontroll av kritiska delar av ansökan jämfört med den mottagningsvalidering som Läkemedelsverket gör för nyinkomna ärenden idag. Det blir extra viktigt att göra en grundlig validering och att rätta upp eventuella brister redan under valideringsfasen.

A5.7. Anmälningsspliktiga studier

Vad Läkemedelsverket förväntas göra med studier som enligt artikel 74.1(MDR) resp 58.2 och 70.1(IVDR) ska anmälas till Läkemedelsverket framgår inte av förordningarna.

Myndigheten kommer dock att med detta anmälningsförfarande att få tillgång till studiedokumentation som man tidigare inte haft för denna typ av studier. Att ha tillgång till informationen innebär också att man proaktivt kan förvissa sig om att det inte föreligger så allvarliga brister i underlaget att försökspersoners välbefinnande, integritet och säkerhet riskeras.

Genom att kontrollera innehållet i vissa kritiska dokument som bifogats anmälan kan myndigheten bedöma om korrigerande åtgärder (beskrivna i Art 76 MDR resp Art 72 IVDR) behöver vidtas. Detta arbete bör för att tillvarata försökspersonernas intresse företrädesvis göras inom den 30-dagars period efter anmälan som sponsor är skyldig att avvakta med studiestarten, så även om det inte finns en legal tidsgräns bör granskningen inte dröja allt för länge.

Ärendetypen är helt ny för Läkemedelsverket och underlag för att uppskatta ärendevolymen saknas, varför det beräknade antalet 10-20 ärenden per år av detta slag är mycket osäkert.

A5.8. Väsentliga ändringar

Med anledning av att denna ärendetyp med de nya förordningarna får en legal tidsfrist som tidigare saknats så kommer det att bli nödvändigt för Läkemedelsverket hålla de genomsnittliga handläggningstiderna för dessa ärenden relativt korta. Detta gäller i synnerhet när väsentliga ändringar sker inom ramen för det samordnade bedömningsförfarandet. Komplexiteten i processen ökar då andra medlemsstater blir beroende av våra insatser för att uppfylla de legala kraven, och vi behöver därför arbeta effektivare med våra delmoment.

Tidsåtgången för utredning av väsentlig ändring bedöms inte påverkas nämnvärt jämfört med dagsläget. Även i de fall där det finns en (annan) koordinerande medlemsstat kan den nationella insatsen vara betydande, då ändringsansökningar ofta handlar om att lägga till nya prövningstillfällen och/eller att ändra i patientinformationen, vilket alltid behöver bedömas av den berörda medlemsstaten.

Den totala tiden för att hantera ansökningar om väsentliga ändringar förväntas dock öka då behovet av samordning gentemot övriga medlemsstater tillkommer, och eventuellt också gentemot Etikprövningsmyndighet och Regionala biobankscentra.

Tidigare har Läkemedelsverket inte tagit ut någon separat avgift för väsentliga ändringar. De senaste åren har det gjorts i genomsnitt en ändringsanmälan per prövning, dock är dessa mycket ojämnt fördelade då många studier inte ändras alls och andra studier ändras flera gånger under genomförandetiden.

När avgiftsstrukturen i Sverige nu ses över anser Läkemedelsverket att kostnaden för ansökan om väsentlig ändring bör brytas ut och betalas som en separat kostnad av de sökande som gör ändringar i sina prövningar. Både Etikprövningsnämnderna i Sverige och många av de berörda myndigheterna i andra europeiska länder tar redan ut en separat avgift för ändringsärenden.

A5.9. Nationellt processtöd

För att kunna hantera ansökningshandlingar i enlighet med EU-förordningarna behöver Läkemedelsverkets nuvarande elektroniska ärendehanteringssystem för ärenden som rör

kliniska prövningar bytas ut. Det nya systemet ska dels stödja Läkemedelverkets internationella samarbete kring kliniska prövningar och dels den nationella samordningen mellan de olika svenska aktörerna. På Läkemedelsverket pågår ett långsiktigt projekt med att samla verkets olika processer och ärenden i ett gemensamt ärendehanteringssystem för att få bättre kopplingar och möjlighet att enkelt följa ärenden som har gemensamma nämnare. Det nya systemet implementeras genom att ärendeprocesser stegvis överförs till systemet. Vid överföringen anpassas systemet för att kunna hantera de nya processerna utifrån dess individuella förutsättningar och krav.

