



Verksamhetsstöd för cellterapi

Regelverk för hantering av vävnader och celler för transplantation till människa, samt för tillverkning och användning av läkemedel för avancerad terapi (ATMP)

Sammanfattning

Detta dokument syftar till att ge landsting och regioner med cellterapiverksamhet en översikt över regelverk vilka är tillämpliga vid hantering av mänskliga vävnader och celler då de ska användas för transplantation till människa, alternativt ska användas för tillverkning av läkemedel för avancerad terapi (Eng. Advanced Therapy Medicinal Products, "ATMP"). Regelverken, som ställer höga kvalitets- och säkerhetskrav på alla stegen från donation till transplantation, är riktade till enheter för donation och tillvaratagande, verksamhet vid vävnadsinrättningar och tillverkningsenheter samt till enheter där vävnader och celler används. Översikten, som inte gör anspråk på att vara komplett, omfattar EU-regelverk samt motsvarande svenska författningar. För aktuellt regelverk hänvisas till respektive myndighets webbplats.

Revisionshistorik

Versionsnummer	Datum	Händelse	Utfört av
1.0	2014-12-16	Nytt dokument framtaget inom projektet ”SKL-Nationell Vävnadssamordning, Cellulära Terapier”.	VOG Cellterapis projektgrupp, Olof Åkerblom (senior konsult) samt Miriam Idar (projektledare). Dokumentet är granskat av Inspektionen för vård och omsorg samt Läkemedelsverket. Dokumentet är godkänt av VOG Cellterapis ordförande Pontus Blomberg.

Innehållsförteckning

1	Syfte.....	4
2	Regelverk för cellterapiverksamhet.....	4
2.1	Celler för transplantation	5
2.2	Celler för läkemedelstillverkning och läkemedel för avancerad terapi	6
3	Översikt över regelverk	9
4	Definitioner och förkortningar	12
5	Mer information.....	14
6	Referenser.....	14
6.1	Celler och vävnader för transplantation.....	14
6.2	Tillverkning och användning av läkemedel för avancerad terapi.....	15

1 Syfte

Syftet med detta dokument är att ge en översikt över tillämpliga regelverk för cellterapiverksamheter vid landsting och regioner. Regelverken reglerar hantering av vävnader och celler vilka ska användas för transplantation till människa, eller ska användas för tillverkning av läkemedel för användning på människa, så kallad *avancerad terapi*.

Regelverken reglerar alla steg från donation till transplantation, inklusive eventuell bearbetning av vävnader och celler. Syftet med regelverken är att skydda människors hälsa genom att tillförsäkra god kvalitet och säkerhet i hanteringen av vävnader och celler, t.ex. vad gäller samtycke till donation, spårbarhet mellan donator och mottagare och testning av vävnader och celler vad gäller smittsamma sjukdomar. De i översikten ingående regelverken reglerar också användning av läkemedel för avancerad terapi vad gäller klinisk prövning alternativt sjukhusundantaget samt godkännande av läkemedel för försäljning. Regelverken kan vara tillämpliga vid enheter för donation och tillvaratagande, vid vävnadsinrättningar, vid tillverkningsenheter samt vid enheter för användning.

2 Regelverk för cellterapiverksamhet

Vid cellterapi används celler som har bearbetats och modifierats i olika stor omfattning och ofta med metoder som kan anses utgöra eller jämföras med ”tillverkning på industriell väg eller med industriell process”. Europaparlamentets och rådets förordning¹ (EG) nr 1394/2007 om läkemedel för avancerad terapi definierar när bearbetningar/modifieringar av vävnader och celler gör dem till läkemedel för avancerad terapi. Förordningen anger också typer av bearbetningar av vävnader och celler som *inte* utgör en ”väsentlig modifiering” av vävnaden/cellen och därmed *inte* gör att de omfattas av läkemedelslagstiftningen.

Donation, tillvaratagande och testning regleras av ”vävnadsdirektivet” 2004/23/EG² och detaljerade krav i kommissionsdirektiv 2006/17/EG och i SOSFS 2009:30.

Bearbetning, förvaring och distribution samt spårbarhet och rapport av allvarliga avvikande händelser och biverkningar regleras för celler

- som *inte* utsatts för väsentlig modifiering, av ”vävnadsdirektivet” 2004/23/EG och detaljerade krav i kommissionsdirektiv 2006/86/EG och i SOSFS 2009:31,
- som *har* utsatts för väsentlig modifiering och klassas som läkemedel för avancerad terapi, av förordning (EG) nr 1394/2007 och andra direktiv och nationella författningar för läkemedel (kodning och spårbarhetssystem ska dock uppfylla krav i vävnadsdirektivet” 2004/23/EG och detaljerade krav i kommissionsdirektiv 2006/86/EG och i SOSFS 2009:31).

