

Ds 2010:13

# Genomförande av bestämmelsen om sjukhusundantag



REGERINGSKANSLIET  
Socialdepartementet

SOU och Ds kan köpas från Fritzes kundtjänst. För remissutsändningar av SOU och Ds svarar Fritzes Offentliga Publikationer på uppdrag av Regeringskansliets förvaltningsavdelning.

Beställningsadress:  
Fritzes kundtjänst  
106 47 Stockholm  
Orderfax: 08-690 91 91  
Ordertel: 08-690 91 90  
E-post: [order.fritzes@nj.se](mailto:order.fritzes@nj.se)  
Internet: [www.fritzes.se](http://www.fritzes.se)

*Svara på remiss. Hur och varför. Statsrådsberedningen, 2003.*  
– En liten broschyr som underlättar arbetet för den som skall svara på remiss.

Broschyren är gratis och kan laddas ner eller beställas på  
<http://www.regeringen.se/>

Tryckt av Elanders Sverige AB  
Stockholm 2010

ISBN 978-91-38-23378-8  
ISSN 0284-6012

# Innehåll

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Promemorians huvudsakliga innehåll .....</b>                                  | <b>7</b>  |
| <b>1 Lagförslag .....</b>  | <b>9</b>  |
| 1.1 Förslag till lag om ändring i läkemedelslagen (1992:859).....                | 9         |
| 1.2 Förslag till förordning om ändring i läkemedelsförordningen (2006:272) ..... | 17        |
| <b>2 Ärende .....</b>  | <b>27</b> |
| <b>3 Läkemedel för avancerad terapi .....</b>                                    | <b>29</b> |
| 3.1 Läkemedel för avancerad terapi.....  | 29        |
| 3.2 Läkemedel för avancerad terapi i Sverige.....                                | 31        |
| 3.3 Förordningar och direktiv rörande läkemedel för avancerad terapi.....        | 32        |
| 3.4 Bestämmelsen om sjukhusundantag .....  | 34        |
| <b>4 Gällande rätt .....</b>   | <b>37</b> |
| 4.1 Hälso- och sjukvårdslagen (1982:763) .....                                   | 37        |
| 4.2 Läkemedelslagen (1992:859) .....   | 38        |

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| 4.3      | Lagen (1993:584) om medicintekniska produkter.....   | 39        |
| 4.4      | Lagen (2003:460) om etikprovning av forskning som avser människor.....                                 | 41        |
| 4.5      | Lagen (2006:496) om blodsäkerhet.....  | 42        |
| 4.6      | Lagen (2008:286) om kvalitets- och säkerhetsnormer vid hantering av mänskliga vävnader och celler..... | 43        |
| 4.7      | Patientdatalagen (2008:355) .....  | 44        |
| <b>5</b> | <b>Reglering av bestämmelsen om sjukhusundantag.....</b>   | <b>47</b> |
| 5.1      | Definition och reglering av bestämmelsen om sjukhusundantag.....                                       | 47        |
| 5.2      | Läkemedel.....   | 60        |
| 5.3      | Tillverkningstillstånd m.m.....  | 61        |
| 5.4      | Användningen av läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag.....                         | 66        |
| 5.5      | Särskilda kvalitetsnormer.....   | 70        |
| 5.6      | Kvalitetsnormer avseende kombinations-läkemedel för avancerad terapi.....                              | 73        |
| 5.7      | Spårbarhet .....   | 75        |
| 5.8      | Säkerhetsövervakning .....   | 83        |
| 5.8.1    | Artikel 14.1 i förordning (EG) nr 1394/2007 .....  | 85        |
| 5.8.2    | Artiklarna 14.2-14.4 i förordning (EG) nr 1394/2007 .....  | 102       |
| 5.8.3    | Artikel 14.5 i förordning (EG) nr 1394/2007 .....  | 103       |
| 5.8.4    | Ytterligare bestämmelser .....   | 105       |
| 5.9      | Ytterligare bestämmelser avseende läkemedel som omfattas av sjukhusundantaget .....                    | 106       |

|   |            |
|---|------------|
| Skäl för förslaget .....  | 106        |
| 5.10 Bemyndiganden.....   | 112        |
| <b>6 Övrig reglering i anledning av förordning<br/>1394/2007 om läkemedel för avancerad terapi.....</b> | <b>115</b> |
| 6.1 Klinisk läkemedelsprövning .....  | 115        |
| 6.2 Tillsyn .....   | 118        |
| <b>7 Ikraftträdande- och övergångsbestämmelser.....</b>   | <b>121</b> |
| <b>8 Ekonomiska konsekvenser m.m. ....</b>  | <b>123</b> |
| <b>9 Författningskommentar.....</b>   | <b>127</b> |
| 9.1 Förslag om ändring i läkemedelslagen (1992:859).....  | 127        |
| <b>Bilagor .....</b>  | <b>131</b> |



# Promemorians huvudsakliga innehåll

Promemorian innehåller förslag som syftar till att anpassa svensk rätt till 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.

Genom artikel 28.2 i förordningen 1394/2007 införs ett tillägg i artikel 3, med ny punkt 7, i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel. Genom detta tillägg anges att direktiv 2001/83/EG inte ska omfatta sådana läkemedel för avancerad terapi som bereds enligt ett icke-rutinmässigt förfarande och i enlighet med särskilda kvalitetsnormer och som används i samma medlemsstat under en läkares exklusiva yrkesmässiga ansvar i enlighet med ett enskilt recept för en specialanpassad produkt för en enskild patient. I samma artikel stadgas dock att tillstånd för tillverkning av dessa produkter ska ges av den behöriga myndigheten i medlemsstaten. Vidare anges det att medlemsstaterna ska se till att nationella krav på kvalitet, spårbarhet och säkerhetsövervakning motsvarar dem som gäller på gemenskapsnivå (numera unionsnivå) för läkemedel för avancerad terapi. Bestämmelsen i artikel 3.7 i direktiv 2001/83/EG kallas i denna promemoria för bestämmelsen om sjukhusundantag.

För att genomföra ovan nämnda krav på tillverkningstillstånd, kvalitet, spårbarhet och säkerhetsövervakning föreslås tillägg i läkemedelslagen (1992:859) och läkemedelsförordningen (2006:272).

Utöver krav på tillverkningstillstånd, kvalitet, spårbarhet och säkerhetsövervakning föreslås ytterligare tillägg i läkemedelslagen och läkemedelsförordningen. Detta för att värna om folkhälsan vid beredning och användning av läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag.

Vidare föreslås ett förtydligande i 14 § fjärde stycket 1 läkemedelslagen om att vad som där anges om läkemedel för genterapi och somatisk cellterapi även ska gälla vävnadstekniska produkter.

Läkemedelsverket föreslås även få utöva tillsyn över förordning (EG) nr 1394/2007 och att verket även ska ha rätt att, på begäran, få de upplysningar och handlingar som behövs för tillsyn. Verket ska vidare få meddela de förelägganden och förbud som behövs för efterlevnaden av nämnda förordning.

Författningsändringarna föreslås träda i kraft den 1 januari 2011.

# 1 Lagförslag

## 1.1 Förslag till lag om ändring i läkemedelslagen (1992:859)

Härigenom föreskrivs<sup>1</sup> i fråga om läkemedelslagen (1992:859) dels att 14, 16, 23 och 24 §§ ska ha följande lydelse, dels att det i lagen ska införas två nya paragrafer, 2 d och 16 b §§, av följande lydelse.

*Nuvarande lydelse*

*Föreslagen lydelse*

### *2 d §*

*För ett läkemedel för avancerad terapi, såsom det definieras i artikel 2 i Europaparlamentet och rådets förordning (EG) nr 1394/2007 av den 13 november 2007 om läkemedel för avancerad terapi och om ändring av direktiv 2001/83/EG och förordning*

---

<sup>1</sup> Jfr Europaparlamentet och rådets förordning (EG) nr 1394/2007 av den 13 november 2007 om läkemedel för avancerad terapi och om ändring av direktiv 2001/83/EG och förordning (EG) nr 726/2004 (EUT L324 , 10.12.2007, s 121, Celex 32007R1394).

*(EG) nr 726/2004<sup>2</sup>, 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 ett sjukhus ska följande bestämmelser gälla*

- 1 § första stycket, om vad som avses med läkemedel,*
- 4 §, om krav på läkemedel,*
- 15, 16 och 16 b §§, om tillverkning,*
- 19 §, om hantering i övrigt,*
- 20 § första och andra styckena, om gemensamma bestämmelser om vissa tillstånd och viss handläggning,*
- 21 a §, om vissa förbud mot marknadsföring,*
- 22 §, om förordnande och utlämnande,*
- 23 och 24 §§, om tillsyn,*
- 25 §, om avgifter,*
- 26 och 27 §§, om ansvar m.m.,*
- 28 §, om överklagande,*
- 29 §, om ytterligare föreskrifter, och*
- 30 §, om läkemedelskontrollen i krig m.m.*

---

<sup>2</sup> Europaparlamentet och rådets förordning (EG) nr 1394/2007 av den 13 november 2007 om läkemedel för avancerad terapi och om ändring av direktiv 2001/83/EG och förordning (EG) nr 726/2004 (EUT L324 , 10.12.2007, s 121, Celex 32007R1394).

*Vad som föreskrivs i 9 § i fråga om läkemedel som godkänts för försäljning ska också gälla för sådant läkemedel som avses i första stycket.*

*De skyldigheter enligt 9 a och 9 b §§ som gäller för den som har fått ett läkemedel godkänt, ska gälla även för den som har tillstånd till tillverkning av ett sådant läkemedel som avses i första stycket. Regeringen, eller den myndighet som regeringen bestämmer, får medge undantag från dessa skyldigheter.*

*Innehåller ett sådant läkemedel som avses i första stycket en medicinteknisk produkt enligt 2 § lagen (1993:584) om medicintekniska produkter, ska denna produkt uppfylla de väsentliga krav som anges i föreskrifter som har meddelats med stöd av 6 § samma lag.*

*Regeringen, eller den myndighet som regeringen bestämmer, får meddela föreskrifter om krav på kvalitet och säkerhetsövervakning för sådant läkemedel som avses i första stycket.*

14 §<sup>3</sup>

En klinisk läkemedelsprövning får endast genomföras sedan tillstånd till prövning har meddelats eller anses beviljat enligt tredje stycket. Frågor om tillstånd prövas av Läkemedelsverket.

Om Läkemedelsverket finner att tillstånd inte kan beviljas, *skall* sökanden under rättas om detta. Sökanden får vid endast ett tillfälle ändra innehållet i ansökan för att avhjälpa de brister som Läkemedelsverket funnit. Om ansökan inte ändras *skall* den avslås.

Om Läkemedelsverket inte har fattat beslut inom 60 dagar från det att en fullständig ansökan kom in till verket, *skall* tillstånd anses beviljat i enlighet med ansökan.

Vad som sägs i tredje stycket gäller inte vid ansökan om tillstånd att genomföra en klinisk läkemedelsprövning som innefattar

1. läkemedel för genterapi och somatisk cellterapi, inklusive xenogen cellterapi,

2. läkemedel som innehåller genetiskt modifierade organismer,

3. läkemedel som inte godkänts för försäljning i enlighet med Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel, senast ändrat genom Europaparlamentets och

Om Läkemedelsverket finner att tillstånd inte kan beviljas, *ska* sökanden under rättas om detta. Sökanden får vid endast ett tillfälle ändra innehållet i ansökan för att avhjälpa de brister som Läkemedelsverket funnit. Om ansökan inte ändras *ska* den avslås.

Om Läkemedelsverket inte har fattat beslut inom 60 dagar från det att en fullständig ansökan kom in till verket, *ska* tillstånd anses beviljat i enlighet med ansökan.

1. *vävnadstekniska produkter samt* läkemedel för genterapi och somatisk cellterapi, inklusive xenogen cellterapi,

<sup>3</sup> Senaste lydelse 2006:253.

rådets direktiv 2004/27/EG, och som omfattas av bilagan till förordning (EG) nr 726/2004, eller

4. läkemedel vars aktiva beståndsdel eller beståndsdelar är en biologisk produkt som härstammar från människa eller djur eller innehåller biologiska komponenter som härstammar från människa eller djur eller vars framställning kräver sådana komponenter.

*Lydelse enligt prop. 2009/10:96 Föreslagen lydelse*

#### 16 §<sup>4</sup>

Yrkesmässig tillverkning av läkemedel och mellanprodukter får bedrivas endast av den som har Läke-  
medelsverkets till-  
stånd.

Yrkesmässig tillverkning av läkemedel och mellanprodukter *samt tillverkning av sådant läkemedel som anges i 2 d § första stycket* får bedrivas endast av den som har Läke-  
medelsverkets tillstånd.

En inrättning som har Läke-  
medelsverkets tillstånd att till-  
verka läkemedel för ett visst tillfälle (extemporeapotek) ska vid sådan tillverkning vara bemannad med en eller flera farmaceuter.

Vid tillverkning av läkemedel för ett visst tillfälle på öppenvårdsapotek eller sjukhusapotek krävs inte något sådant tillstånd som anges i första stycket.

*Andra och tredje styckena gäller inte för ett sådant läkemedel som anges i 2 d § första stycket.*

Bestämmelser om tillstånd till maskinell dosdispensering på öppenvårdsapotek finns i 6 kap. lagen (2009:366) om handel med läkemedel.

---

<sup>4</sup> Senaste lydelse 2009:368.

*Nuvarande lydelse*

*Föreslagen lydelse*

**16 b §**

*Regeringen eller den myndighet som regeringen bestämmer får meddela föreskrifter om de villkor som ska gälla vid tillverkning av sådant läkemedel som avses i 2 d § första stycket.*

**23 §<sup>5</sup>**

Läkemedelsverket har tillsyn över efterlevnaden av

1. denna lag och föreskrifter och villkor som har meddelats med stöd av lagen,

2. Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004 och föreskrifter och villkor som har meddelats med stöd av förordningen,

3. Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1901/2006 av den 12 december 2006 om läkemedel för pediatrik användning och om ändring av förordning (EEG) nr 1768/92, direktiv 2001/20/EG, direktiv 2001/83/EG och förordning (EG) nr 726/2004 samt föreskrifter och villkor som har meddelats med stöd av förordningen, samt

*4. Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1394/2007.*

**24 §<sup>6</sup>**

Läkemedelsverket har rätt att på begäran få de upplysningar och handlingar som behövs för tillsynen.

---

<sup>5</sup> Senaste lydelse 2007:248.

<sup>6</sup> Senaste lydelse 2007:248.

Läkemedelsverket får meddela de förelägganden och förbud som behövs för efterlevnaden av

1. lagen och föreskrifter och villkor som har meddelats med stöd av lagen,

2. Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004 och föreskrifter och villkor som har meddelats med stöd av förordningen,

3. Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1901/2006 samt föreskrifter och villkor som har meddelats med stöd av förordningen, samt

4. *Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1394/2007.*

För tillsynen har Läkemedelsverket rätt till tillträde dels till områden, lokaler och andra utrymmen som används i samband med tillverkning eller annan hantering av läkemedel, av utgångsmaterial eller av förpackningsmaterial till läkemedel, dels till utrymmen där prövning av läkemedels egenskaper utförs. Läkemedelsverket får i sådana utrymmen göra undersökningar och ta prover. Läkemedelsverket har dock inte med stöd av denna lag rätt till tillträde till bostäder.

På begäran *skall* den som förfogar över sådana varor som avses i tredje stycket lämna nödvändigt biträde vid undersökningen. För uttaget prov betalas inte ersättning. Beslut om föreläggande eller förbud får förenas med vite.

På begäran *ska* den som förfogar över sådana varor som avses i tredje stycket lämna nödvändigt biträde vid undersökningen. För uttaget prov betalas inte ersättning. Beslut om föreläggande eller förbud får förenas med vite.

Vägras tillträde eller biträde får Läkemedelsverket också förelägga vite.

---

1. Denna lag träder i kraft den 1 januari 2011.

2. Ett företag eller ett sjukhus som vid ikraftträdandet tillverkar sådant läkemedel som avses i 2 d § första stycket får fort-

sätta med tillverkningen, t.o.m. den 1 juni 2011, trots föreskrifterna om tillståndskrav i 16 § i dess nya lydelse. Om en ansökan om tillstånd enligt dessa föreskrifter görs innan dess, får tillverkningen fortsätta till dess att beslut har meddelats i ansökningsärendet.

## 1.2 Förslag till förordning om ändring i läkemedelsförordningen (2006:272)

Regeringen föreskriver i fråga om läkemedelsförordningen (2006:272)

*dels* att 1 kap. 2 §, 2 kap. 2 §, 3 kap. 5 § och 4 kap. 4 § ska ha följande lydelse,

*dels* att det i förordningen ska införas sex nya paragrafer, 1 kap. 5 a §, 2 kap. 1 a §, 4 kap. 2 a, 3 a och 3 b §§ och 7 kap. 5 § samt närmast före 2 kap. 1 a och 2 §§ och 4 kap. 2 a, 3 a och 3 b §§ nya rubriker av följande lydelse.

*Nuvarande lydelse*

*Föreslagen lydelse*

### 1 kap.

#### 2 §

Om inte annat sägs, *skall* vad som i denna förordning föreskrivs i fråga om läkemedel som är godkända eller för vilka det ansökts om godkännande enligt läkemedelslagen (1992:859) gälla även för

- a) läkemedel som är registrerade eller för vilka det ansökts om registrering enligt läkemedelslagen, och
- b) läkemedel som omfattas av ett erkännande av ett godkännande eller av en registrering som beviljats i en annan stat i Europeiska ekonomiska samarbetsområdet.

I fråga om läkemedel som registrerats enligt 2 b § läkemedelslagen *skall* 3 kap. 8, 9, 12 och 13 §§ samt 14 § c, 4 kap. 2 §, 5 kap. samt 8 kap. 5 § inte gälla.

Om inte annat sägs, *ska* vad som i denna förordning föreskrivs för läkemedel som är godkända eller för vilka det ansökts om godkännande enligt läkemedelslagen (1992:859) gälla även för

- a) läkemedel som är registrerade eller för vilka det ansökts om registrering enligt läkemedelslagen, och
  - b) läkemedel som omfattas av ett erkännande av ett godkännande eller av en registrering som beviljats i en annan stat i Europeiska ekonomiska samarbetsområdet.
- För läkemedel som registrerats enligt 2 b § läkemedelslagen *ska* 3 kap. 8, 9, 12 och 13 §§ samt 14 § c, 4 kap. 2 §, 5 kap. samt 8 kap. 5 § inte gälla.

*I fråga om läkemedel som registrerats enligt 2 c § läkemedelslagen skall 3 kap. 19 §, 5 kap. och 8 kap. 5 § inte gälla.*

För läkemedel som registrerats enligt 2 c § läkemedelslagen ska 3 kap. 19 §, 5 kap. och 8 kap. 5 § inte gälla.

*För ett sådant läkemedel för avancerad terapi som avses i 2 d § första stycket läkemedelslagen ska följande bestämmelser gälla*

- 1 kap. 1 och 5 a §§,
- 2 kap. 1 a och 2 §§,
- 3 kap. 5 §,
- 4 kap. 1, 2 a, 3 a, 3 b, 5-7 §§,
- 7 kap. 1-3 och 5 §§ samt
- 10 kap. 1, 5 och 7 §§ gälla.

#### **1 kap. 5 a §**

*Läkemedelsverket får meddela föreskrifter om krav på kvalitet och säkerhetsövervakning för sådant läkemedel som avses i 2 d § första stycket läkemedelslagen.*

#### **Utlämnande av information om vissa läkemedel**

##### **2 kap 1 a §**

*Läkemedelsverket ska informera den Europeiska läkemedelsmyndigheten om misstänkta allvarliga biverkningar när det gäller sådana läkemedel som avses i 2 d § första stycket läkemedelslagen (1992:859). Informationen ska lämnas utan*

*dröjsmål, dock senast 15 dagar efter det att verket har fått kännedom om misstanken.*

*Läkemedelsverket ska även informera de myndigheter i medlemsstaterna i Europeiska ekonomiska samarbetsområdet som ansvarar för genomförandet av Europaparlamentets och rådets direktiv 90/385/EEG, 93/42/EG och 2004/23/EG, om allvarliga komplikationer eller biverkningar som orsakats av sådana läkemedel som avses i 2 d § första stycket läkemedelslagen och som innehåller en eller flera medicintekniska produkter.*

Förhållandet till offentlighets- och sekretesslagen vid utlämnande enligt EG-direktiv

Förhållandet till offentlighets- och sekretesslagen vid utlämnande enligt EG-direktiv *m.m.*

#### 2 kap. 2 §<sup>1</sup>

Utlämnande enligt 1 § får ske även i fråga om uppgifter för vilka det gäller sekretess enligt offentlighets- och sekretesslagen (2009:400) i den utsträckning Läkemedelsverkets skyldigheter innebär att lämna uppgifter till

Utlämnande enligt 1 eller 1 a § får ske även i fråga om uppgifter för vilka det gäller sekretess enligt offentlighets- och sekretesslagen (2009:400) i den utsträckning Läkemedelsverkets skyldigheter innebär att lämna uppgifter till

<sup>1</sup> Senaste lydelse 2009:953.

- a) Europeiska *gemenskapernas* kommission,  
 b) Europeiska läkemedelsmyndigheten,  
 c) Europeiska *gemenskapernas* kommitté för humanläkemedel,  
 d) Europeiska *gemenskapernas* kommitté för veterinärmedicinska läkemedel,  
 e) Europeiska *gemenskapernas* kommitté för växtbaserade läkemedel,  
 f) myndigheter i annan stat i Europeiska ekonomiska samarbetsområdet,  
 g) en sådan samordningsgrupp som avses i artikel 27 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG, eller i artikel 31 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/82/EG, eller  
 h) en mellanfolklig organisation.
- a) Europeiska kommission,  
 c) Europeiska *unionens* kommitté för humanläkemedel,  
 d) Europeiska *unionens* kommitté för veterinärmedicinska läkemedel,  
 e) Europeiska *unionens* kommitté för växtbaserade läkemedel,

### 3 kap. 5 §

#### *Nuvarande lydelse*

5 § Beslut av Läkemedelsverket enligt läkemedelslagen (1992:859) *skall* i angivna fall fattas inom de tider som framgår av tabellen.

| Typ av beslut   | Antal dagar |
|---|-------------|
| Beslut om registrering enligt 2 b §                           | 210         |
| Beslut om registrering enligt 2 c §                           | 210         |
| Beslut om godkännande för försäljning enligt 5 §              | 210         |
| Beslut om förnyat godkännande enligt 8 e §                    | 180         |
| Beslut om upphörande av godkännande enligt 12 § andra stycket | 90          |

|  |   |
|--|---|
| Beslut enligt 14 § om tillstånd till klinisk läkemedelsprövning som inte innefattar prövning av sådana läkemedel som avses i 14 § fjärde stycket 1-2   | 60                                      |
| Beslut enligt 14 § om tillstånd till klinisk läkemedelsprövning som innefattar prövning av sådana läkemedel som avses i 14 § fjärde stycket 1-2, dock inte prövning som avser xenogen cellterapi | 90                                      |
| Beslut enligt 14 § om tillstånd till klinisk läkemedelsprövning som innefattar xenogen cellterapi  | ingen tidsbegränsning                   |
| Beslut enligt 16 § om tillstånd till tillverkning av läkemedel eller mellanprodukter   | 90                                      |
| Beslut enligt 16 § om ändring av tillstånd till tillverkning   | 30 eller om det finns särskil skäl 90   |
| Beslut enligt 17 § om tillstånd till import  | 90                                      |
| Beslut enligt 17 § om ändring av tillstånd till import   | 30 eller om det finns särskilda skäl 90 |

Om Läkemedelsverket begärt att sökanden *skall* komplettera en ansökan börjar de frister som anges i första stycket att löpa först när den begärda kompletteringen kommit in till myndigheten. En frist som börjat löpa *skall* förlängas med den tid som sökanden behöver för att komma in med en komplettering, om inte ärendet avser tillstånd till kliniska prövningar enligt 14 § läkemedelslagen.

Ställningstagande till underlag i ärende om ömsesidigt erkännande

*Föreslagen lydelse*

5 § Beslut av Läkemedelsverket enligt läkemedelslagen (1992:859) ska i angivna fall fattas inom de tider som framgår av tabellen.

| Typ av beslut  | Antal dagar           |
|--|-----------------------|
| Beslut om registrering enligt 2 b §  | 210                   |
| Beslut om registrering enligt 2 c §  | 210                   |
| Beslut om godkännande för försäljning enligt 5 §   | 210                   |
| Beslut om förnyat godkännande enligt 8 e §   | 180                   |
| Beslut om upphörande av godkännande enligt 12 § andra stycket  | 90                    |
| Beslut enligt 14 § om tillstånd till klinisk läkemedelsprövning som inte innefattar prövning av sådana läkemedel som avses i 14 § fjärde stycket 1-2   | 60                    |
| Beslut enligt 14 § om tillstånd till klinisk läkemedelsprövning som innefattar prövning av sådana läkemedel som avses i 14 § fjärde stycket 1-2, dock inte prövning som avser xenogen cellterapi | 90                    |
| Beslut enligt 14 § om tillstånd till klinisk läkemedelsprövning som innefattar xenogen cellterapi  | ingen tidsbegränsning |
| Beslut enligt 16 § om tillstånd till tillverkning av läkemedel eller mellanprodukter, dock inte beslut som   |                       |

|   |   |
|---|---|
| <i>avser tillstånd till tillverkning av sådant läkemedel som avses i 2 d § första stycket läkemedelslagen</i>                 | 90                                      |
| <i>Beslut enligt 16 § om tillstånd till tillverkning av sådant läkemedel som avses i 2 d § första stycket läkemedelslagen</i> | 120                                     |
| <i>Beslut enligt 16 § om ändring av tillstånd till tillverkning</i>   | 30 eller om det finns särskilda skäl 90 |
| <i>Beslut enligt 17 § om tillstånd till import</i>  | 90                                      |
| <i>Beslut enligt 17 § om ändring av tillstånd till import</i>   | 30 eller om det finns särskilda skäl 90 |

Om Läkemedelsverket begärt att sökanden *ska* komplettera en ansökan börjar de frister som anges i första stycket att löpa först när den begärda kompletteringen kommit in till myndigheten. En frist som börjat löpa *ska* förlängas med den tid som sökanden behöver för att komma in med en komplettering, om inte ärendet avser tillstånd till kliniska prövningar enligt 14 § läkemedelslagen.

Ställningstagande till underlag i ärende om ömsesidigt erkännande

*Nuvarande lydelse*

*Föreslagen lydelse*

*Skyldigheter för tillverkare av vissa läkemedel*

*4 kap. 2 a §*

*De skyldigheter som en innehavare av ett godkännande för försäljning av ett läkemedel har enligt 4 kap. 2 §, ska även*

*gälla för den som har tillstånd för tillverkning av sådant läkemedel för avancerad terapi som avses i 2 d § första stycket läkemedelslagen (1992:859).*

*Läkemedelsverket får medge undantag från dessa skyldigheter.*

*Läkemedelsverket får även medge undantag från de skyldigheter som anges i 9 a och 9 b §§ läkemedelslagen.*

#### ***Underrättelse till tillverkare av vissa läkemedel***

##### ***4 kap. 3 a §***

*Läkemedelsverket ska utan dröjsmål vidarebefordra en uppgift om misstänkta allvarliga biverkningar av ett sådant läkemedel för avancerad terapi som avses i 2 d § första stycket läkemedelslagen (1992:859) till den som har tillstånd att tillverka läkemedlet, dock senast inom 15 dagar från det att verket har tagit emot anmälan om biverkningarna.*

*Om Läkemedelsverket, efter att ha utvärderat uppgifter som rör säkerhetsövervakningen, kommer till slutsatsen att ett tillstånd till tillverkning av ett sådant läkemedel bör återkallas tillfälligt, upphävas eller ändras,*

*ska verket utan dröjsmål under-  
rätta den som har tillstånd till  
tillverkning av läkemedlet.*

#### *Underrättelse till sjukhus*

#### *4 kap. 3 b §*

*Läkemedelsverket ska utan  
dröjsmål vidarebefordra en  
uppgift om misstänkta all-  
varliga biverkningar av ett  
sådant läkemedel för avancerad  
terapi som avses i 2 d § första  
stycket läkemedelslagen  
(1992:859) till det sjukhus som  
använt det, dock senast inom  
15 dagar från det att verket  
tagit emot anmälan om biverk-  
ningarna.*

#### **4 kap. 4 §**

Läkemedelsverket *och*  
innehavare av godkännande får  
trots bestämmelserna i 13 §  
andra stycket personuppgifts-  
lagen (1998:204) utföra de be-  
handlingar av personuppgifter  
som rör hälsa och som är nöd-  
vändiga för att fullgöra de  
skyldigheter som föreskrivs i  
läkemedelslagen eller i denna  
förordning.

Läkemedelsverket,  
innehavare av godkännande *och*  
*den som har tillstånd att tillverka*  
*ett sådant läkemedel för avan-*  
*cerad terapi som avses i 2 d §*  
*första stycket läkemedelslagen*  
*(1992:859) får trots bestäm-*  
*melserna i 13 § andra stycket*  
personuppgiftslagen (1998:204)  
utföra de behandlingar av per-  
sonuppgifter som rör hälsa och  
som är nödvändiga för att full-  
göra de skyldigheter som före-  
skrivs i läkemedelslagen eller i  
denna förordning.

Läkemedelsverket är personuppgiftsansvarigt för behandling av personuppgifter som verket utför för att fullgöra sådan skyldighet som avses i andra stycket.

*7 kap. 5 §*

*Läkemedelsverket får meddela närmare föreskrifter om ansökan om tillverkningstillstånd. Läkemedelsverket får även meddela föreskrifter om villkor för tillverkning av sådant läkemedel som avses i 2 d § första stycket läkemedelslagen (1992:859).*

---

Denna förordning träder i kraft den 1 januari 2011.

## 2 Ärende

Europaparlamentet och rådet antog den 13 november 2007 förordningen (EG) nr 1394/2007 om läkemedel för avancerad terapi och om ändring i direktiv 2001/83/EG och förordning (EG) nr 726/2004. Förordningen, jämte rättelser, finns i svenska och engelska lydelse som *bilagor*.



## 3 Läkemedel för avancerad terapi

### 3.1 Läkemedel för avancerad terapi

Med läkemedel för avancerad terapi avses ett humanläkemedel som antingen utgör ett läkemedel för genterapi, somatisk cellterapi eller vävnadsteknisk produkt. Detta framgår av definitionen i artikel 2 i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1394/2007 av den 13 november 2007 om läkemedel för avancerad terapi och om ändring av direktiv 2001/83/EG och förordning (EG) nr 726/2004.

Detta framväxande biomedicinska område erbjuder nya behandlingsmöjligheter för sjukdomar och kroppsliga dysfunktioner hos människan. Inom den Europeiska unionen utförs kliniska prövningar av ett antal produkter för genterapi och somatisk cellterapi avseende behandlingar av ärftliga sjukdomar, cancer, diabetes, Parkinsons sjukdom och andra neurodegenerativa sjukdomar. Vävnadstekniska produkter är ett nytt område inom biotekniken som kombinerar olika aspekter av läkarvetenskapen med cell- och molekylärbiologi och materialvetenskap, i syfte att regenerera, återställa eller ersätta mänsklig vävnad. För närvarande används vävnadstekniska produkter vid behandling av sjukdomar och skador på hud, brosk och ben.

Läkemedel för genterapi och läkemedel för somatisk cellterapi definieras i del IV i bilaga I till direktiv 2001/83/EG om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel. Det kan därvid noteras att definitionerna av dessa läkemedel nyligen har

ändrats genom direktiv 2009/120/EG av den 14 september 2009 om ändring av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG. Vävnadstekniska produkter definieras däremot i artikel 2 i förordning (EG) nr 1394/2007.

Av del IV i bilaga I till direktiv 2001/83/EG framgår att *läkemedel för genterapi* är ett biologiskt läkemedel vars aktiva substans innehåller eller består av rekombinant nukleinsyra (nukleinsyra som bildats genom att genetiskt material från flera källor kombinerats) som administreras till människor för att reglera, återställa, ersätta, lägga till eller avlägsna en genssekvens och vars terapeutiska, profylaktiska eller diagnostiska effekt är direkt knuten till dess rekombinanta nukleinsyresekvens eller till produkten av denna sekvens genetiska uttryck.

Enligt samma bilaga är *läkemedel för somatisk cellterapi* ett biologiskt läkemedel som innehåller eller består av celler eller vävnader som har utsatts för en så väsentlig modifiering att deras biologiska egenskaper, fysiologiska funktioner eller strukturegenskaper, av relevans för den avsedda kliniska användningen, har ändrats. Det kan även vara ett biologiskt läkemedel som innehåller eller består av celler eller vävnader som inte är avsedda att ha samma väsentliga funktion hos mottagaren som hos givaren. Preparatet ska vidare tillhandahållas med uppgift om att det har förmåga att, eller administreras till människor för att behandla, förebygga eller diagnostisera sjukdom genom att dess celler eller vävnader har en farmakologisk, immunologisk eller metabolisk verkan.

När det gäller en *vävnadsteknisk produkt* ska denna, enligt artikel 2.1 b i förordningen (EG) nr 1394/2007, innehålla eller bestå av bearbetade celler eller vävnader, och tillhandahållas med uppgift om att den har egenskaper för regenerering, återställande eller ersättning av mänskliga vävnader. Produkten kan även användas i eller ges till människor i detta syfte. En vävnadsteknisk produkt kan innehålla vävnader eller celler av humant och/eller animaliskt ursprung. Celler och vävnader i en vävnadsteknisk produkt ska betraktas som *bearbetade* om de 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. Celler och vävnader anses också vara bearbetade om avsikten inte är att cellerna eller vävnaderna ska ha samma väsentliga funktion eller funktioner hos mottagaren som hos givaren.

Ett läkemedel för avancerad terapi kan även innehålla en eller flera medicintekniska produkter. Om den medicintekniska produkten ingår som en integrerad del av läkemedlet för avancerad terapi benämns läkemedlet som ett *kombinationsläkemedel för avancerad terapi*. Detta dock under förutsättning att läkemedlets cell- eller vävnadsdel innehåller viabla celler eller vävnader, eller att dess cell- eller vävnadsdel som innehåller icke-viabla celler eller vävnader ska kunna ha en verkan på människokroppen som kan anses primär i förhållande till nämnda produkters verkan (artikel 2.1 d i förordning (EG) nr 1394/2007).

### 3.2 Läkemedel för avancerad terapi i Sverige

För närvarande har endast ett läkemedel för avancerad terapi godkänts för försäljning inom EU. Preparatet är ett cellbaserat läkemedel som består av kondrocyter och som används för att reparera broskskador i knän. Läkemedlet finns inte ännu på den svenska marknaden.

I övrigt används läkemedel för avancerad terapi, både i Sverige och inom EU, för kliniska läkemedelsprövningar eller på enstaka patienter t.ex. för behandling av sällsynta sjukdomar. De läkemedel för avancerad terapi som finns i Sverige är behandlingsmetoder som används inom sjukvården, t.ex. kondrocytimplantat, tumorspecifika lymfocytpreparationer och mesenkymala stamceller. Dessa läkemedel bygger på odling av patientens egna celler i de flesta fall, men även användning av celler från andra personer än patienten förekommer (mesenkymala celler). Flera av universitetssjukhusen bedriver forskning om utveckling och klinisk användning av cellterapi. Även ett antal bioteknik-

företag bedriver forskning om och tillverkning av läkemedel för avancerad terapi. Denna verksamheten inom svensk bioteknik-industri är för närvarande helt inriktad på läkemedel för somatisk cellterapi.

Ett informellt nätverk för avancerad terapi, NAT, bildades i Sverige under 2008. Nätverket har arrangerat ett möte, som var öppet för alla som utvecklar eller tillverkar läkemedel för avancerad terapi.

### **3.3 Förordningar och direktiv rörande läkemedel för avancerad terapi**

Läkemedel för avancerad terapi är definierat i artikel 2 i förordning (EG) nr 1394/2007 samt i artikel 1 i direktiv 2001/83/EG. Definitionen infördes i artikel 1 genom artikel 28.1 i förordning (EG) nr 1394/2007. Direktiv 2001/83/EG tillämpas på läkemedel för avancerad terapi som är avsedda att släppas ut på marknaden i medlemsstaterna och som har tillverkats på industriell väg eller som har tillverkats med hjälp av en industriell process (artikel 2.1). Direktivet innehåller krav på bland annat godkännande av försäljning, tillverkning, import, märkning, läkemedelsklassificering, partihandel med läkemedel, marknadsföring, säkerhetsövervakning, tillsyn och sanktioner.

För att kunna hålla en hög vetenskaplig nivå på utvärderingen av högteknologiska läkemedel och därigenom bevara patienternas och läkarnas förtroende för utvärderingen, ansågs det emellertid att det behövdes ett centraliserat och obligatoriskt förfarande för godkännande av sådana läkemedel, främst de som är resultatet av biotekniska processer. Detta sågs som särskilt viktigt i samband med tillkomsten av sådana nya behandlingsmetoder som genterapi och cellterapi. I mars 2004 antog Europaparlamentet och rådet förordning (EG) nr 726/2004 om inrättande av gemenskapsförfaranden för godkännande av och tillsyn över humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel samt om inrättande av en europeisk läkemedelsmyndighet.

Enligt artikel 3 i denna förordning får sådana läkemedel som avses i bilagan till förordningen släppas ut på marknaden inom gemenskapen (numera unionen) endast om gemenskapen (unionen) beviljat godkännande för försäljning enligt bestämmelserna i förordningen. Genom ett tillägg i bilagan till denna förordning ska bestämmelserna i förordningen tillämpas för läkemedel för avancerad terapi som ska godkännas för försäljning inom gemenskapen (unionen). Tillägget infördes genom artikel 27.3 a i förordning (EG) nr 1394/2007. Därmed ska även de regler om tillsyn, påföljder och säkerhetsövervakning som finns i förordning (EG) nr 726/2004 tillämpas på läkemedel för avancerad terapi.

Den 13 november 2007 antog Europaparlamentet och rådet förordning (EG) nr 1394/2007 om läkemedel för avancerad terapi och om ändring av direktiv 2001/83/EG och förordning (EG) nr 726/2004. Förordningen trädde i kraft den 30 december 2007 och ska tillämpas från och med den 30 december 2008.

Förordning (EG) nr 1394/2007 utgör *lex specialis* genom vilken ytterligare bestämmelser införs utöver dem som fastställs i direktiv 2001/83/EG. Förordningens tillämpningsområde omfattar de 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 (jmf. punkt 6 i ingressen till förordningen).

Innan förordning (EG) nr 1394/2007 antogs, klassificerades preparat för genterapi och somatisk cellterapi som läkemedel och vid tillverkning skulle myndigheternas föreskrifter och anvisningar iakttas. Vävnadstekniska produkter, som definieras i förordning (EG) nr 1394/2007, föll däremot tidigare utanför definitionen av läkemedel och för dessa produkter har inte heller i övrigt funnits myndighetsnormer på unionsnivå. Genom förordningen klassificeras nu även vävnadstekniska produkter som läkemedel och i förordningens artikel 2 återfinns definitionerna på dels vävnadsteknisk produkt, dels läkemedel för avancerad terapi.

Som nämnts i avsnitt 3.1 framgår det av definitionen i artikel 2 att ett läkemedel för avancerad terapi även kan innehålla en eller flera medicintekniska produkter. Om den medicintekniska produkten ingår som en integrerad del av läkemedlet kan detta, under vissa förutsättningar, falla under begreppet *kombinationsläkemedel för avancerad terapi*.

Förordning (EG) nr 1394/2007 innehåller bestämmelser om krav för godkännande för försäljning, förfarande för godkännande för försäljning, produktresumé, märkning, bipacksedel, krav efter godkännande och bestämmelser rörande kommittén för avancerade terapier.

### 3.4 Bestämmelsen om sjukhusundantag

För de läkemedel för avancerad terapi som är avsedda att släppas ut på marknaden och som tillverkas på industriell väg eller med hjälp av en industriell process gäller förordning (EG) nr 726/2004, förordning (EG) nr 1394/2007 och direktiv 2001/83/EG.

Genom artikel 28.2 i förordning (EG) nr 1394/2007 infördes ett tillägg i artikel 3 i direktiv 2001/83/EG. I detta tillägg, artikel 3.7, framgår att direktiv 2001/83/EG inte ska gälla för ett läkemedel för avancerad terapi som bereds enligt ett icke-rutinmässigt förfarande och i enlighet med särskilda kvalitetsnormer och som används i samma medlemsstat på ett sjukhus under en läkares exklusiva yrkesmässiga ansvar i enlighet med ett enskilt recept för en specialanpassad produkt för en enskild patient. Eftersom förordning (EG) nr 1394/2007 utgör *lex specialis* till direktiv 2001/83/EG ska inte heller förordning (EG) nr 1394/2007 gälla för dessa specialanpassade produkter. Därtill följer att eftersom direktiv 2001/83/EG inte ska gälla för dessa produkter är inte heller förordning (EG) nr 726/2004 tillämplig på dessa.

Även om dessa specialanpassade läkemedel inte omfattas av nämnda direktiv och förordningar så anges det i punkten 6 i

ingressen till förordning (EG) nr 1394/2007 att det ändå är viktigt att se till att tillämpliga unionsbestämmelser om kvalitet och säkerhet inte undergrävs. Av andra stycket i artikel 3.7 i direktiv 2001/83/EG anges att tillstånd för tillverkning av sjukhusundantag ska ges av behörig myndighet i medlemsstaten. Vidare ska medlemsstaterna se till att nationella krav på spårbarhet, säkerhetsövervakning och särskilda säkerhetsnormer motsvarar de som gäller på gemenskapsnivå (numera unionsnivå) för läkemedel för avancerade terapier för vilkas godkännande krävs enligt förordning (EG) nr 726/2004.

Uttrycket ”särskilda säkerhetsnormer” i bestämmelsens andra stycke är troligen en felaktig svensk översättning. Det kan noteras att i den engelska versionen av förordningen används orden ”specific quality standards” både för uttrycket ”särskilda kvalitetsnormer” och ”särskilda säkerhetsnormer”, i första och andra styckena av artikel 3.7. Med beaktande härav görs bedömningen att det även i andra stycket rätteligen bör stå ”särskilda kvalitetsnormer” och inte ”särskilda säkerhetsnormer”.

Under utarbetandet av förordning (EG) nr 1394/2007 användes begreppet sjukhusundantag för de specialanpassade läkemedel som beskrivs i artikel 3.7 i direktiv 2001/83/EG. Med tanke på att dessa produkter endast får användas på sjukhus och att de är undantagna från de unionsbestämmelser som rör läkemedel för avancerad terapi kommer bestämmelsen i artikel 3.7 i direktiv 2001/83/EG att benämnas som ”bestämmelsen om sjukhusundantag” i denna promemoria.

Läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag utvecklas ofta på sjukhus men kan även utvecklas inom företag. Bestämmelsen om sjukhusundantag var ett sätt ge speciellt de mindre företagen en flexibilitet vid utvecklandet av dessa komplexa och tekniska läkemedel. Det ansågs inte lämpligt att alla bestämmelserna om läkemedel för avancerade terapier skulle tillämpas på utvecklingsstadiet, men att vissa krav, såsom krav på kvalitet, spårbarhet och säkerhetsövervakning, bedömdes vara nödvändiga för att säkerställa en god vård av patienten. Regleringen avseende sjukhusundantag är således ett sätt att säker-

ställa en balans mellan kvalitet och säkerhet för dessa produkter och samtidigt skapa ett incitament för företagande och ekonomisk tillväxt. En reglering av området ansågs även kunna öka möjligheterna för företagen att dra till sig investeringar och kunnig personal, vilket är viktiga komponenter för en god och säker utveckling av läkemedel.

Det ska dock noteras att läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag ska beredas enligt ett ”icke-rutinmässigt förfarande” och det ska vara specialanpassat för en enskild patient. Detta får anses innebära att endast ett fåtal patienter kan behandlas med dessa specialanpassade läkemedel (se avsnitt 5.1). Om det finns behov att använda dessa terapier på fler än ett fåtal patienter, bör en systematisk utvärdering av effekten av dessa experimentella behandlingar ske inom ramen för en klinisk läkemedelsprövning.

Som ovan nämns, regleras inte läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag i någon förordning. För att genomföra de krav på tillverkningsstillstånd, spårbarhet, säkerhetsövervakning och särskilda kvalitetsnormer som uppställs i artikel 3.7 i direktiv 2001/83/EG i svensk rätt krävs ändringar i lag, förordning och myndighetsföreskrifter. Denna promemoria innehåller därför förslag till lagändringar och förordningsändringar för att i svensk rätt genomföra de skyldigheter som följer av nämnda artikel.

## 4 Gällande rätt

### 4.1 Hälso- och sjukvårdslagen (1982:763)

Hälso- och sjukvårdslagen (1982:763) har karaktären av en ramlag som huvudsakligen innehåller mål och riktlinjer för hälso- och sjukvården. Med hälso- och sjukvård avses enligt denna lag åtgärder för att medicinskt förebygga, utreda och behandla sjukdomar och skador. Begreppet hälso- och sjukvård omfattar således dels sjukdomsförebyggande åtgärder, dels den egentliga sjukvården. Till hälso- och sjukvården hör även sjuktransporter samt att ta hand om avlidna. Inom begreppet hälso- och sjukvård ryms också åtgärder med anledning av kroppsfel, barnsbörd, abort och steriliseringar. Hälso- och sjukvårdens ansvar omfattar sådan verksamhet som bedöms kräva insatser av medicinskt utbildad personal eller av sådan personal i samarbete med personal med administrativ, teknisk, farmaceutisk, psykologisk eller social kompetens (prop. 1981/82:97 s. 40 och 44). Hälso- och sjukvård ska bedrivas så att den uppfyller kraven på en god vård. Vården ska bygga på respekt för patientens självbestämmande och integritet. Patienten ska ges individuellt anpassad information om sitt hälsotillstånd och om de metoder för undersökning, vård och behandling som finns. Vården och behandlingen ska så långt möjligt utformas och genomföras i samråd med patienten.

För att vetenskapen ska gå framåt bedrivs även forskningsverksamhet på människor inom hälso- och sjukvården. I denna verksamhet uppställs villkor om att allt patientdeltagande är fri-

villigt, patienterna avger ett informerat samtycke och att projektet har godkänts vid etikprövning enligt lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor (se även nedan). En särställning intar det försöks- och utvecklingsarbete som bedrivs inom hälso- och sjukvården. Denna verksamhet omfattas inte av lagen om etikprövning av forskning och underkastas således inte granskning av någon forskningsetisk kommitté innan den sätts igång. Emellertid får sådan verksamhet inte bedrivas om erfarenheter talar mot att projektet skulle bli framgångsrikt. Att dess åtgärder ibland måste vidtas får anses ligga i linje med hälso- och sjukvårdslagens krav på ”god” vård. Eventuella felbehandlingar eller misstag kan i förekommande fall underkastats prövning av Hälso- och sjukvårdens ansvarsnämnd.

## 4.2 Läkemedelslagen (1992:859)

Med läkemedel avses i läkemedelslagen (1992:859) varje substans eller kombination av substanser som tillhandahålls med uppgift om att den har egenskaper för att förebygga eller behandla sjukdom hos människor eller djur. Med läkemedel avses även varje substans eller kombination av substanser som kan användas på eller tillföras människor eller djur i syfte att återställa, korrigera eller modifiera fysiologiska funktioner genom farmakologisk, immunologisk eller metabolisk verkan eller för att ställa diagnos.

Lagen tillämpas endast på sådana läkemedel för människor (humanläkemedel) eller djur (veterinärmedicinska läkemedel), som är avsedda att släppas ut på marknaden i Europeiska ekonomiska samarbetsområdet och som har tillverkats på industriell väg eller som har tillverkats med hjälp av en industriell process. Enligt författningskommentaren får förutsättningen ”industriell väg” anses innebära ett krav på storskalig produktion och att produktionen inte enbart är för enskild individ eller är endast tillfällig. Vidare torde begreppet ”industriell process” innebära att tillverkningen sker i ett eller flera steg med en standardiserad

metod (upparbetning eller vidareförädling av en råvara eller ett halvfabrikat) (jfr. prop. 2005/06:70 s. 242).

Enligt läkemedelslagen ska ett läkemedel vara av god kvalitet och ändamålsenligt. Läkemedelsverket har tillsyn över efterlevnaden av lagen och de föreskrifter och villkor som meddelats med stöd av denna lag.

Lagen innehåller regler om bland annat godkännande av läkemedel, tillverkning, import, handel, avgifter och ansvar. Lagen innehåller även bestämmelser om säkerhetsövervakning. Enligt dessa bestämmelser ska Läkemedelsverket ansvara för ett system för säkerhetsövervakning, som har till syfte att samla in, registrera, lagra och vetenskapligt utvärdera uppgifter om biverkningar av läkemedel som godkänts för försäljning. Den som har fått ett läkemedel godkänt ska bland annat följa utvecklingen på läkemedelsområdet och även registrera, lagra, utvärdera och rapportera information om biverkningar av läkemedlet.

I Läkemedelslagen finns också bestämmelser om klinisk undersökning på människor eller djur av ett läkemedels egenskaper (klinisk läkemedelsprövning). Sådana undersökningar får utföras för att utreda i vad mån läkemedlet är ändamålsenligt. I bestämmelserna om klinisk läkemedelsprövning görs även en hänvisning till lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor (se även nedan).

### **4.3 Lagen (1993:584) om medicintekniska produkter**

Enligt lagen (1993:584) om medicintekniska produkter är en medicinteknisk produkt en produkt som enligt tillverkarens uppgift ska användas, separat eller i kombination med annat, för att hos människor påvisa, förebygga, övervaka, behandla eller lindra en sjukdom, eller påvisa, övervaka, behandla, lindra eller kompensera en skada eller en funktionsnedsättning. Med begreppet avses även en produkt som enligt tillverkarens uppgift ska användas, separat eller i kombination med annat, för att hos

människor undersöka, ändra eller ersätta anatomin eller en fysiologisk process, eller kontrollera befruktning.

Om produkten uppnår sin huvudsakligen avsedda verkan med hjälp av farmakologiska, immunologiska eller metaboliska medel är den dock inte en medicinteknisk produkt enligt denna lag.

Med tillverkare avses den fysiska eller juridiska person som har ansvaret för utformningen, tillverkningen, paketeringen och märkningen av en produkt innan den av tillverkaren själv eller av annan för tillverkarens räkning släpps ut på marknaden som tillverkarens produkt. De förpliktelser som åligger en tillverkare enligt lagen om medicintekniska produkter ska gälla även den fysiska eller juridiska person som, i syfte att i eget namn släppa ut en produkt på marknaden, sätter ihop, förpackar, bearbetar eller märker en färdig produkt eller anger avsett syfte med produkten. Vad som nu sagts gäller inte den person som, utan att vara tillverkare, för en enskild patient och för det avsedda syftet sätter ihop eller anpassar medicintekniska produkter som redan finns på marknaden.

Lagen innehåller krav på medicintekniska produkter. En medicinteknisk produkt ska vara lämplig för sin användning. Genom ovan nämnd ändring i lagen, är produkten att anse som lämplig om den är rätt levererad och installerad samt underhålls och används i enlighet med tillverkarens märkning, bruksanvisning eller marknadsföring, och uppnår de prestanda som tillverkaren avsett och tillgodoser höga krav på skydd för liv, personlig säkerhet och hälsa hos patienter, användare och andra. Genom förordningen (1993:876) om medicintekniska produkter får Läke-medelsverket meddela föreskrifter för att bland annat säkerställa väsentliga krav på produkterna.

En medicinteknisk produkt får släppas ut på marknaden eller tas i bruk i Sverige endast om den uppfyller de krav och villkor som gäller enligt lagen eller enligt föreskrifter som meddelats med stöd av lagen.

Enligt förordningen om medicintekniska produkter är det Läke-medelsverket som har tillsyn över efterlevnaden av lagen om medicintekniska produkter samt de föreskrifter som verket med-

delat med stöd av lagen. Socialstyrelsen har emellertid tillsyn över de medicintekniska produkter som tillverkas inom hälso- och sjukvården och tandvården och som endast ska användas i den egna verksamheten. Lagen innehåller i övrigt även regler om bland annat avgifter, tystnadsplikt och ansvar.

#### **4.4 Lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor**

Lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor (etikprövningslagen) trädde i kraft den 1 januari 2004. Syftet med lagen är bland annat att skydda den enskilda människan och respekten för människovärdet vid forskning.

Lagen är tillämplig bland annat på forskning som innebär ett fysiskt ingrepp på en forskningsperson eller utförs enligt en metod som syftar till att påverka en forskningsperson fysiskt eller psykiskt eller som innebär en uppenbar risk att denne skadas fysiskt eller psykiskt. Lagen gäller även för forskning som innebär ett fysiskt ingrepp på en avliden människa eller som avser studier på vissa biologiska material som kan härledas till givaren.

Etikprövningslagen innehåller bestämmelser om att forskningspersonen ska ha fått information om forskningen och lämnat sitt samtycke till den. Vidare ställer lagen upp ett krav på godkännande av den forskning som omfattas av lagen och anger allmänna utgångspunkter för den prövningen. Ansökningarna ska prövas av någon av de sex regionala etikprövningsnämnderna som finns i Göteborg, Linköping, Lund, Stockholm, Umeå och Uppsala. Lagen innehåller bestämmelser om dessa regionala nämnder samt bestämmelser om en central nämnd som bland annat ska pröva överklaganden av en regional nämnds beslut och utöva tillsyn över efterlevnaden av lagen och de föreskrifter som meddelats med stöd av lagen. Lagen innehåller i övrigt bestämmelser om bland annat straff och vissa bemyndiganden.

## 4.5 Lagen (2006:496) om blodsäkerhet

Lagen (2006:496) om blodsäkerhet innehåller bestämmelser som syftar till att skydda människors hälsa när blod och blodkomponenter från människor hanteras för att användas vid transfusion eller tillverkning av läkemedel eller medicintekniska produkter. Lagen är tillämplig på blodverksamhet vid blodcentraler, dock är den inte tillämplig på hantering av enbart blodstamceller sedan dessa har utvunnits ur blodet. Vid framställning, förvaring och distribution av blod och blodkomponenter som är avsedda att användas som råvara vid tillverkning av läkemedel eller medicintekniska produkter gäller inte bestämmelserna i lagen om blodsäkerhet. Istället gäller reglerna i läkemedelslagen (1992:859) respektive lagen (1993:584) om medicintekniska produkter.

Blodverksamhet får bedrivas endast av den som har tillstånd. Av förordningen (2006:497) om blodsäkerhet framgår att sådant tillstånd kan beslutas av endera Socialstyrelsen eller Läkemedelsverket, beroende på verksamhetsområde. Enligt samma förordning är dessa båda myndigheter bemyndigade att, inom sina respektive ansvarsområden, utöva tillsyn över efterlevnaden av lagen om blodsäkerhet och av de föreskrifter och villkor som har meddelats med stöd av lagen.

Den som har tillstånd att bedriva blodverksamhet ska, enligt lagen, föra ett register med uppgifter om blodverksamheten, blodgivare, blodmottagare och gjorda kontroller av blod och blodkomponenter. Registret får ha till ändamål endast att göra det möjligt att spåra blod och blodkomponenter och att förhindra att smittat blod och blodkomponenter överförs till människor. En vårdinrättning som har tagit emot blod eller blodkomponenter för transfusion ska till den blodcentral som levererade enheterna lämna uppgift om blodmottagarens identitet.

Lagen innehåller i övrigt bestämmelser om bland annat anmälan om allvarliga avvikande händelser, avgifter, återkallelse av tillstånd och ansvar.

#### **4.6 Lagen (2008:286) om kvalitets- och säkerhetsnormer vid hantering av mänskliga vävnader och celler**

Lagen (2008:286) om kvalitets- och säkerhetsnormer vid hantering av mänskliga vävnader och celler innehåller bestämmelser om hantering av sådana mänskliga vävnader och celler som är avsedda för användning på människor eller för tillverkning av läkemedel avsedda för användning på människor.

Lagen är tillämplig på verksamhet vid vävnadsinrättningar. En vävnadsinrättning är en 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. Lagen är inte tillämplig vid forskning där mänskliga vävnader och celler används för annat syfte än för användning på människor. Den är inte heller tillämplig när vävnader och celler tas från och används på samma människa vid samma kirurgiska ingrepp eller på organ eller delar av organ. Vidare är lagen inte tillämplig när lagen (2006:496) om blodsäkerhet är tillämplig. Slutligen är lagen inte heller tillämplig vid bearbetning, konservering, förvaring och distribution av mänskliga vävnader och celler som är avsedda för framställning av läkemedel. I dessa fall gäller i stället läkemedelslagen (1992:859).

Verksamhet vid en vävnadsinrättning får bedrivas endast av den som har tillstånd. Enligt förordningen (2008:414) om kvalitets- och säkerhetsnormer vid hantering av mänskliga vävnader och celler beslutar Socialstyrelsen eller Läkemedelsverket, beroende på verksamhetsområde, om sådant tillstånd.

Den som har tillstånd att bedriva en vävnadsinrättning ska föra ett register med uppgifter om sin verksamhet, givare och mottagare av mänskliga vävnader och celler, och kontroller som utförts av mänskliga vävnader och celler. Registret får ha till

ändamål endast att säkerställa spårbarhet av mänskliga vävnader och celler för att förhindra överföring av sjukdomar. En organisation med ansvar för användning på människa ska lämna uppgifter om mottagarens identitet till den vävnadsinrättning som har distribuerat vävnaderna eller cellerna.

Enligt förordningen om kvalitets- och säkerhetsnormer vid hantering av mänskliga vävnader och celler utövar Socialstyrelsen och Läkemedelsverket, inom sina respektive ansvarsområden, tillsyn över efterlevnaden av lagen om kvalitets- och säkerhetsnormer vid hantering av mänskliga vävnader och celler och av de föreskrifter och villkor som har meddelats i anslutning till den lagen.

Lagen om kvalitets- och säkerhetsnormer vid hantering av mänskliga vävnader och celler innehåller i övrigt bestämmelser om bland annat anmälan av allvarliga biverkningar och allvarliga avvikande händelser, återkallelse av tillstånd och ansvar.

#### **4.7 Patientdatalagen (2008:355)**

Patientdatalagen (2008:355) trädde i kraft den 1 juli 2008. Den är en sammanhållen reglering av personuppgiftsbehandlingen inom hälso- och sjukvården och innebär bland annat att patientjournallagen (1985:562) och lagen (1998:544) om vårdregister ersätts av den nya lagen. Patientdatalagen gäller för alla vårdgivare oavsett huvudmannaskap och tillämpas vid vårdgivares behandling av personuppgifter inom hälso- och sjukvården. I lagen finns också bestämmelser om skyldigheten att föra patientjournal. Lagen gäller i tillämpliga delar även uppgifter om avlidna personer.

Patientdatalagen omfattar personuppgiftsbehandling i den individinriktade patientvården inom hälso- och sjukvården. Till denna kärnverksamhet hör åtgärder för att förebygga, utreda och behandla sjukdomar och skador hos enskilda oberoende av om verksamheten utförs i enlighet med hälso- och sjukvårdslagen (1982:763) eller annan lag såsom t.ex. smittskyddslagen

(2004:168) eller lagen (2006:351) om genetisk integritet m.m. Här ingår även annan närliggande patientverksamhet som insemination, transplantationsingrepp på givare och blodgivning m.m. Av patientdatalagen framgår även att det vid vård av patienter ska föras en patientjournal som ska innehålla de uppgifter som behövs för en god och säker vård av patienten. Om uppgifterna finns tillgängliga, ska en patientjournal innehålla bland annat uppgift om patientens identitet, väsentliga uppgifter om bakgrunden till vården, uppgifter om ställd diagnos och anledningen till mera betydande åtgärder samt väsentliga uppgifter om vidtagna och planerade åtgärder. Därutöver får en patientjournal innehålla de uppgifter som enligt lag eller annan författning ska antecknas i en patientjournal. En journalhandling ska bevaras minst tio år efter det att den sista uppgiften fördes in i handlingen. Enligt patientdataförordningen (2008:360) får dock Socialstyrelsen meddela föreskrifter om att vissa slags journalhandlingar ska bevaras under längre tid än de tio år som sägs i patientdatalagen.

I förhållandet mellan personuppgiftslagen (1998:204) och patientdatalagen gäller personuppgiftslagen vid sådan behandling som är helt eller delvis automatiserad eller där uppgifterna ingår i eller är avsedda att ingå i en strukturerad samling av personuppgifter som är tillgängliga för sökning eller sammanställning enligt särskilda kriterier, om inget annat sägs i patientdatalagen eller i föreskrifter som meddelats med stöd av patientdatalagen. Av 9 § personuppgiftslagen framgår att personuppgifter inte får bevaras längre tid än vad som är nödvändigt med hänsyn till ändamålen med behandlingen.



## 5 Reglering av bestämmelsen om sjukhusundantag

### 5.1 Definition och reglering av bestämmelsen om sjukhusundantag

**Förslag:** I läkemedelslagen (1992:859) ska en bestämmelse införas som definierar sådant läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag. Därvid ska anges att det är ett läkemedel för avancerad terapi, såsom det definieras i artikel 2 i förordning (EG) nr 1394/2007,<sup>7</sup>, 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 ett sjukhus.

Vidare ska det i läkemedelslagen och i läkemedelsförordningen (2006:272) anges vilka bestämmelser i respektive författning som ska tillämpas på dessa produkter.

**Skäl för förslaget:** I artikel 28.2 i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1394/2007 av den 13 november 2007 om läkemedel för avancerad terapi och om ändring av direktiv 2001/83/EG och förordning (EG) nr 726/2004, föreskrivs ett

<sup>7</sup> Europaparlamentet och rådets förordning (EG) nr 1394/2007 av den 13 november 2007 om läkemedel för avancerad terapi och om ändring av direktiv 2001/83/EG och förordning (EG) nr 726/2004 (EUT L324 , 10.12.2007, s 121, Celex 32007R1394).

tillägg i artikel 3 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel. Tillägget, som är punkt 7 i artikel 3 i direktiv 2001/83/EG, har följande lydelse.

”läkemedel för avancerad terapi, enligt definitionen i förordning (EG) nr 1394/2007, som bereds enligt ett icke-rutinmässigt förfarande och i enlighet med särskilda kvalitetsnormer och som används i samma medlemsstat på ett sjukhus under en läkares exklusiva yrkesmässiga ansvar i enlighet med ett enskilt recept för en specialanpassad produkt för en enskild patient.

Tillstånd för tillverkning av sådana produkter ska ges av den behöriga myndigheten i medlemsstaten. Medlemsstaterna ska se till att nationella krav på spårbarhet och säkerhetsövervakning och de särskilda säkerhetsnormerna enligt denna punkt motsvarar dem som gäller på gemenskapsnivå för läkemedel för avancerad terapi för vilka godkännande krävs enligt 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.”

*Nuvarande reglering rörande läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag*

Den bestämmelse som anges i artikel 28.2 i förordning (EG) nr 1394/2007 och som ska läggas till i artikel 3 i direktiv 2001/83 benämns i denna promemoria som bestämmelsen om sjukhusundantag (se avsnitt 3.4).

Artikel 3 i direktiv 2001/83/EG anger i vilken omfattning direktiv 2001/83/EG inte ska tillämpas. Genom att ovan nämnda tillägg görs i artikel 3 kommer de preparat som anges där inte att

omfattas av direktiv 2001/83/EG. Eftersom förordning (EG) nr 1394/2007 utgör *lex specialis*, genom vilken ytterligare bestämmelser införs utöver dem som fastställs i direktiv 2001/83/EG, kommer inte heller förordning (EG) nr 1394/2007 att vara tillämpligt på dessa preparat. Detta framgår även av punkt 6 i ingressen till förordning (EG) nr 1394/2007.

I 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 anges att syftet med förordningen är bland annat att inrätta förfarande på unionsnivå för godkännande av, tillsyn över och säkerhetsövervakning av humanläkemedel. I artikel 3.1 anges att vissa specificerade läkemedel, däribland läkemedel för avancerad terapi, får släppas ut på marknaden inom gemenskapen (numera unionen) om dessa läkemedel beviljas godkännande för försäljning enligt bestämmelserna i förordningen. Med beaktande av att läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag inte omfattas av direktiv 2001/83/EG är emellertid inte heller förordning (EG) nr 726/2004 tillämpligt.

Läkemedelslagen (1992:859) är tillämplig på sådana läkemedel som är avsedda att släppas ut på marknaden i Europeiska ekonomiska samarbetsområdet och som har tillverkats på industriell väg eller som har tillverkats med hjälp av en industriell process (2 §).

I förarbetena till läkemedelslagen anges att begreppet ”industriell väg” får anses innebära ett krav på storskalig produktion och att produktionen inte enbart är för enskild individ eller endast tillfällig. Läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag är, enligt definitionen, en specialanpassad produkt för en enskild patient. Således kan ett sådant läkemedel inte tillverkas på industriell väg. I förarbetena till läkemedelslagen anförs vidare att begreppet ”industriell process” torde innebära att tillverkningen sker i ett eller flera steg med en standardiserad metod (upparbetning eller vidareförädling av en råvara eller ett

halvfabrikat) (jmf prop. 2005/06:70, s. 242). Det är inte uteslutet att läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag kan komma att i vissa steg beredas genom en standardiserad metod och därvid omfattas av läkemedelslagen. Det är emellertid även troligt att läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag kommer att tillverkas på ett sätt som varken kan hänföras till industriell väg eller med hjälp av en industriell process och därvid inte omfattas av läkemedelslagen. Således kan det komma att finnas produkter som omfattas av läkemedelslagen och sådana som inte omfattas av denna lag.

För att reglera läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag föreslås att ett tillägg införs i läkemedelslagen, vari anges vilka bestämmelser i läkemedelslagen som ska gälla för dessa läkemedel, oavsett om de är industriell framställda eller inte. Det föreslås således att det i läkemedelslagen införs en ny bestämmelse, 2 d §, som definierar dessa produkter och som anger i vilken omfattning läkemedelslagen ska gälla. Därutöver föreslås att tillägg görs i läkemedelsförordningen (2006:272), vari anges i vilken omfattning den förordningen ska tillämpas på de läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag.

Det kan härvid noteras att 2 § läkemedelslagen inte kommer att vara tillämplig såvitt avser de läkemedel som omfattas av den nya bestämmelsen i 2 d § denna lag. Detta till följd av att läkemedel som omfattas av 2 d § inte behöver vara tillverkade på industriell väg eller med hjälp av en industriell process.

#### *Klinisk prövning, forskning och bestämmelsen om sjukhusundantag*

En fråga som uppkommer är i vilken relation bestämmelsen om sjukhusundantag står till bestämmelserna om klinisk prövning av humanläkemedel eller forskning på människor.

I punkten 16 i ingressen till förordning (EG) nr 1394/2007 anges att klinisk prövning av läkemedel för avancerad terapi bör genomföras i enlighet med de övergripande principerna och etiska kraven som återfinns i 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. Av artikel 4 i förordningen framgår att artiklarna 6.7, 9.4 och 9.6 i direktiv 2001/20/EG om läkemedel för genterapi och somatisk cellterapi även ska tillämpas på vävnadstekniska produkter. Direktiv 2001/20/EG genomfördes i svensk rätt genom tillägg och ändringar i 13-14 §§ och 20 § läkemedelslagen (SFS 2004:197, prop. 2003/04:32). Med anledning av artikel 4 i förordning (EG) nr 1394/2007 föreslås ett tillägg i 14 § läkemedelslagen för att förtydliga att det som gäller för läkemedel för genterapi och somatisk cellterapi avseende klinisk läkemedelsprövning, även ska gälla för vävnadstekniska produkter (se vidare avsnitt 6.1).

Vad gäller läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag så framgår det av artikel 3.7 i direktiv 2001/83/EG att detta direktiv inte ska gälla dessa läkemedel. Inte heller förordning (EG) nr 1394/2007, som utgör *lex specialis* i förhållande till direktiv 2001/83/EG, ska tillämpas på dessa produkter. Detta framgår även av punkten 6 i ingressen till förordning (EG) nr 1394/2007. Med tanke på att klinisk prövning av läkemedel för avancerad terapi är reglerad i nämnda direktiv och förordning, och att produkter som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag inte ska omfattas av dessa rättsakter, kan den slutsatsen dras att läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag inte är preparat som behöver genomgå klinisk prövning enligt direktiv 2001/83/EG, förordning (EG) nr 1394/2007 eller läkemedelslagen.

Dessa rättsakter kan dock bli tillämpliga på sådant läkemedel som har ansetts omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag men som upphör att uppfylla de rekvisit som gäller för ett sådant läkemedel, t.ex. om det inte längre anses att vara berett enligt ett "icke-rutinmässigt förfarande". En systematisk utvärdering av säkerhet och effekt bör då i stället ske inom ramen för en klinisk läkemedelsprövning.

Lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor innehåller bestämmelser om etikprövning av forskning som avser människor och biologiskt material från människor. Syftet med lagen är att skydda den enskilda människan och respekten för människovärdet vid forskning. Begreppet ”forskning” är i lagen definierat som ”vetenskapligt experimentellt eller teoretiskt arbete för att inhämta ny kunskap och utvecklingsarbete på vetenskaplig grund dock inte sådant arbete som utförs inom ramen för högskoleutbildning på grundnivå eller på avancerad nivå”.

Enligt förarbetena till denna lag ska arbetet syfta till att inhämta ny kunskap. Att arbetet ska ske på ett vetenskapligt sätt innebär att arbetet ska vara del av en kunskapsprocess där kunskap systematiseras och struktureras genom teoriutveckling och tillämpning av metodiska arbetsredskap (prop. 2007/08:44 s. 50). Läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag är specialanpassade produkter för enskilda patienter som beredes enligt ett icke-rutinmässigt förfarande. Användandet av dessa specialanpassade läkemedel kan inte anses vara del av ”en kunskapsprocess där kunskap systematiseras och struktureras genom teoriutveckling och tillämpning av metodiska arbetsredskap”. Användandet av dessa läkemedel kan därmed inte anses falla inom begreppet forskning såsom det begreppet är definierat i lagen om etikprövning av forskning som avser människor. Denna lag är således inte tillämplig på läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag. Användandet av dessa läkemedel sker istället inom en försöksverksamhet under en patientansvarig läkares ansvar.

*Definition av läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag*

Av artikel 3.7 i direktiv 2001/83/EG framgår att ett läkemedel för avancerad terapi, enligt definitionen i förordning (EG) nr 1394/2007, som bereds enligt ett icke-rutinmässigt förfarande

och i enlighet med särskilda kvalitetsnormer och som används i samma medlemsstat på ett sjukhus under en läkares exklusiva yrkesmässiga ansvar i enlighet med ett enskilt recept för en specialanpassad produkt för en enskild patient ska inte omfattas av direktiv 2001/83/EG. Denna sorts läkemedel benämns i denna promemoria som läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag (se avsnitt 3.4).

Enligt artikel 2 i förordning (EG) nr 1394/2007 är ett läkemedel för avancerad terapi ett humanläkemedel som antingen utgör ett läkemedel för genterapi, ett läkemedel för somatisk cellterapi eller en vävnadsteknisk produkt. Om preparatet innehåller en eller flera medicintekniska produkter eller aktiva medicintekniska produkter för implantation kan det under vissa förhållanden anses vara ett kombinationsläkemedel för avancerad terapi (artikel 2.1 d).

Ett läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag ska beredas enligt ett "icke-rutinmässigt förfarande". Någon närmare förklaring av innebörden av detta uttryck återfinns inte i förordningen. En viss avgränsning av vad "ett icke-rutinmässigt förfarande" kan avse, kan ges genom att beakta innehållet i artikel 2 i direktiv 2001/83/EG. I denna artikel anges att direktiv 2001/83/EG ska tillämpas på humanläkemedel som är avsedda att släppas ut på marknaden i medlemsländerna och som har tillverkats på industriell väg eller som har tillverkats med hjälp av en industriell process. Denna bestämmelse är genomförd i svensk rätt genom 2 § läkemedelslagen (1982:859). I förarbetena till läkemedelslagen anförs att "industriell väg" får anses innebära ett krav på storskalig produktion och att produktionen inte enbart är för enskild individ eller endast tillfällig. Uttrycket "icke-rutinmässigt förfarande" kan således inte omfatta tillverkning på industriell väg.

Enligt förarbetena till läkemedelslagen torde begreppet "industriell process" innebära att tillverkningen sker i ett eller flera steg med en standardiserad metod (upparbetning eller vidareförädling av en råvara eller ett halvfabrikat) (jmf prop. 2005/06:70, s. 242). När det gäller läkemedel som omfattas av

bestämmelsen om sjukhusundantag, kan det inte anses utslutet att ett sådant läkemedel kan komma att i vissa steg beredas genom en standardiserad metod, medan beredningen i vissa andra, avgörande delar gör att förfarandet i sin helhet är att anse som "icke-rutinmässigt".

Läkemedel för avancerad terapi är nya och komplexa preparat och utvecklingen av dessa produkter går snabbt framåt. Det går därvid inte att, på detta stadium, i detalj ange vad uttrycket "icke-rutinmässigt förfarande" ska avse utan det överläts till Läkemedelsverket att tolka detta begrepp vid tillståndsgivandet.

I definitionen i artikel 3.7 i direktiv 2001/83/EG anges även att dessa läkemedel ska både beredas och användas i samma medlemsstat. Därmed utesluts möjligheten till import eller export av de produkter som omfattas av definitionen i artikel 3.7 i direktiv 2001/83/EG. Vidare anges att läkemedlet ska användas på ett sjukhus. Med sjukhus avses enligt 5 § lagen om hälso- och sjukvård (1982:763) en vårdinrättning för hälso- och sjukvård som kräver intagning av patienten, s.k. slutna vård. Med slutna vård avses vård av patienter med sjukdomar eller skador som inte kan utredas eller behandlas i öppenvården. Vid ett sjukhus kan det även finnas kliniker och specialistmottagningar som bedriver öppenvårdsverksamhet. Det är således inte möjligt att använda ett läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag vid ett företag eller dylikt. När det däremot gäller beredningen av produkten, finns inga sådana restriktioner. Ett läkemedel som omfattas av sjukhusundantaget får således beredas antingen vid ett företag eller på ett sjukhus, dock under förutsättning att tillverkningsstillstånd beviljats. Om produkten tillverkas till viss del på ett sjukhus och till viss del på ett företag, ska både sjukhuset och företaget ha tillverkningsstillstånd för sina respektive tillverkningar (se vidare avsnitt 5.3).

Ett läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag ska vara en specialanpassad produkt. Begreppet "specialanpassad produkt" är inte definierat i någon förordning eller direktiv om läkemedel. Däremot kan det noteras att i artikel 1.2 d i direktiv 93/42/EEG av den 14 juni 1993 om medicintek-

niska produkter definieras begreppet ”specialanpassad produkt” som en produkt tillverkad efter skriftlig anvisning av en praktiserande läkare, som på sitt ansvar ger speciella konstruktions-egenskaper åt produkten, som är avsedd att användas endast för en viss patient. En liknande definition av samma begrepp återfinns i artikel 1.2 d i direktiv 90/385/EEG av den 20 juni 1990 om tillnärmning av medlemsstaternas lagstiftning om aktiva medicintekniska produkter för implantation.

Dessa definitioner kan tjäna som bakgrund till vad som avses med en specialanpassad produkt enligt bestämmelsen om sjukhusundantag, men även vad som avses med att dessa läkemedel ska användas ”under en läkarens exklusiva yrkesmässiga ansvar i enlighet med ett enskilt recept för en specialanpassad produkt för en enskild patient”.

Enligt artikel 1.19 i direktiv 2001/83/EG definieras begreppet ”recept” som varje förskrivning av läkemedel som utfärdas av en yrkesverksam person med sådan behörighet. När det gäller läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag får det anses innebära att en läkare förskriver läkemedlet och att denne/denna därvid, på sitt ansvar, ger anvisningar om speciella egenskaper eller sammansättningar åt produkten som är avsedd för en enskild patient. Detta innebär att ett läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag, under förutsättning att beredningen inte anses vara rutinmässig, kan tas fram flera gånger för samma patient under förutsättning att det finns en förskrivning för varje tillfälle. Det innebär även att en förskrivning kan användas för att ta fram ett läkemedel som används vid flera tillfällen till den aktuella patienten, under förutsättning att läkemedlet går att lagra. På det sättet skiljer sig förskrivningen inte från ett recept avseende konventionella läkemedel som kan användas flera gånger. Däremot kan det specialtillverkade läkemedlet inte användas på andra patienter än på den patient det är förskrivet för.

Även användandet av dessa läkemedel ska ske ”under en läkares exklusiva yrkesmässiga ansvar”. Med beaktande av att användandet kommer att ske på sjukhus kommer det att vara en

eller flera läkare som ansvarar för patienten. Med tanke på att läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag är högriskprodukter borde det, i de flesta fall, utses en patientansvarig läkare i enlighet med 27 § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763). Läkarens ansvar följer av bestämmelserna i lagen (1998:531) om yrkesverksamhet på hälso- och sjukvårdens område. Den definition av aktuellt läkemedel som föreslås, utelämnar hänvisning till "en läkares exklusiva yrkesmässiga ansvar" och "i enlighet med ett enskilt recept". Definitionen föreslås få följande lydelse i läkemedelslagen: ett läkemedel för avancerad terapi, såsom det definieras i artikel 2 i förordning (EG) nr 1394/2007, 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 ett sjukhus. Även denna föreslagna bestämmelsen i läkemedelslagen kommer att kallas för bestämmelsen om sjukhusundantag i denna promemoria. Detta med hänsyn till att bestämmelsen i svensk rätt ska ha samma innebörd som den i direktiv 2001/83/EG.

Med beaktande av att nämnda läkemedel ska vara ett specialanpassat läkemedel för en enskild patient och vara berett enligt ett icke-rutinmässigt förfarande kan endast ett fåtal patienter bli behandlade med läkemedlet. Läkemedlet måste då ha varit föreskrivet och specialtillverkat för var och en av patienterna. Om läkemedlet ges till mer än ett fåtal patienter kan läkemedlet bedömas falla utanför bestämmelsen i 2 d § läkemedelslagen. Det går emellertid inte att, på detta stadium och i denna promemoria, ange hur många patienter som kan behandlas av läkemedlet innan det anses vara rutinmässigt, utan det får överlätas till Läke-medelsverkets eller domstols bedömning i det enskilda fallet.

För det fall något av rekvisiten i 2 d § inte kan anses vara uppfyllt omfattas inte läkemedlet av ovan nämnda undantag. Läkemedlet omfattas då i stället av de gängse reglerna för läkemedel för avancerad terapi. Ett sådant läkemedel ska prövas inom ramen för en klinisk läkemedelsprövning och sedermera god-

känns genom det centraliserade förfarande som anges i förordning (EG) nr 726/2004 (se avsnitt 3.3).

*Lagen (2008:414) om kvalitets- och säkerhetsnormer vid hantering av mänskliga vävnader och celler*

Läkemedel för avancerad terapi, och därmed även de läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag, kan innehålla mänskliga vävnader eller celler.

Sedan år 2008 finns lagen (2008:286) om kvalitets- och säkerhetsnormer vid hantering av mänskliga vävnader och celler. Lagen innehåller bestämmelser om hantering av mänskliga vävnader och celler som är avsedda för användning på människor eller för tillverkning av läkemedel avsedda för användning på människor. Denna lag är dock inte tillämplig vid bearbetning, konservering, förvaring och distribution av mänskliga vävnader och celler som är avsedda för framställning av läkemedel. I dessa fall gäller i stället läkemedelslagen (1992:859) (7 §).

Ett avgränsningsproblem kan möjligtvis komma att uppstå mellan vad som är att anse som bearbetning av mänskliga vävnader och celler avsedda för användning på människa och vad som är att anse som ett läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag.

Lagen om kvalitets- och säkerhetsnormer vid hantering av mänskliga vävnader och celler tillkom för att genomföra 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, i svensk rätt. Detta direktiv avser vävnader och celler som ska transplanteras eller på annat sätt användas på människor. Vad gäller läkemedel för avancerad terapi som innehåller mänskliga vävnader och celler ska direktivet endast vara tillämpliga när det gäller donation, tillvaratagande och kontroll eftersom övriga aspekter täcks av förord-

ning (EG) nr 1394/2007. Detta framgår av punkt 14 i ingressen till denna förordning.

Lagen om kvalitets- och säkerhetsnormer vid hantering av mänskliga vävnader och celler har samma omfattning som direktiv 2004/23/EG. Lagen omfattar endast mänskliga vävnader och celler som ska transplanteras eller på annat sätt användas på människor. Vidare är lagen endast tillämplig vid donation, tillvaratagande och kontroll såvitt avser mänskliga vävnader och celler som är avsedda för framställning av läkemedel.

När det gäller läkemedel för avancerad terapi framgår det av artikel 2 i förordning (EG) nr 1394/2007 att detta läkemedel antingen utgör ett läkemedel för genterapi, ett läkemedel för somatisk cellterapi eller en vävnadsteknisk produkt. De två förstnämnda läkemedlen, läkemedel för genterapi och somatisk cellterapi, är definierade i del IV i bilaga 1 till direktiv 2001/83/EG. Dessa definitioner har nyligen ändrats genom 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. Enligt definitionen är ett läkemedel för genterapi ett biologiskt läkemedel vars aktiva substans innehåller eller består av rekombinant nukleinsyra (nukleinsyra som bildats genom att genetiskt material från flera källor kombinerats) som administreras till människor för att reglera, återställa, ersätta, lägga till eller avlägsna en genssekvens och vars terapeutiska, profylaktiska eller diagnostiska effekt är direkt knuten till dess rekombinanta nukleinsyresekvens eller till produkten av denna sekvens genetiska uttryck. Läkemedel för somatisk cellterapi är ett biologiskt läkemedel som innehåller eller består av celler eller vävnader som har utsatts för en så väsentlig modifiering att deras biologiska egenskaper, fysiologiska funktioner eller strukturegenskaper, av relevans för den avsedda kliniska användningen, har ändrats. Det kan även vara ett biologiskt läkemedel som innehåller eller består av celler eller vävnader som inte är avsedda att ha samma väsentliga funktion hos mottagaren som hos givaren. Preparatet ska tillhandahållas med

uppgift om att det har förmåga att, eller administreras till människor för att behandla, förebygga eller diagnostisera sjukdom genom att dess celler eller vävnader har en, farmakologisk, immunologisk eller metabolisk verkan. När det gäller en vävnadsteknisk produkt ska denna, enligt artikel 2.1 b i förordningen 1394/2007, innehålla eller bestå av bearbetade celler eller vävnader, och tillhandahållas med uppgift om att den har egenskaper för regenerering, återställande eller ersättning av mänskliga vävnader. Produkten kan även användas i eller ges till människor i detta syfte. Celler och vävnader i en vävnadsteknisk produkt ska betraktas som *bearbetade* om de 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. Celler och vävnader anses också vara bearbetade om avsikten inte är att cellerna eller vävnaderna ska ha samma väsentliga funktion eller funktioner hos mottagaren som hos givaren. I bilaga 1 till förordning (EG) nr 1394/2007 anges när en modifiering inte anses vara väsentlig; skärande bearbetning, malning, formning, centrifugering, blötläggning i antibiotika eller antimikrobiella lösningar, sterilisering, strålning, separering, koncentrerings eller rening av celler, filtrering, frystorkning, frysning, frysförvaring och förglasning.

Mot bakgrund av vad ovan anförts, kan den slutsats dras att vid bearbetning av celler och vävnader enligt lagen om kvalitets- och säkerhetsnormer vid hantering av mänskliga vävnader och celler är syftet att bibehålla egenskaperna hos det biologiska materialet så att det har samma funktion eller funktioner hos mottagaren som hos donatorn.

När det däremot gäller läkemedel för avancerad terapi och sådana läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag, krävs det att cellerna eller vävnaderna har utsatts för en väsentlig modifiering eller att avsikten är att de inte ska ha samma väsentliga funktion hos mottagaren som hos givaren (läkemedel för somatisk cellterapi och vävnadstekniska produkter). Det kan även vara en produkt som erhållits genom ett antal

tillverkningsprocesser inriktade på att överföra en gen till humana celler/djurceller (genterapi).

Det överlämnas till Läke-medelsverket respektive Socialstyrelsen att i enskilda fall bedöma huruvida celler och vävnader har utsatts för en sådan väsentlig modifiering att de är att betrakta som läkemedel eller om lagen om kvalitets- och säkerhetsnormer vid hantering av mänskliga vävnader och celler är tillämplig.

## 5.2 Läkemedel

**Förslag:** Bestämmelsen i 1 § första stycket läkemedelslagen (1992:859) ska vara tillämplig på läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag.

**Skäl för förslaget:** Genom artikel 28.2 i 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, införs ett tillägg i artikel 3 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel. Genom tillägget framgår att läkemedel för avancerad terapi, enligt definitionen i förordning (EG) nr 1394/2007, som bereds och används under vissa specifika kriterier, inte ska omfattas av direktiv 2001/83/EG.

Av definitionen i artikel 2 i förordning (EG) nr 1394/2007 framgår att läkemedel för avancerad terapi definieras som ett humanläkemedel. Av samma artikel anges även att definitionerna i bland annat artikel 1 i direktiv 2001/83/EG ska gälla för läkemedel för avancerad terapi. Av artikel 1.2 anges att med läkemedel avses varje substans eller kombination av substanser som tillhandahålls med uppgift om att den har egenskaper för att förebygga eller behandla sjukdom hos människor. Läkemedel kan, enligt samma artikel, även vara varje substans eller kombination av substanser som kan användas på eller administreras till

människor i syfte att antingen återställa, korrigera eller modifiera fysiologiska funktioner genom farmakologisk, immunologisk eller metabolisk verkan eller för att ställa diagnos. Denna definition genomfördes i svensk rätt genom 1 § första stycket läkemedelslagen (1992:859) och den svenska ordalydelsen är identisk med den i artikel 1.2 i direktiv 2001/83/EG. Den enda skillnaden är att orden ”administreras till” har ersättas med ”tillföras” i den svenska läkemedelslagen. Läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag är således ett läkemedel såsom det anges i 1 § första stycket läkemedelslagen. Det föreslås därför att denna bestämmelse i läkemedelslagen ska vara tillämplig på dessa läkemedel.

### 5.3 Tillverkningstillstånd m.m.

**Förslag:** Tillverkning av läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag får endast bedrivas av den som har Läkemedelsverkets tillstånd. Något undantag från denna regel föreslås inte.

En ny bestämmelse införs i läkemedelslagen (1992:859), i vilken det anges att regeringen, eller den myndighet regeringen bestämmer, får meddela föreskrifter om de villkor som ska gälla vid tillverkning av dessa läkemedel. Därtill föreslås att ett bemyndigande införs i läkemedelsförordningen (2006:272) som anger att Läkemedelsverket får meddela föreskrifter inom nämnda område.

Bestämmelserna i 15 § första stycket, 20 § första och andra styckena läkemedelslagen samt 7 kap. 1 och 2 §§ och 10 kap. 7 § läkemedelsförordningen föreslås vara tillämpliga på läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag.

Vidare ska 3 kap. 5 § läkemedelsförordningen vara tillämplig på dessa läkemedel och i denna bestämmelse ska ett tillägg införas om att Läkemedelsverket ska fatta beslut om tillverkningstillstånd inom 120 dagar.

**Skäl för förslaget:** Genom artikel 28.2 i 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, införs en bestämmelse i artikel 3, som punkt 7, i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel. Genom denna artikel framgår att direktiv 2001/83/EG inte omfattar sådant läkemedel för avancerad terapi som är specialanpassat för en enskild patient och som bland annat bereds på ett icke-rutinmässigt förfarande. Emellertid framgår det även att tillstånd för tillverkning av sådana produkter ska ges av behörig myndighet.

I 15 § första stycket läkemedelslagen anges att med tillverkning avses framställning, förpackning eller ompackning av läkemedel eller mellanprodukt. Beredning av läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag bör falla inom denna bestämmelse såsom framställning av läkemedel. Denna bestämmelse bör vara tillämplig även vad gäller läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag. Det föreslås därför att denna bestämmelse i läkemedelslagen ska vara tillämplig även på läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag.

I 16 § läkemedelslagen (1992:859) anges att yrkesmässig tillverkning av läkemedel och mellanprodukter får bedrivas endast av den som har Läkemedelsverkets tillstånd. Utan sådant tillstånd får läkemedel för ett visst tillfälle tillverkas på apotek. Enligt förarbetena anges att i begreppet yrkesmässig ligger att tillverkningen sker regelmässigt eller i större omfattning och dessutom att den syftar till försäljning av läkemedlet. Från tillståndsvånget undantas därför tillverkning uteslutande för undervisnings- och forskningsverksamhet (prop. 1991/92:107, s. 99 f.). Läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag används vid försöksverksamhet och ska beredas enligt ett icke-rutinmässigt förfarande och vara specialanpassat för en enskild patient. Tillverkningen av dessa produkter behöver inte

anses vara regelmässig eller i större omfattning och därvid inte omfattas av begreppet yrkesmässig. Därmed omfattar 16 § inte tillverkning av dessa produkter. Det föreslås att ett tillägg införs i 16 § läkemedelslagen, vari anges att tillverkning av läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag får bedrivas endast av den som har tillstånd. Därmed anges det inte att tillverkningen av dessa läkemedel måste vara ”yrkesmässig”.

Tillstånd till tillverkning av sjukhusundantagsprodukter förutses ges för vissa processer eller metoder men det bör inte vara uteslutet att ge tillstånd för tillverkning åt en eller några patienter. Det är möjligt att ett läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag kan komma att till viss del tillverkas på ett sjukhus och till viss del på ett företag. Det är därmed fråga om två tillverkare. Båda dessa ska ha tillverkningstillstånd.

Enligt 16 § läkemedelslagen är det Läkemedelsverket som ger tillverkningstillstånd. I Sverige är Läkemedelsverket central förvaltningsmyndighet för kontroll och tillsyn av läkemedel, medicintekniska produkter och vissa andra produkter som med hänsyn till egenskaper eller användning står läkemedel nära. Verket utövar tillsyn och kontroll även över tillverkningen av läkemedel och medicintekniska produkter. Läkemedelsverket har med stöd av bemyndiganden utarbetat föreskrifter om bland annat tillstånd för tillverkning av läkemedel och god tillverkningsledning för läkemedel (LVFS 2004:6 och 2004:7). Läkemedelsverket har enligt läkemedelslagen redan nu till uppgift att pröva ansökningar om tillstånd från den som avser att bedriva yrkesmässig tillverkning av läkemedel. På grund härav föreslås att Läkemedelsverket bör vara den myndighet som ansvarar för tillståndsgivningen även vad avser läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag. Det föreslås därför att det i 16 § läkemedelslagen ska framgå att tillverkning av dessa läkemedel får bedrivas endast av den som har Läkemedelsverkets tillstånd.

Som framgår ovan, finns det i 16 § läkemedelslagen även ett undantag från kravet på tillverkningstillstånd. Enligt bestäm-

melsen får läkemedel tillverkas för ett visst tillfälle på apotek utan sådant tillstånd, s.k. ex tempore. Ett läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag lär inte komma att tillverkas på ett apotek. Emellertid, för att klargöra att tillverkning av dessa läkemedel alltid kräver tillstånd, föreslås att ett tillägg med denna innebörd införs i 16 § andra meningen läkemedelslagen.

Det kan i detta sammanhang nämnas att i proposition om vissa apoteksfrågor av den 3 december 2009 (prop. 2009/10:96) föreslås en ändring i 16 § läkemedelslagen som innebär att tillverkning av extemporeläkemedel även ska få ske på andra platser än på sjukhusapotek och öppenvårdsapotek, nämligen på s.k. extemporeapotek. För sådan tillverkning ska det krävas tillstånd av Läkemedelsverket. Läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag är emellertid högriskprodukter som inte ska få tillverkas på sjukhusapotek, öppenvårdsapotek eller s.k. extemporeapotek. Det föreslås att ett sådant förtydligande tas in i den nya lydelsen av 16 § läkemedelslagen.

Regeringen eller den myndighet som regeringen bestämmer bör få meddela föreskrifter om de villkor som ska gälla vid denna tillverkning. Ett sådant bemyndigande föreslås införas i läkemedelslagen. Med tanke på att det är Läkemedelsverket som ska bevilja tillstånd för tillverkning av läkemedel som omfattas av sjukhusundantaget föreslås det att verket bemyndigas att meddela dessa föreskrifter och att en bestämmelse om detta införs i läkemedelsförordningen.

För läkemedel som innehåller mänskliga vävnader eller celler kan fråga uppkomma vid tillståndsgivandet om cellerna eller vävnaderna är bearbetade på det sätt att de är att bedöma som läkemedel eller om produkten ska anses vara obearbetade och att det är fråga om transplantation eller annan användning på människa. Läkemedelsverket bör i dessa frågor kunna samråda med Socialstyrelsen.

*Handläggningstider och möjlighet att återkalla tillstånd m.m.*

I 20 § första stycket läkemedelslagen (1992:859) anges att Läkemedelsverkets beslut om bland annat tillverkningstillstånd enligt 16 § samma lag ska fattas inom den tid regeringen föreskriver. Det föreslås att 20 § första stycket läkemedelslagen ska tillämpas även på läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag.

Vid underhandskontakter med Läkemedelsverket har framkommit att verket anser sig behöva 120 dagar för att fatta beslut om tillstånd till tillverkning av dessa produkter ska beviljas eller inte. Med tanke på att dessa läkemedel är produkter som är komplexa och förenade med höga risker bedöms en handläggningstid om 120 dagar för att fatta beslut om tillverkningstillstånd som rimlig. Det föreslås att 3 kap. 5 § läkemedelsförordningen (2006:272) ska vara tillämplig på läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag samt att ett tillägg införs i denna bestämmelse om att Läkemedelsverket ska fatta beslut enligt 16 § läkemedelslagen om tillstånd till sådan tillverkning inom 120 dagar. Med tanke på denna tidsrymd är det troligast att tillstånd kommer att ges för tillverkning enligt viss process eller metod snarare än för tillverkning för en enskild patient.

I artikel 3.7 i direktiv 2001/83/EG anges inte specifikt att tillstånd till tillverkning ska kunna upphävas eller återkallas. För patienternas säkerhet är det naturligtvis av vikt att tillstånd till tillverkning kan återkallas. Enligt 20 § andra stycket läkemedelslagen får tillstånd enligt bland annat 16 § samma lag återkallas om någon av de väsentliga förutsättningar som förelåg när tillståndet meddelades inte längre föreligger eller något krav av särskild betydelse för kvalitet och säkerhet inte följts. Denna bestämmelse föreslås vara tillämplig på läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag.

7 kap. läkemedelsförordningen omfattar bestämmelser om tillverkning. Enligt 7 kap. 1 § får tillstånd till tillverkning av läkemedel eller mellanprodukter meddelas för viss tid eller tills vidare

och tillståndet får avse ett visst eller vissa läkemedel eller mellanprodukter eller läkemedel eller mellanprodukter i allmänhet.

Av 7 kap. 2 § framgår att tillstånd för tillverkning får tillfälligt dras in eller återkallas i fråga om läkemedelsgrupp eller samtliga läkemedel eller mellanprodukter som tillståndet omfattar, om något av de krav som gäller för att tillstånd ska beviljas inte längre uppfylls.

Vidare anges det i 10 kap. 7 § läkemedelsförordningen att Läkemedelsverket ska på begäran utfärda intyg om bland annat tillstånd att tillverka läkemedel.

Bestämmelserna i 7 kap. 1 och 2 §§ och 10 kap. 7 § läkemedelsförordningen bör vara tillämpliga på läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag.

#### 5.4 Användningen av läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag

**Bedömning:** Det behövs ingen lag- eller förordningsändring för att reglera användningen av läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag.

**Skäl för bedömningen:** Bestämmelsen om sjukhusundantag återfinns i artikel 3.7 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel. Artikel 3.7 infördes i direktiv 2001/83/EG genom artikel 28.2 i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1394/2007 om läkemedel för avancerad terapi och om ändring i direktiv 2001/83/EG och förordning (EG) nr 726/2004.

Genom artikel 3.7 i direktiv 2001/83/EG framgår att direktiv 2001/83/EG inte omfattar sådant läkemedel för avancerad terapi som är specialanpassat för en enskild patient och som bland annat bereds på ett icke-rutinmässigt förfarande. Även om direktiv 2001/83/EG inte omfattar dessa läkemedel uppställs det vissa krav på dessa läkemedel i andra stycket i artikel 3.7 i direktiv

2001/83/EG. Utöver krav på tillverkningstillstånd ska nationella krav på kvalitet, spårbarhet och säkerhetsövervakning överensstämma med de krav som uppställs för läkemedel för avancerad terapi på gemenskapsnivå (numera unionsnivå). När det gäller användningen av dessa produkter, så faller detta utanför EU:s kompetensområde och följaktligen uppställs inga villkor gällande användningen.

Läkemedel för avancerad terapi, även de som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag, är högriskprodukter. Det är därför av stor vikt att det vid användningen av dessa produkter finns insyn och att utvärderingar görs av användandet av dessa produkter. Det är även viktigt att etiska bedömningar görs i den mån det kan anses behövas.

I propositionen (2009/10:83) om etisk bedömning av nya metoder i vården föreslås ett tillägg i hälso- och sjukvårdslagen (1982:763) som innebär att innan en ny diagnos- eller behandlingsmetod, som kan ha betydelse för människovärde och integritet, börjar tillämpas i hälso- och sjukvården, ska vårdgivaren se till att metoden har bedömts från individ- och samhällsetiska aspekter. Propositionen tar sikte på övergången från klinisk forskning till tillämpning av en ny behandling eller metod i vården. När det gäller läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag är detta behandlingar på försöksstadiet (se avsnitt 5.1). Den i propositionen föreslagna tillägget i hälso- och sjukvårdslagen bör således inte omfatta användning av sjukhusundantagsprodukter.

Med tanke på att läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag är högriskprodukter bedöms det som mycket viktigt att användandet av dessa produkter ingår i en ordnad beslutsstruktur. Vidare är det av vikt att användandet av dessa läkemedel utvärderas. Även om man i det enskilda fallet inte kan vänta på en formaliserad beslutsprocess, är det viktigt att sjukhushuvudmännen har en struktur, som även ger utrymme för etiska bedömningar, om användningen av dessa läkemedel. Detta speciellt vid de sjukhus som har tillverkningstillstånd

avseende läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag.

Socialstyrelsen har tagit fram föreskrifter om ledningssystem för kvalitet och patientsäkerhet i hälso- och sjukvården (SOSFS 2005:12). Enligt 3 kap. 1 § i dessa föreskrifter ska vårdgivaren bland annat ge direktiv och säkerställa att ledningssystem för varje verksamhet är ändamålsenlig med mål, organisation, rutiner, metoder och vårdprocesser som säkerställer kvaliteten. I 4 kap. 2 § anges att ledningssystemet ska säkerställa att det finns rutiner bland annat för hur nya metoder för diagnostik, vård och behandling ska tas fram, provas ut och introduceras så att patientsäkerheten säkerställs. När det gäller användningen av läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag kan ytterligare föreskrifter behöva meddelas.

#### *Ersättning vid skada*

Vid användandet av läkemedel kan skador uppkomma. En patient som skadas i samband med hälso- och sjukvård kan under vissa förutsättningar få patientskadeersättning enligt patientskadelagen (1996:799). Enligt 6 § denna lag kan ersättning lämnas om det föreligger övervägande sannolikhet för att skadan orsakats av undersökning, vård, behandling eller liknande åtgärd (s.k. behandlingsskada). Ersättning för behandlingsskada utges under förutsättning att skadan kunnat undvikas antingen genom ett annat utförande av det valda förfarandet eller genom val av ett annat tillgängligt förfarande som enligt en bedömning i efterhand från medicinsk synpunkt skulle ha tillgodosett vårdbehovet på ett mindre riskfyllt sätt. Ersättning kan även lämnas när skada uppkommit genom fel hos medicinteknisk produkt eller sjukvårdsutrustning använd vid undersökning, vård, behandling eller liknande åtgärd eller felaktig hantering därav (s.k. materialskada). Vidare kan ersättning lämnas vid felaktig diagnostisering, skador som orsakats av smittämnen eller skador som orsakats genom olycksfall i samband med undersökning, vård, behandling

eller liknande åtgärd. Dessutom lämnas ersättning om skadan är orsakad av förordnande eller utlämnande av läkemedel i strid med föreskrifter eller anvisningar (s.k. medicineringsskada).

Skador som beror av läkemedlets egenskaper omfattas inte av patientskadlagen. Dessa patienter har tre andra möjligheter att begära ersättning. För det första kan de väcka talan vid domstol och yrka ersättning under åberopande av skadeståndslagen (1972:207). För att få skadestånd enligt skadeståndslagen måste skadan ha orsakats uppsåtligen eller av vårdslöshet. Det innebär att möjligheterna att få ersättning enligt skadeståndslagen är begränsade trots att det enligt praxis rörande läkemedelsskador räcker med att den skadelidande visar att det var "klart mer sannolikt" att det var läkemedlet, och inte någonting annat, som orsakade skadan.

En annan möjlighet är att yrka ersättning enligt produktansvarslagen (1992:18). Tillverkaren har ett strikt ansvar för en produkt som orsakar en skada. För att få ersättning enligt produktansvarslagen måste produkten ha haft en säkerhetsbrist. Systemfel och utvecklingsfel räknas dock inte som säkerhetsbrist. Många läkemedelsskador orsakas emellertid just genom systemfel och utvecklingsfel. Vidare är biverkningar som tillverkaren informerat om jämställda med systemfel hos läkemedlet. Detta gör att även möjligheten att få ersättning med stöd av produktansvarslagen är begränsad.

Den tredje möjligheten är att använda sig av läkemedelsförsäkringen. Den grundar sig på en frivillig överenskommelse mellan läkemedelsföretagen och kan inte bli föremål för domstolsprövning. Försäkringen kan ersätta läkemedelsskador oavsett om det är klarlagt hur skadorna har vållats eller om produkten som använts haft en säkerhetsrisk. Vidare krävs endast "övervägande sannolikhet" för att ett orsakssamband ska anses föreligga mellan läkemedel och läkemedelsskada.

Ersättning av en läkemedelskada enligt försäkringen lämnas efter en skälighetsbedömning. Ersättning lämnas därvid inte om skadan skäligen borde ha godtagits som följd av läkemedlets användning. Vid denna bedömning tas hänsyn till arten och svår-

hetsgraden av det som behandlingen avsett, den skadades hälsotillstånd i övrigt, skadans omfattning samt anledningen för fackmannen att räkna med läkemedlets verkningar och möjligheten för henne eller honom att förutse dessas följder.

Vidare utges ersättning enligt läkemedelsförsäkringen endast för skada orsakad av ett läkemedel som en delägare i LFF Service AB (tidigare Läkemedelsförsäkringsföreningen) har tillhandahållit. Enlig LFF Service AB omfattas nästa alla läkemedelsbolag som verkar i Sverige (98 procent av alla sålda läkemedel) av försäkringen (se [www.lakemedelsforsakringen.se](http://www.lakemedelsforsakringen.se)). Det är således en mycket liten del läkemedel i Sverige som inte omfattas av läkemedelsförsäkringen.

Några av delägarna i LFF Service AB är bioteknikföretag som kan komma att tillverka sjukhusundantagsprodukter. Även sjukhus kan komma att tillverka sjukhusundantagsläkemedel. Det enda sjukhus som är delägare i LFF Service AB är Karolinska Universitetssjukhuset och detta med anledning av att sjukhuset utför kliniska prövningar av läkemedel som det tagit fram. För närvarande är således inte sjukhus, såsom möjliga tillverkare av sjukhusundantagsprodukter, delägare i LFF Service AB.

Det bör utredas i vilken utsträckning ersättning enligt läkemedelsförsäkringen kan komma att utges för skador orsakade av läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag och om, och i så fall på vilket sätt, tillverkare av dessa läkemedel bör vara delägare i LFF Service AB. Någon sådan utredning kan inte göras i denna promemoria.

## 5.5 Särskilda kvalitetsnormer

**Förslag:** Bestämmelserna i 4 § första stycket och 15 § andra stycket läkemedelslagen (1992:859) och 7 kap. 3 § läkemedelsförordningen (2006:272) ska vara tillämpliga såvitt avser ett sådant läkemedel som avses i 2 d § första stycket läkemedelslagen.

**Skäl för förslaget:** Av artikel 3.7 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel framgår att detta direktiv inte ska gälla läkemedel för avancerad terapi som är specialanpassat för en enskild patient och som bland annat är berett enligt ett icke-rutinmässigt förfarande. Artikel 3.7 infördes i direktiv 2001/83/EG genom artikel 28.2 i 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. Undantagsbestämmelsen i artikel 3.7 i direktiv 2001/83/EG kallas i denna promemoria för bestämmelsen om sjukhusundantag (se avsnitt 3.4).

I bestämmelsens första stycke anges att undantaget gäller för läkemedel för avancerad terapi som bland annat bereds ”i enlighet med särskilda kvalitetsnormer”. I bestämmelsens andra stycke anges att medlemsstaterna ska se till att nationella krav på bland annat ”särskilda säkerhetsnormer” motsvarar de som gäller på gemenskapsnivå (numera unionsnivå) för läkemedel för avancerad terapi. När det gäller nämnda uttryck, ”särskilda kvalitetsnormer” och ”särskilda säkerhetsnormer”, i första och andra styckena av bestämmelsen, så kan det noteras att i den engelska versionen av förordningen används orden ”specific quality standards” för båda dessa uttryck. Med beaktande härav görs bedömningen att det även i andra stycket rätteligen bör stå ”särskilda kvalitetsnormer” och inte ”särskilda säkerhetsnormer”.

De kvalitetsnormer som bör uppfyllas omfattas även av begreppet ”god tillverkningssed”. Enligt artikel 5 i förordning (EG) nr 1394/2007 ska kommissionen, efter att ha hört den Europeiska läkemedelsmyndigheten, utarbeta riktlinjer som följer principerna om god tillverkningssed och är specifika för läkemedel för avancerade terapi. Detta arbete pågår men är ännu inte slutfört. Några specifika kvalitetskrav för läkemedel för avancerad terapi finns således inte.

I artikel 6 i förordning (EG) nr 1394/2007 anges att en medicinteknisk produkt eller en aktiv medicinteknisk produkt

för implantation som ingår i ett kombinationsläkemedel för avancerad terapi ska uppfylla de väsentliga krav som anges i bilaga 1 till direktiv 93/42/EEG respektive bilaga 1 till direktiv 90/385/EEG. Frågan om kraven enligt artikel 6 även ska tillämpas avseende läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag tas upp i avsnitt 5.6.

I 4 § första stycket läkemedelslagen (1992:859) anges att ett läkemedel ska vara av god kvalitet och vara ändamålsenligt. Ett läkemedel är ändamålsenligt om det är verksamt för sitt ändamål och vid normal användning inte har skadeverkningar som står i missförhållande till den avsedda effekten.

När det gäller tillverkning av läkemedel framgår det av 15 § första stycket att det med tillverkning avses framställning, förpackning eller ompackning av läkemedel eller mellanprodukt. I avsnitt 5.3 föreslås det att denna bestämmelse bör även tillämpas på läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag. Vidare anges det i 15 § andra stycket att tillverkning ska äga rum i ändamålsenliga lokaler och utföras med hjälp av ändamålsenlig utrustning. En sakkunnig med tillräcklig kompetens och tillräckligt inflytande ska se till att kraven på läkemedlens och mellanprodukternas kvalitet och säkerhet uppfylls.

Dessa krav bör även gälla läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag. I läkemedelslagen bör det således anges att bestämmelserna i 4 § första stycket och 15 § andra stycket läkemedelslagen bör vara tillämpliga på dessa produkter.

I 7 kap. 3 § läkemedelsförordningen (2006:272) anges att när inspektion har företagits hos en tillverkare av läkemedel eller mellanprodukt, ska en rapport upprättas över inspektionen med uppgift om huruvida tillverkaren följer de principer och riktlinjer för god tillverkningssed som fastställts i gemenskapslagstiftningen och de övriga krav som gäller för verksamheten. Vidare ska ett intyg om god tillverkningssed utfärdas för tillverkaren om inspektionen leder till slutsatsen att tillverkaren följer de principer och riktlinjer för god tillverkningssed som fastställts i gemenskapslagstiftningen. Denna bestämmelse bör även vara

tillämplig på läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag.

Läkemedelsverket har vidare meddelat föreskrifter om god tillverkningssed för läkemedel (LVFS 2004:6). Dessa föreskrifter är baserade på direktiv 2003/94/EG om fastställande av principer och riktlinjer för god tillverkningssed i fråga om humanläkemedel och provningsläkemedel för humant bruk. Eventuella kompletteringar som kan behövas göras avseende god tillverkningssed för läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag bör genomföras genom myndighetsföreskrifter. Stöd för sådan normgivning föreslås införas i 16 b § läkemedelslagen och i läkemedelsförordningen (se avsnitt 5.3). Ytterligare krav på kvalitet bör kunna genomföras i de föreskrifter Läkemedelsverket föreslås få meddela med stöd av 2 d § läkemedelslagen och 1 kap. 5 a § läkemedelsförordningen (se avsnitt 5.10).

## 5.6 Kvalitetsnormer avseende kombinationsläkemedel för avancerad terapi

**Förslag:** Innehåller ett sådant läkemedel som avses i 2 d § första stycket läkemedelslagen (1992:859) en medicinteknisk produkt enligt 2 § lagen (1993:584) om medicintekniska produkter ska denna produkt uppfylla de väsentliga krav som anges i föreskrifter som meddelats med stöd av 6 § samma lag.

**Skäl för förslaget:** Av artikel 2 i 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 framgår att ett *kombinationsläkemedel för avancerad terapi* är ett läkemedel för avancerad terapi som har en eller flera medicintekniska produkter, eller en eller flera aktiva medicintekniska produkter för implantation, som ingår som en integrerad del av läkemedlet. Enligt definitionen ska även cell- eller vävnadsdelen i ett sådant kombinationsläkemedel innehålla

viabla celler eller vävnader, eller så ska den innehålla icke-viabla celler eller vävnader som ska kunna ha en verkan på människokroppen som kan anses primär i förhållanden till de medicintekniska produkternas verkan.

I artikel 6 i förordning (EG) nr 1394/2007 anges att en medicinteknisk produkt eller en aktiv medicinteknisk produkt för implantation som ingår i ett kombinationsläkemedel för avancerad terapi ska uppfylla de väsentliga kraven i bilaga 1 till direktiv 93/42/EEG om medicintekniska produkter respektive bilaga 1 till direktiv 90/385/EEG om aktiva medicintekniska produkter för implantation. Som anges i punkt 6 i ingressen till förordning (EG) nr 1394/2007 ska läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag inte omfattas av denna förordning, men tillämpliga unionsbestämmelser om bland annat kvalitet ska dock motsvara dem som gäller läkemedel för avancerad terapi. De krav som uppställs i artikel 6 avser kvalitet och bör således upprätthållas även för läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag.

Direktiv 93/42/EEG om medicintekniska produkter och direktiv 90/385/EEG om aktiva medicintekniska produkter för implantation genomfördes i svensk rätt genom lagen (1993:584) om medicintekniska produkter. Ett tillägg i läkemedelslagen föreslås, varigenom det ska framgå att om ett läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag innehåller en eller flera medicintekniska produkter ska denna produkt uppfylla de väsentliga krav som anges i föreskrifter som meddelats med stöd av 6 § lagen om medicintekniska produkter.

Artikel 7 i förordning (EG) nr 1394/2007 anger att ansökningar för godkännande av ett läkemedel för avancerad terapi som innehåller bland annat medicintekniska produkter ska innehålla en beskrivning av produktens fysiska egenskaper och verkan samt en beskrivning av tillverkningsmetoden för produkten. Beskrivningarna ska göras i enlighet med bilaga I till Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel. Genom denna informationsskyldighet ges myndigheter ökade möjlig-

heter att bedöma kvalitén på produkterna i fråga. Detta krav bör även gälla vid ansökan om tillverkningstillstånd för läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag. Kravet bör lämpligen genomföras genom myndighetsföreskrifter. Stöd för sådan normgivning föreslås införas i 16 b § läkemedelslagen (1992:859) och i läkemedelsförordningen (2006:272) (se avsnitt 5.3).

## 5.7 Spårbarhet

**Bedömning:** Det krav på spårbarhet som uppställs i artikel 3.7 i direktiv 2001/83/EG om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel bedöms inte kräva någon ytterligare reglering i lag eller förordning.

**Skäl för bedömningen:** Av artikel 3.7 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel framgår att detta direktiv inte ska gälla läkemedel för avancerad terapi som är specialanpassat för en enskild patient och som bland annat är berett enligt ett icke-rutinmässigt förfarande. Artikel 3.7 infördes i direktiv 2001/83/EG genom artikel 28.2 i 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. Undantagsbestämmelsen i artikel 3.7 i direktiv 2001/83/EG kallas i denna promemoria för bestämmelsen om sjukhusundantag (se avsnitt 3.4).

Gällande dessa specialanpassade läkemedel anges det också i artikel 3.7 i direktiv 2001/83/EG att medlemsstaterna ska se till att de nationella kraven på bland annat spårbarhet motsvarar de krav som gäller på gemenskapsnivå (numera unionsnivå) för läkemedel för avancerad terapi enligt Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004 av den 31 mars 2004 om inrättande av gemenskapsförfaranden för godkännande av och till-

syn över humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel samt om inrättande av en europeisk läkemedelsmyndighet.

De krav på spårbarhet som uppställs avseende läkemedel för avancerad terapi återfinns i artikel 15 i förordning (EG) nr 1394/2007. I artikel 15.1 anges att innehavaren av ett godkännande för försäljning av ett läkemedel för avancerad terapi ska inrätta och upprätthålla ett system som säkerställer att den enskilda produkten och dess utgångs- och råmaterial, inklusive alla ämnen som kommer i kontakt med de vävnader eller celler som denna kan innehålla, kan spåras avseende ursprung, tillverkning, förpackning, lagring, transport och leverans till det sjukhus eller den institution eller privatklinik där produkten används.

Som framgår av artikel 3.7 i direktiv 2001/83/EG, får de läkemedel som beskrivs där endast användas på sjukhus för att de ska omfattas av bestämmelsen.

När det gäller tillverkning av läkemedel finns det genom Läkemedelsverkets föreskrifter om god tillverkningssed för läkemedel (LVFS 2004:6) krav på att alla steg i tillverkningsprocessen ska medge full spårbarhet. Det finns således redan bestämmelser i svensk rätt som rör spårbarhet och identifiering vid tillverkning av läkemedel. De krav som uppställs i artikel 15.1 i direktivet bör, såvitt avser läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag, regleras genom behörig myndighets föreskrifter.

I artikel 15.2 i förordning (EG) nr 1394/2007 anges att sjukhus, institutionen eller privatpraktiken där läkemedel för avancerad terapi används ska inrätta och upprätthålla ett system för spårbarhet av patienter och produkter. Systemet ska innehålla tillräckligt detaljerade uppgifter för att varje produkt ska kunna kopplas till den patient som är mottagare, och vice versa.

Som ovan nämnts, kommer läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag endast att användas på sjukhus. I patientdatalagen (2008:355) finns bestämmelser om skyldigheten att föra patientjournal. Lagen omfattar personuppgiftsbehandling i den individinriktade patientvården inom hälso- och sjukvården. I 3 kap. 1 § patientdatalagen fastslås att vid vård av

patienter ska det föras patientjournal. Av 3 kap. 6 § samma lag framgår att en patientjournal ska innehålla de uppgifter som behövs för en god och säker vård av patienten. Om uppgifterna finns tillgängliga, ska en patientjournal innehålla uppgift om bland annat patientens identitet, väsentliga uppgifter om bakgrunden till vården, uppgifter om ställd diagnos och anledningen till mera betydande åtgärder samt väsentliga uppgifter om vidtagna och planerade åtgärder. De uppgifter som ett sjukhus ska spara för att möjliggöra ett system för spårbarhet enligt artikel 15.2 i förordning (EG) nr 1394/2007 bedöms vara sådana som enligt 3 kap. 6 § patientdatalagen ska finnas antecknade i en patientjournal. Eventuella kompletterande föreskrifter kan ges genom myndighetsföreskrifter av Socialstyrelsen. Stöd för sådan normgivning finns bland annat i förordning (1985:796) med vissa bemyndiganden för Socialstyrelsen att meddela föreskrifter m.m.

Angående kravet på att sjukhusen ska ha ett system för spårbarhet av patienter och produkter så har Socialstyrelsen meddelat föreskrifter om ledningssystem i kvalitet och patientsäkerhet i hälso- och sjukvården (SOSFS 2005:12). I dessa föreskrifter anges att kvalitetssystem ska innehålla rutiner för hur alla åtgärder rörande en viss patient ska kunna identifieras och spåras i dokumentationen. Eventuella kompletteringar bör kunna genomföras genom myndighetsföreskrifter. Stöd för sådan normgivning finns bland annat i förordning (1985:796) med vissa bemyndiganden för Socialstyrelsen att meddela föreskrifter m.m.

#### *Mänskliga vävnader och celler samt blodceller*

I artikel 15.3 i förordning (EG) nr 1394/2007 stadgas att om ett läkemedel för avancerad terapi innehåller mänskliga vävnader eller celler ska innehavaren av godkännandet för försäljning, liksom även sjukhuset, institutionen eller privatkliniken där produkten används, se till att de spårbarhetssystem som inrättats i

enlighet med artiklarna 15.1 och 15.2 kompletterar och uppfyller kraven i artiklarna 8 och 14 i direktiv 2004/23/EG beträffande mänskliga vävnader och celler utom blodceller, och artiklarna 14 och 24 i direktiv 2002/98/EG beträffande mänskliga blodceller.

Om ett *sjukhus* tillverkar och använder ett läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag och detta läkemedel innehåller mänskliga vävnader och celler utom blodceller, och dessa vävnader eller celler är distribuerade till sjukhuset direkt från en vävnadsinrättning kan det nämnas att spårbarhetskravet rörande mänskliga vävnader och celler bör uppfyllas genom 21 § lagen (2008:286) om kvalitets- och säkerhetsnormer vid hantering av mänskliga vävnader och celler. I denna bestämmelse anges att den som har tillstånd att bedriva en vävnadsinrättning ska föra ett register med uppgifter om bland annat givare och mottagare av mänskliga vävnader och celler. I 21 a § samma lag anges att en organisation med ansvar för användning på människa ska lämna uppgifter om mottagarens identitet till den vävnadsinrättning som har distribuerat vävnaderna eller cellerna. Begreppet ”en organisation med ansvar för användning på människa” definieras i 2 § samma lag som en vårdinrättning, en avdelning på ett sjukhus eller en annan inrättning som använder mänskliga vävnader eller celler på människa. Att uppgiftsskyldigheten enligt 21 a § även omfattar en organisation med ansvar för användning på människor som använder läkemedel som består av eller innehåller mänskliga vävnader och celler framgår av förarbetena till lagen om kvalitets- och säkerhetsnormer vid hantering av mänskliga vävnader och celler (prop. 2008/09:36 s.43).

Om det är ett *företag* som tillverkar ett läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag och detta läkemedel innehåller mänskliga vävnader och celler (med undantag från blodceller), så ska den distribuerande vävnadsinrättningen se till att företaget lämnar uppgifter till vävnadsinrättningen bland annat om vävnadernas och cellernas identitet, identifikation av läkemedelsats för vilken vävnader och cellerna har använts och datum för användning eller kassation. Detta framgår av 4 kap.

14 § Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2008:12) om hantering av mänskliga vävnader och celler avsedda för läkemedels-tillverkning.

Om ett företag i stället får mänskliga vävnader och celler från ett sjukhus som endast tillvaratar vävnader och celler utan att det sjukhuset har tillstånd att bedriva verksamhet som vävnadsinrättning krävs det att företaget har tillstånd att tillverka läkemedel och tillstånd att bedriva vävnadsinrättning.

Det företag som bereder ett läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag bör även meddela det sjukhus som använder preparatet från vilken vävnadsinrättning som de mänskliga vävnaderna eller cellerna kom från. Detta torde kunna regleras genom myndighetsföreskrifter. Stöd för sådan normgivning finns i förordningen (2008:414) om kvalitets- och säkerhetsnormer vid hantering av mänskliga celler och vävnader. Sjukhusen som använder läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantaget kommer att spara information som är relevant för spårbarheten i patientens patientjournal i enlighet med 3 kap. 1 § patientdatalagen (2008:355).

Gällande läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag som innehåller mänskliga *blodceller* så ska den som bedriver blodverksamhet enligt 16 § lagen (2006:496) om blodsäkerhet föra register över blodverksamheten. Registret ska medge spårbarhet av bland annat givaren. Detta framgår även av 3 kap. 5 § Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2006:16) om blodverksamhet. Vidare ska det företag eller sjukhus som tillverkar dessa läkemedel och som har fått blod från en blodcentral säkerställa spårbarheten till tillverkad läkemedelsats genom att bevara vissa uppgifter enligt 3 kap. 6 § Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2006:16) om blodverksamhet. De uppgifter som ska sparas är bland annat identifikation av blodenhetens leverantör, identifikation av använd blodenhet, bekräftelse av slutdestination för de blodenheter som inte använts för det ursprungliga ändamålet och datum för användning eller avyttring av blodenhet. De sjukhus som använder läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantaget kommer även att spara

information som är relevant för spårbarheten i patientens patientjournal i enlighet med 3 kap. 6 och 7 §§ patientdatalagen (2008:355).

Sammanfattningsvis görs bedömningen att det redan finns bestämmelser i svensk rätt som rör spårbarhet och det krävs inte några ytterligare bestämmelser i lag eller förordning med anledning av artikel 15.3 i förordning (EG) nr 1394/2007.

#### *Bevarandetider*

I artikel 15.4 anges det att innehavaren av godkännande för försäljning ska spara de uppgifter som anges i artikel 15.1 under minst 30 år efter produktens utgångsdatum, eller längre tid om kommissionen har ställt detta som villkor för godkännande för försäljning. Ett liknande krav bör ställas på den som tillverkar läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag.

Enligt 3 kap. 6 § Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2006:16) om blodverksamhet anges ska köparen av blodkomponenterna/tillverkaren säkerställa att spårbarhet till tillverkad läkemedelssats uppfylls genom att vissa i paragrafen uppräknade uppgifter ska dokumenteras av köparen/tillverkaren och sparas i minst 30 år. De uppgifter som ska sparas är bland annat identifikation av blodenhetens leverantör, identifikation av använd blodenhet och den läkemedelssats för vilken blodenheten använts. Eventuella kompletteringar som kan behövas bör genomföras genom myndighetsföreskrifter. Stöd för sådan normgivning finns bland annat i läkemedelsförordningen (2006:272).

När det gäller mänskliga vävnader och celler, förutom blodceller, så ska vävnadsinrättningen se till att läkemedelstillverkaren lämnar uppgifter till vävnadsinrättningen om bland annat vävnadernas och cellernas identitet och datum för användande eller kassation. Som ovan nämnts, regleras denna skyldighet i 4 kap. 14 § Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2008:12) om hantering av mänskliga vävnader och celler avsedda för läke-

medelstillverkning. Enligt 4 kap. 15 § samma föreskrifter ska vävnadsinrättningen därefter bevara uppgifterna i minst trettio år efter den slutliga användningen.

Även de sjukhusundantagsläkemedel som inte innehåller mänskliga vävnader eller celler (inklusive blodceller), bör uppfylla de krav på bevarande som anges i artikel 15.4. Några sådana bestämmelser finns inte i svensk rätt. Bestämmelser med sådant innehåll bedöms dock kunna införas genom myndighetsföreskrifter. Stöd för sådan normgivning finns i läkemedelsförordningen (2006:272).

I detta sammanhang kan noteras att det sjukhus som använder läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag kommer att bevara information, relevant för spårbarheten, i patientens patientjournal. En journalhandling ska, enligt 3 kap. 17 § patientdatalagen (2008:355), bevaras i minst tio år efter det att den sista uppgiften fördes in i handlingen. Enligt 4 § patientdataförordningen (2008:360) får Socialstyrelsen meddela föreskrifter om att vissa slags journalhandlingar ska bevaras under längre tid än de tio år som anges i 3 kap. 17 § första stycket patientdatalagen. Genom detta bemyndigande får Socialstyrelsen föreskriva att uppgifter som var relevanta i anledning av användningen av sjukhusundantagsläkemedel ska bevaras i minst 30 år.

#### *Om tillverkaren går i konkurs eller tillverkningstillståndet återkallas*

I artikel 15.5 i förordning (EG) nr 1394/2007 anges det att om innehavaren av godkännandet av försäljning går i konkurs eller träder i likvidation och godkännandet för försäljning inte överförs till annan juridisk person, ska de uppgifter som avses i artikel 15.1 överlämnas till den Europeiska läkemedelsmyndigheten.

Det torde inte vara aktuellt att i de fall som beskrivs i artikel 15.1 överlämna uppgifter om läkemedel som omfattas av bestäm-

melsen om sjukhusundantag till den Europeiska läkemedelsmyndigheten. Detta med beaktande av att sådana läkemedel är nationella produkter som både bereds och används i Sverige.

Det bör istället säkerställas att tillverkaren överlämnar uppgifterna till de sjukhus som använt läkemedlet. Dessa sjukhus får därmed ta över skyldigheten att bevara uppgifter som är nödvändiga för att garantera spårbarhet. Någon bestämmelse i lag bedöms inte krävas utan en sådan reglering bör kunna genomföras genom myndighetsföreskrifter.

I artikel 15.6 anges det att om ett godkännande för försäljning återkallas tillfälligt, dras tillbaka eller upphävs ska innehavaren fortfarande följa bestämmelserna i artiklarna 15.1, 15.3 och 15.4. Samma krav bör gälla för en tillverkare av läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag vars tillverkningsstillstånd återkallas enligt 20 § andra stycket läkemedelslagen (1992:859) (se avsnitt 5.3). Tillverkarens skyldigheter att bevara uppgifter för spårbarhet upphör inte på grund av att tillverkningsstillståndet återkallas eller upphävs. Någon reglering i lag härom bedöms emellertid inte behöva införas.

## 5.8 Säkerhetsövervakning

**Förslag:** Vad som i 9 § läkemedelslagen (1992:859) föreskrivs i fråga om läkemedel som godkänts ska också gälla för ett sådant läkemedel som avses i 2 d § första stycket läkemedelslagen (1992:859). De skyldigheter enligt 9 a och 9 b §§ läkemedelslagen som gäller för den som har fått ett läkemedel godkänt ska gälla även för den som har tillstånd till tillverkning av sådant läkemedel som avses i 2 d § första stycket samma lag. Regeringen, eller den myndighet regeringen bestämmer, får medge undantag från dessa skyldigheter.

Vidare ska 23 och 24 §§ läkemedelslagen vara tillämpliga på läkemedel som avses i 2 d § första stycket läkemedelslagen.

En bestämmelse ska införas i läkemedelsförordningen (2006:272), vari anges att Läkemedelsverket ska utan dröjsmål vidarebefordra uppgift om misstänkta allvarliga biverkningar av ett läkemedel som avses i 2 d § första stycket läkemedelslagen till den Europeiska läkemedelsmyndigheten, till den som har tillstånd att tillverka läkemedlet och till det sjukhus som använt läkemedlet. Läkemedelsverket ska vidarebefordra denna information senast inom 15 dagar från det att verket tagit emot anmälan om biverkningarna. Läkemedelsverket ska få lämna ut dessa uppgifter vilka det gäller sekretess enligt offentlighets- och sekretesslagen (2009:400). Om Läkemedelsverket, efter att ha utvärderat uppgifter som rör säkerhetsövervakningen, kommer till slutsatsen att ett tillstånd för tillverkning av ett sådant läkemedel bör återkallas tillfälligt, upphävas eller ändras ska verket utan dröjsmål underrätta den som har tillstånd till tillverkning av läkemedlet.

Läkemedelsverket ska även informera de myndigheter i medlemsstaterna i Europeiska ekonomiska samarbetsområdet som ansvarar för genomförandet av Europaparlamentets och rådets direktiv 90/385/EEG, 93/42/EG och 2004/23/EG, om

allvarliga komplikationer eller biverkningar som orsakats av sådana läkemedel som avses i 2 d § första stycket läkemedelslagen och som innehåller en eller flera medicintekniska produkter. Läkemedelsverket ska få lämna ut dessa uppgifter för vilka det gäller sekretess enligt offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Även den som har tillstånd att tillverka ett sådant läkemedel som avses i 2 d § första stycket läkemedelslagen får, trots bestämmelserna i 13 § andra stycket personuppgiftslagen (1998:204), utföra de behandlingar av personuppgifter som rör hälsa och som är nödvändiga för att fullgöra de skyldigheter som föreskrivs i läkemedelslagen eller läkemedelsförordningen.

Bestämmelserna i 4 kap. 1 och 5–7 §§ läkemedelsförordningen ska även vara tillämpliga såvitt avser läkemedel som avses i 2 d § första stycket läkemedelslagen.

Bestämmelsen i 4 kap. 2 § läkemedelsförordningen ska även vara tillämplig på den som har tillstånd att tillverka sådana läkemedel. Läkemedelsverket får medge undantag från de skyldigheter som anges i 4 kap. 2 § första stycket läkemedelsförordningen.

**Skäl för förslaget:** Av artikel 3.7 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel framgår att detta direktiv inte ska gälla läkemedel för avancerad terapi som är specialanpassat för en enskild patient och som bland annat är berett enligt ett icke-rutinmässigt förfarande. Artikel 3.7 infördes i direktiv 2001/83/EG genom artikel 28.2 i 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. Undantagsbestämmelsen i artikel 3.7 i direktiv 2001/83/EG kallas i denna promemoria för bestämmelsen om sjukhusundantag (se avsnitt 3.4).

I andra stycket i artikel 3.7 i direktiv 2001/83/EG anføres emellertid att medlemsstaterna ska se till att de nationella kraven på säkerhetsövervakning motsvarar de krav som gäller på gemenskapsnivå (numera unionsnivå) för läkemedel för avancerad terapi för vilkas godkännande krävs enligt 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.

De krav på säkerhetsövervakning som ställs på läkemedel för avancerad terapi som ska godkännas enligt förordning (EG) nr 726/2004 framgår av artikel 14 i förordningen (EG) nr 1394/2007. Alla krav som anges i artikel 14 bedöms inte vara tillämpliga på läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag. I detta kapitel görs en bedömning vilka av kraven som bör ställas på dessa produkter.

### **5.8.1 Artikel 14.1 i förordning (EG) nr 1394/2007**

I artikel 14.1 i förordning (EG) nr 1394/2007 anges att, utöver kraven för säkerhetsövervakning i artiklarna 21–29 i förordning (EG) nr 726/2004, ska den sökande i ansökan om godkännande för försäljning ange vilka åtgärder som planeras för att säkra uppföljningen av effekterna och biverkningarna av läkemedel för avancerad terapi.

Kravet på att i ansökan om godkännanden för försäljning ange vilka åtgärder som planeras för att säkra uppföljning av effekter och biverkningar, bör ställas även på den som ansöker om tillstånd till tillverkning av läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag. Kravet bedöms kunna genomföras i svensk rätt genom myndighetsföreskrifter. Stöd för sådan normgivning föreslås införas i läkemedelslagen (1992:859), se avsnitt 5.3. Genom det föreslagna bemyndigandet kommer regeringen, eller den myndighet som regeringen bestämmer, att få meddela föreskrifter om ansökan om tillverkningstillstånd och

de villkor som ska gälla vid tillverkning av dessa produkter. Som anges i avsnitt 5.3 föreslås Läkemedelsverket att bli den myndighet som får meddela föreskrifter på nämnda område. Detta bemyndigande föreslås införas i läkemedelsförordningen (2006:272).

Enligt artikel 14.1 i förordning (EG) nr 1394/2007 ska även de krav på säkerhetsövervakning som anges i artiklarna 21–29 i förordningen 726/2004 gälla för den som ansöker om godkännande för försäljning av ett läkemedel för avancerad terapi. Eftersom de nationella kraven på bland annat säkerhetsövervakning ska motsvara de som finns på unionsnivå bör de krav som ställs i artiklarna 21–29 i förordning (EG) nr 726/2004 i gör-ligaste mån även ställas på läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag. Samtliga artiklar om säkerhetsövervakning i förordning (EG) nr 726/2004 bedöms dock inte möjliga att tillämpa på läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag på grund av dessa preparats speciella karaktär. Nedan följer en bedömning över vilka krav som bör ställas gällande dessa produkter.

#### 5.8.1.1 Artikel 21 i förordning (EG) nr 726/2004

Artikel 21 i förordning (EG) nr 726/2004 anger att artikel 106.2 i direktiv 2001/83/EG ska tillämpas med avseende på vad som anges i kapitel 3 om säkerhetsövervakning i förordning (EG) nr 726/2004. I artikel 106.2 anges att vid tolkning av definitionerna av begreppen biverkning, allvarlig biverkning, oförutsedd biverkning, periodiska säkerhetsrapporter, säkerhetsstudie efter det att produkten godkänts och missbruk av läkemedel ska innehavaren av ett godkännande för försäljning och de behöriga myndigheterna följa de riktlinjer som avses i artikel 106.1. Dessa riktlinjer ska även följas vid tolkningen av de principer som beskrivs i avdelning IX ”Säkerhetsövervakning” i direktiv 2001/83/EG. Enligt artikel 106.1 ska kommissionen utforma riktlinjer för insamling, kontroll och redovisning av rapporter om biverkningar.

Kommissionen ska även utforma riktlinjer för tekniska krav för informationsutbyte på elektronisk väg om säkerhetsövervakning i enlighet med de närmare villkor som antas på internationell nivå och offentliggöra en hänvisning till en internationellt vedertagen medicinsk terminologi. Vidare ska innehavarna av godkännanden för försäljning i enlighet med riktlinjerna använda en internationellt vedertagen medicinsk terminologi i sina rapporter om biverkningar. Riktlinjerna ska offentliggöras i volym 9 i publikationen *Läkemedelsregler inom Europeiska unionen*. Ett krav på att artikel 106.2 ska tillämpas vid säkerhetsövervakning av humanläkemedel enligt förordning (EG) nr 726/2007 bör även uppställas vid säkerhetsövervakningen av läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag.

Artikel 106 i direktiv 2001/83/EG är genomförd i svensk rätt genom 4 kap. 1 § läkemedelsförordningen (2006:272). I denna bestämmelse anges att Läke-medelsverkets system för säkerhetsövervakning ska utformas i enlighet med de riktlinjer som Europeiska kommission meddelat enligt, bland annat, artikel 106 i direktiv 2001/83/EG. För tydlighets skull bör det anges i läkemedelsförordningen att bestämmelsen i 4 kap. 1 § läkemedelsförordningen även är tillämplig gällande läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag. De kompletteringar som kan behöva göras för att kraven i artikel 21 ska uppfyllas även när det gäller dessa produkter bör genomföras genom myndighetsföreskrifter. Stöd för sådan normgivning föreslås införas i 2 d § läkemedelslagen (1992:859) och i läkemedelsförordningen (2006:272) (se avsnitt 5.10).

#### 5.8.1.2 Artikel 22 i förordning (EG) nr 726/2004

Artikel 22 i förordning (EG) nr 726/2004 innehåller krav på att den Europeiska läkemedelsmyndigheten ska erhålla alla upplysningar om misstänkta biverkningar av humanläkemedel som har godkänts av gemenskapen (numera unionen) i enlighet med förordning (EG) nr 726/2004. Detta ska ske i nära samarbete med

de nationella system för säkerhetsövervakning som upprättats enligt artikel 102 i direktiv 2001/83/EG. Innehavaren av godkännande av försäljning och medlemsstaternas behöriga myndigheter ska se till att all relevant information om misstänkta biverkningar av läkemedel kommer till den Europeiska läkemedelsmyndighetens kännedom i enlighet med bestämmelserna i förordning (EG) nr 726/2004. Patienter ska vidare uppmanas att informera hälso- och sjukvårdspersonal om alla eventuella biverkningar.

De nationella system för säkerhetsövervakning som upprättats enligt artikel 102 i direktiv 2001/83/EG och som det hänvisas till i artikel 22 i förordning (EG) nr 726/2007, infördes i svensk rätt genom 9 § läkemedelslagen (1992:859). I denna bestämmelse anges att Läke-medelsverket ska ansvara för ett system för säkerhetsövervakning, som har till syfte att samla in, registrera, lagra och vetenskapligt utvärdera uppgifter om biverkningar av läkemedel som godkänts för försäljning. Vid utvärderingen ska i fråga om humanläkemedel beaktas även all tillgänglig information om felaktig användning och missbruk av läkemedel som kan ha betydelse för bedömningen av nyttan och riskerna med läkemedlen.

För att överhuvudtaget möjliggöra säkerhetsövervakning av läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag bör bestämmelsen i 9 § läkemedelslagen även vara tillämplig rörande dessa preparat.

Som nämns ovan, ska patienter enligt artikel 22 uppmanas att informera hälso- och sjukvårdspersonal om alla eventuella biverkningar. Detta krav bör vara tillämpligt även vad avser dessa produkter. Kravet bör införas i svensk rätt genom myndighetsföreskrifter. Som ovan nämns, föreslås att ett bemyndigande härför införas i 2 d § läkemedelslagen (1992:859) och i läkemedelsförordningen (2006:272) (se avsnitt 5.10).

### 5.8.1.3 Artikel 23 i förordning (EG) nr 726/2004

Enligt artikel 23 första stycket i förordning (EG) nr 726/2004 ska innehavaren av ett godkännande för försäljning av ett humanläkemedel som beviljats i enlighet med förordning (EG) nr 726/2004, fortlöpande och oavbrutet ha till sitt förfogande en person med lämplig kompetens som svarar för säkerhetsövervakningen. Denne person ska vara bosatt i gemenskapen (numera unionen). Han eller hon ska ansvara för att upprätta och administrera ett system som garanterar att upplysningar om alla misstänkta biverkningar som meddelats företagets personal och läkemedelskonsulenter samlas in, bedöms och sammanställs på ett sådant sätt att de finns tillgängliga på en och samma plats inom gemenskapen (unionen) (artikel 23 a). Den kvalificerade personen ska utarbeta periodiska säkerhetsrapporter i enlighet med artikel 24.3 i förordning (EG) nr 726/2004 (artikel 23 b). Den kvalificerade personen är även ansvarig för att se till att varje begäran från behöriga myndigheter om kompletterande upplysningar som är nödvändiga att bedöma riskerna eller nyttan med ett läkemedel besvaras fullständigt och snabbt, med uppgift om i vilken omfattning läkemedlet säljs eller föreskrivs (artikel 23 c). Vidare ska den kvalificerade personen förse de behöriga myndigheterna med all annan information av vikt för bedömningen av nyttan och riskerna med ett läkemedel, i synnerhet information om säkerhetsstudier efter godkännandet (artikel 23 d). Dessa krav bör rimligen även ställas på den som har tillstånd att tillverka läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag.

I 9 b § läkemedelslagen (1992:859) anges att den som fått ett läkemedel godkänt är skyldig att till sitt förfogande ha en sakkunnig med tillräcklig kompetens som fortlöpande ansvarar för säkerhetsövervakning av läkemedlet. Den sakkunnige ska vara bosatt i Europeiska ekonomiska samarbetsområdet. För att genomföra de krav som uppställs i artikel 23 bör bestämmelsen i 9 b § läkemedelslagen vara tillämplig även på den som har tillstånd till tillverkning av ett läkemedel som omfattas av bestäm-

melsen om sjukhusundantag. Ett tillägg med denna innebörd föreslås införas i läkemedelslagen.

Tillstånd till tillverkning av sjukhusundantagsprodukter förutses ges för tillverkning enligt en viss metod eller process. Dock kan tillverkningsstillstånd även ges för tillverkning till en viss patient eller ett fåtal patienter. De skyldigheter som uppställs i 9 b § läkemedelslagen kan uppställas endast så länge tillverkaren har tillverkningsstillstånd. Om tillståndet är begränsat till tillverkning av läkemedel för en patient kan det ifrågasättas om det ska krävas av tillverkaren att han eller hon har en sakkunnig till sitt förfogande som fortlöpande ansvarar för säkerhetsövervakningen av läkemedlet. Det kan även finnas andra situationer där de skyldigheter som anges i 9 b § läkemedelslagen inte bör ställas på en tillverkare av sjukhusundantagsläkemedel. Det bör därvid finnas möjligheter att medge undantag från skyldigheten att ha en sakkunnig till sitt förfogande. Läkemedelsverket bör beordras att medge sådant undantag.

De krav som uppställs i artikel 23 i förordning (EG) nr 726/2004 återfinns även i 5 § Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2001:12) om säkerhetsövervakning av läkemedel. De kompletteringar som behöver göras för att kraven i artikel 23 även ska omfatta den som har tillstånd att tillverka läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag bör göras genom myndighetsföreskrifter. Stöd för sådan normgivning avses införas i 2 d § läkemedelslagen och läkemedelsförordningen (se avsnitt 5.10).

#### 5.8.1.4 Artikel 24 i förordning (EG) nr 726/2004

##### *Register och rapportering till medlemsstaterna*

Av artikel 24.1 i förordning (EG) nr 726/2004 framgår att innehavaren av godkännandet för försäljning av ett humanläkemedel ska se till att alla misstänkta allvarliga biverkningar av det läkemedel som godkänts i enlighet med förordningen, som inträffat i

gemenskapen (unionen) och som anmälts till innehavaren av hälso- och sjukvårdspersonal, registreras och rapporteras till de medlemsstaterna där biverkningarna inträffat. Detta ska göras senast 15 dagar efter det att informationen mottogs. Vidare anges det i samma bestämmelse att innehavaren ska registrera alla andra misstänkta allvarliga biverkningar som inträffar i gemenskapen (numera unionen), som denne rimligen kan förväntas få kännedom om. Innehavaren ska omgående rapportera dessa biverkningar till behörig myndighet i de medlemsländer där biverkningarna inträffat och till den Europeiska läkemedelsmyndigheten. Sådan rapportering ska ske senast 15 dagar efter det att innehavaren mottog informationen.

Enligt artikel 24.3 första stycket ska innehavaren av godkännandet för försäljning av ett humanläkemedel utarbeta detaljerade register över alla misstänkta biverkningar som inträffar inom och utanför gemenskapen (unionen) och som anmälts till innehavaren av hälso- och sjukvårdspersonal. I artikelns andra stycke uppställs krav på att dessa register överlämnas till den Europeiska läkemedelsmyndigheten och medlemsstaterna i form av en uppdaterad periodisk säkerhetsrapport, s.k. PSUR. Sådana rapporter ska lämnas efter begäran eller minst var sjätte månad efter godkännandet fram till utsläppandet av läkemedlet på marknaden. Efter det att läkemedlet släppts på marknaden i gemenskapen (unionen) ska uppdaterade periodiska säkerhetsrapporter överlämnas antingen på begäran eller var sjätte månad under de två första åren, därefter en gång om året under de två följande åren. Därefter ska rapporterna överlämnas vart tredje år eller på begäran.

De krav som uppställs i artiklarna 24.1 och 24.3 bör gälla även den som har tillstånd till tillverkning av läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag.

Det krav som uppställs i artiklarna 24.1 och 24.3 återfinns i artikel 104.1-3 och 104.6 i direktiv 2001/83/EG, dock med den skillnaden att någon biverkningsrapportering inte behöver göras till den Europeiska läkemedelsmyndigheten. Artiklarna 104-106 i direktiv 2001/83/EG genomfördes i svensk rätt genom 9 a §

läkemedelslagen (1992:859). Enligt denna bestämmelse ska den som har fått ett läkemedel godkänt följa utvecklingen på läkemedelsområdet och inom ramen för godkännandet ändra läkemedlet om det behövs. Som ett led i säkerhetsövervakningen ska den som har fått ett läkemedel godkänt även registrera, lagra, utvärdera och rapportera information om biverkningar av läkemedlet i enlighet med vad som föreskrivs av regeringen eller den myndighet regeringen bestämmer. Innehavaren av godkännandet är personuppgiftsansvarig för sådana behandlingar av personuppgifter som kan komma att utföras enligt 9 a § läkemedelslagen.

Enligt förarbetena synes lydelsen av bestämmelsen i 9 a § läkemedelslagen ge mer intryck för ett krav att upprätthålla en allmän kunskap inom läkemedelsområdet på viss nivå än de specifika krav på åtgärder som direktivets bestämmelse ger uttryck för. Att innehavare av ett godkännande upprätthåller en sådan allmänkompetens inom läkemedelsområdet ansågs emellertid nödvändigt enligt förarbetena till bestämmelsen. Detta bland annat därför att information rörande exempelvis oönskade effekter av andra läkemedel än det som ett visst godkänt avser kan visa sig ha betydelse för hur uppföljningen av det sistnämnda läkemedlet bör utformas. Även om det kunde ifrågasättas huruvida lydelsen i dåvarande 9 § läkemedelslagen (nuvarande 9 a § samma lag) omfattar de skyldigheter som direktiv 2001/83/EG föreskriver på det sätt som är lämpligt, ansågs det enligt förarbetena dock lämpligt att den bestämmelsen i läkemedelslagen som just avser säkerhetsövervakning även på ett konkret sätt ger uttryck för de skyldigheter som åvilar en innehavare av ett godkännande. Samtidigt klargjordes det att genomförandet av de i direktiven angivna detaljbestämmelserna om säkerhetsövervakning måste meddelas i förordning eller föreskrifter (prop. 2005/06:70 s. 143). Med beaktande av vad som anfördes i förarbetena till nuvarande bestämmelsen i 9 a § läkemedelslagen, görs bedömningen att de krav som uppställs i artiklarna 24.1 och 24.3 bör genomföras genom att även 9 a § läkemedelslagen är tillämplig för den som har tillstånd att till-

verka läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag.

De krav som anges i artiklarna 24.1 och 24.3 återfinns även i 4 kap. 2 § första stycket läkemedelsförordningen (2006:272). I denna bestämmelse anges att den som har ett godkännande för försäljning av ett läkemedel ska föra register med alla uppgifter om misstänkta biverkningar av läkemedlet som förekommit i Europeiska ekonomiska samarbetsområdet eller i tredje land och som kommit till innehavarens kännedom. Innehavaren ska rapportera alla sådana biverkningar till Läkemedelsverket. Denna bestämmelse bör även vara tillämplig på den som har tillstånd att tillverka läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag.

I detta sammanhang kan nämnas att i 4 kap. 2 § andra stycket läkemedelsförordningen anges att om innehavare av ett godkännande får kännedom om omständigheter som utgör skäl att anta att uppgifter eller handlingar ligger till grund för godkännandet inte är riktiga eller bör kompletteras är denne skyldig att omedelbart rapportera detta till Läkemedelsverket. För att upprätthålla patientsäkerheten bör denna bestämmelse även omfatta tillverkare av läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag. Således föreslås att 4 kap. 2 § ska gälla för den som har tillstånd för tillverkning av sjukhusundantag.

I likhet med vad som anges i avsnitt 5.8.1.3, förutses det att tillstånd för tillverkning av sjukhusundantagsprodukter ska för tillverkning enligt en viss metod eller process. Dock kan tillverkningstillstånd även ges för tillverkning till en viss patient eller ett fåtal patienter. De skyldigheter som uppställs i 9 a § läkemedelslagen och 4 kap. 2 § läkemedelsförordningen kan dock uppställas endast så länge tillverkaren har tillverkningstillstånd. Om tillståndet är begränsat till att avse läkemedel för endast en patient kan det ifrågasättas om de krav som anges i dessa bestämmelser ska ställas på tillverkaren. Det kan även finnas andra situationer där de skyldigheter som anges i 9 a § läkemedelslagen och 4 kap. 2 § läkemedelsförordningen inte bör ställas på en tillverkare av sjukhusundantagsläkemedel. Det bör därvid finnas möjligheter

att helt eller delvis medge undantag från skyldigheten att följa utvecklingen på läkemedelsområdet och att som ett led i säkerhetsövervakningen registrera, lagra, utvärdera och rapportera information om biverkningar av läkemedlet. Läkemedelsverket bör bemyndigas att medge sådant undantag.

Slutligen återfinns de krav som ställs i artiklarna 24.1 och 24.3 även i 6, 6 a §§, 7 § 1, 2 och 4 samt 9 § Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2001:12) om säkerhetsövervakning av läkemedel. De eventuella kompletteringar som kan behövas införas i svensk rätt för att kraven i artiklarna 24.1 och 24.3 även ska omfatta tillverkaren av läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag bedöms kunna göras genom myndighetsföreskrifter. Stöd för sådan normgivning föreslås införas i 2 d § läkemedelslagen och i läkemedelsförordningen (se avsnitt 5.10).

I 4 kap. 4 § läkemedelsförordningen anges att Läkemedelsverket och innehavare av godkännande får trots bestämmelserna i 13 § andra stycket personuppgiftslagen (1998:204) utföra de behandlingar av personuppgiftslagen som rör hälsa och som är nödvändiga för att fullgöra de skyldigheter som föreskrivs i läkemedelslagen eller i läkemedelsförordningen. Läkemedelsverket är personuppgiftsansvarigt för behandling av personuppgifter som verket utför för att fullgöra sådan skyldighet som avses i andra stycket. För att fullgöra de skyldigheter som åläggs den som har tillstånd att tillverka läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag bör vad som anges i 4 kap. 4 § läkemedelsförordningen även vara tillämpligt även på denna tillverkare. Det föreslås att ett tillägg införs i 4 kap. 4 § läkemedelsförordningen med denna innebörd.

I artikel 24.1 andra stycket anges att innehavaren av ett godkännande ska rapportera misstänkta allvarliga biverkningar även till den Europeiska läkemedelsmyndigheten. Någon liknande skyldighet återfinns inte i läkemedelslagen. Det föreslås att detta krav genomförs genom Läkemedelsverkets rapporteringsskyldighet till den Europeiska läkemedelsmyndigheten enligt artikel 25 i förordning (EG) nr 726/2004, se avsnitt 5.8.1.5. Därvid kommer den som har tillstånd att tillverka läkemedel som omfattas av

bestämmelsen om sjukhusundantag att rapportera misstänkta allvarliga biverkningar till Läkemedelsverket som i sin tur får rapportera vidare till den Europeiska läkemedelsmyndigheten i enlighet med artikel 25. Denna rapporteringsväg kan medföra att den Europeiska läkemedelsmyndigheten kan komma att få rapport om misstänkta allvarliga biverkningar 15 dagar senare än vad som föreskrivs i förordningen (EG) nr 726/2004. Denna tidsutdräkt får dock anses acceptabel med tanke på läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag är nationella produkter som inte får exporteras.

#### *Biverkningar i tredje land*

I artikel 24.2 anges att innehavaren av godkännandet för försäljning av ett humanläkemedel ska se till att alla misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar och varje form av misstänkt överföring av smittämnen via ett läkemedel som inträffat i tredje land rapporteras till medlemsstaterna och den Europeiska läkemedelsmyndigheten. Med beaktande av att läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag inte kommer att exporteras bedöms kraven enligt denna artikel inte vara tillämpliga på läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag.

#### *Information till allmänheten*

I artikel 24.5 första och andra styckena anges att innehavaren av ett godkännande för försäljning inte får, utan att ha underrättat den Europeiska läkemedelsmyndigheten, ge allmänheten information som rör säkerhetsövervakning i fråga om dess godkända läkemedel. Vidare ansvarar innehavaren av godkännandet för försäljning för att informationen presenteras objektivt och inte är vilseledande. Med tanke på att läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag är specialanpassade produkter framtagna för en enskild patient kommer sådan information

som avses i artikel 24.5 första och andra styckena inte att bli aktuell att ge till allmänheten. De krav som anges i artikel 24.5 första och andra styckena bedöms därmed inte vara aktuella att ställa på läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag.

### *Påföljder*

I artikel 24.5 sista stycket anförs att medlemsstaterna ska vidta nödvändiga åtgärder för att se till att innehavare av godkännande för försäljning som åsidosätter sina skyldigheter kan bli föremål för effektiva, proportionella och avskräckande påföljder. Särskilt med beaktande av patientsäkerheten görs bedömningen att kravet i artikel 24.5 sista stycket även bör omfatta läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag.

Vid genomförandet av artikel 24.5 i svensk rätt anfördes i förarbetena att den sanktion som närmast bör komma ifråga vid åsidosättande av skyldigheter rörande säkerhetsövervakning, är föreläggande eller förbud och att koppla viten till sådana påbud. Det föreslogs därvid att det i läkemedelslagen skulle införas bestämmelser angående tillsyn enligt förordningen enligt vilka Läkemedelsverket skulle ges möjlighet att förelägga aktörer att prestera vad som åläggs dem i denna (jfr. prop. 2005/06:70 s. 154). Därvid infördes tillägg i 23 och 24 §§ läkemedelslagen.

I 23 § läkemedelslagen anges att Läkemedelsverket har tillsyn över efterlevnaden av bland annat läkemedelslagen, föreskrifter och villkor som har meddelats med stöd av läkemedelslagen samt förordning (EG) nr 726/2004. I 24 § läkemedelslagen framgår att Läkemedelsverket har rätt att på begäran få de upplysningar och handlingar som behövs för tillsynen. Läkemedelsverket får vidare meddela förelägganden och förbud som behövs för efterlevnaden av bland annat läkemedelslagen, föreskrifter och villkor som meddelats med stöd av läkemedelslagen samt förordning (EG) nr 726/2004. Av 24 § tredje stycke framgår att Läkemedelsverket därvid har rätt till tillträde dels till områden, lokaler och andra

utrymmen som används i samband med tillverkning eller annan hantering av läkemedel, av utgångsmaterial eller av förpackningsmaterial till läkemedel, dels till utrymmen där prövning av läkemedels egenskaper utförs. Läkemedelsverket får i sådana utrymmen göra undersökningar och ta prover. Läkemedelsverket har dock inte med stöd av läkemedelslagen rätt till tillträde till bostäder. Enligt bestämmelsens fjärde stycke ska den som förfogar över sådana varor som avses i tredje stycket, på begäran, lämna nödvändigt biträde vid undersökningen. För uttaget prov betalas inte ersättning. Beslut om föreläggande eller förbud får förenas med vite. Vägras tillträde eller biträde får Läkemedelsverket också förelägga vite.

För att genomföra kraven enligt artikel 24.5 sista stycket, föreslås att det i 2 d § läkemedelslagen anges att även 23 och 24 §§ i denna lag ska vara tillämpliga på läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag. Därmed kommer Läkemedelsverket att få tillsyn över de som har tillstånd att tillverka sjukhusundantagsprodukter. Läkemedelsverket får även rätt att på begäran få de upplysningar och handlingar som behövs för tillsynen och meddela de föreläggande och förbud som behövs för efterlevandet av läkemedelslagen och föreskrifter och villkor som meddelats med stöd av lagen.

#### 5.8.1.5 Artikel 25 i förordning (EG) nr 726/2004

##### *Information till tillverkare och sjukhus*

Enligt artikel 25 i förordning (EG) nr 726/2004 ska varje medlemsstat se till att alla misstänkta allvarliga biverkningar av ett humanläkemedel, godkänt enligt förordningen, som inträffar på dess territorium registreras och rapporteras till både den Europeiska läkemedelsmyndigheten och till innehavaren av godkännandet för försäljning. Denna rapportering ska ske omgående efter det att biverkningen kommit till medlemsstatens kännedom, dock senast 15 dagar efter mottagandet av upplysningarna.

Den Europeiska läkemedelsmyndigheten ska vidarebefordra upplysningarna till de nationella system för säkerhetsövervakning som upprättats i enlighet med artikel 102 i direktiv 2001/83/EG.

När det gäller läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag, bör ovan nämnda rapportering ske till den som har tillstånd att tillverka det aktuella sjukhusundantaget. I detta avseende återfinns i 4 kap. 3 § första stycket läkemedelsförordningen (2006:272) en reglering med samma innebörd som den i artikel 25. Av 4 kap. 3 § första stycket läkemedelsförordningen framgår att Läkemedelsverket ska utan dröjsmål vidarebefordra uppgift om misstänkta allvarliga biverkningar av ett läkemedel till den som har fått läkemedlet godkänt för försäljning, dock senast inom 15 dagar från det att verket tagit emot anmälan om biverkningarna.

För att underlätta förståelsen och läsningen av lagtexten föreslås att det införs en ny bestämmelse, 4 kap. 3 a §, i läkemedelsförordningen, i vilken det framgår att Läkemedelsverket ska utan dröjsmål vidarebefordra uppgift om misstänkta allvarliga biverkningar av ett läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag till den som har tillstånd att tillverka läkemedlet, dock senast inom 15 dagar från det att verket tagit emot anmälan om biverkningarna.

Det är emellertid även av vikt att de sjukhus som använt läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag får kännedom om biverkningarna. I många fall kan biverkningarna komma att rapporteras av det sjukhus som använt läkemedlet, men det är även möjligt att biverkningar uppstår först sedan patienten lämnat sjukhuset och att patienten uppsöker närmaste sjukhus som dock inte behöver vara det sjukhus som behandlade honom eller henne med läkemedlet. Det sjukhus som använt läkemedlet får därvid inte information om biverkningen. Det föreslås därför att det i läkemedelsförordningen införs en bestämmelse om att Läkemedelsverket ska utan dröjsmål vidarebefordra uppgift om misstänkta allvarliga biverkningar till det sjukhus som använt läkemedlet och att denna rapportering ska

göras senast inom 15 dagar från det att verket tagit emot anmälan om biverkningar.

*Information till den Europeiska läkemedelsmyndigheten och andra medlemsstater*

Enligt artikel 25 ska medlemsstaterna även se till att alla misstänka allvarliga biverkningar av ett humanläkemedel, godkänt i enlighet med förordning (EG) nr 726/2004, som inträffar på dess territorium registreras och rapporteras till den Europeiska läkemedelsmyndigheten. Denna rapportering ska ske senast 15 dagar efter mottagandet av upplysningarna. Enligt artikel 25 andra stycket ska den Europeiska läkemedelsmyndigheten vidarebefordra upplysningar till de nationella system för säkerhetsövervakning som upprättats i enlighet med artikel 102 i direktiv 2001/83/EG. I artikel 102 anges medlemsstaterna ska ha ett system för säkerhetsövervakning som ska användas för att samla in information av betydelse för säkerhetsövervakningen, särskilt i fråga om biverkningar hos människor, samt för att vetenskapligt utvärdera denna information. Medlemsstaterna ska se till att lämplig information som samlas in med hjälp av detta system överlämnas till de andra medlemsstaterna och till den Europeiska läkemedelsmyndigheten. Informationen ska registreras i den databas som avses i artikel 57.1 andra stycket i förordning (EG) nr 726/2004. Informationen ska vara tillgänglig för alla medlemsstater och utan dröjsmål för allmänheten.

Läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag är högriskprodukter. För att uppnå en ökad säkerheten vid användandet av dessa läkemedel föreslås det att misstänkta biverkningar avseende dessa preparat rapporteras till den Europeiska läkemedelsmyndigheten. Informationen kommer att registreras i den databas som avses i artikel 57.1 i förordningen (EG) nr 726/2004. Därmed kommer informationen även att vara tillgänglig för behöriga myndigheter inom EU. Det föreslås att en bestämmelse införs i läkemedelsförordningen, vari anges att

Läkemedelsverket ska informera den Europeiska läkemedelsmyndigheten om misstänkta allvarliga biverkningar när det gäller sådana läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag. Denna information ska lämnas utan dröjsmål, dock senast 15 dagar efter det att verket har fått kännedom om misstanken.

För att möjliggöra denna informationsöverföring föreslås att bestämmelsen i 2 kap. 2 § läkemedelsförordningen (2006:272) utvidgas. I denna bestämmelse anges att sekretessbelagda uppgifter får lämnas ut i den utsträckning Läkemedelsverkets skyldigheter innebär att uppgifter ska lämnas till bland annat kommissionen, den Europeiska läkemedelsmyndigheten eller myndigheter i annan stat i Europeiska ekonomiska samarbetsområdet. Genom en ändring i 2 kap. 2 § läkemedelsförordningen kan uppgifter om misstänkta allvarliga biverkningar även avseende sjukhusundantag kunna överlämnas till den Europeiska läkemedelsmyndigheten varvid även de behöriga myndigheterna i det Europeiska ekonomiska samarbetsområdet (EES) får kännedom om uppgifterna.

#### 5.8.1.6 Artikel 26 i förordning (EG) nr 726/2004

Enligt artikel 26 första stycket i förordning (EG) nr 726/2004 ska kommissionen i samråd med den Europeiska läkemedelsmyndigheten, medlemsstaterna och berörda parter utarbeta en instruktion för insamling, kontroll och presentation av rapporter om biverkningar. En sådana instruktion har utarbetats och återfinns i volym 9 A i publikationen *Läkemedelsregler inom Europeiska unionen*.

Enligt artikel 26 andra stycket ska innehavarna av godkännande för försäljning, i överensstämmelse med instruktionen, använda en internationellt vedertagen medicinsk terminologi vid översändande av rapporter om biverkningar. Detta krav bör även vara tillämpligt på läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag och genomföras genom myndighetsföre-

skrifter. Stöd för sådan normgivning föreslås införas i 2 d § läkemedelslagen och i läkemedelsförordningen (se avsnitt 5.10).

I artikel 26 fjärde stycket anges att under fem år efter det att läkemedlet släpptes ut på marknaden i gemenskapen (unionen) får den Europeiska läkemedelsmyndigheten begära att innehavaren av godkännandet för försäljning vidtar åtgärder för att specifika uppgifter om säkerhetsövervakningen samlas in från vissa patientgrupper. Med tanke på att läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag bereds enligt ett icke-rutinmässigt förfarande och är specialanpassade produkter för enskilda patienter bedöms kravet i artikel 26 fjärde stycket inte vara tillämpligt på dessa läkemedel. Även om tillverkningstillstånd för läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag kan komma att beviljas för ett visst läkemedel bedöms inte detta krav vara relevant eftersom dessa produkter inte kommer att användas i den omfattningen att insamling av uppgifter för vissa patientgrupper kan komma att bli aktuellt.

#### 5.8.1.7 Artiklarna 27-29 i förordning (EG) nr 726/2004

I artikel 27 i förordning (EG) nr 726/2004 anges att den Europeiska läkemedelsmyndigheten ska samarbeta med Världshälsoorganisationen när det gäller internationell säkerhetsövervakning. Av artikel 28 framgår att den Europeiska läkemedelsmyndigheten och medlemsstaternas behöriga myndigheter ska samarbeta för att kontinuerligt utveckla system för säkerhetsövervakning med kapacitet att uppnå en hög standard på folkhälsoskydd för alla läkemedel, oberoende av hur godkännandet beviljats. Samarbetet ska även omfatta användning av samarbetsmetoder. Syftet med samarbetet är att maximera användningen av tillgängliga resurser inom gemenskapen (unionen). I artikel 29 anges att alla ändringar som kan komma att krävas för att uppdatera bestämmelserna i kapitel 3 i förordning (EG) nr 726/2004, för att beakta den vetenskapliga och tekniska utvecklingen, ska antas i enlighet med förfarandet i artikel 87.2. Dessa artiklar

föranleder inga förslag till ytterligare bestämmelser i lag eller förordning.

### **5.8.2 Artiklarna 14.2-14.4 i förordning (EG) nr 1394/2007**

I artikel 14.2 i förordning (EG) nr 1394/2007 anges att, om det finns särskild anledning till oro, ska kommissionen på den Europeiska läkemedelsmyndighetens inrådan, som villkor för ett godkännande för försäljning, kräva att ett riskhanteringssystem införs som syftar till att identifiera, karakterisera, förebygga eller minimera risker i samband med läkemedel för avancerad terapi, och som omfattar en utvärdering av effektiviteten av detta system, eller att innehavaren av godkännandet för försäljning genomför särskilda studier efter det att läkemedlet börjat saluföras och lämnar in dessa till myndigheten för granskning. I artikelns andra stycke anges att den Europeiska läkemedelsmyndigheten dessutom får begära in ytterligare rapporter där effektiviteten av ett eventuellt riskhanteringssystem och resultaten av sådana studier utvärderas.

Såvitt avser läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag bör det kunna krävas att om det finns särskild anledning till oro ska den som tillverkar sjukhusundantagsprodukter införa ett riskhanteringssystem och upprätta rapporter om effektiviteten av ett sådant system. Med tanke på att dessa läkemedel är nationella produkter bör det inte, såsom anges i artikel 14.2, vara den Europeiska läkemedelsmyndigheten som ställer dessa krav utan Läkemedelsverket. Kraven bör genomföras i svensk rätt genom myndighetsföreskrifter och stöd för sådan normgivning föreslås införas i 2 d § läkemedelslagen och i läkemedelsförordningen (se avsnitt 5.10).

Det förefaller däremot inte lämpligt att kräva att en tillverkare av sjukhusundantagsprodukter ska genomföra särskilda studier. Detta på grund av att dessa produkter är specialanpassade produkter för enskilda patienter och det förefaller inte troligt att det

kommer finnas ett tillräckligt stort underlag för att genomföra sådana studier.

Enligt artikel 14.2 tredje stycket i förordning (EG) nr 1394/2007 ska en utvärdering av effektiviteten av sådana riskhanteringssystem och resultaten av sådana studier medtas i de uppdaterade periodiska säkerhetsrapporter som avses i artikel 24.3 i förordningen 726/2004. Som anges i avsnitt 5.8.1.5 kommer även en tillverkare av läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag att avge periodiska säkerhetsrapporter. Dessa säkerhetsrapporter bör kunna innehålla även en utvärdering av effektiviteten av riskhanteringssystemen. Detta krav bör införas i svensk rätt genom myndighetsföreskrifter. Som ovan nämnts, föreslås att stöd för sådan normgivning införs i 2 d § läkemedelslagen och i läkemedelsförordningen (se avsnitt 5.10).

I artikel 14.3 i förordning (EG) nr 1394/2007 anges att den Europeiska läkemedelsmyndigheten ska utan dröjsmål meddela kommissionen om den finner att innehavaren av godkännandet för försäljning inte uppfyller kravet i artikel 14.2. Av artikel 14.4 framgår att Europeiska läkemedelsmyndigheten ska utarbeta detaljerad riktlinjer för tillämpningen av artikel 14.1-3. Dessa artiklar, 14.3 och 14.4, bedöms inte vara tillämpliga när det gäller läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag.

### **5.8.3 Artikel 14.5 i förordning (EG) nr 1394/2007**

Om ett kombinationsläkemedel för avancerad terapi (dvs. ett läkemedel för avancerad terapi som innehåller en eller flera medicinteknisk produkt eller aktiva medicintekniska produkter för implantation) ger upphov till allvarliga komplikationer eller biverkningar ska den Europeiska läkemedelsverket informera de behöriga nationella myndigheter som ansvarar för genomförandet av direktiv 90/385/EEG om aktiva medicintekniska produkter för implantation, direktiv 93/42/EEG om medicin-

tekniska produkter och direktiv 2004/23/EG om mänskliga vävnader och celler förutom blodceller.

Denna biverkningsrapporteringen för kombinationsläkemedel för avancerad terapi såvitt avser medicintekniska produkter kommer att ske till den Europeiska läkemedelsmyndigheten genom en databas vid namn EudraVigilance. Vid kontakter med Läkemedelsverket har framkommit att den centrala databasen även kan hantera rapporter avseende sådana läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag och som även innehåller medicintekniska produkter. Det bedöms därvid lämpligt att Sverige vidarebefordrar anmälningar om sådana allvarliga komplikationer och biverkningar som orsakats av en sjukhusundantagsprodukt som innehåller en medicinteknisk produkt till andra medlemsländer genom den centrala databasen EudraVigilance.

Information ska även ges till de behöriga myndigheter som ansvarar för genomförandet av direktiv 2004/23/EG om vävnader och celler, förutom blodceller. För att en sådant överföring av information ska vara möjlig krävs en reglering i svensk rätt. För att regleringen ska vara tydlig och fullständig föreslås att ett tillägg införs i läkemedelsförordningen (2006:272), vari anges att Läkemedelsverket ska informera de behöriga myndigheterna i medlemsstaterna i Europeiska ekonomiska samarbetsområdet som utövar tillsyn över Europaparlamentets och rådets direktiv 90/385/EEG, 93/42/EG och 2004/23/EG, om allvarliga komplikationer eller biverkningar som orsakats av sådana sjukhusundantag som innehåller medicintekniska produkter. För att möjliggöra denna informationsöverföring föreslås att bestämmelsen i 2 kap. 2 § läkemedelsförordningen (2006:272) utvidgas i motsvarande mån. Denna bestämmelse reglerar förhållandet till offentlighets- och sekretesslagen (2009:400) vid utlämning enligt EG-direktiv. I bestämmelsen i 2 kap. 2 § läkemedelsförordningen anges att sekretessbelagda uppgifter får lämnas ut i den utsträckning Läkemedelsverkets skyldigheter innebär att uppgifter ska lämnas till bland annat kommissionen, den Europeiska läkemedelsmyndigheten eller myndigheter i annan stat i Europeiska

ekonomiska samarbetsområdet. Genom en ändring i 2 kap. 2 § läkemedelsförordningen kan uppgifter om allvarliga komplikationer eller biverkningar avseende läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag kunna överlämnas till den Europeiska läkemedelsmyndigheten och de behöriga myndigheterna i det Europeiska ekonomiska samarbetsområdet (EES).

#### 5.8.4 Ytterligare bestämmelser

I avsnitt 5.8.1.5, gjordes bedömningen att vad som angavs i 4 kap. 3 § första stycket läkemedelsförordningen (2006:272) även bör gälla den som har tillstånd att tillverka sjukhusundantag, varvid en ny bestämmelse med detta innehåll föreslogs.

I 4 kap. 3 § andra stycket läkemedelsförordningen anges att om Läkemedelsverket, efter att ha utvärderat uppgifter som rör säkerhetsövervakningen, kommer till slutsatsen att ett godkännande för försäljning av läkemedel bör återkallas tillfälligt, upphävas eller ändras ska verket utan dröjsmål underrätta den som har fått läkemedlet godkänt för försäljning. Denna bestämmelse bör även vara tillämplig avseende den som har tillstånd att tillverka läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag. Ett tillägg med detta innehåll föreslås införas i den föreslagna bestämmelsen, 4 kap. 3 a § läkemedelsförordningen.

Enligt 4 kap. 5 § läkemedelsförordningen får Läkemedelsverket föra hälsodataregister enligt 1 § lagen (1998:543) om hälsodataregister. Detta register får verket föra för att tillgodose behovet av uppgifter för de ändamål som anges i 9 § läkemedelslagen och för framställning av statistik och för forskning. Med beaktande av att 9 § läkemedelslagen även är tillämplig gällande läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag bör även 4 kap. 5 § läkemedelsförordningen tillämpas rörande dessa preparat.

Vidare ges bemyndiganden till Läkemedelsverket i 4 kap. 6-7 §§ läkemedelsförordningen. Enligt 6 § får Läkemedelsverket meddela föreskrifter om att den som bedriver verksamhet inom

hälso- och sjukvården samt veterinärer ska lämna sådana uppgifter till verket som behövs för de ändamål som avses i 4 kap. 5 § läkemedelsförordningen. Enligt 7 § får Läkemedelsverket meddela ytterligare föreskrifter om registrering, lagring, utvärdering och rapportering av information om biverkningar av läkemedel. Bemyndiganden enligt dessa bestämmelser bedöms behövas vid regleringen av läkemedel som omfattas av bestämmelse av sjukhusundantag. Dessa bestämmelser föreslås därvid även vara tillämpliga såvitt avser sjukhusundantag.

## 5.9 Ytterligare bestämmelser avseende läkemedel som omfattas av sjukhusundantaget

**Förslag:** Bestämmelserna i 4 § andra stycket, 19, 21 a, 22, 25-26, 27-30 §§ läkemedelslagen (1992:859) samt 10 kap. 1 och 5 §§ läkemedelsförordningen (2006:272) ska även vara tillämpliga på sådant läkemedel som avses i 2 d § första stycket läkemedelslagen.

### Skäl för förslaget

#### *Allmänt*

I artikel 3 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel anges i vilken omfattning direktivet inte ska gälla. Genom artikel 28.2 i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1394/2007 av den 13 november 2007 om läkemedel för avancerad terapi och om ändring av direktiv 2001/83/EG och förordning (EG) nr 726/2004 införs ett tillägg i artikel 3 i direktiv 2001/83/EG. Genom detta tillägg kommer det att framgå att direktiv 2001/83/EG inte ska gälla för sådant läkemedel för avancerad terapi som beskrivs där. Genom tillägget

kommer det dock framgå att för dessa läkemedel ska emellertid de nationella kraven på spårbarhet, säkerhetsövervakning och särskilda kvalitetsnormer motsvara de krav som gäller på gemenskapsnivå för läkemedel för avancerade terapier (se avsnitt 5.1). Bestämmelsen kallas i denna promemoria för bestämmelsen om sjukhusundantag. De krav som anges i artikel 3.7 i direktiv 2001/83/EG är minimumkrav som bör ställas på de läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag. Det finns anledning att beakta om ytterligare krav bör ställas på dessa läkemedel. Sådana ytterligare krav bör dock uppfylla följande kriterier:

- kraven behövs för att värna om folkhälsan,
- kraven överensstämmer med syftet avseende sjukhusundantagsprodukter, och
- kraven behövs för att skapa en tydlig lagreglering på området.

Nedan nämnda områden anses uppfylla dessa kriterier.

### *Märkning*

Enligt 4 § första stycket läkemedelslagen (1992:859) ska ett läkemedel vara av god kvalitet och ändamålsenlig. I avsnitt 5.5. föreslås detta krav även gälla för läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag. I andra stycket samma paragraf anges att ett läkemedel ska vara fullständigt deklarerat, ha godtagbar och särskiljande benämning och vara försett med tydlig märkning. Detta krav bör, i den omfattning det är möjligt, även vara tillämpligt på sjukhusundantagsprodukter för att värna om folkhälsan. Kravet får även anses överensstämma med syftet avseende bestämmelsen om sjukhusundantag och tillgodoser att lagregleringen blir tydlig.

Av 4 § andra stycket läkemedelslagen framgår att regeringen eller, efter regeringens bemyndigande, Läkemedelsverket får medge undantag från kravet på fullständig deklARATION. Även

denna möjlighet att meddela undantag bör kunna tillämpas vid regleringen av sjukhusundantagsprodukter.

Med stöd av 4 § andra stycket läkemedelslagen har i 10 kap. 1 § läkemedelsförordningen (2006:272) Läkemedelsverket be- myndigats att medge undantag från kravet på fullständig deklaration enligt 4 § andra stycket läkemedelslagen. Även denna bestämmelse bör omfatta läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag.

#### *Hantering av läkemedel*

I 19 § läkemedelslagen (1992:859) föreskrivs att den som yrkesmässigt tillverkar, importerar, säljer, transporterar, förvarar eller på annat sätt yrkesmässigt hanterar läkemedel ska vidta de åtgärder och i övrigt iaktta sådan försiktighet som behövs för att hindra att ett läkemedel skadar människor, egendom eller miljö samt se till att läkemedlets kvalitet inte försämras. Av bestämmelsens tredje stycke framgår att de som i andra fall hanterar läkemedel ska vidta de åtgärder och iaktta de försiktighetsmått i övrigt som behövs för att förhindra att läkemedlen skadar människor, egendom eller miljö. Dessa bestämmelser om hantering av läkemedel bör även gälla för sjukhusundantagsprodukter.

#### *Marknadsföring*

I 21 a § läkemedelslagen (1992:859) stadgas ett förbud mot marknadsföring av humanläkemedel som inte har godkänts för försäljning samt ett förbud mot att rikta marknadsföring av humanläkemedel till barn.

Med begreppet marknadsföring i bestämmelsen avses marknadsföring i den mening som avses i direktiv 2001/83/EG (jmf prop. 2005/06:70 s. 193 f.). Enligt definitionen av begreppet i artikel 86 i detta direktiv är marknadsföring varje form av

information vid uppsökande försäljning, lokala reklamkampanjer eller förmånserbjudande som syftar till förskrivning, leverans, försäljning eller konsumtion av läkemedel. Härfter följer en uppräknig av vilka åtgärder som särskilt avses t.ex. läkemedelsreklam som riktas till allmänheten eller till personer som är behöriga att förskriva läkemedel. I artikel 86.2 redovisas vissa undantag som inte omfattas av regleringen. Sådana åtgärder är t.ex. vissa faktamässiga och informativa medeländen och referensmaterial. Bestämmelsen bör även tillämpas på sjukhusundantagsprodukter för att värna om folkhälsan. Bestämmelsen får även anses överensstämma med syftet med regleringen om sjukhusundantag och tillgodoser att lagregleringen kring dessa produkter blir tydlig. Därvid görs bedömningen att 21 a § läkemedelslagen även bör gälla för läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag.

#### *Förordnande*

Av 22 § läkemedelslagen (1992:859) framgår att den som förordnar eller lämnar ut läkemedel ska särskilt iaktta kraven på sakkunnig och omsorgsfull vård samt på upplysning till och samråd med patienten eller företrädare för denne. Denna bestämmelse föreslås även gälla för sjukhusundantagsprodukter.

#### *Avgifter*

Som framgår av avsnitt 5.3, föreslås ett krav på tillstånd enligt 16 § läkemedelslagen för tillverkning av läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag.

Enligt 25 § första stycket läkemedelslagen ska den som ansöker om bland annat tillstånd för tillverkning av läkemedel betala en ansökningsavgift. Enligt paragrafens tredje stycke ska även en årsavgift tas ut så länge som ett tillstånd gäller. I paragrafens sjunde stycke anges att den som får vetenskaplig råd-

givning av Läkemedelsverket i samband med utvecklingen av ett läkemedel ska betala en särskild avgift för det. I dess åttonde stycke anges att en särskild avgift ska även betalas av den som på begäran får ett intyg av Läkemedelsverket om bland annat tillstånd att tillverka läkemedel. Av paragrafens sista stycke framgår att det är regeringen som beslutar om avgifternas storlek och får meddela ytterligare föreskrifter om sådana avgifter. Dessa föreskrifter återfinns i förordningen (1992:595) om avgifter för den statliga kontrollen av läkemedel. Enligt samma stycke får Läkemedelsverket, efter bemyndigande av regeringen, meddela ytterligare föreskrifter om avgifter som inte gäller avgifternas storlek.

Enligt artikel 3.7 i direktiv 2001/83/EG ska läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag ges tillverkningstillstånd. Det får därvid anses ligga i sakens natur att ansöknings- och årsavgifter ska betalas av den som ansöker om eller innehar tillverkningstillstånd avseende dessa läkemedel. I den mån det kan bli aktuellt bör även den som får vetenskaplig rådgivning av Läkemedelsverket eller som får intyg om tillverkningstillstånd betala en särskild avgift. Således bör 25 § läkemedelslagen tillämpas gällande sjukhusundantagsprodukter.

#### *Ansvar och förverkande*

I 26 § första och andra styckena läkemedelslagen (1992:859) anges att den som med uppsåt eller av oaktsamhet bryter mot vissa artiklar i 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 eller 5, 14, 16, 17 eller 19 § läkemedelslagen (1992:859) döms till böter eller fängelse i högst ett år, om gärningen inte är belagd med straff enligt brottsbalken eller enligt lagen (2000:1225) om straff för smuggling. I ringa fall ska inte dömas till ansvar. Av de uppräknade bestämmelserna är

det endast 16 och 19 §§ som kommer att gälla för läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag.

Av 27 § läkemedelslagen framgår att läkemedel som varit föremål för brott enligt läkemedelslagen eller värdet därav ska förklaras förverkat, om det inte är uppenbart oskäligt. Dessa sanktioner bör även gälla läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag för att upprätthålla efterlevandet av bestämmelsen i 16 § läkemedelslagen. Således bör 26 och 27 §§ även tillämpas på sjukhusundantag.

### *Överklagande*

Enligt 28 § läkemedelslagen (1992:859) får ett beslut som Läke-medelsverket i ett enskilt fall meddelat enligt lagen eller enligt föreskrifter som meddelats med stöd av läkemedelslagen överklagas hos allmän förvaltningsdomstol. Prövningstillstånd krävs vid överklagande till kammarrätten. Beslut som Läke-medelsverket, förvaltningsrätten eller kammarrätten i ett enskilt fall meddelar gäller omedelbart, om inte annat har förordnats. Denna bestämmelse bör även gälla för läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag.

### *Ytterligare föreskrifter*

Enligt 29 § läkemedelslagen (1992:859) får regeringen besluta om ytterligare föreskrifter behövs för att skydda människor eller djurs hälsa eller miljö. Regeringen får även överlåta åt Läke-medelsverket att besluta om sådana föreskrifter. Sådan sub-delegation har förordnats till Läke-medelsverket i 10 kap. 5 § läkemedelsförordningen (2006:272).

Med tanke på att läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag rör komplexa och tekniskt avancerade läkemedel som håller på att utvecklas inom ett forskarintensivt område kan det vara svårt att i dag förutse vilka regleringar som kan

behövas göras. På grund härav görs bedömningen att även 29 § läkemedelslagen och 10 kap. 5 § läkemedelsförordningen bör omfatta sjukhusundantagsprodukter.

#### *Läkemedelskontroll i krig*

Av 30 § läkemedelslagen (1992:859) framgår att regeringen bemyndigas att meddela särskilda föreskrifter om läkemedelskontrollen i krig, vid krigsfara eller under sådana utomordentliga förhållanden som är föranledda av krig eller av krigsfara som Sverige befunnit sig i. Även denna bestämmelse bör tillämpas på sjukhusundantagsprodukter.

### 5.10 Bemyndiganden

**Förslag:** Regeringen, eller den myndighet som regeringen bestämmer, ska få meddela föreskrifter om krav på kvalitet och säkerhetsövervakning för sådant läkemedel som avses i 2 d § första stycket läkemedelslagen (1992:859). Vidare införs ett bemyndigande i läkemedelsförordningen (2006:272), vari det stadgas att Läkemedelsverket får meddela föreskrifter om krav inom ovan nämnda områden.

**Skäl för förslaget:** Av artikel 3.7 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel framgår att detta direktiv inte ska gälla läkemedel för avancerad terapi som är specialanpassat för en enskild patient och som bland annat är berett enligt ett icke-rutinmässigt förfarande. Artikel 3.7 infördes i direktiv 2001/83/EG genom artikel 28.2 i 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. Undantagsbestämmelsen i artikel 3.7 i direktiv

2001/83/EG kallas i denna promemoria för sjukhusundantag (se avsnitt 3.4). I artikel 3.7 i direktiv 2001/83/EG anges vidare att för dessa läkemedel ska de nationella kraven på spårbarhet, säkerhetsövervakning och särskilda kvalitetsnormer motsvara de krav som gäller på gemenskapsnivå (unionsnivå) för läkemedel för avancerade terapier (se vidare avsnitt 5.1 och 5.5).

Av de föregående kapitlen har det framgått vilka skyldigheter som bedömts kunna genomföras genom föreskrifter på lägre nivå än lag. Det föreslås därför att det införs bemyndiganden för att regeringen, eller den myndighet som regeringen bestämmer, får meddela de ytterligare föreskrifter som kan behövas för att uppfylla skyldigheterna vad gäller kvalitet och säkerhetsövervakning.

Läkemedelsverket är central förvaltningsmyndighet för kontroll och tillsyn av läkemedel, medicintekniska produkter och vissa andra produkter som med hänsyn till egenskaper eller användning står läkemedel nära. Läkemedelsverket är den myndighet som ansvarar för systemet för säkerhetsövervakningar. Den kompetens och erfarenhet som finns inom Läkemedelsverkets organisation på dessa områden bör utnyttjas även inom områden som kvalitet och säkerhetsövervakning när det gäller läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag. Det föreslås att Läkemedelsverket bemyndigas att meddela föreskrifter inom dessa områden. Det bör därför införas en bestämmelse i läkemedelsförordningen om att Läkemedelsverket får meddela föreskrifter om krav på kvalitet och säkerhetsövervakning för sjukhusundantagsprodukter. När det gäller spårbarhet regleras det genom tidigare meddelade bemyndiganden till Socialstyrelsen respektive Läkemedelsverket.



## 6 Övrig reglering i anledning av förordning 1394/2007 om läkemedel för avancerad terapi

### 6.1 Klinisk läkemedelsprövning

**Förslag:** I 14 § läkemedelslagen (1992:859) föreslås att vid ansökan om tillstånd att genomföra en klinisk läkemedelsprövning som innefattar vävnadstekniska produkter ska Läke-medelsverket inte behöver fatta beslut inom den tidsperiod om 60 dagar som anges i tredje stycket samma bestämmelse.

**Skäl till förslaget:** Genom artikel 28.1 i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1394/2007 av den 13 november 2007 om läkemedel för avancerad terapi och om ändring av direktiv 2001/83/EG och förordning (EG) nr 726/2004, görs ett tillägg i artikel 1 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel. Genom detta tillägg framgår att läkemedel för avancerade terapier är en produkt enligt definitionen i artikel 2 i förordning (EG) nr 1394/2007 om läkemedel för avancerad terapi. I artikel 2.1 i förordning (EG) nr 1394/2007 om läkemedel för avancerad terapi definieras begreppet läkemedel för avancerad terapi. Enligt definitionen är ett sådant läkemedel ett humanläkemedel som antingen utgör ett läkemedel för

genterapi eller somatisk cellterapi enligt definitionerna i bilaga I i direktiv 2001/83/EG, eller en vävnadsteknisk produkt.

I artikel 2.1 b i förordning (EG) nr 1394/2007 om läkemedel för avancerad terapi finns en definition av begreppet vävnadsteknisk produkt. Enligt den definitionen är en vävnadsteknisk produkt en produkt som innehåller eller består av bearbetade celler eller vävnader och som tillhandahålls med uppgift om att den har egenskaper för regenerering, återställande eller ersättning av mänsklig vävnad, eller används i eller ges till människor i detta syfte.

Enligt direktiv 2001/83/EG klassificeras läkemedel för genterapi och somatisk cellterapi som humanläkemedel, men det är genom förordning (EG) nr 1394/2007 som även vävnadstekniska produkter klassificeras som humanläkemedel.

I artikel 4 i förordning (EG) nr 1394/2007 anges att bestämmelserna i artiklarna 6.7, 9.4 och 9.6 i direktiv 2001/20/EG om läkemedel för genterapi och somatisk cellterapi ska tillämpas på vävnadstekniska produkter. Artikel 6.7 anger i vilka fall en etikkommitté kan förlänga tidsfristen om 60 dagar för att avge yttrande till 90 dagar när det gäller bland annat läkemedel för genterapi eller somatisk cellterapi. I samma bestämmelse anges även att denna 90-dagars tidsfrist kan förlängas ytterligare 90 dagar i de fall en grupp eller kommitté ska konsulteras i enlighet med en medlemsstats bestämmelser och förfarande. För xenogen (artfrämmande) cellterapi finns dock ingen tidsbegränsning av tillståndsfristen.

I artikel 9.4 anges att behandlingen av en ansökan om klinisk prövning ska genomföras av den behöriga myndigheten i en medlemsstat så snabbt som möjligt och får inte överstiga 60 dagar. Någon förlängning av tidsfristen får inte meddelas utom när det gäller de läkemedel som anges i artikel 9.6. För dessa får tidsfristen förlängas med högst 30 dagar. De läkemedel som anges i artikel 9.6 är bland annat läkemedel för genterapi och somatisk cellterapi. Artiklarna 9.4 och 9.6 genomfördes i svensk rätt genom bland annat tillägg i 14 § läkemedelslagen

(1992:859) och genom 3 kap. 5 § läkemedelsförordningen (2006:272).

I 14 § läkemedelslagen anges att en klinisk läkemedelsprövning får endast genomföras sedan tillstånd till prövning har meddelats eller anses beviljat enligt 14 § tredje stycket. Frågor om tillstånd prövas av Läkemedelsverket. I tredje stycket anförs att om Läkemedelsverket inte fattat beslut inom 60 dagar från det att en fullständig ansökan kom in till verket, ska tillstånd anses beviljat i enlighet med ansökan. Enligt bestämmelsen fjärde stycke framgår att vad som sägs i tredje stycket gäller dock inte vid ansökan om klinisk läkemedelsprövning som innefattar bland annat läkemedel för genterapi och somatisk cellterapi, inklusive xenogen (artfrämmande) cellterapi (14 § fjärde stycket 1 punkten).

I 3 kap. 5 § läkemedelsförordningen anges att beslut enligt 14 § läkemedelslagen som innefattar prövning av sådana läkemedel som avses i 14 § fjärde stycket 1 ska fattas av Läkemedelsverket fattas inom 90 dagar.

En EU-förordning är i alla delar bindande och direkt tillämplig i Sverige (art. 288 i fördraget om Europeiska Unionens funktionssätt). En förordning behöver således inte genomföras i svensk lag. Bestämmelserna i förordning (EG) nr 1394/2007 är således direkt tillämpliga i Sverige.

För att tydliggöra innehållet i artikel 4 i förordning (EG) nr 1394/2007 och underlätta för läsaren, föreslås ändock att ett tillägg införs i 14 § fjärde stycket 1, genom vilken det kommer att framgå att tidsfristen om 60 dagar inte heller ska gälla vävnadstekniska produkter. Det föreslagna tillägget i 14 § fjärde stycket 1 kommer även att innebära att ett beslut avseende en ansökan om kliniska prövning gällande vävnadstekniska produkter i stället ska fattas inom 90 dagar. Detta framgår av 3 kap. 5 § läkemedelsförordningen, i vilken bestämmelse det anges att beslut enligt 16 § läkemedelslagen om tillstånd till tillverkning av läkemedel eller mellanprodukt ska fattas av Läkemedelsverket inom 90 dagar.

## 6.2 Tillsyn

**Förslag:** Läkemedelsverket ska ha tillsyn över efterlevanden av förordning (EG) nr 1394/2007 om läkemedel för avancerad terapi och ha rätt att på begäran få de upplysningar och handlingar som behövs för tillsynen. Läkemedelsverket ska vidare få meddela de förelägganden och förbud som behövs för efterlevnaden av nämnda förordning.

**Skäl för förslaget:** Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1394/2007 av den 13 november 2007 om läkemedel för avancerad terapi och om ändring av direktiv 2001/83/EG och förordning (EG) nr 726/2004 trädde i kraft den tjugonde dagen efter det att den offentliggjordes i Europeiska unionens officiella tidning (den 30 december 2007)

En förordning har allmän giltighet. Den är till alla delar bindande och direkt tillämplig i varje medlemsstat (art. 288 i fördraget om Europeiska Unionens funktionssätt). Den ska således inte genomföras i svensk rätt för att bli giltig i Sverige. En medlemsstat kan dock på egen hand införa sanktioner för att säkerställa att förordningen efterlevs i medlemsstaten.

I artikel 15.1 i förordning (EG) nr 1394/2007 anges att kraven i artiklarna 21-29 i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004 av den 31 mars 2004 om inrättande av gemenskapsförfaranden (numera unionsförfaranden) för godkännande av och tillsyn över humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel samt om inrättande av en europeisk läkemedelsmyndighet ska uppfyllas av den som ansöker om godkännande för försäljning av läkemedel för avancerad terapi. I artikel 24.5 sista stycket sistnämnda förordning anförs att medlemsstaterna ska vidta nödvändiga åtgärder för att se till att innehavare av godkännande för försäljning som åsidosätter sina skyldigheter kan bli föremål för effektiva, proportionella och avskräckande påföljder. Vid genomförandet av artikel 24.5 i svensk rätt anfördes i förarbetena att den sanktion som närmast bör komma ifråga är

föreläggande eller förbud i förening med vite i likhet med bestämmelserna i dåvarande 24 § läkemedelslagen. Det ansågs därvid nödvändigt med en ändring av bestämmelserna som reglerade tillsyn och sanktionen med koppling till förordning (EG) nr 726/2004 (jfr. prop. 2005/06:70 s. 154). Av samma anledning föreslås att det införs ett tillägg i 23 och 24 §§ läkemedelslagen varigenom det framgår av dessa bestämmelser även ska avse efterlevandet av förordning (EG) nr 1394/2007.



## 7 Ikraftträdande- och övergångsbestämmelser

**Förslag:** Ändringarna i läkemedelslagen (1992:859) och läkemedelsförordningen (2006:272) ska träda i kraft den 1 januari 2011.

Ett företag eller sjukhus som vid ikraftträdandet av ändringarna tillverkar läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag får fortsätta med tillverkningen, till och med den 1 juni 2011, trots föreskrifterna om tillståndskrav i 16 § i dess nya lydelse. Om en ansökan om tillstånd enligt dessa föreskrifter görs innan dess, får tillverkningen fortsätta till dess att beslut har meddelats i ansökningsärendet.

**Skälen för förslaget:** Enligt artikel 30 i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1394/2007 av den 13 november 2007 om läkemedel för avancerad terapi och om ändring av direktiv 2001/83/EG och förordning (EG) 726/2004 ska förordningen träda i kraft den tjugonde dagen efter det att den har offentliggjorts i Europeiska unionens officiella tidning (den 30 december 2007). Av samma artikel framgår att förordningen ska tillämpas från och med den 30 december 2008.

De föreslagna ändringarna i läkemedelslagen (1992:859) och läkemedelsförordningen (2006:272) bör träda i kraft så snart som möjligt. Ändringarna i läkemedelslagen och ovan nämnda förordningar föreslås träda i kraft den 1 januari 2011.

Ett företag eller ett sjukhus som tillverkar läkemedel som kan anses omfattas av 2 d § läkemedelslagen bör få fortsätta att tillverka dessa produkter, till och med den 1 juni 2011, trots föreskrifterna om tillståndskrav i 16 § i dess nya lydelse. Om en ansökan om tillstånd enligt dessa föreskrifter görs innan dess, får tillverkningen fortsätta till dess att beslut har meddelats i ansökningsärendet.

Ändringarna i läkemedelslagen och ovan nämnda förordningar kräver ett förberedelsearbete hos bland annat Läke-  
medelsverket. Samråd kan behövas göras med Socialstyrelsen och andra behöriga myndigheter. Det är även viktigt att ikraftträdandet av den föreslagna lagstiftningen kan samordnas med ikraftträdandet av myndigheternas föreskrifter och allmänna råd som lagstiftningen föranleder och att dessa myndighetsföreskrifter kan träda i kraft samtidigt som lagändringarna, dvs. den 1 januari 2011.

## 8 Ekonomiska konsekvenser m.m.

**Förslag:** Den som ansöker om tillstånd att tillverka läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag ska betala ansökningsavgift och grundavgift till Läkemedelsverket i enlighet med 6 § förordning (1993:595) om avgifter för den statliga kontrollen av läkemedel.

**Bedömning:** För sjukhushuvudmännen kommer förslagen att innebära en kostnad på omkring 2 miljoner kronor per år för avgifter gällande ansökningar och innehav av tillstånd att tillverka läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag. Regeringen har för avsikt att kompensera berörda landsting för dessa kostnader. De föreslagna bestämmelserna beräknas inte medföra någon ökning av arbetsbördan för domstolarna och rättsväsendet i övrigt som inte kan tas om hand med domstolarnas befintliga resurser.

**Skälen för förslaget:** Till följd av de krav som anges i denna promemoria kommer olika typer av åtgärder att behöva vidtas hos sjukhushuvudmännen och de företag som tillverkar läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag. Bland annat ska företag och sjukhus ansöka om tillstånd för tillverkning hos Läkemedelsverket och det är denna myndighet som kommer att utöva tillsyn rörande tillverkningen av dessa preparat. Vidare berörs även Socialstyrelsen som har tillsyn över hur

läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantagen används på sjukhusen.

Kostnadsberäkningarna kompliceras av att det inte finns några faktiska uppgifter om antalet preparat som kan komma att anses som läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag.

Enligt förslagen ska Läkemedelsverket få ta ut avgift för sin verksamhet på området. Med beaktande härav görs bedömningen att förslaget inte kommer att påverka verkets behov av resurser. Vad gäller Socialstyrelsen görs bedömningen att tillsynen över användningen av läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag bör kunna utföras inom befintliga anslagsramar.

I fråga om tillverkande företag och sjukhus är förslaget ett led att ge dessa en flexibilitet vid utvecklandet av dessa komplexa och tekniska läkemedel samtidigt som en balans mellan kvalitet och säkerhet säkerställs för dessa produkter. Emellertid kommer kostnader att uppstå för såväl sjukhus som för företag, bland annat genom tillståndsavgifter. I detta avseende spelar frågan om hur generella tillverkningstillstånden kan komma att bli. Det förutses att de flesta tillstånden kommer att vara generella, varvid olika varianter av sjukhusundantagsprodukter kan tas fram inom ramen för tillståndet.

För sjukhusens del uppskattas det att antalet tillverkningstillstånd blir ett 10-tal. Enligt 6 § förordning (1993:595) om avgifter för den statliga kontrollen av läkemedel framgår att avgiften för en ansökan om tillstånd att tillverka läkemedel är 110 000 kr och grundavgiften för tillverkning är 41 250 kr. För sjukhusens räkning innebär detta en kostnad på omkring 2 miljoner kronor per år. Detta kommer att belasta berörda landsting. Regeringen har för avsikt att kompensera berörda landsting för dessa kostnader inom statsbudgetens finansiella ramar.

Kostnader förutses även uppstå till följd av de krav på säkerhetsövervakning och spårbarhet som uppställs. För sjukhusen bedöms eventuella kostnadsökningar på grund härav inte påverka verksamheternas behov av resurser.

För domstolarnas del torde föreslagna bestämmelser om ansvar och överklagande endast innebära en marginell ökning av antalet mål och därför endast försumbar kostnadsökning. De föreslagna bestämmelserna bedöms inte medföra någon ökning av arbetsbördan för domstolarna och rättsväsendet i övrigt som inte kan tas om hand inom befintliga anslagsramar.

### *Konsekvensutredning*

Innan en myndighet beslutar föreskrifter eller allmänna råd, ska myndigheten enligt förordningen (2007:1244) om konsekvensutredning vid regelgivning bland annat utreda föreskrifternas kostnadsmässiga och andra konsekvenser i den omfattning som behövs i det enskilda fallet och dokumentera utredningen i konsekvensutredningen.

Promemorian innehåller förslag för att genomföra artikel 3.7 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel. Artikel 3.7 införs i direktiv 2001/83/EG genom bestämmelsen i artikel 28.2 i Europaparlamentet 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.

Några alternativa lösningar synes inte föreligga för genomförandet av ovan nämnda direktivsändring än att föra in ändringar i läkemedelslagen (1992:859) och läkemedelsförordningen (2006:272).

De aktörer som kommer att beröras av förslagen är företag och sjukhus. Därutöver berörs även Läkemedelsverket som ger tillverkningstillstånd och utövar tillsyn på området. Socialstyrelsen berörs så till vida att den utövar tillsyn vid sjukhusens användning av läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag. Vad gäller kostnadsmässiga konsekvenser regleringen medför har detta redovisats ovan.

Som ovan nämns infördes bestämmelsen om sjukhusundantag som ett led att ge flexibilitet vid utvecklandet av dessa komplexa

och tekniska läkemedel samtidigt som en balans mellan kvalitet och säkerhet säkerställs för dessa produkter.

Att uppställa krav på kvalitet och säkerhet är av stor betydelse för att värna om människors hälsa. En reglering av området kan även öka möjligheterna för företagen att dra till sig investeringar och kunnig personal, vilket är viktiga komponenter för en god och säker utveckling av läkemedel.

Bedömningen görs att regleringen inte får effekt för företagens arbetsförutsättningar, konkurrensförmåga eller villkor i övrigt. Förslaget bedöms inte heller ha några sociala eller miljömässiga konsekvenser.

Regleringen överstämmer med de skyldigheter som följer med Sveriges anslutning till EU.

Förordning 1394/2007 trädde i kraft den tjugonde dagen efter det att den offentliggjorts i Europeiska unionens officiella tidning (den 30 december 2007). Enligt artikel 30 i förordningen ska förordningen tillämpas från och med den 30 december 2008. Det är således angeläget att författningsändringarna kan antas så snart som möjligt.

## 9 Författningskommentar

### 9.1 Förslag om ändring i läkemedelslagen (1992:859)

#### 2 d §

I *första stycket* anges en definition av ett läkemedel som i denna promemoria benämns som ”läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag”. Definitionen bygger på den definition som finns i artikel 3.7 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel. Artikel 3.7 infördes i direktiv 2001/83/EG genom artikel 28.2 i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1394/2007 om läkemedel för avancerad terapi och om ändring i direktiv 2001/83/EG och förordning (EG) nr 726/2004. Den närmare innebörden av denna definition anges i avsnitt 5.1.

Artikel 3.7 i direktiv 2001/83/EG anger att ovan nämnda läkemedel inte omfattas av direktiv 2001/83/EG. Eftersom förordning (EG) nr 1394/2007 utgör *lex specialis*, genom vilken ytterligare bestämmelser införs utöver dem som fastställs i direktiv 2001/83/EG, kommer inte heller förordning (EG) nr 1394/2007 att vara tillämpligt på dessa preparat. Med beaktande av att läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag inte omfattas av direktiv 2001/83/EG är inte heller förordning (EG) nr 726/2004 tillämpligt.

Enligt 2 § läkemedelslagen (1992:859) är denna lag tillämplig på sådana läkemedel som är avsedda att släppas ut på marknaden i Europeiska ekonomiska samarbetsområdet och som har tillverkats på industriell väg eller som har tillverkats med hjälp av en industriell process.

Det är möjligt att ett läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag kan komma att tillverkas på med hjälp av en industriell process och därvid omfattas av läkemedelslagen. Emellertid förutses det även att dessa läkemedel kan komma att beredas på ett sätt som varken kan hänföras till industriell väg eller med hjälp av en industriell process. Således kan det komma att finnas produkter som omfattas av läkemedelslagen och sådana som inte omfattas av denna lag.

För att reglera dessa läkemedel så att de endast tillverkas av dem som har tillstånd därtill och att produkterna bland annat uppfyller de krav på kvalitet och säkerhetsövervakning såsom anges i andra stycket i artikel 3.7 i direktiv 2001/83/EG föreslås att det i *andra stycket* anges vilka bestämmelser i läkemedelslagen som ska vara tillämpliga på läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag. I *tredje och fjärde styckena* anges att bestämmelsen i 9 § läkemedelslagen om säkerhetsövervakning även ska gälla för läkemedel som omfattas av sjukhusundantag. Vidare ska de skyldigheter som anges i 9 a och 9 b §§ och som gäller för den som fått ett läkemedel godkänt även gälla för den som fått tillstånd att tillverka sjukhusundantagsläkemedel. Det kan komma att finnas situationer där det inte anses lämpligt eller rimligt att uppställa de krav som anges i 9 a och 9 b §§ läkemedelslagen. Exempelvis kan så vara fallet om tillverkningstillståndet endast avser tillverkning av läkemedel för en enskild patient. Därvid föreslås det att regeringen, eller den myndighet som regeringen bestämmer, ska få meddela undantag från dessa skyldigheter. Förslaget behandlas i avsnitt 5.8.

Om ett läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag innehåller en eller flera medicintekniska produkter ska denna eller dessa medicintekniska produkter uppfylla de väsentliga krav som anges i föreskrifter som meddelats med stöd

av 6 § lagen (1993:584) om medicintekniska produkter. Detta anges i *femte stycket*. Förslaget i denna del behandlas i avsnitt 5.6.

Slutligen föreslås att ett bemyndigande införs i *sjätte stycket*. Därvid föreslås att regeringen, eller den myndighet som regeringen bestämmer, får meddela föreskrifter om krav på kvalitet och säkerhetsövervakning för läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag. Förslaget i denna del behandlas i avsnitt 5.10.

#### 14 §

Tillägget är ett förtydligande av vad som anges i artikel 4 i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1394/2007 om läkemedel för avancerad terapi och om ändring i direktiv 2001/83/EG och förordning (EG) nr 726/2004. Ändringen avser läkemedel för avancerad terapi, och inte läkemedel som omfattas av den föreslagna 2 d § läkemedelslagen.

Enligt tredje stycket ska en ansökan om tillstånd till klinisk läkemedelsprövning anses beviljad om Läkemedelsverket inte fattat beslut inom 60 dagar från det att en fullständig ansökan kom in till verket. Denna presumtion gäller dock inte läkemedel för genterapi eller somatiska cellterapi enligt fjärde stycket 1. Enligt artikel 4 i förordning (EG) nr 1394/2007 ska samma undantag från presumtionen i 14 § tredje stycket gälla för vävnadstekniska produkter. Eftersom detta regleras i en förordningen är förhållandet redan gällande rätt i Sverige. Med tanke på att läkemedel för avancerad terapi kan bestå av antingen läkemedel för genterapi, somatisk cellterapi eller vävnadsteknisk produkt föreslås att även den sistnämnda produkten nämns i fjärde stycket punkt 1. Detta för att förtydliga rättsförhållandet och, framför allt, förenkla för läsaren. Förslaget behandlas i avsnitt 6.1.

#### 16 §

Genom tillägget föreslås att den som tillverkar läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag ska ha Läke-

medelsverkets tillstånd för detta. Några undantag härför föreslås inte. Förslaget behandlas i avsnitt 5.3.

### 23 §

En hänvisning till Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1394/2007 om läkemedel för avancerad terapi och om ändring i direktiv 2001/83/EG och förordning (EG) nr 726/2004 läggs till i bestämmelsen varvid Läkemedelsverket även får tillsynsansvar över efterlevnaden av denna förordning. Förslaget behandlas i avsnitt 6.2.

### 24 §

En hänvisning till i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1394/2007 om läkemedel för avancerad terapi och om ändring i direktiv 2001/83/EG och förordning (EG) nr 726/2004 läggs till i bestämmelsen för att ge Läkemedelsverket motsvarande befogenheten vid utövandet av tillsynen som gäller vid tillsynen av efterlevande av läkemedelslagen. Förslaget behandlas i avsnitt 6.2.

Bilagor

**EUROPAPARLAMENTETS OCH RÅDETS FÖRORDNING (EG) nr 1394/2007**

av den 13 november 2007

**om läkemedel för avancerad terapi och om ändring av direktiv 2001/83/EG och förordning (EG) nr 726/2004**

(Text av betydelse för EES)

EUROPAPARLAMENTET OCH EUROPEISKA UNIONENS RÅD HAR ANTAGIT DENNA FÖRORDNING

med beaktande av fördraget om upprättandet av Europeiska gemenskapen, särskilt artikel 95,

med beaktande av kommissionens förslag,

med beaktande av Europeiska ekonomiska och sociala kommitténs yttrande <sup>(1)</sup>,

efter att ha hört Regionkommittén,

i enlighet med förfarandet i artikel 251 i fördraget <sup>(2)</sup>, och,

av följande skäl:

- (1) De vetenskapliga framstegen inom cell- och molekylärbioteknik har lett till utvecklingen av avancerade terapier som genterapi, somatisk cellterapi och vävnadsteknik. Detta framväxande biomedicinska område erbjuder nya behandlingsmöjligheter för sjukdomar och kroppsliga dysfunktioner hos människan.
- (2) I den mån som produkter för avancerad terapi tillhandahålls med uppgift om att de har egenskaper för behandling eller förebyggande av sjukdomar hos människor, eller att de kan användas i människokroppen eller tillföras människor i syfte att återställa, korrigera eller modifiera fysiologiska funktioner genom sin i huvudsak farmakologiska, immunologiska eller metaboliska verkan, utgör de biologiska läkemedel enligt bilaga I till Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel <sup>(3)</sup> jämförd med definitionen av läkemedel i artikel 1.2 i direktivet. Det främsta syftet med alla föreskrifter som reglerar tillverkning, distribution och användning av läkemedel måste således vara att värna om folkhälsan.
- (3) Av tydlighetsskäl kräver komplexa terapeutiska produkter entydiga rättsliga definitioner. Läkemedel för genterapi och

läkemedel för somatisk cellterapi har definierats i bilaga I till direktiv 2001/83/EG, men det återstår att rättsligt definiera vävnadstekniska produkter. Om en produkt är baserad på viabla celler eller vävnader bör den farmakologiska, immunologiska eller metaboliska verkan anses vara det huvudsakliga verknings sättet. Det bör även klargöras att produkter som inte uppfyller definitionen av läkemedel, exempelvis produkter som är tillverkade uteslutande av icke-viabla material och har huvudsakligen fysisk verkan, per definition inte kan vara läkemedel för avancerad terapi.

- (4) Enligt direktiv 2001/83/EG och direktiven om medicintekniska produkter ska beslut om vilket regelverk som ska gälla för kombinationer av medicintekniska produkter och läkemedel baseras på kombinationsläkemedlets huvudsakliga verknings sätt. Kombinationsläkemedel för avancerad terapi som innehåller viabla celler eller vävnader är emellertid mycket komplexa och kräver därför ett särskilt tillvägagångssätt. För sådana produkter bör den farmakologiska, immunologiska eller metaboliska verkan anses vara det huvudsakliga verknings sättet, oavsett vilken funktion den medicintekniska produkten har. Sådana kombinationsläkemedel bör alltid omfattas av denna förordning.
- (5) Eftersom läkemedel för avancerad terapi är nya, komplexa och tekniskt specifika behövs skräddarsydda och harmoniserade bestämmelser för att garantera fri rörlighet för dessa produkter inom gemenskapen och en väl fungerande inre marknad inom biotekniksektorn.
- (6) Denna förordning utgör *lex specialis* genom vilken ytterligare bestämmelser införs utöver dem som fastställs i direktiv 2001/83/EG. Förordningens tillämpningsområde bör omfatta reglering av 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, i enlighet med det allmänna tillämpningsområdet för gemenskapens läkemedelslagstiftning såsom det fastställs i avdelning II i direktiv 2001/83/EG. Läkemedel för avancerad terapi som bereds enligt ett icke-rutinmässigt förfarande och i enlighet med särskilda kvalitetsnormer och som används i samma medlemsstat på ett sjukhus under en läkares exklusiva yrkesmässiga ansvar i enlighet med ett enskilt recept för en specialanpassad produkt för en enskild patient bör inte omfattas av denna förordning, samtidigt som det är viktigt att se till att tillämpliga gemenskapsbestämmelser om kvalitet och säkerhet inte undergrävs.

<sup>(1)</sup> EUT C 309, 16.12.2006, s. 15.

<sup>(2)</sup> Europaparlamentets yttrande av den 25 april 2007 (ännu ej offentliggjort i EUT) och rådets beslut av den 30 oktober 2007.

<sup>(3)</sup> EGT L 311, 28.11.2001, s. 67. Direktivet senast ändrat genom förordning (EG) nr 1901/2006 (EUT L 378, 27.12.2006, s. 1).

- (7) Regleringen av läkemedel för avancerad terapi på gemenskapsnivå bör inte utgöra något hinder för de beslut som medlemsstaterna fattar om huruvida de ska tillåta användningen av särskilda typer av mänskliga celler, t.ex. embryonala stamceller eller djurceller. Den bör inte heller påverka tillämpningen av nationell lagstiftning som förbjuder eller begränsar försäljning, tillhandahållande eller användning av läkemedel som innehåller, består av eller härrör från sådana celler.
- (8) Denna förordning står i överensstämmelse med de grundläggande rättigheter och principer som återges i Europeiska unionens stadga om de grundläggande rättigheterna, och hänsyn tas även till Europarådets konvention om skydd av mänskliga rättigheter och den mänskliga värdigheten vid tillämpning av biologi och medicin: konventionen om mänskliga rättigheter och biomedicin.
- (9) Alla övriga moderna biotekniska läkemedel som för närvarande regleras på gemenskapsnivå omfattas redan av ett centraliserat förfarande för godkännande som innebär att Europeiska läkemedelsmyndigheten, vilken inrättades genom 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<sup>(1)</sup> (nedan kallad "myndigheten"), gör en vetenskaplig utvärdering på högsta möjliga nivå av produktens kvalitet, säkerhet och effekt. Detta förfarande bör också vara obligatoriskt för läkemedel för avancerad terapi för att man ska kunna överbrygga bristen på expertis inom gemenskapen, garantera en hög nivå på den vetenskapliga utvärderingen av dessa läkemedel inom gemenskapen, upprätthålla patienternas och hälso- och sjukvårdspersonalens förtroende för utvärderingen och underlätta tillträdet till gemenskapsmarknaden för de nya teknikerna.
- (10) Utvärderingen av läkemedel för avancerad terapi kräver ofta en mycket specialiserad sakkunskap som ligger utanför det traditionella farmaceutiska området och omfattar områden som gränsar till andra sektorer, t.ex. bioteknik och medicintekniska produkter. Därför är det lämpligt att inom myndigheten tillsätta en kommitté för avancerade terapier, som bör svara för att utarbeta ett preliminärt yttrande om kvaliteten, säkerheten och effekten hos varje läkemedel för avancerad terapi, som sedan ska godkännas slutgiltigt av myndighetens kommitté för humanläkemedel. Kommittén för avancerade terapier bör även rådfrågas i samband med utvärderingen av andra läkemedel som kräver särskild sakkunskap och som faller inom dess kompetensområde.
- (11) Kommittén för avancerade terapier bör samla den bästa tillgängliga expertisen inom gemenskapen när det gäller läkemedel för avancerad terapi. Kommitténs sammansättning bör på ett tillfredsställande sätt täcka in de vetenskapliga områden som är relevanta för avancerade terapier, såsom genterapi, cellterapi, vävnadsteknik, medicintekniska produkter, säkerhetsövervakning och etik. Patientorganisationer och kliniker med vetenskaplig erfarenhet av läkemedel för avancerad terapi bör också vara representerade.
- (12) För att systemet ska bli konsekvent och effektivt bör myndigheten se till att kommittén för avancerade terapier samverkar med övriga kommittéer, rådgivande grupper och arbetsgrupper inom myndigheten, särskilt kommittén för humanläkemedel, kommittén för särkläkemedel och arbetsgruppen för vetenskaplig rådgivning.
- (13) Läkemedel för avancerad terapi bör omfattas av samma regleringsprinciper som övriga typer av biotekniska läkemedel. Dock kan de tekniska kraven, särskilt beträffande typ och omfattning av de kvalitets-, prekliniska och kliniska uppgifter som behövs för att dokumentera produktens kvalitet, säkerhet och effekt, vara mycket specifika. Dessa krav är redan fastställda för läkemedel för genterapi och läkemedel för somatisk cellterapi i bilaga I till direktiv 2001/83/EG, men de behöver även fastställas för vävnadstekniska produkter. Detta bör göras genom ett förfarande som är så flexibelt att det enkelt kan anpassas till den snabba utvecklingen inom vetenskap och teknik.
- (14) I Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/23/EG<sup>(2)</sup> fastställs kvalitets- och säkerhetsnormer för donation, tillvaratagande, kontroll, bearbetning, konservering, förvaring och distribution av mänskliga vävnader och celler. Denna förordning bör inte avvika från de grundläggande principerna i direktiv 2004/23/EG utan bör komplettera dem med ytterligare krav där detta är lämpligt. Om ett läkemedel för avancerad terapi innehåller mänskliga celler eller vävnader bör direktiv 2004/23/EG endast vara tillämpligt när det gäller donation, tillvaratagande och kontroll, eftersom övriga aspekter täcks av denna förordning.
- (15) När det gäller donation av mänskliga celler eller vävnader bör principer som anonymitet för både givare och mottagare, givarens oegennyttan samt solidaritet mellan givare och mottagare respekteras. Av principiella skäl bör mänskliga celler eller vävnader som används i läkemedel för avancerad terapi anskaffas genom frivillig donation utan ersättning. Medlemsstaterna bör uppmanas att vidta alla åtgärder som krävs för att uppmuntra ett omfattande deltagande av offentlig och icke vinstdrivande sektor i tillvaratagandet av mänskliga celler eller vävnader, eftersom frivillig cell- och vävnadsdonation utan ersättning kan bidra till höga säkerhetsnormer för celler och vävnader och därigenom till skyddet av människors hälsa.

<sup>(1)</sup> EUT L 136, 30.4.2004, s. 1. Förordningen ändrad genom förordning (EG) nr 1901/2006.

<sup>(2)</sup> EUT L 102, 7.4.2004, s. 48.

- (16) Klinisk prövning av läkemedel för avancerad terapi bör genomföras i enlighet med de övergripande principerna och etiska kraven i 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 <sup>(1)</sup>. 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 <sup>(2)</sup> bör emellertid anpassas genom att särskilda regler fastställs för att fullt ut ta hänsyn till de specifika tekniska egenskaperna hos läkemedel för avancerad terapi.
- (17) Tillverkningen av läkemedel för avancerad terapi bör ske enligt principerna om god tillverknings sed i 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 <sup>(3)</sup> och bör om nödvändigt anpassas för att ta hänsyn till dessa produkters särskilda karaktär. Dessutom bör särskilda riktlinjer utarbetas för läkemedel för avancerad terapi som tar vederbörlig hänsyn till tillverkningsprocessens särskilda karaktär när det gäller dessa läkemedel.
- (18) Läkemedel för avancerad terapi kan innehålla medicintekniska produkter eller aktiva medicintekniska produkter för implantation. Dessa produkter bör uppfylla de väsentliga krav som anges i rådets direktiv 93/42/EEG av den 14 juni 1993 om medicintekniska produkter <sup>(4)</sup> och rådets direktiv 90/385/EEG av den 20 juni 1990 om tillnärmning av medlemsstaternas lagstiftning om aktiva medicintekniska produkter för implantation <sup>(5)</sup>, för att garantera en tillräckligt hög kvalitets- och säkerhetsnivå. Resultaten av den utvärdering som ett anmält organ i enlighet med dessa direktiv gjort av den medicintekniska produkten eller den aktiva medicintekniska produkten för implantation bör erkännas av myndigheten då den utvärderar ett kombinationsläkemedel för avancerad terapi i enlighet med denna förordning.
- (19) Kraven i direktiv 2001/83/EG beträffande produktresumé, märkning och bipacksedel bör anpassas till de specifika tekniska egenskaperna hos läkemedel för avancerad terapi genom att särskilda regler fastställs för dessa produkter.
- Dessa regler bör vara helt förenliga med patienternas rätt att få veta varifrån alla celler eller vävnader som används i beredningen av läkemedel för avancerad terapi kommer, samtidigt som givarens anonymitet respekteras.
- (20) Uppföljning av effekt och biverkningar är en central aspekt i regleringen av läkemedel för avancerad terapi. I sin ansökan om godkännande för försäljning bör sökanden därför ange om det planerats några åtgärder för att tillhandahålla en sådan uppföljning, och i så fall vilka. När det är motiverat av folkhälsoskäl bör man även kräva att innehavaren av ett godkännande för försäljning inför ett lämpligt riskhanteringssystem för att ta hänsyn till de risker som är förknäpade med läkemedel för avancerad terapi.
- (21) Denna förordnings tillämpning kräver att riktlinjer utarbetas, antingen av myndigheten eller av kommissionen. Ett öppet samråd med samtliga berörda parter, särskilt medlemsstaternas myndigheter och industrin, bör genomföras för att göra det möjligt att föra samman den begränsade sakkunskapen inom detta område och säkerställa proportionalitet. Riktlinjer för god klinisk sed och god tillverknings sed bör fastställas snarast möjligt, helst under det första året efter det att förordningen har trätt i kraft och innan den har börjat gälla.
- (22) För att kunna övervaka säkerheten hos läkemedel för avancerad terapi behövs det ett system som gör det möjligt att spåra såväl patienten som produkten och dess utgångsmaterial hela vägen. Systemet bör upprättas och underhållas på ett sådant sätt att det överensstämmer med och är kompatibelt med de krav om spårbarhet som fastställs i direktiv 2004/23/EG för mänskliga celler och vävnader, och i Europaparlamentets och rådets direktiv 2002/98/EG av den 27 januari 2003 om fastställande av kvalitets- och säkerhetsnormer för insamling, kontroll, framställning, förvaring och distribution av humanblod och blodkomponenter <sup>(6)</sup>. Spårbarhetssystemet bör även ta hänsyn till bestämmelserna i Europaparlamentets och rådets direktiv 95/46/EG av den 24 oktober 1995 om skydd för enskilda personer med avseende på behandling av personuppgifter och om det fria flödet av sådana uppgifter <sup>(7)</sup>.
- (23) Eftersom den vetenskapliga utvecklingen går så snabbt framåt på det här området bör företag som utvecklar läkemedel för avancerad terapi ha möjlighet att begära vetenskaplig rådgivning av myndigheten, även för verksamhet efter godkännandet. För att uppmuntra till detta bör avgiften för vetenskaplig rådgivning hållas på en miniminivå för små och medelstora företag och även sänkas för andra sökande.

(1) EGT L 121, 1.5.2001, s. 34. Direktivet ändrat genom förordning (EG) nr 1901/2006.

(2) EUT L 91, 9.4.2005, s. 13.

(3) EUT L 262, 14.10.2003, s. 22.

(4) EGT L 169, 12.7.1993, s. 1. Direktivet senast ändrat genom Europaparlamentets och rådets direktiv 2007/47/EG (EUT L 247, 21.9.2007, s. 21).

(5) EGT L 189, 20.7.1990, s. 17. Direktivet senast ändrat genom direktiv 2007/47/EG.

(6) EUT L 33, 8.2.2003, s. 30.

(7) EGT L 281, 23.11.1995, s. 31. Direktivet ändrat genom förordning (EG) nr 1882/2003 (EGT L 284, 31.10.2003, s. 1).

(24) Myndigheten bör ha behörighet att lämna vetenskapliga rekommendationer om huruvida en viss produkt som baseras på gener, celler eller vävnader uppfyller de vetenskapliga krav som ställs på läkemedel för avancerad terapi, för att så tidigt som möjligt kunna ta upp frågor som anknyter till andra områden, t.ex. kosmetik eller medicintekniska produkter, och som uppstår i takt med att vetenskapen utvecklas. Kommittén för avancerade terapier bör med sin unika sakkunskap ha en framträdande roll i samband med sådan rådgivning.

(25) De undersökningar som krävs för att visa kvalitet och preklinisk säkerhet hos läkemedel för avancerad terapi utförs ofta av små och medelstora företag. Som incitament för att utföra dessa undersökningar bör ett system införas där myndigheten utvärderar och certifierar de uppgifter som framkommer, oberoende av om det görs någon ansökan om godkännande för försäljning. Även om certifieringen inte skulle vara juridiskt bindande bör systemet även syfta till att underlätta bedömningen av eventuella framtida ansökningar om kliniska prövningar och om godkännanden för försäljning som bygger på samma uppgifter.

(26) För att ta hänsyn till den vetenskapliga och tekniska utvecklingen bör kommissionen bemyndigas att anta de ändringar som behövs av de tekniska krav som ställs på ansökningar om godkännande för försäljning av läkemedel för avancerad terapi, produktresuméer, märkning och bipacksedlar. Kommissionen bör se till att relevant information om planerade åtgärder utan dröjsmål görs tillgänglig för berörda parter.

(27) Bestämmelser bör antas om rapportering av genomförandet av denna förordning på grundval av de erfarenheter som görs, särskilt beträffande de olika typer av läkemedel som godkänts för avancerad terapi.

(28) Yttrandena från vetenskapliga kommittén för läkemedel och medicintekniska produkter och från europeiska gruppen för etik inom vetenskap och ny teknik har beaktats, liksom internationella erfarenheter på detta område.

(29) De åtgärder som är nödvändiga för att genomföra denna förordning bör antas i enlighet med rådets beslut 1999/468/EG av den 28 juni 1999 om de förfaranden som skall tillämpas vid utövandet av kommissionens genomförandebefogenheter<sup>(1)</sup>.

(30) Kommissionen bör särskilt ges behörighet att anta ändringar av bilagorna I–IV till denna förordning och av bilaga I till direktiv 2001/83/EG. Eftersom dessa åtgärder har en allmän räckvidd och avser att ändra icke väsentliga

delar av denna förordning och av direktiv 2001/83/EG, måste de antas i enlighet med det föreskrivande förfarandet med kontroll i artikel 5a i beslut 1999/468/EG. Dessa åtgärder är nödvändiga för att hela den rättsliga ramen ska fungera tillfredsställande och bör därför antas snarast möjligt.

(31) Direktiv 2001/83/EG och förordning (EG) nr 726/2004 bör därför ändras i enlighet med detta.

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

## KAPITEL 1

### SYFTE OCH DEFINITIONER

#### Artikel 1

##### Syfte

I denna förordning fastställs särskilda bestämmelser för godkännande av, tillsyn över och säkerhetsövervakning av läkemedel för avancerad terapi.

#### Artikel 2

##### Definitioner

1. Utöver definitionerna i artikel 1 i direktiv 2001/83/EG och artikel 3 a–l och o–q i direktiv 2004/23/EG gäller i denna förordning följande definitioner:

- a) *läkemedel för avancerad terapi*: ett humanläkemedel som antingen utgör
- ett läkemedel för genterapi enligt definitionen i del IV i bilaga I till direktiv 2001/83/EG,
  - ett läkemedel för somatisk cellterapi enligt definitionen i del IV i bilaga I till direktiv 2001/83/EG, eller
  - en vävnadsteknisk produkt enligt definitionen i punkt b.
- b) *vävnadsteknisk produkt*: en produkt som
- innehåller eller består av bearbetade celler eller vävnader och
  - tillhandahålls med uppgift om att den har egenskaper för regenerering, återställande eller ersättning av mänsklig vävnad, eller används i eller ges till människor i detta syfte.

En vävnadsteknisk produkt kan innehålla celler eller vävnader av humant och/eller animaliskt ursprung. Cellerna eller vävnaderna kan vara viabla eller icke-viabla. Produkten kan även innehålla andra ämnen, t.ex. cellprodukter, biomolekyler, biomaterial, kemiska ämnen, stödstrukturer eller matriser.

<sup>(1)</sup> EGT L 184, 17.7.1999, s. 23. Beslutet ändrat genom beslut 2006/512/EG (EUT L 200, 22.7.2006, s. 11).

Denna definition ska inte omfatta produkter som innehåller eller består uteslutande av icke-viabla celler och/eller vävnader från människor eller djur och som inte innehåller några viabla celler eller vävnader och inte har en huvudsakligen farmakologisk, immunologisk eller metabolisk verkan.

c) celler eller vävnader ska betraktas som *bearbetade* 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 ska inte betraktas som väsentliga modifieringar.

— Avsikten är inte att cellerna eller vävnaderna ska ha samma väsentliga funktion eller funktioner hos mottagaren som hos givaren.

d) *kombinationsläkemedel för avancerad terapi*: ett läkemedel för avancerad terapi som uppfyller följande villkor:

— En eller flera medicintekniska produkter, i den mening som avses i artikel 1.2 a i direktiv 93/42/EEG, eller en eller flera aktiva medicintekniska produkter för implantation, i den mening som avses i artikel 1.2 c i direktiv 90/385/EEG, ska ingå som en integrerad del av produkten, och

— dess cell- eller vävnadsdel ska innehålla viabla celler eller vävnader, eller

— dess cell- eller vävnadsdel som innehåller icke-viabla celler eller vävnader ska kunna ha en verkan på människokroppen som kan anses primär i förhållande till nämnda produkters verkan.

2. Om en produkt innehåller viabla celler eller vävnader ska den farmakologiska, immunologiska eller metaboliska verkan hos dessa celler eller vävnader anses vara det huvudsakliga verknings sättet för produkten.

3. Ett läkemedel för avancerad terapi som innehåller både autologa (som kommer från patienten själv) och allogena (som kommer från en annan människa) celler eller vävnader ska anses vara för allogen användning.

4. En produkt som kan omfattas både av definitionen för vävnadsteknisk produkt och definitionen för läkemedel för somatisk cellterapi ska anses vara en vävnadsteknisk produkt.

5. En produkt som kan omfattas av definitionen för

— läkemedel för somatisk cellterapi eller vävnadsteknisk produkt, och

— läkemedel för genterapi,

ska anses vara ett läkemedel för genterapi.

## KAPITEL 2

### KRAV FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

#### Artikel 3

#### Donation, tillvaratagande och kontroll

Om ett läkemedel för avancerad terapi innehåller mänskliga celler eller vävnader, ska donation, tillvaratagande och kontroll av dessa celler eller vävnader ske i enlighet med direktiv 2004/23/EG.

#### Artikel 4

#### Kliniska prövningar

1. Bestämmelserna i artikel 6.7 och i artikel 9.4 och 9.6 i direktiv 2001/20/EG om läkemedel för genterapi och somatisk cellterapi ska tillämpas på vävnadstekniska produkter.

2. Efter att ha hört myndigheten ska kommissionen utarbeta specifika och detaljerade riktlinjer för god klinisk sed avseende läkemedel för avancerad terapi.

#### Artikel 5

#### God tillverkningssed

Efter att ha hört myndigheten ska kommissionen utarbeta riktlinjer som följer principerna om god tillverknings sed och är specifika för läkemedel för avancerad terapi.

#### Artikel 6

#### Frågor som särskilt gäller medicintekniska produkter

1. En medicinteknisk produkt som ingår i ett kombinationsläkemedel för avancerad terapi ska uppfylla de väsentliga kraven i bilaga 1 till direktiv 93/42/EEG.

2. En aktiv medicinteknisk produkt för implantation som ingår i ett kombinationsläkemedel för avancerad terapi ska uppfylla de väsentliga kraven i bilaga 1 till direktiv 90/385/EEG.

#### Artikel 7

#### Särskilda krav för läkemedel för avancerad terapi som innehåller medicintekniska produkter

Utöver kraven i artikel 6.1 i förordning (EG) nr 726/2004 ska ansökningar om godkännande av ett läkemedel för avancerad terapi som innehåller medicintekniska produkter, biomaterial, stödstrukturer eller matrixer innehålla en beskrivning av produktens fysiska egenskaper och verkan samt en beskrivning av tillverkningsmetoden för produkten, i enlighet med bilaga I till direktiv 2001/83/EG.

## KAPITEL 3

**FÖRFARANDE FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

## Artikel 8

**Utvärderingsförfarande**

1. Kommittén för humanläkemedel ska samråda med kommittén för avancerade terapier vid alla vetenskapliga utvärderingar av läkemedel för avancerad terapi som behövs för att utarbeta de vetenskapliga yttranden som avses i artikel 5.2 och 5.3 i förordning (EG) nr 726/2004. Kommittén för avancerade terapier ska även rådfrågas vid en förnyad prövning av ett yttrande, i enlighet med artikel 9.2 i förordning (EG) nr 726/2004.

2. När kommittén för avancerade terapier utarbetar ett preliminärt yttrande som ska godkännas slutgiltigt av kommittén för humanläkemedel ska den sträva efter att nå vetenskaplig enighet. Om sådan enighet inte kan nås ska kommittén för avancerade terapier anta den ståndpunkt som majoriteten av dess ledamöter företräder. I det preliminära yttrandet ska de avvikande ståndpunkterna med motivering anges.

3. Det preliminära yttrande som kommittén för avancerade terapier avger enligt punkt 1 ska sändas till ordföranden för kommittén för humanläkemedel i god tid så att tidsfristen enligt artikel 6.3 eller artikel 9.2 i förordning (EG) nr 726/2004 kan hållas.

4. Om det vetenskapliga yttrandet om ett läkemedel för avancerad terapi, som utarbetats av kommittén för humanläkemedel enligt artikel 5.2 och 5.3 i förordning (EG) nr 726/2004, inte överensstämmer med det preliminära yttrande som lämnats av kommittén för avancerade terapier, ska kommittén för humanläkemedel till sitt yttrande bifoga en utförlig redogörelse för de vetenskapliga skälen till avvikelserna.

5. Myndigheten ska utarbeta särskilda förfaranden för tillämpningen av punkterna 1–4.

## Artikel 9

**Kombinationsläkemedel för avancerad terapi**

1. När det gäller kombinationsläkemedel för avancerad terapi ska hela produkten slutgiltigt utvärderas av myndigheten.

2. Ansökan om godkännande för försäljning av ett kombinationsläkemedel för avancerad terapi ska innehålla uppgifter som styrker att de väsentliga kraven i artikel 6 är uppfyllda.

3. Ansökan om godkännande för försäljning av ett kombinationsläkemedel för avancerad terapi ska i förekommande fall innehålla resultatet av den bedömning som ett anmält organ enligt direktiv 93/42/EEG eller direktiv 90/385/EEG gjort av den medicintekniska produkt eller aktiva medicintekniska produkt för implantation som ingår.

Myndigheten ska erkänna resultatet av denna bedömning i sin utvärdering av läkemedlet.

Myndigheten kan begära att det berörda organet överlämnar alla uppgifter om resultatet av bedömningen. