



# Verksamhetsstöd för cellterapi

## Tillstånd för tillverkning och användning av läkemedel för avancerad terapi (ATMP)

### Sammanfattning

Denna översikt syftar till att stödja landsting och regioner med cellterapiverksamhet gällande de tillstånd som behövs från myndighet för tillverkning och användning av läkemedel för avancerad terapi (ATMP). Översikten, som inte gör anspråk på att vara komplett, omfattar tillstånd att bedriva verksamhet vid vävnadsinrättning, tillverkningstillstånd för ATMP, sjukhusundantaget samt import-/exporttillstånd gällande vävnader och celler. Utöver dessa tillstånd berörs i översikten tillstånd för klinisk prövning, etikprövning, distribution av provningsläkemedel samt godkännande för försäljning.

Översikten har utarbetats av personer vilka är verksamma vid landstingsdrivna vävnadsinrättningar med stöd av Vävnadsrådet. För aktuellt regelverk hänvisas till respektive myndighets webbplats.

## Revisionshistorik

Versionsnummer	Datum	Händelse	Utfört av
1.0	2014-12-19	Nytt dokument framtaget inom projektet ”SKL Nationell Vävnadssamordning – Cellulära Terapier”.	VOG Cellterapis projektgrupp (Maria Brohlin, Helena Sävenstrand och Jenny Enger), Olof Åkerblom (senior konsult) samt Miriam Idar (projektledare). Dokumentet är granskat av Inspektionen för vård och omsorg samt godkänt av VOG Cellterapis ordförande Pontus Blomberg.

## Innehållsförteckning

1	Syfte .....	4
2	Inledning .....	4
3	Regelverk .....	4
4	Tillstånd .....	5
4.1	Vävnadsinrättning .....	5
4.1.1	Tillstånd att bedriva verksamhet vid vävnadsinrättning .....	5
4.1.2	Samverkan med andra vävnadsinrättningar .....	6
4.1.3	Export/import .....	6
4.2	Tillverkning .....	6
4.3	Klinisk prövning .....	7
4.3.1	Tillstånd för klinisk prövning .....	7
4.3.2	Etikprövning .....	7
4.3.3	Distribution av provningsläkemedel .....	8
4.4	Godkännande för försäljning .....	8
4.5	Sjukhusundantaget .....	8
5	Definitioner/förkortningar .....	9
6	Mer information och referenser .....	10

## 1 Syfte

Denna översikt är ämnad som stöd för cellterapiverksamheter vid landsting vid ansökan om tillstånd för tillverkning och användning av läkemedel för avancerad terapi (Eng. advanced therapy medicinal products, ”ATMP”). Översikten ger en överblick över olika tillstånd som krävs men gör inte anspråk på att vara komplett.

## 2 Inledning

ATMP är humanläkemedel som baseras på gener och celler, dvs. läkemedel för genterapi, somatisk cellterapi, vävnadsteknisk produkt eller kombinationsläkemedel. Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1394/2007 reglerar ATMP ”som är avsedda att släppas ut på marknaden i medlemsstaterna och som har tillverkats på industriell väg eller med hjälp av en industriell process”. Förordningen innehåller också bestämmelser om klinisk prövning och om ATMP som bereds och används enligt sjukhusundantaget.

Förordningen (EG) nr 1394/2007 kompletterar bestämmelserna i Läkemedelsdirektivet 2001/83/EG och trädde i kraft 30 december 2008. Dess bestämmelser gäller som nationell lag i EU:s medlemsstater. Kompletterande bestämmelser gällande sjukhusundantaget har införts i svenska författningar genom 2 d § i Läkemedelslagen (1992:859) och LVFS 2011:13.

För att klassas som ATMP ska cellerna och vävnaderna ha utsatts för en väsentlig modifiering alternativt ska cellerna eller vävnaderna ha andra egenskaper eller funktioner hos mottagaren än hos donatorn. Vid tveksamheter angående klassificering av ATMP kan den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) och dess kommitté för avancerade terapier (CAT) bistå med vetenskaplig rådgivning när det gäller definitioner samt kriterier. Se även “Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products” (EMA/CAT/600280/2010).

Tillverkning av ATMP ska ske enligt god tillverkningssed, GMP, och enligt nationella krav. Tillstånd för tillverkning beviljas av Läkemedelsverket. Försäljning av ATMP för användning på människa kräver EU-godkännande och söks genom EMA.

## 3 Regelverk

- Läkemedelslagen (1992:859)
- Socialstyrelsens föreskrifter (SOSFS 2009:30) om donation och tillvaratagande av vävnader och celler
- Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2008:12, ändrad genom LVFS 2011:4) om hantering av mänskliga vävnader och celler avsedda för läkemedelstillverkning
- Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2011:19) om kliniska läkemedelsprövningar på människor
- Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2011:3) om läkemedel som omfattas av sjukhusundantaget

- Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2004:6) om god tillverkningssed för läkemedel
- Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2004:7) och allmänna råd om tillstånd för tillverkning och import av läkemedel
- Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2012:8) om sjukhusens läkemedelsförsörjning
- Förordning (EG) nr 1394/2007 om reglering av ATMP
- Förordning (EG) nr 726/2004 om EU-gemensam godkännande och tillsyn över läkemedel och europeisk läkemedelsmyndighet
- Direktiv 2001/20/EG om god klinisk sed vid kliniska prövningar av humanläkemedel
- Kommissionsdirektivet 2005/28/EG 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
- Direktiv 2009/120/EG om ändringar i läkemedelsdirektivet och gemenskapsregler för humanläkemedel för avancerad terapi
- Direktiv 93/42/EEG om medicintekniska produkter
- Eudralex – Vol 4 (EU-GMP)

## 4 Tillstånd

### 4.1 Vävnadsinrättning

#### 4.1.1 Tillstånd att bedriva verksamhet vid vävnadsinrättning

*Donation och tillvaratagande* av mänskliga vävnader eller celler, som ska användas som råvara vid framställning av ATM, regleras av Socialstyrelsens föreskrifter (SOSFS 2009:30) om donation och tillvaratagande av vävnader och celler. För sådan verksamhet krävs inte tillstånd från någon myndighet.

*Hantering av tillvaratagna mänskliga vävnader och celler*, som ska användas som råvara vid framställning av ATMP, kräver *tillstånd från Läkemedelsverket att bedriva verksamhet vid vävnadsinrättning* (se 1 kap. 2 § LVSF 2008:12). Verksamhetschef ansöker om tillstånd från Läkemedelsverket på fastställd blankett. Tillstånd att bedriva verksamhet vid vävnadsinrättning gäller för viss tid och med villkor som anges i tillståndet.

En vävnadsinrättning får hantera vävnader och celler endast om de har donerats och tillvaratagits av enheter som uppfyller kraven i SOSFS 2009:30. Om tillvaratagande enhet och vävnadsinrättningen hör till olika vårdgivare, ska skriftligt avtal om ansvar och uppgifter upprättas. Även när tillvaratagande klinik och vävnadsinrättning hör till samma vårdgivare bör överenskommelse om ansvar och uppgifter upprättas.

Vävnadsinrättningen svarar för ankomstkontroll, bearbetning, förvaring, märkning med identitetsbeteckning, godkännande för användning och distribution till tillverkare av ATMP samt för registrering och spårbarhet av vävnaderna och cellerna (se LVFS 2008:12).

Om vävnadsinrättningen avser att själv tillverka ATMP, t.ex. för klinisk prövning eller sjukhusundantaget, krävs också tillverkningstillstånd – se nedan.

#### 4.1.2 Samverkan med andra vävnadsinrättningar

Vävnadsinrättningar i Sverige får utbyta vävnader och celler, avsedda för tillverkning av ATMP, om de bedrivs med Läkemedelsverkets tillstånd. Den vävnadsinrättning som distribuerar vävnaderna eller cellerna, svarar för spårbarheten från donator till distributionen till den andra vävnadsinrättningen, som i sin tur svarar för spårbarhet från den första vävnadsinrättningen till mottagande patient eller annan slutlig användning.

Samverkan om utbyte av vävnader och celler mellan en vävnadsinrättning och en motsvarande inrättning i ett annat land i EES-området, får ske om den inrättningen har godkänts av det landets behöriga myndighet.

Utbyte av vävnader och celler med vävnadsinrättningar i länder utanför EES-området kräver tillstånd för import/export, se nedan.

#### 4.1.3 Export/import

Endast vävnadsinrättningar som har tillstånd till import/export får utbyta vävnader och celler, som ska användas som råvara vid framställning av ATMP, med inrättningar i ett land utanför EES-området ("tredje land"). Detta tillstånd söks från Läkemedelsverket (som om särskilda skäl föreligger i det enskilda fallet kan medge undantag från kravet).

Den vävnadsinrättning som ansvarar för import eller export av vävnader och celler till eller från tredje land, ska ansvara för att kvalitets- och säkerhetskraven för vävnaderna eller cellerna motsvarar de svenska kraven. Vävnadsinrättningen ska också ansvara för rapportering av sådana allvarliga avvikande händelser och biverkningar som kan påverka eller relateras till vävnaderna eller cellernas kvalitet och säkerhet samt ansvara för registrering av spårbarhetsuppgifterna. Se 3 kap. LVFS 2008:12

## 4.2 Tillverkning

För att tillverka ATMP krävs tillverkningstillstånd (se 1 kap. 2 a § LVFS 2008:12 och LVFS 2004:7). Tillverkning ska ske enligt god tillverkningssed, dvs. uppfylla kvalitetskrav enligt LVFS 2004:6 och Eudralex vol. 4 (EU-GMP). Detta innebär bl. a. att det ska finnas tillgång till renrumsfaciliteter. Tillverkningstillstånd kan avse ATMP för klinisk prövning, ATMP som används inom "sjukhusundantaget", samt tillverkning av ATMP avsedda att försäljas på marknaden.

Ansökan om att tillverka ATMP ska göras skriftligen till Läkemedelsverket på avsedd blankett (se 3-6 §§ LVFS 2004:7). Till ansökan bör en Site Master File bifogas, enligt modell antagen av Pharmaceutical Inspection Convention (PIC/S). Detta innebär en sammanfattning över organisation, lokaler och kvalitetsledningssystem. Instruktioner och vägledning återfinns på PIC/S hemsida.

Vid ansökan om tillverkningstillstånd ska sakkunnig person (Qualified Person, "QP") anges. Sakkunnig person ska ha formell kompetens enligt föreskrifter (7-9 §§ LVFS 2004:7) och ha kunskap om processen/processerna vid anläggningen. Det är sakkunnig som intygar att varje sats av tillverkade ATMP uppfyller specificerade kvalitetskrav.

Efter en prövning av ansökan och inspektion av bl.a. anläggningen och de lokaler där kvalitetskontrollen ska ske, kan Läkemedelsverket ge tillverkningstillstånd. Först därefter får tillverkningen av ATMP avsedda för användning på människa påbörjas. Tillverkningstillståndet kan avse tillverkning av visst läkemedel, viss typ av läkemedel, den eller de läkemedelsformer som avses, eller läkemedel i allmänhet. Det gäller för den tid och med de villkor som anges i tillståndet. (LVFS 2004:6, LVFS 2004:7).

Om en vävnadsinrättning eller läkemedelstillverkare vill utöka verksamheten med uppgifter utanför det som beviljats i tillståndet, eller om en betydande omorganisation genomförs, ska en ansökan om ”väsentlig förändring” inges till Läkemedelsverket. Blankett finns på Läkemedelsverkets hemsida.