Följande avsnitt omfattar direktiv och svenska författningar av betydelse för cellterapi.

¹ EU-förordningar är direkt tillämpliga i Sverige och är *likställda med nationell lag*.

² EU-direktiv är *mål* som medlemsländerna ska uppnå, genom *införlivande i respektive medlemslands nationella lagstiftning*. Syftet är att harmonisera lagstiftningen i medlemsländerna, bl.a. för att den inre marknaden ska fungera t.ex. vad gäller produktsäkerhetsnormer.

2.1 Celler för transplantation

- **EU-direktiv 2004/23/EG:** Direktivet inbegriper kvalitets- och säkerhetsnormer för *donation, tillvaratagande, kontroll³, konservering, förvaring, distribution* av mänskliga vävnader och celler vilka ska användas på människa, samt för produkter vilka kan härledas från mänskliga vävnader och celler vilka ska användas på människa. Vävnader och celler för autolog användning (vid ett och samma kirurgiska ingrepp), blod och blodkomponenter samt organ omfattas *inte* av direktivet. Vad gäller industriellt tillverkade produkter, dvs. läkemedel, med ursprung i vävnader och celler, omfattar direktivet endast stegen *donation, tillvaratagande och kontroll (eng. testing)*.
- **EU-direktiv 2006/17/EG:** Dotterdirektiv till 2004/23/EG vilket inbegriper *tekniska krav för donation, tillvaratagande och kontroll (eng. testing)* av mänskliga vävnader och celler, bl. a. krav på samtycke, tillvarataganderapport och obligatoriska laborietester för givare av vävnader och celler.
- **EU-direktiv 2006/86/EG:** Dotterdirektiv till 2004/23/EG vilket inbegriper *spårbarhetskrav, anmälan av allvarliga biverkningar och allvarliga avvikande händelser* (benämns ”komplikationer” i den svenska direktivtexten) samt *tekniska krav för kodning (bl. a. individuell europeisk identifikationskod), bearbetning (eng. processing), konservering, förvaring och distribution* av mänskliga vävnader och celler.
- **Svensk lag 2008:286 (”Cell- och vävnadslagen”):** EU-direktiven 2004/23/EG, 2006/17/EG och 2006/86/EG är införlivade i svensk lagstiftning genom lag 2008:286. Denna lag innehåller bestämmelser om kvalitets- och säkerhetsnormer vid hantering av mänskliga vävnader och celler avsedda för användning på människor eller för tillverkning av läkemedel avsedda för användning på människor. Lagen är tillämplig för verksamhet vid *vävnadsinrättning* och reglerar bl. a. *tillstånd, import/export, tillsyn, anmälan av allvarliga biverkningar och allvarliga avvikande händelser samt register för spårbarhet*.
- **Svensk förordning 2008:414:** Förordningen kompletterar lag (2008:286), bl. a. vad gäller *tillståndsgivning* för vävnadsinrättning och innehåll i *ansökan om tillstånd* vad gäller hantering av vävnader och celler för användning på människa.
- **Socialstyrelsens föreskrift (SOSFS) 2009:30:** Föreskriften, vilken kompletterar lag 2008:286, reglerar *donation och tillvaratagande* av mänskliga vävnader och celler, bl. a. vad gäller vårdgivarens respektive verksamhetschefens ansvarsområden, krav på lokaler och utrustning, medicinska krav vad gäller levande respektive avliden donator, förutsättningar för donation respektive tillvaratagande, krav på laborietester, dokumentation, förpackning, transport samt anmälan av allvarliga avvikande händelser och allvarliga biverkningar.
- **SOSFS 2009:31:** Föreskriften, vilken kompletterar lag 2008:286, reglerar *hantering av vävnader och celler vid vävnadsinrättningar*, i de fall vävnaderna och

³ *testing* enligt den engelska originalversionen av direktivet

cellerna ska användas på människa. Föreskriften inbegriper bl. a. kompletterande råd vad gäller *ankomstkontroll, bearbetning, förvaring, godkännande, utlämnande, distribution samt förpackning och märkning*. (Hantering av vävnader och celler vilka ska användas för tillverkning av läkemedel, inklusive läkemedel för avancerad terapi, regleras av läkemedelslagen med tillhörande författningar, se avsnittet 2.2 Celler för läkemedelstillverkning och läkemedel för avancerad terapi.)

