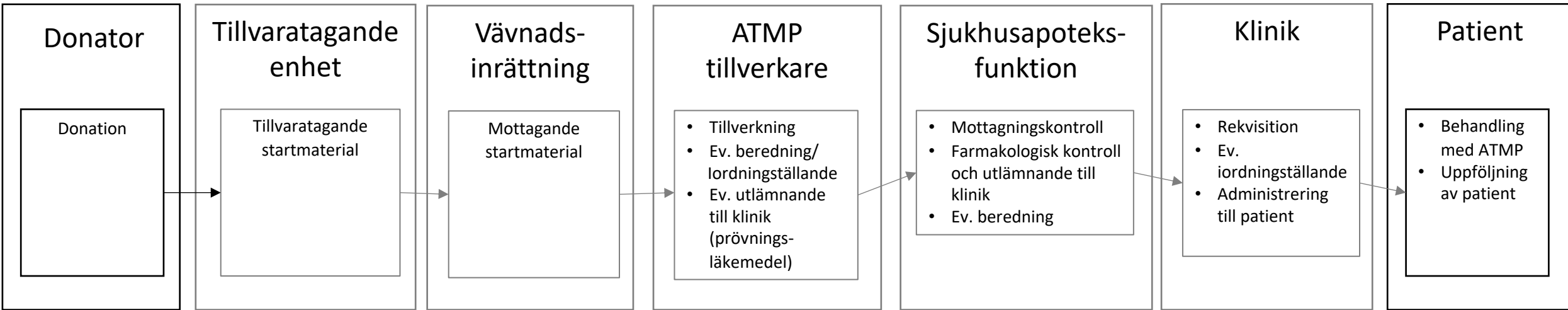


Tillståndskarta för hälso-och sjukvård

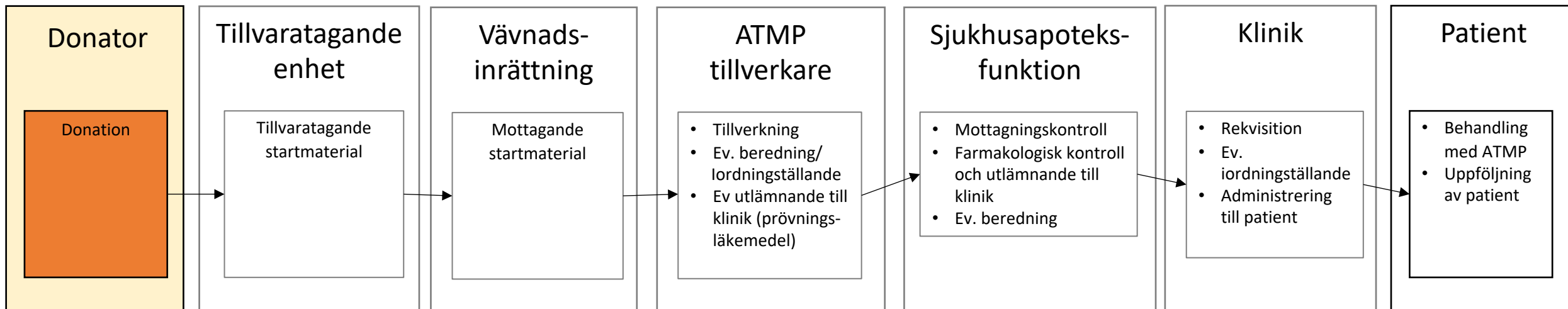


Tillståndskartan har skapats av:

Denna tillståndskarta har utvecklats av Centre of Advanced Medical Products (CAMP), med bidrag från Vinnova (nr 2017-02130), Vavnadsrådet VOG Cell, samt Swelife-ATMP, ett projekt från det strategiska innovationsprogrammet Swelife som är en gemensam satsning från Vinnova, Formas och Energimyndigheten (nr 2017-02453). Slutgiltig version har granskats av Läkemedelsverket, Arbetsmiljöverket och Socialstyrelsen.

Förbehåll:

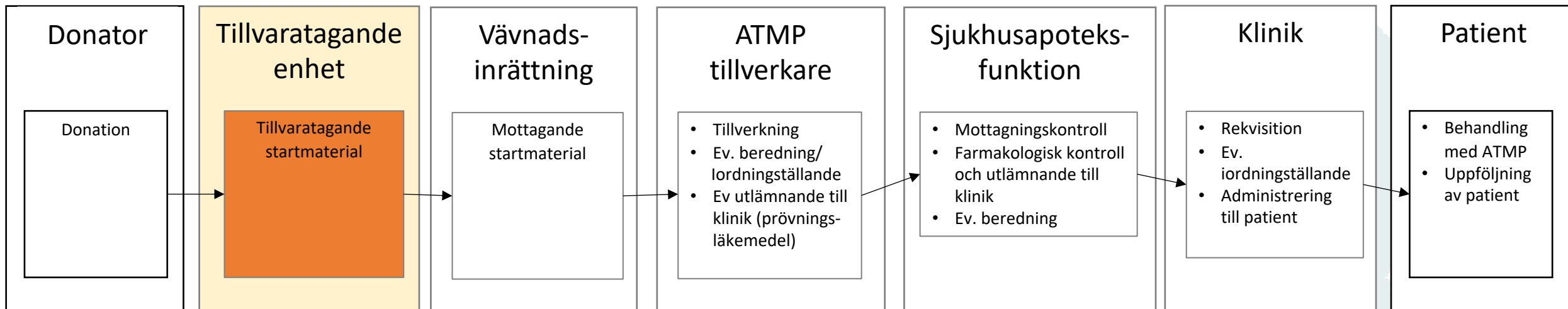
Tillståndskartan är framtagen som en guide och ett stöd för svensk hälso- och sjukvård som behandlar svenska patienter med ATMP. Projektgruppens intentioner är att hålla tillståndskartan aktuell, men kan inte lämna några garantier för detta. Användare av tillståndskartan är därför själva ansvariga för att kontrollera att innehållet är korrekt och uppdaterat mot giltiga normativa referenser.



Samtycke:

- Samtycke till donation av vävnader/celler för läkemedelsproduktion.** Samtycke till donation av celler/vävnader som ska användas till läkemedelsframställan regleras i [LVFS 2008:12](#) (konsoliderad [HSLF-FS 2017:32](#)). Ansvar för att inhämta signerat samtycke åligger vävnadsinrättningen.
- Samtycke till klinisk prövning med autolog produkt (om applicerbart).** Om ATMP är autolog ska patienten samtycka till att delta i klinisk prövning enligt LVFS 2011:19 vid tidpunkt för donation. Ansvar för att inhämta signerat samtycke före donation åligger huvudprövare.
- Samtycke till insamling av personuppgifter.** Ska ske i enlighet med Dataskyddsförordningen GDPR, (Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2016/679)
- Samtycke till Biobank (om applicerbart).** Lag (2002:297), ([SOSFS 2002:11](#)). Om prover som kan härledas tillbaka till donatorn skall samlas in, förvaras, registreras, analyseras eller på annat sätt förfogas över i avsikt att bevaras för vetenskapliga studier och undersökning krävs samtycke till biobank.

Biobankslagen är bara applicerbar på prover som tas inom hälso- och sjukvård. Av detta följer att vävnader/celler som donerats och godkänts för användning på människa i terapeutiskt syfte, för klinisk forskning på människor eller som råvara för läkemedel istället omfattas av ([Lag 2008:286](#)). Donerat material som endast samlas in i syfte med läkemedelsproduktion omfattas inte av biobankslagen och därmed krävs inget samtycke till biobank ([SOSFS 2002:11](#)). "Vävnader och celler som enligt lagen (2008:286) om kvalitets- och säkerhetsnormer vid hantering av mänskliga vävnader och celler hanteras av en vävnadsinrättning och där förvaras i en biobank för terapeutiska ändamål eller för klinisk forskning på människor ska inte omfattas av dessa föreskrifter och allmänna råd, när de har godkänts för sådan användning i enlighet med 8 kap. 7 § Socialstyrelsens föreskrifter ([SOSFS 2009:31](#)) om vävnadsinrättningar i hälso- och sjukvården m.m."



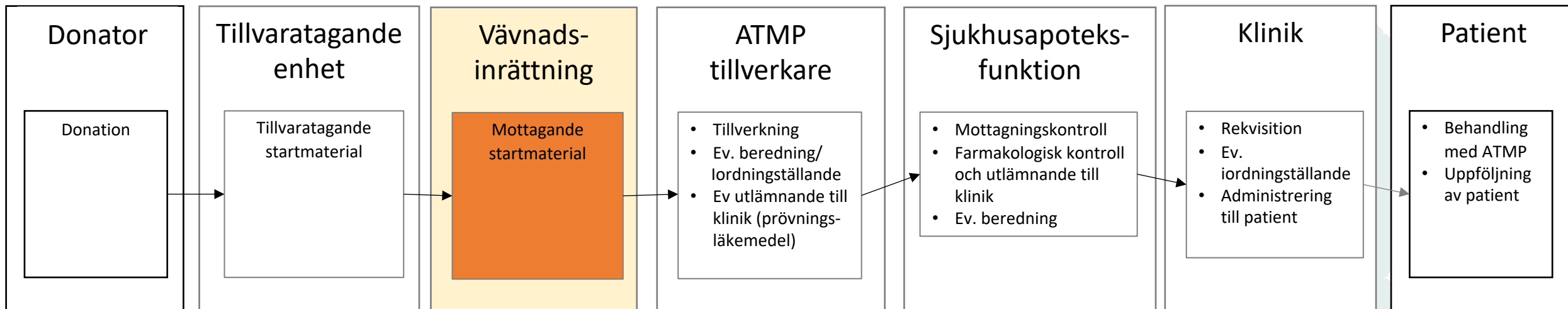
Tillvaratagande:

Enbart tillvaratagande är inte tillståndspliktigt, utan får göras utan tillstånd enligt [SOSFS 2009:30](#).

Om däremot tillvaratagande enhet utför andra aktiviteter med celler /vävnader ska tillstånd att bedriva Vävnadsinrättning (Läkemedelsverket) finnas. Hantering av celler/vävnader som ska bli råvara i läkemedelsframställan regleras i [lag 2008:286](#), och i föreskrift LVFS 2008:12 Sådan verksamhet får enbart bedrivas av den som har Läkemedelsverkets tillstånd att bedriva verksamhet vid vävnadsinrättning.

Detta innebär att den Vävnadsinrättning som är mottagare av celler/vävnader som ska bli råvara i läkemedelsframställan är ansvarig för att tillvaratagande enhet tillvaratar celler/vävnader på ett korrekt sätt. Avtal ska finnas mellan tillvaratagande enhet och Vävnadsinrättning, och Vävnadsinrättning ska utföra utbildning och inspektion av tillvaratagande enhet.