För att hantera vävnader eller celler måste en enhet med tillverkningstillstånd antingen ha tillstånd som vävnadsinrättning utfärdat av Läkemedelsverket, eller erhålla vävnaderna eller cellerna från en vävnadsinrättning som innehar sådant tillstånd.

## 4.3 Klinisk prövning

### 4.3.1 Tillstånd för klinisk prövning

För att få genomföra en klinisk prövning med ATMP krävs tillstånd från Läkemedelsverket. En klinisk läkemedelsprövning görs för att säkerställa läkemedlets säkerhet och effekt. Ett prövningsprotokoll ska upprättas, vilket beskriver prövningens syften, utformning och metodik. Prövningsläkemedel ska tillverkas enligt god tillverkningssed och ska ske på en anläggning eller vävnadsinrättning med ett tillverkningstillstånd för detta.

Ansökan sker på nationell nivå till Läkemedelsverket genom ett EU-gemensamt formulär undertecknat av sponsorn, dvs. den person, företag, institution eller organisation som ansvarar för att initiera, organisera eller finansiera prövningen. Även den som utför prövningen ska anges i ansökan och bedömas lämplig för uppgiften. Ansökan ska innehålla ett unikt EudraCT-nummer som fås från ett EU-gemensamt system för kliniska läkemedelsprövningar.

Till ansökan ska dokumentation om prövningsläkemedlet (Eng. Investigational Medicinal Product Dossier, ”IMPD”) bifogas. IMPD skrivs i ”CTD format” (common technical document format) och bör innehålla information om kvaliteten hos prövningsläkemedlet, tillverkningen och kontrollen, samt uppgifter från icke-kliniska studier, kliniska läkemedelsprövningar och läkemedlets kliniska användning. På Läkemedelsverkets hemsida finns Vägledning till föreskriften LVFS 2011:19 samt tips och råd för protokoll för kliniska läkemedelsprövningar.

### 4.3.2 Etikprövning

För att få genomföra en klinisk prövning med ATMP kan ett godkännande från Etikprövningsnämnden efterfrågas när det gäller en ny terapiform. Nämndens beslut ska bifogas ansökan om tillstånd för klinisk prövning till Läkemedelsverket. Ansökningsblanketter och vägledningar finns på Etikprövningsnämndens hemsida.

### 4.3.3 Distribution av prövningsläkemedel

ATMP avsedd för klinisk prövning ska distribueras till klinik via sjukhusapotek, vilket definieras som ”den funktion eller de aktiviteter som tillgodoser läkemedelsförsörjningen till eller inom sjukhus”. För direktdistribution till klinik krävs avtal mellan Sponsor och det aktuella sjukhusapoteket. Alternativt kan tillverkaren få tillstånd av vårdgivaren att ingå i landstingets sjukhusapoteksfunktion för att leverera läkemedel för klinisk prövning till prövningsenheter inom landstinget. Detta regleras i LVFS 2012:8 och ytterligare information finns i Läkemedelsverkets vägledning till LVFS 2011:19.

### 4.3.4 Partihandel

För att bedriva handel med prövningsläkemedel inom Sverige och EU/EES länder, t ex införsel och leverans av ATMP tillverkade och frisläppta inom EU/EES krävs ett partihandelstillstånd (LVFS 2009:11, omtryck 2013:2).

## 4.4 Godkännande för försäljning

För att föra ut läkemedel för humant bruk på marknaden krävs *godkännande för försäljning*. Sådant tillstånd kan beviljas för läkemedel som efter erforderliga prekliniska studier och kliniska prövningar har godkänts av ansvarig myndighet.

För ATMP krävs EU-godkännande för försäljning, vilket söks via EMA och dess kommitté för avancerade terapier (CAT). Läkemedelsverket kan ge råd inför en sådan ansökningsprocess.

I nuläget finns bara ett fåtal godkända ATMP inom EU.

Tillstånd för import av ATMP från tredje land regleras i LVFS 2004:7 och kräver bl.a. frisläppning av sakkunnig angiven i importtillståndet.

## 4.5 Sjukhusundantaget

Sjukvården har möjlighet att inom det s.k. sjukhusundantaget använda ATMP som inte har prövats eller godkänts inom EU. Detta måste då röra sig om läkemedel som specialanpassats för en enskild patient, beretts på ett icke rutinmässigt sätt och används i enlighet med en läkares förskrivning på ett sjukhus inom landet.

Tillverkningstillstånd för ATMP, avsett för användning enligt sjukhusundantaget, söks hos Läkemedelsverket. Tillverkningstillstånd kan meddelas om sökanden uppfyller kraven i LVFS 2011:3 och följer god tillverkningssed. Distribution av ATMP kan ske direkt ut till klinik.

Om en systematisk utvärdering ska ske av ATMP, är bestämmelserna om sjukhusundantaget inte tillämpliga. Om man avser bedriva forskning med syfte att studera läkemedlets effekt eller säkerhet i människa, krävs tillstånd från Läkemedelsverket för klinisk prövning.



## 5 Definitioner/förkortningar

ATMP	Eng. Advanced Therapy Medicinal Products; läkemedel för avancerad terapi
CAT	Committee for Advanced Therapies
EES-området	Europeiska ekonomiska samarbetsområdet (EU:s medlemsstater och Island, Liechtenstein och Norge)
EMA	European Medicines Agency (Europeiska läkemedelsmyndigheten)
klinisk prövning	undersökning för att studera säkerhet och effekt av ett läkemedel eller behandlingsmetod
läkemedel för klinisk prövning	läkemedel som ingår i en klinisk prövning
läkemedel/sjukhus-undantaget	läkemedel för avancerad terapi (ATMP) som bereds i Sverige enligt ett icke-rutinmässigt förfarande och som är en specialanpassad produkt för en enskild patient i enlighet med en läkares förskrivning och som används här i landet på sjukhus
LV	Läkemedelsverket
registrerat läkemedel	läkemedel med godkännande för försäljning
sponsor	den person, företag, institution eller organisation som ansvarar för att initiera, organisera eller finansiera en klinisk läkemedelsprövning
vårdgivare	bl.a. landsting med ansvar för hälso- och sjukvårdsverksamhet (offentlig vårdgivare) eller annan näringsidkare som bedriver hälso- och sjukvårdsverksamhet (privat vårdgivare)
väsentlig modifiering	Celler eller vävnader ska betraktas som <i>bearbetade</i> , d v s kräver tillverkningstillstånd, om de uppfyller minst ett av följande villkor: - Cellerna eller vävnaderna har utsatts för <i>väsentlig modifiering</i> , så att deras biologiska egenskaper, fysiologiska funktioner eller strukturegenskaper, som är relevanta för avsedd förmåga att regenerera, återställa eller ersätta, har uppnåtts. Modifieringar som anges i bilaga I till EU-förordning 1394/2007 ska inte betraktas som väsentliga förändringar (d v s modifieringarna vilka är upptagna i bilaga I kräver inte tillverkningstillstånd). - 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).

vävnadsinrättning	Inrättning där fysisk eller juridisk person bedriver verksamhet som innefattar kontroll, bearbetning, konservering, förvaring eller distribution av mänskliga vävnader eller celler avsedda för användning på människor eller för tillverkning av läkemedel avsedda för användning på människor. Verksamheten kan också innefatta tillvaratagande, import eller export av mänskliga vävnader eller celler (SFS 2008:286, ”vävnadslagen”)
-------------------	--

## 6 Mer information och referenser

Se avsnitt 3 Regelverk.