- **SOSFS 2009:32:** Föreskriften, vilken kompletterar lag 2008:286, reglerar *användning* av vävnader och celler på människa samt *i klinisk forskning*, bl. a. vad gäller vårdgivarens och verksamhetschefens respektive ansvarsområden, dokumentation, arkivering, rapportering, samt anmälan om allvarliga avvikande händelser och allvarliga biverkningar. Föreskriften gäller vid hantering av vävnader/celler vilka används *vid klinisk forskning som inbegriper transplantation av vävnaden/cellen till människokroppen*.

2.2 Celler för läkemedelstillverkning och läkemedel för avancerad terapi

Läkemedel för avancerad terapi (Eng. Advanced Therapy Medicinal Products, "ATMP") inbegriper:

- läkemedel för genterapi (definieras i bilaga I till EU-direktiv 2001/83/EG, se uppdaterad bilaga 1 i EU-direktiv 2003/63/EG)
- läkemedel för somatisk cellterapi (definieras i bilaga I till EU-direktiv 2001/83/EG, se uppdaterad bilaga 1 i EU-direktiv 2003/63/EG)
- vävnadstekniska produkter (definieras i EU-förordning 1394/2007) samt
- kombinationsläkemedel (definieras i EU-förordning 1394/2007)

Donation, tillvaratagande och kontroll (testning) av mänskliga celler som används som utgångsmaterial för tillverkning av läkemedel för avancerad terapi ska ske i enlighet med direktiv 2004/23/EG. Se vidare LVFS 2008:12.

Läkemedel för avancerad terapi, inklusive *hantering av vävnader och celler, tillverkning, prövning och godkännande för försäljning*, regleras av följande EU-direktiv, EU-förordning respektive svenska författningar:

- **EU-direktiv 2001/83/EG, 2003/63/EG samt 2009/120/EG:** Direktiv 2001/83/EG inbegriper gemenskapsregler vad gäller humanläkemedel, och sammanför alla EU:s regler om tillverkning, märkning, klassificering, godkännande för försäljning, distribution och marknadsföring av humanläkemedel. Reglerna ska dock inte tillämpas på läkemedel vilka är avsedda för prövning i anslutning till forskning och utveckling samt på mellanprodukter vilka är avsedda att bearbetas vidare. I direktivets bilaga 1 (uppdaterad genom direktiv 2003/63/EG), del IV (uppdaterad genom direktiv 2009/120/EG), hittas regler gällande *ansökan om godkännande för försäljning* av läkemedel för avancerad terapi, inklusive *riskbaserad metod och spårbarhet*.
- **EU-förordning 1394/2007 ("Förordning om läkemedel för avancerad terapi"):** I förordningen, som är likställd med svensk lag, och utgör *lex specialis*, införs ytterligare bestämmelser utöver dem som fastställts i direktiv 2001/83/EG gällande

godkännande av, tillsyn över och säkerhetsövervakning av läkemedel för avancerad terapi som har tillverkats på industriell väg eller med hjälp av en industriell process och är avsedda att släppas ut på marknaden i medlemsländerna.

I artikel 28 finns bestämmelser om läkemedel för avancerad terapi som utgör en *specialanpassad produkt för en enskild patient*, jfr. LVFS 2011:3.

- **EU-förordning 726/2004:** Syftet med denna förordning är att inrätta gemenskapsförfaranden för *godkännande av, tillsyn över och säkerhetsövervakning av humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel*.
- **EU-förordning 1234/2008/EG:** Gäller för läkemedel godkända inom den ömsesidiga och centrala proceduren vad gäller försäljning inom EU, inklusive läkemedel för avancerad terapi.
- **EU-direktiv 2001/20/EG:** *Klinisk prövning* av läkemedel för avancerad terapi bör genomföras i enlighet med övergripande principer och etiska krav i detta direktiv.
- **EU-direktiv 2005/28/EG:** Direktivet fastställer principer och detaljerade riktlinjer för *god klinisk sed* i fråga om prövningsläkemedel för humant bruk (inklusive läkemedel för avancerad terapi) samt *krav för att få tillstånd till tillverkning eller import* av sådana produkter.
- **EU-direktiv 2003/94/EG:** *Tillverkning* av läkemedel för avancerad terapi bör ske i enlighet med principerna om *god tillverknings sed* i detta direktiv.
- **EU-direktiv 93/42/EEG och 90/385/EEG:** Direktiven inbegriper krav gällande *medicintekniska produkter* och aktiva medicintekniska produkter för implantation (vilka läkemedel för avancerad terapi kan innehålla).
- **Svenska läkemedelslagen, lag 1992:859:** Innehåller bl. a. *krav på läkemedel, bestämmelser gällande godkännande för försäljning, registrering av läkemedel, system för säkerhetsövervakning, sakkunnig, klinisk läkemedelsprövning, tillverkning samt import*. För klinisk prövning på människor finns även bestämmelser i lag (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor.
- **Läkemedelsverkets föreskrift (LVFS) 2008:12:** Föreskriften kompletterar lag 2008:286, samt förordning 2008:414, vad gäller hantering av mänskliga vävnader och celler som ska användas som råvara vid framställning av läkemedel för människor. Föreskriften inbegriper *tillstånd att bedriva vävnadsinrättning, import- och exporttillstånd, samtycke till att donerade celler får användas för läkemedeltillverkning, rapportering av allvarliga avvikande händelser och allvarliga biverkningar, samt krav på verksamheten (bl. a. angående kvalitetssystem, personal, lokaler, dokumentation och arkivering)*. Donation, tillvaratagande, förpackning, märkning och transport av vävnader och celler, som ska användas som råvara vid framställning av läkemedel för avancerad terapi, ska göras i enlighet med SOSFS 2009:30.

- **LVFS 2004:7:** Föreskrifter och allmänna råd om *tillstånd för tillverkning⁴ och import av läkemedel*, inklusive läkemedel för avancerad terapi.
- **LVFS 2004:6:** Föreskrifter om *god tillverkningssed* för läkemedel, inklusive läkemedel för avancerad terapi. *Sakkunnig person* knuten till verksamheten har det yttersta ansvaret för att bearbetning⁴, konservering, förvaring och distribution av vävnader och celler uppfyller gällande god tillverkningssed.
- **LVFS 2011:19 (Föreskrift angående ”klinisk prövning”):** Föreskriften innehåller bl. a. bestämmelser vad gäller *ansvarsfördelning, ansökan om tillstånd, krav på dokumentation, hantering och märkning av prövningsläkemedel, säkerhet och säkerhetsrapportering* och ska tillämpas vid kliniska läkemedelsprövningar, inklusive farmakokinetiska studier, på människa.
- **LVFS 2011:3 (Föreskrift angående ”sjukhusundantaget”):** Föreskriften inbegriper läkemedel för avancerad terapi vilket utgör en *specialanpassad produkt för en enskild patient* (icke-godkänt läkemedel i EU) och bereds enligt ett *icke-rutinmässigt* förfarande i enlighet med ett enskilt recept i enlighet med särskilda kvalitetsnormer, och används i samma medlemsstat på ett sjukhus under en läkares exklusiva yrkesmässiga ansvar. Verksamhet vilken inbegriper tillverkning av läkemedel för avancerad terapi inom ramen för sjukhusundantaget kräver bl. a. *tillverkningstillstånd, full spårbarhet samt sakkunnig person*. Tillverkning av läkemedel för avancerad terapi inom ramen för sjukhusundantaget ska ske i enlighet med *god tillverkningssed* för läkemedel (se LVFS 2004:6). Se även 2 d § läkemedelslagen (1992:859) angående i vilken omfattning som lagen gäller denna typ av läkemedel.
- **LVFS 2003:11:** Föreskriften inbegriper väsentliga krav om *medicintekniska produkter* (vilka läkemedel för avancerad terapi kan innehålla).
- **LVFS 2001:5:** Föreskriften inbegriper väsentliga krav om *aktiva medicintekniska produkter för implantation* (vilka läkemedel för avancerad terapi kan innehålla).

⁴ Celler eller vävnader ska betraktas som *bearbetade* (= *tissue engineered*) och därmed som *läkemedel för avancerad terapi* som kräver *tillverkningstillstånd*, om de uppfyller minst ett av följande villkor:

- Cellerna eller vävnaderna har utsatts för *väsentlig modifiering*, så att deras biologiska egenskaper, fysiologiska funktioner eller strukturegenskaper, som är relevanta för avsedd förmåga att regenerera, återställa eller ersätta, har uppnåtts. I synnerhet de modifieringar som anges i bilaga I till EU-förordning 1394/2007 ska *inte* betraktas som väsentliga förändringar (d v s modifieringarna upptagna i bilaga I kräver *inte* tillverkningstillstånd). Se vidare fotnot 6.
- Avsikten är inte att cellerna eller vävnaderna ska ha samma väsentliga funktion eller funktioner hos mottagaren som hos givaren (d v s om den donerade vävnaden/cellen ska ha en *annan funktion* hos mottagaren, efter bearbetningssteget, krävs tillverkningstillstånd).

3 Översikt över regelverk

Cellterapi				
	Läkemedel, medicinska produkter för avancerad terapi (ATMP)	Icke-läkemedel, cellpreparationer som inte är ATMP		
<i>Övergripande EU-lagar</i>	Förordning (EG) nr 1394/2007 - gäller som svensk lag För donation, tillvaratagande, testning, märkning med donations- och produktkod, spårbarhet samt anmälan av allvarliga avvikande händelser och biverkningar, hänvisar förordningen till ”vävnadsdirektivet” 2004/23/EG.		Direktiv 2004/23/EG, ”vävnadsdirektivet” med dotterdirektiven 2006/17/EG och 2006/86/EG.	
<i>EU-lagar och nationella lagar</i>	”Industriell process”⁵ Direktiv 2001/83/EG (ändrad bl.a. genom kommissionens direktiv 2003/63/EG och 2009/120/EG) Läkemedelslag 1992:859	”Icke-rutinmässig beredning, sjukhusundantaget” Förordning (EG) nr 1394/2007, Art. 28.2 Läkemedelslag 1992:859, 2d §	Celler framställda som råvara till läkemedelstillverkning Direktiv 2006/17/EG Lag 2008:286, ”vävnadslagen” Förordning 2008:414 Läkemedelslag 1992:859	Cellpreparationer avsedda för transplantation Direktiv 2006/17/EG och direktiv 2006/86/EG Lag 2008:286, ”vävnadslagen” Förordning 2008:414

Delmoment i kedjan donation till användning	”Industriell process” ⁵	”Icke-rutinmässig beredning, sjukhusundantaget”	Celler avsedda som råvara till läkemedelstillverkning	Cellpreparationer avsedda för transplantation
<i>Donation</i>	SOSFS 2009:30			
<i>Tillvaratagande</i>				
<i>Kontroll (testning)</i>				
<i>Märkning</i>				
<i>Förpackning, transport</i>				

⁵ ”Läkemedel för avancerad terapi som är avsedda att släppas ut på marknaden i medlemsstaterna och som har tillverkats på industriell väg eller med hjälp av en industriell process”. Projektets tolkning är att detta rör ”bearbetade” celler (se fotnot 4) som tillverkas rutinmässigt i en uppskalad process.

Cellterapi				
	Läkemedel, medicinska produkter för avancerad terapi (ATMP)		Icke-läkemedel, cellpreparationer som inte är ATMP	
Delmoment i kedjan donation till användning samt tillstånd	”Industriell process”⁵	”Icke-rutinmässig beredning, sjukhusundantaget”	Celler avsedda som råvara till läkemedeltillverkning	Cellpreparationer avsedda för transplantation

Vävnadsinrättningens ankomstkontroll	följ regler i SOSFS 2009:31		SOSFS 2009:31	
<i>Bearbetning^{4, 6}</i>	1394/2007/EG, 2003/94/EG, Lag 1992:859, LVFS 2008:12, LVFS 2004:6	LVFS 2004:6	LVFS 2008:12	SOSFS 2009:31 ⁵
<i>Konservering, Förvaring</i>		LVFS 2012:14		
<i>Kodning och märkning av slutlig produkt samt spårbarhet</i>	1394/2007/EG, Art. 11 och 12 SOSFS 2009:31	1394/2007/EG, Art. 11 och 12 SOSFS 2009:31 och LVFS 2011:3	LVFS 2008:12 (är otydlig, följ regler i SOSFS 2009:31)	SOSFS 2009:31 (7 kap.2 §)
<i>Frisläppning/ Godkännande för användning</i>	LVFS 2004:7	LVFS 2004:7 LVFS 2011:3	LVFS 2008:12 (är otydlig, följ regler i SOSFS 2009:31)	SOSFS 2009:31
<i>Distribution</i>	EU:s riktlinjer för GDP, 2013/C 68/01 (i tillämpliga delar)	LVFS 2011:3	LVFS 2008:12 (är otydlig, följ regler i SOSFS 2009:31)	SOSFS 2009:31
<i>Användning</i>	1394/2007/EG, 2001/20/EG, SOSFS 2009:32	LVFS 2011:3 SOSFS 2009:32	LVFS 2008:12, SOSFS 2009:32	SOSFS 2009:32
<i>Användning</i>	1394/2007/EG, 2001/20/EG, SOSFS 2009:32	LVFS 2011:3 SOSFS 2009:32	LVFS 2008:12, SOSFS 2009:32	SOSFS 2009:32

⁶ I de engelska originaldirektiven anges ”tissue engineering” när det gäller bearbetning som gör cellerna till ATMP och ”processing” när bearbetningen avser framställning av celler för transplantation (= icke ATMP). Följande bearbetningar är *exempel* på sådana bearbetningar som *inte* gör att cellerna klassas som ATMP (dvs. kräver *inte* tillverkningstillstånd):

- Skärande bearbetning
- Malning
- Centrifugering
- Blötläggning i antibiotika eller antimikrobiella lösningar
- Sterilisering
- Strålning
- Separering, koncentrerings eller rening av celler
- Filtrering
- Frystorkning
- Frysning
- Frysförvaring
- Förglasning

Cellterapi				
	Läkemedel, medicinska produkter för avancerad terapi (ATMP)		Icke-läkemedel, cellpreparationer som inte är ATMP	
Delmoment i kedjan donation till användning samt tillstånd	”Industriell process”⁵	”Icke-rutinmässig beredning, sjukhusundantaget”	Celler avsedda som råvara till läkemedeltillverkning	Cellpreparationer avsedda för transplantation

<i>Tillstånd: verksamhet vid vävnadsinrättning</i>	LVFS 2008:12			SOSFS 2009:31
<i>Tillstånd för tillverkning av läkemedel</i>	2005/28/EG, LVFS 2004:7	LVFS 2011:3	-	-
<i>Tillstånd för försäljning av läkemedel</i>	726/2004/EG, 1394/2007/EG 1234/2008/EG, Lag 1992:859 LVFS 2006:11	-	-	-
<i>Tillstånd för import/export</i>	2005/28/EG, Lag 1992:859, LVFS 2008:12, LVFS 2004:7			

4 Definitioner och förkortningar

Allvarlig biverkning	Sådan icke avsedd reaktion hos levande donator eller mottagare i samband med att biologiskt material <i>tillvaratas</i> från donator eller <i>används</i> på mottagare, som kan leda till döden, livshotande eller invalidiserande tillstånd eller som kan medföra betydande funktionsnedsättning, eller leda till eller förlänga sjukdom eller behov av sjukhusvård.
Allvarlig avvikande händelse	Händelse i samband med <i>tillvaratagande, kontroll (testning) och distribution</i> av biologiskt material som kan leda till överföring av smitta eller sjukdom eller till döden, eller kan vara livshotande, invalidiserande eller medföra betydande funktionsnedsättning för mottagaren, eller kan leda till eller förlänga sjukdom eller behov av sjukhusvård.
ATMP	Eng. Advanced Therapy Medicinal Products; Sv. Läkemedel för avancerad terapi
Autolog användning	Användning (av biologiskt material) på människa om donator och mottagare är samma person.
Central procedur	Inom EU kan läkemedel godkännas för försäljning antingen genom en central procedur hos den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) eller genom ömsesidigt erkännande av nationella myndigheters godkännanden.
EMA	European Medicines Agency – den Europeiska läkemedelsmyndigheten i London.
Författning	I Sverige samlingsbenämning för lag, förordning och föreskrift.
”Industriell process” (tillverkning av läkemedel)	Läkemedelslagstiftningen omfattar läkemedel ”som har tillverkats på industriell väg eller som har tillverkats med hjälp av en industriell process”. Projektets tolkning av begreppet ”industriell process” är att tillverkningen av läkemedel är <i>rutinmässig</i> och <i>uppskalad</i> i sin omfattning. Celler eller vävnader ska betraktas som <i>bearbetade</i> (= <i>tissue engineered</i>) – och omfattas av läkemedelslagstiftningen – om de uppfyller minst ett av följande villkor: 1) Cellerna eller vävnaderna har utsatts för väsentlig modifiering, så att deras biologiska egenskaper, fysiologiska funktioner eller strukturegenskaper, som är relevanta för avsedd förmåga att regenerera, återställa eller ersätta, har uppnåtts. (Obs! Modifieringar vilka anges i fotnot 6 betraktas <u>inte</u> som väsentliga modifieringar.) 2) Avsikten är inte att cellerna eller vävnaderna ska ha samma väsentliga funktion eller funktioner hos mottagaren som hos givaren.
Klinisk forskning	(Projektets tolkning avseende SOSFS 2009:32) Klinisk forskning som inbegriper transplantation av vävnad/cell till människokroppen.