Vävnadsinrättning:

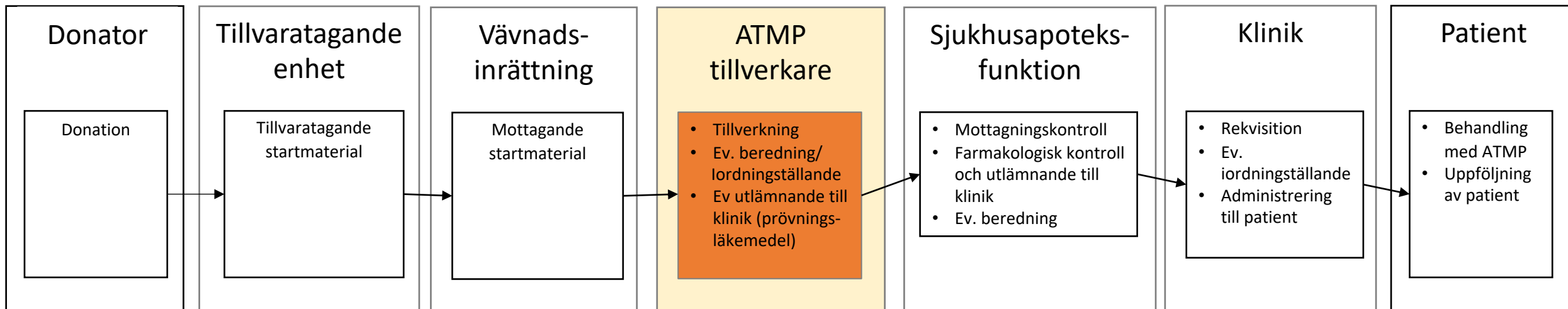
Tillvaratagande, mottagande, bearbetning av celler/vävnader som ska bli råvara i läkemedelsframställan får enbart utföras av den som har Läkemedelsverkets tillstånd att bedriva verksamhet vid vävnadsinrättning i enlighet med LVFS 2008:12. Donation, tillvaratagande, förpackning, märkning och transport av vävnader och celler ska ske i enlighet med Socialstyrelsens föreskrifter om donation och tillvaratagande av vävnader och celler [SOSFS 2009:30](#) (konsoliderad [HSLF-FS 2018:50](#)).

Av detta följer att Vävnadsinrättningen behöver:

- 1. Tillstånd att bedriva Vävnadsinrättning, utfärdat av Läkemedelsverket.**
- 2. Export/Import tillstånd av celler/vävnader (om applicerbart).** Om celler/vävnader ska exporteras till eller importeras ifrån Vävnadsinrättning i 3e land måste export/import tillstånd finnas.

En Vävnadsinrättning som är mottagare av celler/vävnader som ska bli råvara i läkemedelsframställan, där tillvaratagande har skett på en tillvaratagande enhet, är ansvarig för att tillvaratagande enhet tillvaratar celler/vävnader på ett korrekt sätt. Avtal ska finnas mellan tillvaratagande enhet och Vävnadsinrättning, och Vävnadsinrättning ska utföra utbildning och inspektion av tillvaratagande enhet.





ATMP tillverkare:

Tillverkningstillstånd

Tillverkning av ATMP är tillståndspliktig, och får bara ske efter erhållet tillverkningstillstånd. Läkemedel som omfattas av sjukhusundantaget; regleras via Läkemedelsverkets föreskrifter [LVFS 2011:3](#) (Ändrad [HSLF-FS 2016:32](#)).

- Ansökan om tillverkningstillstånd enligt LVFS 2004:7 och ansökan om certifikat för API-tillverkning
- Ansökan om tillverkning av läkemedel som omfattas av sjukhusundantaget LVFS 2011:3 (Ändrad HSLF-FS 2016:32).

Import av ATMP från 3e land

Vid import av ATMP från 3:e land ska detta tillståndsprövas och inkluderas i tillverkningstillståndet. Om tillverkning skett i EU eller 3e land med vilket EU har gällande avtal (Mutual recognition agreement-MRA) krävs ingen QP deklARATION. Om MRA inte täcker tillverkningen av den aktuella prövningsprodukten eller om MRA-avtal saknas krävs QP-deklARATION, dvs importörens sakkunniga person (QP) fastställer att en kvalitetsnivå motsvarande EU-GMP tillämpas hos den aktuella tillverkaren.

Partihandelstillstånd

För förvaring/distribuering av läkemedel i Europa (inkl. Sverige) krävs ett partihandelstillstånd. Regleras via LVFS 2014:8 ändrad (Ändrad HSLF-FS 2016:17, 2018:37, 2018:63). Partihandlaren måste ha en sakkunnig person, som även kallas ansvarig person i GDP-riktlinjen.

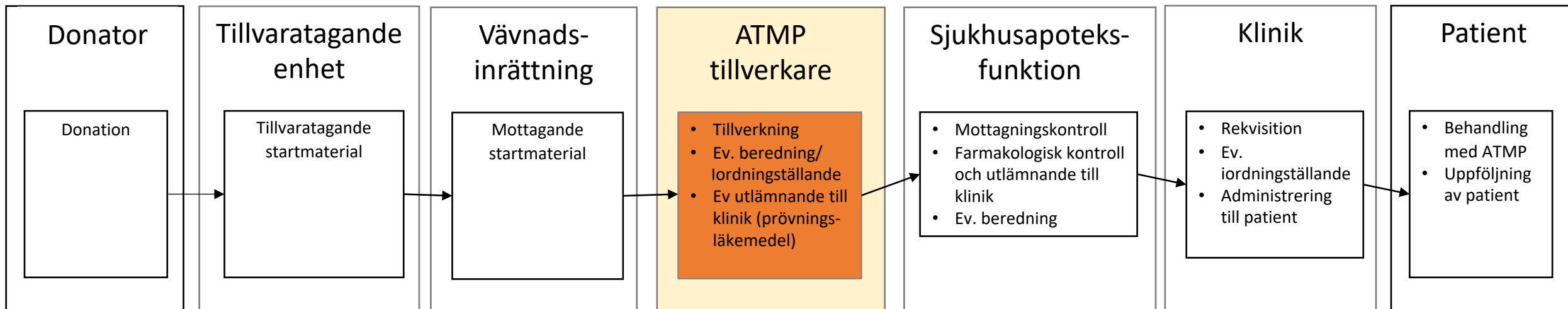
- Ansökan om partihandelstillstånd enligt [LVFS 2014:8](#)

Beredning/iordningsställande av ATMP

Om verksamheten utför beredning/iordningställande av färdigtillverkad ATMP ska detta inkluderas i tillverkningstillståndet. Beredning/iordningställande ska ske enligt GMP och måste genomgå ny QP-frisläppning. Regleras i [LVFS 2004:6](#), konsoliderad 2006:70.

Utlämnande och distribution av läkemedel:

Riktlinjer för god distributionssed ([GDP](#)) skall följas. Marknadsgodkända läkemedel samt läkemedel tillverkade under sjukhusundantaget distribueras till klinik via sjukhusapoteksfunktionen efter författningsmässig och farmakologisk kontroll (2012:8). Kliniska prövningsläkemedel distribueras enligt rutiner för farmakologisk kontroll och utlämnande som är fastställda av farmaceut (2011:19). Om tillverkaren är del av samma hälso- och sjukvård som behandlande klinik kan man anmäla via hälso- och sjukvårdens sjukhusapoteksfunktion att ATMP distribueras direkt från tillverkaren. Till primärvård ska prövningsläkemedel distribueras via apotek som har öppenvårdsapotekstillstånd, eller av den som har tillstånd att bedriva partihandel.



ATMP tillverkare - fortsättning:

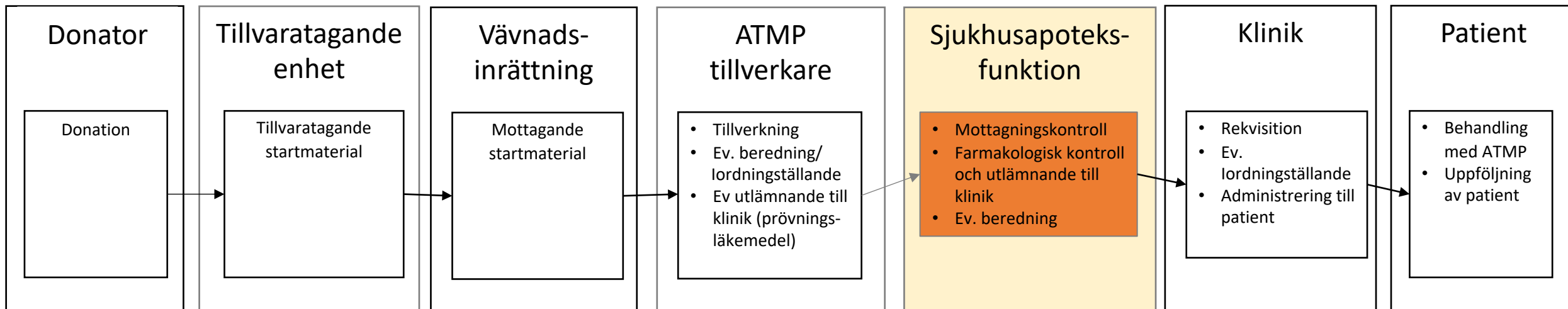
Genterapiläkemedel (GMO):

När genetiskt modifierade organismer (GMO) används vid till exempel ett laboratorium kallas det innesluten användning.

Om tillverkningen avser ett genterapiläkemedel (GMO) krävs en anmälan om innesluten användning till Arbetsmiljöverket av den som ska tillverka läkemedlet samt speciella inneslutningsåtgärder så att kontakten med allmänheten och miljön begränsas. En riskbedömning ska göras utifrån risk för människors hälsa och miljön, och beroende på bedömd risk krävs antingen enbart anmälan eller tillstånd från Arbetsmiljöverket. Verksamheter som klassas som F (försumbar eller ingen risk) eller L (låg risk) kräver enbart anmälan, medan verksamhet som klassas som R (måttlig till hög risk) kräver tillstånd. Ansvarig för att anmäla/söka tillstånd är verksamheten där genterapiläkemedlet utvecklas/tillverkas.

På [arbetsmiljöverkets hemsida](#) finns information och blanketter för att anmäla/söka tillstånd, utreda och bedöma vilka risker den inneslutna användningen kan medföra.

För särskilda krav och tillstånd rörande den kliniska prövningen med läkemedel som innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer (GMO), se textavsnitt under flik "Klinik".



Sjukhusapoteksfunktionen:

Sjukhusapoteksfunktionen regleras via Läke-medelsverkets föreskrifter LVFS 2012:8 om sjukhusens läkemedelsförsörjning. Sjukhusapoteksfunktionen ansvarar för att kontroll av mottaget läkemedel, e-verifiering och utlämnande sker enligt rutiner fastställda av en farmaceut. Det gäller för marknadsgodkända ATMP, och ATMP tillverkade under sjukhusundantaget i enlighet med HSLF-FS 2016:11. För kliniska prövningsläkemedel behöver rutiner för mottagning och hantering fastställas av en farmaceut men hanteringen kan utföras av annan behörig personal (HSLF-FS 2021:109). Sådana rutiner får i fråga om läkemedel för avancerad terapi istället fastställas av en sakkunnig person vid en tillverkare som ingår i sjukhusapoteksfunktionen eller har avtal med sjukhusapoteksfunktionen för direktdistribution. Utlämnande (expedition) av läkemedel till klinik utförs alltid av en farmaceut.