Läkemedelsverkets ärendehantering gällande kliniska prövningar kommer att utvecklas för att överföras till det gemensamma systemet. Detta innebär flera anpassningar av det nya systemet som blir tillämpliga för både läkemedelsprövningar och medicintekniska prövningar.

Utöver Läkemedelsverkets egen ärendehantering så kräver MDR och IVDR att systemet ska kunna kommunicera med övriga medlemstater via Eudamed och stödja nationell hantering mellan aktörer. För att läkemedelsverket ska få full kostnadstäckning när EU-förordningarna ska tillämpas måste kostnaden för utveckling och förvaltning räknas in i ansökningsavgifterna för kliniska prövningar. De medicintekniska kliniska studierna ska därvidlag bära sin andel av kostnaderna för ett system som också hanterar kliniska läkemedelsprövningar.

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

A5.10. Säkerhetsbevakning

Sponsorernas rapportering av allvarliga negativa händelser som har orsakssamband (eller där det rimligen skulle kunna finnas ett sådant orsakssamband) med prövningsprodukten, jämförelseprodukten eller studieförfarandet ska när förordningarna börjar tillämpas ske via Eudamed. Även produktfel som kunde ha lett till allvarliga negativa händelser ska rapporteras på samma sätt. Medlemsstaterna kan mot bakgrund av inkomna rapporter välja att begära att sponsor ska ändra sin studie, avbryta den tillfälligt, avsluta studien helt. Det finns också möjlighet för medlemsstaterna att återkalla ett tillstånd för en studie.

A5.10.1. Samordnad säkerhetsbevakning

Enligt MDR och IVDR ska medlemsstaterna samordna sin bedömning av allvarliga negativa händelser och produktfel när det gäller de kliniska studier som beviljas tillstånd via det samordnade bedömningsförfarandet. Arbetet ska ledas av den koordinerande medlemsstaten som utsågs i samband med ansökan.

Läkemedelsverket har i sina beräkningar av kostnader tagit hänsyn till att det nya arbetssättet kommer att innebära ett ökat inslag av koordinering.

A5.11. Inspektioner

Enligt MDR och IVDR ska medlemsstaterna på lämplig nivå inspektera prövningsstället eller prövningsställena för att kontrollera att de kliniska studierna genomförs i enlighet med kraven i respektive förordning och i enlighet med den godkända studieplanen.

Inspektionerna syftar till att säkerställa att de rättigheter och välbefinnande beaktas för de personer som ingår i kliniska prövningar, regelverket för kliniska prövningar följs,

registrerade och rapporterade data erhålls på ett vetenskapligt korrekt sätt och att det finns godtagbara system och procedurer som garanterar att prövningen utförs och data registreras enligt god klinisk praxis (GCP).

De nya förordningarna innebär att fler kliniska studier får starta utan att Läkemedelsverket gjort en föregående utredning. Detta ligger i linje med den riskdifferentiering som återspeglas i förordningarna. Man bör dock vara medveten om att en studie med produkter i låg riskklass inte är synonymt med lågriskprövning. Ett exempel är att det hos många mindre tillverkare av klass I-produkter saknas tidigare erfarenhet av att genomföra kliniska studier och att företagen därmed inte är vana att arbeta enligt GCP.

Mot bakgrund av detta bedömer Läkemedelsverket att det i framtiden blir nödvändigt att göra fler inspektioner än idag, och i viss mån prioritera om vilken typ av studier som inspekteras.

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

A6. Nya avgifter

Avgiften för klinisk prövning av medicinteknisk produkt regleras i 12§ förordning 1993:876²⁶ och har varit oförändrad (20 000 kr) sedan 2001.

Myndighetens beräkningar visar att Läkemedelsverket egentligen skulle behöva ta ut en avgift om 88 000 kronor för varje anmälan om klinisk prövning av medicinteknisk produkt och 10 000 kronor för varje anmälan om väsentlig ändring för att få full kostnadstäckning med det nuvarande arbetssättet som baseras på direktiven. De senaste åren har Läkemedelsverket hanterat i storleksordningen 30 anmälningar om klinisk prövning och lika många väsentliga ändringar per år.

Läkemedelsverkets verksamhet för kliniska prövningar har således varit kraftigt underfinansierad en längre tid.

Med anledning av de nya arbetsuppgifter som MDR och IVDR medför behöver Läkemedelsverket förändra sitt nuvarande arbetssätt vilket påverkar kostnadsbilden. Effektivisering av processer reducerar kostnaderna i vissa ärendetyper, samtidigt som det tillkommer nya arbetsuppgifter och ärendetyper som bidrar till kostnadsökningar.

För att Läkemedelsverket ska få full kostnadstäckning när EU-förordningarna ska tillämpas tillkommer utöver förändring gällande tid för validering, utredning och koordinering även kostnad för:

- Utveckling och förvaltning av processtöd
- Inspektioner
- Samordnad säkerhetsbevakning

Mot bakgrund av att tillämpningen av MDR och IVDR medför nya förfaranden som innebär olika tidsåtgång beroende på om ansökan enbart ska valideras eller också ska utredas, och i det senare fallet också beroende på om Sverige är koordinerande medlemsstat, berörd medlemsstat eller ensam medlemsstat som berörs av ansökan (nationell ansökan) anser Läkemedelsverket att avgifterna bör differentieras för olika ärendetyper.

Läkemedelsverket anser även att kostnaden för ansökan om väsentlig ändring bör brytas ut och betalas som en separat kostnad av de sökande som gör ändringar i sina prövningar. Det är även önskvärt att likrikta avgiftsstrukturen med Etikprövningsmyndigheten som tar ut en avgift för ansökan om väsentlig ändring.

Att bryta ut avgiften för väsentliga ändringar är också i linje med det förslag som Läkemedelsverket tidigare har presenterat för kliniska läkemedelsprövningar inom ramen för ett tidigare regeringsuppdrag²⁷.

²⁶ Förordning (1993:876) om medicintekniska produkter

²⁷ Avgiftsförändringar till följd av EU-förordningen om kliniska prövningar, Rapport från Läkemedelsverket 2018-04-26

Kostnaden för Läkemedelsverket att hantera en väsentlig ändring förväntas öka med cirka 25% i och med det nya regelverket.

Kostnadstäckning för Läkemedelsverkets handläggning av kliniska studier av medicintekniska produkter enligt MDR och IVDR beräknas kunna uppnås med följande avgiftsstruktur:²⁸

- 20 000 kr för studier som enbart ska valideras av medlemsstaten
- 150 000 kronor när Sverige utses som koordinerande medlemsstat (*Coordinating Member State, CMS*)
- 82 000 kronor när Sverige är berörd medlemsstat (*Member State Concerned, MSC*)
- 110 000 kronor när Sverige är ensam medlemsstat (nationella ansökningar)
- 18 000 kronor för anmälningspliktiga studier
- 11 000 kronor för ansökan om väsentlig ändring

A6.1. Förändring av Läkemedelsverkets årskostnader för handläggning av kliniska studier

Vid en oförändrad ärendevolym skulle Läkemedelsverkets kostnader för hanteringen av kliniska prövningar av medicintekniska produkter vid övergången till nya arbetssätt enligt MDR ligga kvar på cirka 3 miljoner kronor per år.

Nya ärendetyper förväntas dock tillkomma vilket förmodas innebära nya kostnader men uppskattningen av antalet ärenden är mycket osäker. Läkemedelsverket har gjort antagandet att antalet nytillkomna ärenden blir ungefär lika många som antalet ärenden i befintliga ärendetyper. Det skulle i så fall innebära ytterligare 3 miljoner kronor per år i ökade kostnader och en total årskostnad på omkring 6 miljoner kronor.

Avgiftsfinansiering av Läkemedelsverkets arbete med kliniska studier av medicintekniska produkter

Process	Initial ansökan enbart validering	Initial ansökan när Sverige är CMS	Initial ansökan när Sverige är MSC	Initial ansökan vid nationell ansökan	Anmälan	Anmälan om väsentlig ändring
Avgift per ansökan (kr)*	20 000	150 000	82 000	110 000	18 000	11 000
Antal ärenden**	20	10	10	20	20	80
Intäkt för LV per ärendetyp (kr)	400 000	1 500 000	820 000	2 200 000	360 000	880 000
Totalsumma						6 160 000

* Täcker Utredning, koordinering, säkerhetsövervakning, inspektion och IT-stöd

**Prognosticerad fördelning baserad på historisk statistik för medicintekniska kliniska prövningar och antagandet att de nya produktgrupperna bidrar med lika många studier till

²⁸ I kostnadsunderlaget ingår utöver tid för validering, utredning och koordinering även kostnad för utveckling och förvaltning av processtöd, inspektioner och säkerhetsbevakning.

A6.2. Förändringar för sökande

Om full kostnadstäckning ska uppnås behöver avgifterna som tas ut höjas väsentligt från dagens 20.000 kr eftersom den nuvarande processen är kraftigt underfinansierad.

Förändringar för sökande

Process	Nuvarande process	Nationell ansökan enbart validering	Samordnat förfarande Sverige är CMS	Samordnat förfarande Sverige är MSC	Anmälan	Nationell ansökan för utredning
Avgift Ansökan/Anmälan	20 000*	20 000	150 000	82 000	18 000	110 000
Förändring (kr)		+0	+130 000	+62 000	+18 000	+90 000
Förändring (%)		0%	+650%	310%		450%
Avgift Väs. ändr.	0*					11 000
Förändring (kr)						+11 000

* Egentlig kostnad för dagens process 88 000 kr för att hantera ansökan respektive 10 000 kr för att hantera en väsentlig ändring

A6.3. Jämförelse med kliniska läkemedelsprövningar

Läkemedelsverket har i april 2018 redovisat förändringar i kostnader och föreslagit nya avgifter för att uppnå kostnadstäckning för kliniska läkemedelsprövningar beroende på de förändringar som CTR innebär.

Då arbetet med läkemedelsprövningar och medicintekniska kliniska prövningar har stora likheter är det av intresse att jämföra de beräknade kostnaderna.

Medicinteknisk klinisk prövning

Medicinteknisk klinisk prövning	Initial ansökan enbart validering	Initial ansökan när Sverige är CMS	Initial ansökan när Sverige är MSC	Initial ansökan (nationell)	Anmälan	Ansökan om väsentlig ändring
Kostnad för LVs handläggning	20 000	150 000	82 000	110 000	18 000	11 500

Klinisk läkemedelsprövning

Klinisk läkemedelsprövning	Initial ansökan enbart validering	Initial ansökan när Sverige är RMS	Initial ansökan när Sverige är CMS	Initial ansökan (nationell)	Anmälan	Ansökan om väsentlig ändring
Kostnad för LVs handläggning	-	110 000	89 000	103 000	-	10 000 Del I 600 Del II

Förfarandena med enbart validering av ansökan samt anmälan har ingen motsvarighet i CTR

CMS är i medicinteknikförordningarna koordinerande medlemsstat och MSC är berörd medlemsstat. I CTR motsvaras detta av RMS för Rapportering medlemsstat respektive CMS för Berörd medlemsstat.

CTR skiljer också på väsentliga ändringar i ansökans Del I och Del II på ett sätt som inte medicinteknikregelverket gör i dagsläget varför det har föreslagits två avgiftsnivåer för väsentliga ändringar i CTR men bara en nivå för MDR/IVDR.

Beräkningarna för läkemedelsprövningar har en annan modell för löneuppräknings och tidsperiod då avgiftsnivån förväntas gälla använts. Siffrorna är därför inte helt jämförbara, men ger en fingervisning om storleksordning.

De skillnader som finns i utredningskostnader kan delvis förklaras med att det är andra kompetenser som krävs för att göra den medicintekniska utredningen och delvis med att en större andel av studierna på medicinteknikområdet utgörs av den studietyp där en produkt testas på människa första gången vilket som regel innebär en mer omfattande utredning än vid upprepade studier med samma produkt.

A7. Slutsatser/förslag

Differentieringen av hur prövningar med hög respektive låg risk ska handläggas och införandet av ett samordnat bedömningsförfarande innebär avsevärda skillnader i Läkemedelsverkets arbetsinsats för olika ärendetyper. Myndigheten bedömer att det är rimligt att varje ärendetyp bär sin egen kostnad genom att avgifterna differentieras:

- 20 000 kr för studier som enbart ska valideras av medlemsstaten
- 150 000 kronor när Sverige utses som koordinerande medlemsstat (*Coordinating Member State, CMS*)
- 82 000 kronor när Sverige är berörd medlemsstat (*Member State Concerned, MSC*)
- 110 000 kronor när Sverige är ensam medlemsstat (nationella ansökningar)
- 18 000 kronor för anmälningsskyldiga studier
- 11 000 kronor för ansökan om väsentlig ändring

De differentierade avgifter som föreslås innebär att avgiften ökar med mellan 0 och 650 % beroende på typ av ansökan, och att de sponsorer som ansöker om väsentlig ändring behöver därutöver betala en avgift för varje ändringsansökan.

Läkemedelsverket bedömer att tillståndsplikten för nya produktgrupper kommer att innebära en ökning av antalet ärenden och att den totala ärendemängden kopplat till kliniska studier fördubblas med anledning av förordningarna.

I sammanhanget bör det också belysas att de ärenden som förväntas tillkomma med anledning av de nya förordningarna utgörs av studier som i dagsläget inte är tillståndspliktiga och de aktörer som bedriver dem är inte vana vid att varken behöva söka tillstånd, betala avgift för detta eller att upparbeta den regulatoriskt strukturerade dokumentation som krävs, vilket innebär att trösklarna för att genomföra de nödvändiga studierna höjs avsevärt.

De kraftiga avgiftshöjningar som skulle behövas för att uppnå kostnadstäckning för kliniska prövningar riskerar att minska benägenheten att företag och akademiska forskare genomför sina kliniska studier i Sverige, vilket står i kontrast till de nationella målsättningarna att öka antalet studier i landet.

Läkemedelsverket vill påminna om att myndigheten tidigare under 2018, i en rapport gällande regeringsuppdraget om myndighetens innovationsfrämjande aktiviteter²⁹ belyst ett antal möjliga nya insatser för att öka attraktionskraften för Sverige som prövningsland vilket i sin tur bidrar till att svenska patienter får bättre tillgång till nya behandlingsmöjligheter. Ett av förslagen som lyftes var att avgiftsbefria kliniska prövningar för akademi för små- och medelstora företag (SME).

Man skulle också kunna överväga att helt eller delvis anslagsfinansiera Läkemedelsverkets medicintekniska kliniska prövningsverksamhet. Läkemedelsverkets totala årskostnad på uppskattningsvis 6 miljoner kronor för arbetet med kliniska studier på medicintekniska produkter om kronor och den belastning som kostnadstäckande avgifter innebär för Life Science sektorn ska då ses i ett sammanhang där stora belopp satsas på andra innovationsfrämjande åtgärder. Att avgiftsbefria klinisk prövning för akademi och SME skulle innebära att man gynnar de aktörer som har lyckats komma så långt att man har en produkt med prekliniska data, vilket ger en förhållandevis god träffbild på produkter med potential att vara säkra och effektiva för patienter, jämfört med breda satsningar.

²⁹ Innovationsfrämjande aktiviteter inom och utom Läkemedelsverkets förordning (2007:1205) med instruktion för Läkemedelsverket. Rapport från Läkemedelsverket 2018-04-26

Bilaga B – Beskrivning av ekonomiska aktörer

En tydlig skillnad mellan direktiven och förordningarna är att det i förordningarna definieras fler ekonomiska aktörer. Deras respektive roller och ansvarsområden definieras också tydligt. Dessa definitioner har en central roll när det gäller vilka arbetsuppgifter och vilken arbetstid som Läkemedelsverket har i förhållande till dem – därmed har det också stor betydelse för vilka avgifter som är aktuella att påföra. Nedan följer en genomgång av dessa roller och ansvarsområden.