Klinisk läkemedelsprövning	Varje undersökning som utförs på människa för att fastställa eller bekräfta de kliniska, farmakologiska eller farmakodynamiska effekterna av ett eller flera prövningsläkemedel, identifiera biverkningar av ett eller flera prövningsläkemedel eller studera absorption, distribution, metabolism och utsöndring av ett eller flera prövningsläkemedel, i syfte att säkerställa dessa läkemedels säkerhet eller effekt.
Lex Specialis	(Juridisk term) En lag som reglerar ett visst område (lex specialis) har företräde framför en lag som enbart reglerar allmänna frågor (lex generalis).
Prövningsläkemedel	En farmaceutisk beredning av en eller flera aktiva substanser eller placebo som prövas eller används som referens vid en klinisk läkemedelsprövning, inklusive produkter <ol style="list-style-type: none"> 1. som redan har godkänts för försäljning men som används eller sätts samman (bereds eller förpackas) på annat sätt än det godkända, 2. som används för en icke godkänd indikation, eller 3. som används för att få ytterligare information om en redan godkänd användning.
Sjukhusundantag	Läkemedel för avancerad terapi inom ramen för sjukhusundantaget utgör en <i>specialanpassad produkt för en enskild patient</i> (icke-godkänt läkemedel i EU) och bereds enligt ett <i>icke-rutinmässigt</i> förfarande i enlighet med ett enskilt recept i enlighet med särskilda kvalitetsnormer, och används i samma medlemsstat på ett sjukhus under en läkares exklusiva yrkesmässiga ansvar.
Tillvaratagande	Insamling av biologiskt material från en donator.
Vårdgivare	Vårdgivare är statlig myndighet, landsting och kommun i fråga om sådan hälso- och sjukvård som myndigheten, landstinget eller kommunen har ansvar för (offentlig vårdgivare) samt annan juridisk person eller enskild näringsidkare som bedriver hälso- och sjukvård (privat vårdgivare). Varje vårdgivare kan ha flera kliniker eller mottagningar.
Vävnadsinrättning	Inrättning där fysisk eller juridisk person bedriver verksamhet som innefattar <i>kontroll, bearbetning, förvaring eller distribution</i> av mänskliga vävnader eller celler avsedda för användning på människor eller för tillverkning av läkemedel avsedda för användning på människor och som även kan innefatta donation, tillvaratagande, import eller export av mänskliga vävnader eller celler. (SOSFS 2009:31) <i>OBS! Ordet "kontroll" ska här tolkas som den ankomstkontroll som vävnadsinrättningen ska utföra vid mottagande av vävnader eller celler. Provtagning och testning sker vanligen på andra enheter än vävnadsinrättningen. Directive 2004/23/EC anger att vävnadsinrättningens verksamhet kan innefatta även "testing".</i>
Ömsesidig procedur	Inom EU kan läkemedel godkännas för försäljning antingen genom en central procedur hos EMA eller genom ömsesidigt erkännande av nationella myndigheters godkännanden.

5 Mer information

- Europa.eu – Sammanfattning av EU-lagstiftningen, länk: http://europa.eu/legislation_summaries/public_health/threats_to_health/c11573_sv.htm
- Eur-Lex – Access to European Union Law, länk: <http://eur-lex.europa.eu/>
- Inspektionen för vård och omsorg, webbplats: <http://www.ivo.se/>
- Socialstyrelsens webbplats: <http://www.socialstyrelsen.se/>
- Läkemedelsverkets webbplats: <http://www.lakemedelsverket.se/>
- Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats: <http://www.ema.europa.eu/ema/>