Beredning av ATMP

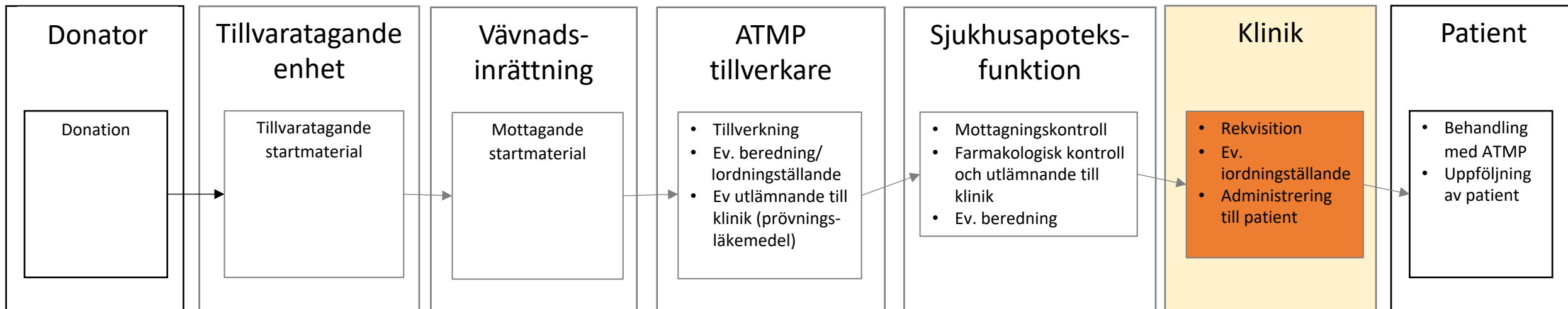
Om sjukhusapoteksfunktionen utför beredning av ATMP ska detta ske enligt Läke-medelsverkets föreskrift LVFS 2012:8. För hanteringen av marknadsgodkända läkemedel ska produktresumé följas och för prövningsläkemedel ska sponsors anvisningar följas.

Krav som ställs på sjukhusapoteksfunktionen

Sjukhusapoteksfunktion, aktiviteter, organisation och underleverantörer, ska vara anmäld till Läke-medelsverket, i enlighet med lag 2009:366 och LVFS 2012:8.

Aktiviteter (mottagning av läkemedel, förvaring, e-verifiering, beredning eller utlämnande) som Sjukhusapoteksfunktionen inte har möjlighet att tillhandhålla kan utföras av externa leverantörer, det kräver avtal med tydlig ansvarsfördelning.

Vid hantering av GMM/GMO inom ramen för kliniska prövningar ska verksamhet anmälas till Arbetsmiljöverket (AFS:2011:2).



Klinik:

Beredning/iordningsställande av ATMP är inte tillståndspliktig verksamhet om detta sker på kliniken. Beredning/iordningsställande får ske av legitimerad personal.

ATMP skall ordinerar, rekvireras, iordningsställas och administreras enligt Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd om ordination och hantering av läkemedel i hälso- och sjukvården, [HSLF-FS 2017:37](#). Läkemedlets produktresumé skall följas avseende användning och hantering (gäller godkända läkemedel). Vid autologa produkter görs även en ordination till ATMP-tillverkaren, enligt av tillverkaren, fastställda rutiner innan tillvaratagande av startmaterial.

Tillståndspliktig verksamhet:

- Behandling med kliniskt prövningsläkemedel, regleras i [LVFS 2011:19](#), [GCP för ATMP](#)

GMO:

Läkemedel som innehåller eller består av GMO kan medföra risker för miljön. Europaparlamentets och rådets [direktiv 2001/18/EG](#) om avsiktlig utsättning av genetiskt modifierade organismer i miljön reglerar denna verksamhet. [Direktiv 2001/18/EG](#) har för svensk del införlivats genom [förordningen \(2002:1086\)](#) om utsättning av GMO i miljön.

En klinisk prövning som innebär avsiktlig utsättning av läkemedel som innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer (GMO) kräver tillstånd av Läkemedelsverket.

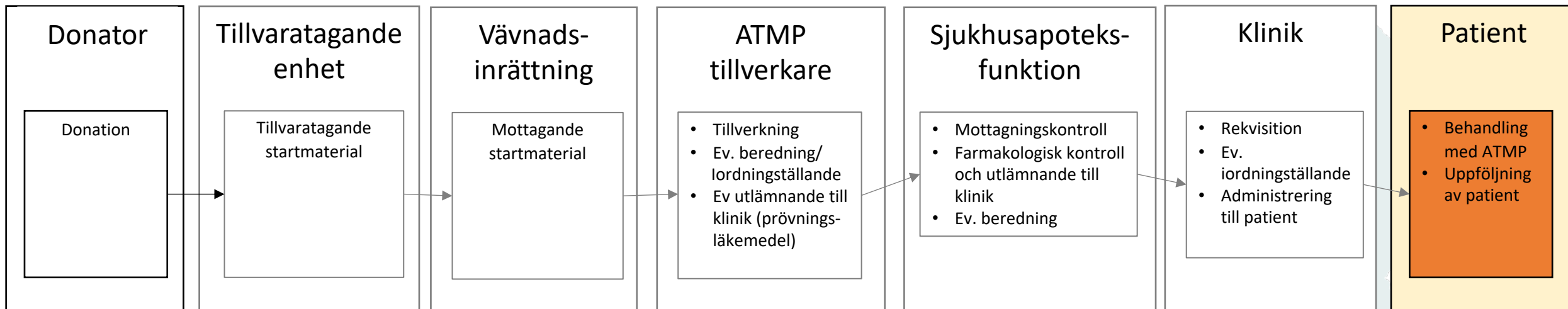
Läkemedelsverket har i författningen [\(LVFS 2004:10\)](#) om avsiktlig utsättning vid klinisk prövning av läkemedel som innehåller eller består av GMO, satt upp tilläggskrav för kliniska prövningar av läkemedel som innebär ett avsiktligt införande av GMO i miljön. [LVFS 2004:10](#) kompletterar Läkemedelsverkets föreskrifter och allmänna råd om klinisk prövning av läkemedel [LVFS 2011:19](#).

Tillstånd:

- Godkänd ansökan om klinisk prövning inkl. ev. GMO, avsiktlig utsättning från Läkemedelsverket
- Godkänd etikprövning från Etikprövningsmyndigheten

Utbildning och kvalificering

Vissa marknadsgodkända ATMP kan kräva att läkemedelstillverkaren utbildar och kvalificerar hälso- och sjukvård som ska behandla med aktuell ATMP innan användning.



Samtycke till behandling med ATMP:

1. **Samtycke till klinisk prövning.** Om patient deltar i en klinisk prövning, ska patient samtycka till att delta i klinisk prövning enligt LVFS 2011:19. Ansvar för att inhämta signerat samtycke före behandling åligger huvudprövare.

ELLER

2. **Samtycke till behandling.** Patient ska samtycka muntligt eller skriftligt till behandling i enlighet med patientlag 2014:821. Avser marknadsgodkända ATMP samt sjukhusundantag.

SAMT

3. **(Eventuell frivillig) framtida forskning på insamlade prover.** Avser prover tagna på forskningspersoner. Kräver separat samtycke enligt etikprövningsmyndigheten.

I samtycket skall man informera patienten om att de i vidare kontakt med sjukvård ska uppge att de genomgått en klinisk prövning eller behandling med ATMP.



Vävnadsrådet

Nationella rådet för organ, vävnader, celler och blod

Exempelbilder :

Flöden som visar tillvaratagande, tillverkning och behandling av patient med ATMP, samt de tillstånd som krävs av hälso- och sjukvården för ATMP:

- Marknadsgodkända ATMP
- Kliniska prövningsläkemedel, iATMP
- ATMP tillverkade under sjukhusundantaget



Exempelbilder :

1. iATMP, ej GMO, intern tillverkning
2. iATMP, GMO, intern tillverkning
3. iATMP, ej GMO, tillverkning 3e land
4. iATMP, ej GMO, tillverkning EU
5. Marknadsgodkänt ATMP, GMO, 3e land
6. Marknadsgodkänt ATMP, GMO, tillverkning EU
7. Sjukhusundantaget, intern tillverkning, autolog

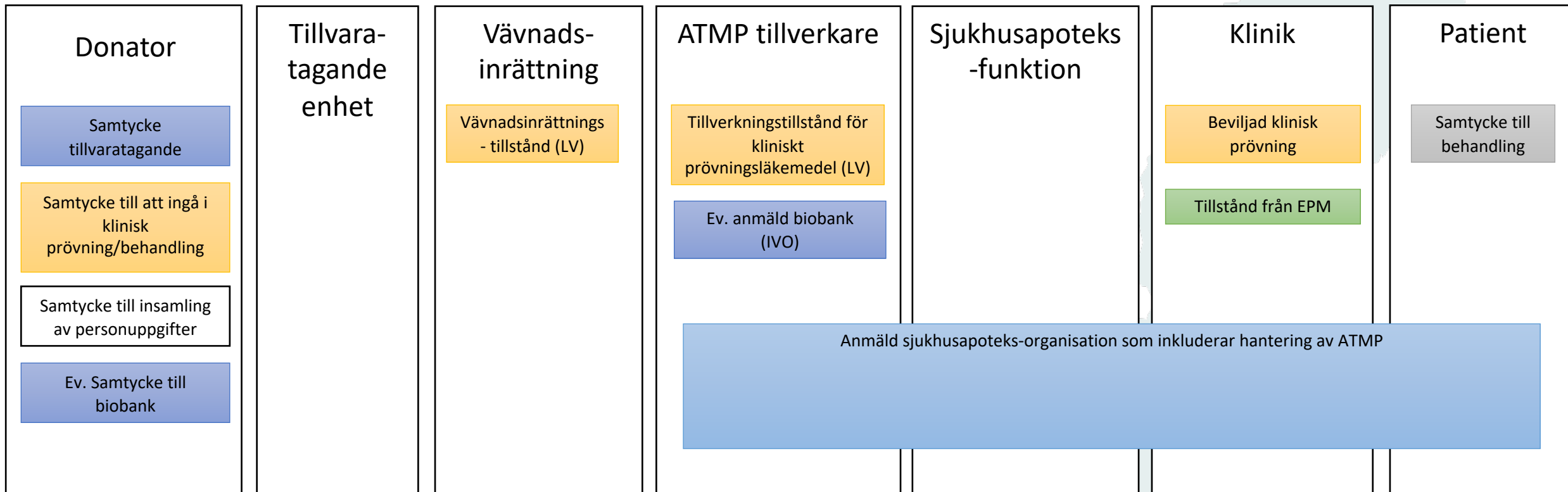


Kliniskt prövningsläkemedel

Tillstånd som behövs för klinisk prövning med autolog ATMP som tillvaratas, tillverkas och administreras på samma sjukhus.

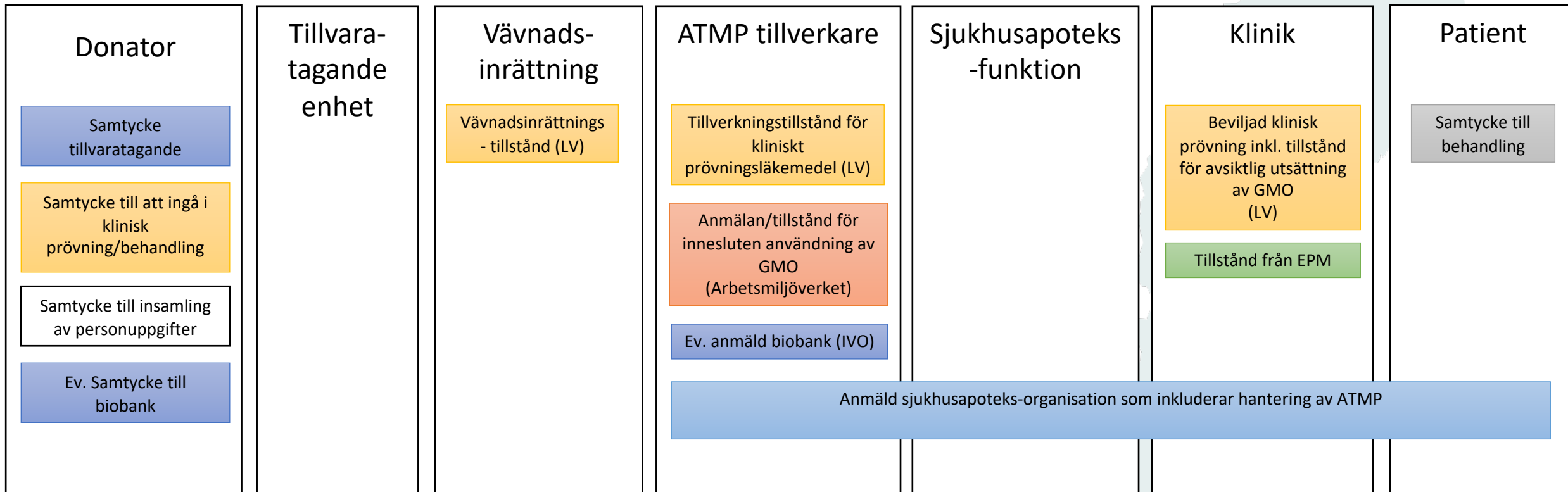
Läkemedlet är färdigt för att administreras dvs ingen dosberedning krävs.

Det kliniska prövningsläkemedel är **EJ** definierad som en GMO.

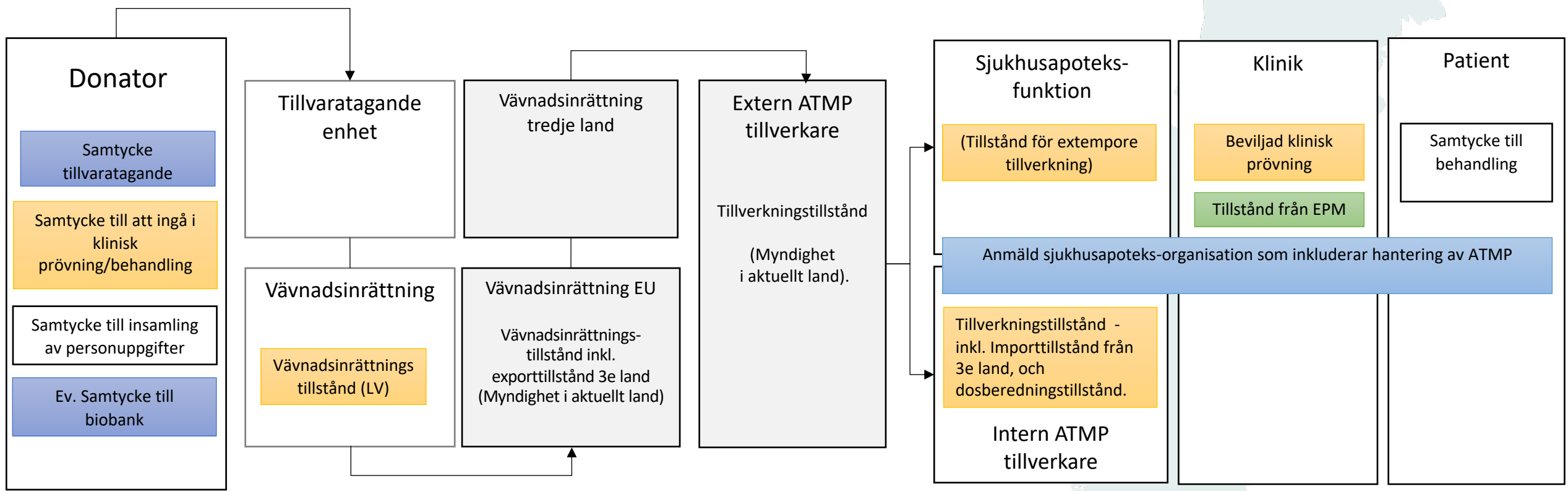


Kliniskt prövningsläkemedel

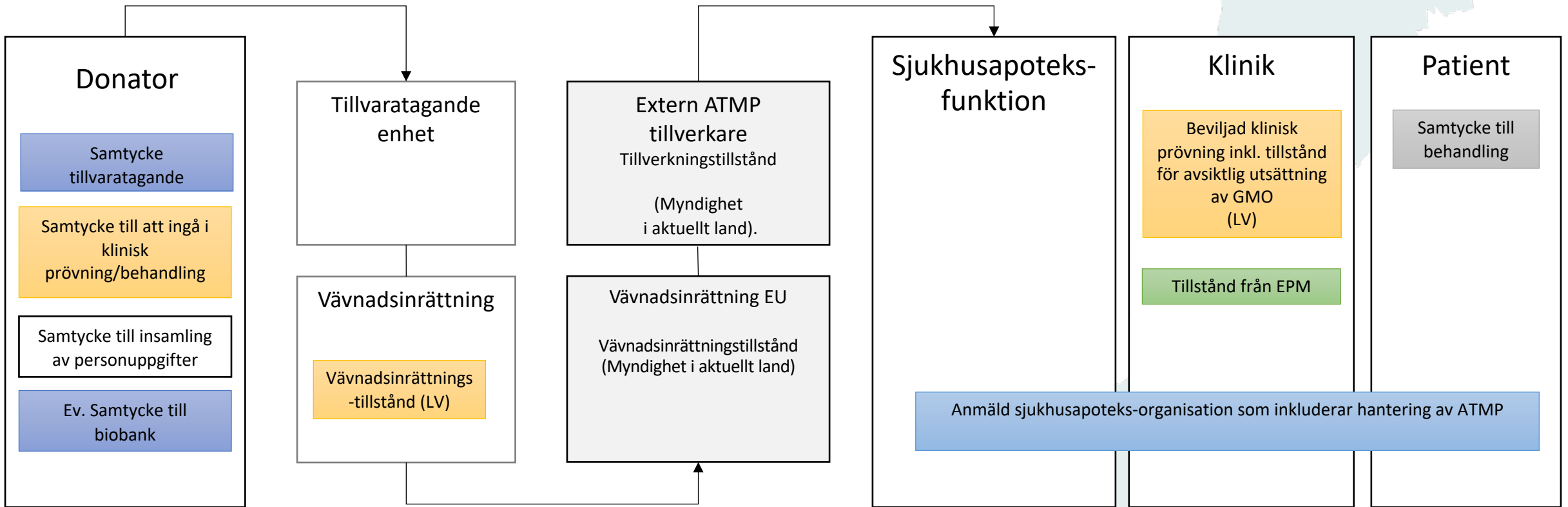
Tillstånd som behövs för klinisk prövning med autolog ATMP som tillvaratas, tillverkas och administreras på samma sjukhus
Läkemedlet är färdigt för att administreras dvs ingen dosberedning krävs.
Det kliniska prövningsläkemedel är definierad som en GMO.



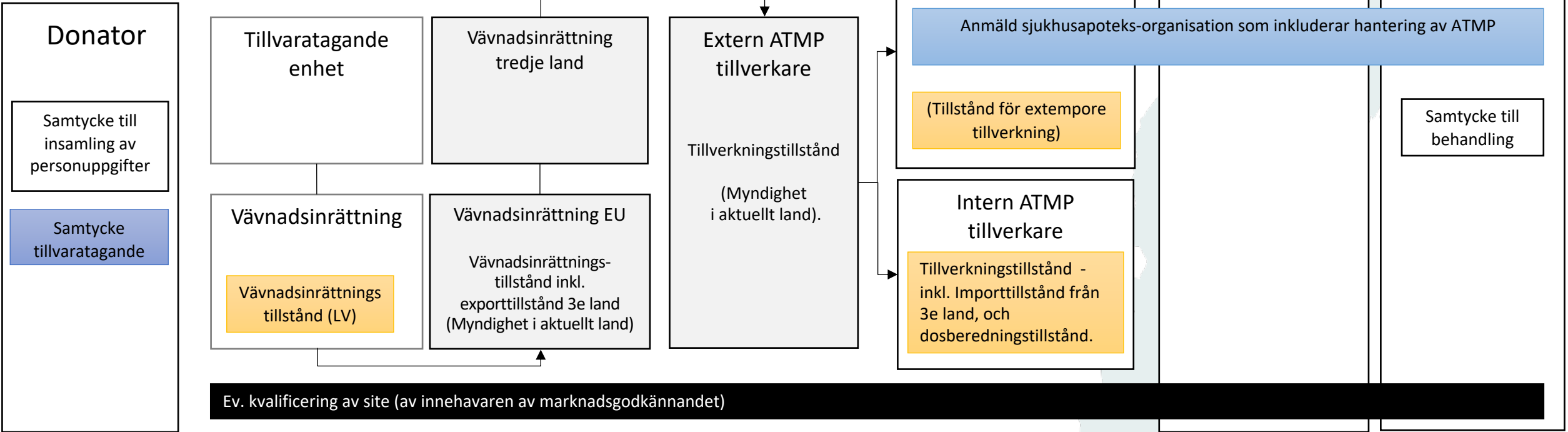
Kliniskt prövningsläkemedel (Autolog), tillverkning i 3:e land.
 Tillstånd som behövs för klinisk prövning med autolog ATMP som tillverkas utanför EU.
 Läkemedlet administreras på samma sjukhus där tillvaratagande sker.
 Dosberedning krävs innan administrering.
 Det kliniska prövningsläkemedel är **EJ** ett GMO.



Kliniskt prövningsläkemedel (Autolog), tillverkning inom EU.
 Tillstånd som behövs för klinisk prövning med autolog ATMP som tillverkas utanför Sverige men inom EU. Tillvaratagande av startmaterial görs i Sverige.
 Läkemedlet administreras på samma sjukhus där tillvaratagande sker. Dosberedning krävs innan administrering.
 Det kliniska prövningsläkemedel är EJ ett GMO.



Marknadsgodkänt ATMP (GMO) – tillverkning utanför Europa
 Tillstånd som behövs för genterapi-behandling med autolog ATMP som tillverkas i tredje land.
 Läkemedlet administreras på samma sjukhus där tillvaratagande sker, dosberedning krävs innan administrering (sker i detta exempel på sjukhusapoteksfunktionen).



Marknadsgodkänt ATMP (GMO) – tillverkning i Europa

Exempel på tillstånd som behövs för genterapibehandling med autolog ATMP som tillverkas i Europa.

Läkemedlet administreras på samma sjukhus där tillvaratagande sker, dosberedning krävs innan administrering.

Donator

Samtycke till insamling av personuppgifter

Samtycke tillvaratagande

Tillvaratagande enhet**Vävnadsinrättning**

Vävnadsinrättnings - tillstånd (LV)

Extern ATMP tillverkare

Tillverkningstillstånd (Myndighet i aktuellt land)

Marknadsgodkännande (EMA)

Sjukhusapoteksfunktion

Tillstånd för extempore tillverkning

Klinik**Patient**

Samtycke till behandling

Anmäld sjukhusapoteks-organisation som inkluderar hantering av ATMP

Ev. kvalificering av site (av innehavaren av marknadsgodkännandet)



Behandling under sjukhusundantaget (Autolog)

Exempel på tillstånd som behövs för behandling med autolog ATMP som tillverkas under sjukhusundantag.

I detta exempel sker dosberedning/iordningsställande hos tillverkaren.

Läkemedlet är **EJ** ett GMO.