B1. Tillverkare

En tillverkare definieras i MDR (artikel 2.32) som *”fysisk eller juridisk person som tillverkar eller helrenoverar en produkt eller låter konstruera, tillverka eller helrenovera en produkt och saluför denna produkt, i eget namn eller under eget varumärke”*. Begreppet tillverkare omfattar således både den som har egen fysisk tillverkning och den som använder underleverantörer för den fysiska tillverkningen – den fysiska eller juridiska personen har lika stor omfattning av ansvar i bägge fallen. Det ska endast finnas en (1) tillverkare för en medicinteknisk produkt.

Det är ett mycket omfattande helhetsansvar för hela livscykeln för en medicinteknisk produkt som åligger tillverkaren. Detta ansvar är alltför omfattande för beskrivas närmare här, det framgår av artikel 10 i MDR och de artiklar och bilagor som följer av denna.

B2. Tillverkare av specialanpassade produkter

Denna kategori definieras inte särskilt i förordningarna, dock följer det av definitionen av specialanpassad produkt

Läkemedelsverket likställer tillverkare av specialanpassade produkter med tillverkare av övriga produkter. I denna redovisning omfattar begreppet ”tillverkare” även tillverkare av specialanpassade produkter.

Specialanpassade produkter undantas från ett antal krav i förordningarna. Dock ska dessa produkter uppfylla samma allmänna krav på prestanda och säkerhet som övriga medicintekniska produkter. Därför är det Läkemedelsverket uppfattning, utifrån erfarenheter, att tillverkare av specialanpassade produkter kräver lika mycket arbete med t ex marknadskontroll som andra tillverkare.

Medlemsstaterna får enligt artikel 21.2 i MDR ställa krav på att dessa tillverkare ska lämna en förteckning över de specialanpassade produkter de tillhandahållit inom deras territorium. Läkemedelsverket avser att verka för att ett sådant krav ska införas i nationella regelverk.

B3. Tillverkare av nationella medicinska informationssystem

Nationella medicinska informationssystem (NMI) är nationellt reglerade i LVFS 2014:7 och berör ”medicinska informationssystem som inte omfattas av lagen (1993:584) om medicintekniska produkter men som i fråga om sin användning står medicintekniska produkter nära”³⁰ enligt 1 § i nämnda föreskrifter. När det gäller kraven på sådana system ska de i allt väsentligt ska sådana system uppfylla samma krav som motsvarande medicintekniska produkter. NMI ska dock inte CE-märkas. Här kan noteras att begreppet NMI kan komma att ändras i den

³⁰ https://lakemedelsverket.se/upload/lvfs/LVFS_2014_7.pdf

nationella lagstiftning som är anpassad till ovan nämnda förordningar och kommer att införas i samband med förordningarnas tillämpningsdatum.

Mot denna bakgrund behandlar Läkemedelsverket tillverkare av NMI på samma villkor som tillverkare av medicintekniska produkter.

B4. Auktoriserad representant

En auktoriserad representant (AR) definieras i MDR (artikel 2.32) som *”fysisk eller juridisk person som är etablerad inom unionen och har fått och accepterat en skriftlig fullmakt från tillverkaren, som är belägen utanför unionen, att i tillverkarens ställe utföra särskilda uppgifter som följer av dennes skyldigheter enligt denna förordning”*. Det ska endast finnas en (1) auktoriserad representant inom EU/EES för en medicinteknisk produkt. Exempel på aktörer: generalagent för EU/EES, grossister med direktimport, europeiskt huvudkontor för koncern. Det är sannolikt vanligt förekommande att den fysiska eller juridiska person som har rollen som auktoriserad representant också har rollen som importör.