6 Referenser

6.1 Celler och vävnader för transplantation

- Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/23/EG av den 31 mars 2004 om fastställande av kvalitets- och säkerhetsnormer för donation, tillvaratagande, kontroll, bearbetning, konservering, förvaring och distribution av mänskliga vävnader och celler.
- Kommissionens direktiv 2006/17/EG av den 8 februari 2006 om genomförande av Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/23/EG när det gäller vissa tekniska krav för donation, tillvaratagande och kontroll av mänskliga vävnader och celler (Text av betydelse för EES).
- Kommissionens direktiv 2006/86/EG av den 24 oktober 2006 om tillämpning av Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/23/EG med avseende på spårbarhetskrav, anmälan av allvarliga biverkningar och komplikationer samt vissa tekniska krav för kodning, bearbetning, konservering, förvaring och distribution av mänskliga vävnader och celler (Text av betydelse för EES).
- Lag (2008:286) om kvalitets- och säkerhetsnormer vid hantering av mänskliga vävnader och celler.
- Förordning (2008:414) om kvalitets- och säkerhetsnormer vid hantering av mänskliga vävnader och celler.
- Socialstyrelsens föreskrifter (SOSFS) 2009:30 om donation och tillvaratagande av vävnader och celler.
- SOSFS (2009:31) om vävnadsinrättningar i hälso- och sjukvården m.m.
- SOSFS (2009:32) och allmänna råd om användning av vävnader och celler i hälso- och sjukvården och vid klinisk forskning.

6.2 Tillverkning och användning av läkemedel för avancerad terapi

EU-direktiv

- Rådets direktiv 90/385/EEG av den 20 juni 1990 om tillnärmning av medlemsstaternas lagstiftning om aktiva medicintekniska produkter för implantation.
- Rådets direktiv 93/42/EEG av den 14 juni 1993 om medicintekniska produkter.
- Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/20/EG av den 4 april 2001 om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar rörande tillämpning av god klinisk sed vid kliniska prövningar av humanläkemedel.
- Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel.
- Kommissionens direktiv 2003/63/EG av den 25 juni 2003 om ändring av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel.
- Kommissionens direktiv 2003/94/EG av den 8 oktober 2003 om fastställande av principer och riktlinjer för god tillverknings sed i fråga om humanläkemedel och prövningsläkemedel för humant bruk (Text av betydelse för EES).
- Kommissionens direktiv 2005/28/EG av den 8 april 2005 om fastställande av principer och detaljerade riktlinjer för god klinisk sed i fråga om prövningsläkemedel för humant bruk samt av krav för att få tillstånd till tillverkning eller import av sådana produkter (Text av betydelse för EES).
- Kommissionens direktiv 2009/120/EG av den 14 september 2009 om ändring av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel när det gäller läkemedel för avancerad terapi (Text av betydelse för EES).

EU-förordningar

- Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004 av den 31 mars 2004 om inrättande av gemenskapsförfaranden för godkännande av och tillsyn över humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel samt om inrättande av en europeisk läkemedelsmyndighet (Text av betydelse för EES).
- Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1394/2007 om läkemedel för avancerad terapi och om ändring av direktiv 2001/83/EG och förordning (EG) nr 726/2004.
- Kommissionens förordning (EG) nr 1234/2008 av den 24 november 2008 om granskning av ändringar av villkoren för godkännande för försäljning av humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel (Text av betydelse för EES).

Nationella lagar

- Läkemedelslag (1992:859)
- Lag (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor.
- Lag (2008:286) om kvalitets- och säkerhetsnormer vid hantering av mänskliga vävnader och celler.

Myndighetsföreskrifter

- Läkemedelsverkets föreskrifter (2001:5) om aktiva medicintekniska produkter för implantation.
- Läkemedelsverkets föreskrifter (2003:11) om medicintekniska produkter.
- Läkemedelsverkets föreskrifter (2004:6) om god tillverkningssed för läkemedel.
- Läkemedelsverkets föreskrifter (2004:7) och allmänna råd om tillstånd för tillverkning och import av läkemedel.
- Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2006:11) om godkännande av läkemedel för försäljning m.m.
- Läkemedelsverkets föreskrifter (2008:12) om hantering av mänskliga vävnader och celler avsedda för läkemedelstillverkning.
- Läkemedelsverkets föreskrifter (2011:3) om läkemedel som omfattas av sjukhusundantaget.
- Läkemedelsverkets föreskrifter (2011:19) om kliniska läkemedelsprövningar på människor.
- Läkemedelsverkets föreskrifter (2012:14) om säkerhetsövervakning av humanläkemedel.

Övrigt

Guidelines of 7 March 2013 on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use (2013/C 68/01).