Även om en auktoriserad representant har ett mer begränsat ansvar för hela livscykeln för en medicinteknisk produkt anger artikel 11.5 i MDR uttryckligen att den auktoriserade representanten ska *”vara juridiskt ansvarig för defekta produkter på samma villkor som, och solidariskt med, tillverkaren, om tillverkaren inte är etablerad i en medlemsstat och inte har uppfyllt skyldigheterna i artikel 10”*

Utöver detta övergripande ansvar är de specifika krav som ställs på auktoriserade representanter i korthet (enligt artikel 11 m fl i MDR):

- att de ska förvissa sig om att de medicintekniska produkter de företräder har en förklaring om överensstämmelse samt teknisk dokumentation enligt de allmänna kraven
- att de ska hålla kopior av förklaring om överensstämmelse, teknisk dokumentation och intyg från anmält organ (om sådant krävs) tillgängligt för behöriga myndigheter
- att de ska kontrollera att produkten har uppgifter i Eudamed och lägga till uppgifter om sig som auktoriserad representant för produkten
- att de ska ta emot och till tillverkaren omedelbart vidarebefordra rapporter om tillbud med produkterna
- att de ska samarbeta med behörig myndighet vid marknadskontroll

B5. Importör

En importör definieras i MDR (artikel 2.33) som *”fysisk eller juridisk person som är etablerad inom unionen och släpper ut en produkt från ett tredjeland på unionsmarknaden”*. Det rör alltså aktörer som direkt får produkter från ett tredjeland och släpper ut dem på marknaden i EU/EES. Att släppa ut produkter på marknaden är en avgörande handling eftersom det är då den börjar vara föremål för kontroll att överensstämmelse kraven uppfylls. Exempel på aktörer: generalagent för EU/EES, grossister med direktimport, europeiskt huvudkontor för koncern.

De krav som ställs på importörer är i korthet (enligt artikel 13 m fl i MDR):

- att de ska förvissa sig om att de medicintekniska produkter de hanterar är CE-märkta och har en förklaring om överensstämmelse
- att märkning med uppgift om tillverkare och auktoriserad representant finns
- att korrekt märkning finns och att bruksanvisning medföljer

- att produkten tilldelats en UDI av tillverkaren
- att de skicka med kontaktuppgifter till sitt säte där de kan lokaliseras fysiskt
- att de ska kontrollera att produkten har uppgifter i Eudamed och lägga till uppgifter om sig som importör av produkten
- att de ska säkerställa att lagrings- eller transportförhållandena uppfyller de villkor som tillverkaren har fastställt
- att de ska ta emot och till tillverkaren/AR omedelbart vidarebefordra rapporter om tillbud med produkterna
- att de ska hålla uppgifter om klagomål, bristande produkter, indragningar, återkallelser samt spårbarhet (från vem och till vem produkter levererats)
- att de ska sluta tillhandahålla produkter som de anser eller har skäl att tro brister i överensstämmelse med kraven, samt att informera tillverkare/importör om detta
- att de ska samarbeta med behörig myndighet vid marknadskontroll

B6. Distributör

En distributör definieras i MDR som *”fysisk eller juridisk person i leveranskedjan, utöver tillverkaren eller importören, som tillhandahåller en produkt på marknaden, fram till ibruktagandet”*. Det betyder att många aktörer kan ha denna roll. Några exempel: apotek, detaljhandlare (även via Internet), hjälpmedelscentraler, nationella säljbolag i koncerner, generalagenter inom EU/EES, grossister. Som framgår kan det variera mycket i vilken skala en distributörs verksamhet bedrivs, därmed kan man behöva göra åtskillnad i

De krav som ställs på distributörer är i korthet (enligt artikel 14 m fl i MDR):

- att de ska förvissa sig om att de medicintekniska produkter de hanterar är CE-märkta, har en förklaring om överensstämmelse, att märkning finns och att bruksanvisning medföljer
- att de ska säkerställa att lagrings- eller transportförhållandena uppfyller de villkor som tillverkaren har fastställt
- att de ska ta emot och till tillverkaren/AR/importören omedelbart vidarebefordra rapporter om tillbud med produkterna
- att de ska hålla uppgifter om klagomål, bristande produkter, indragningar, återkallelser samt spårbarhet (från vem och till vem produkter levererats)
- att de ska sluta tillhandahålla produkter som de anser eller har skäl att tro brister i överensstämmelse med kraven, samt att informera tillverkare/AR/importör om detta
- att de ska samarbeta med behörig myndighet vid marknadskontroll



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

Adress: Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala
Besöksadress: Dag Hammarskjölds väg 42
Telefon: 018-17 46 00 Fax: 018-54 85 66
E-post: registrator@mpa.se
Internet: www.lakemedelsverket.se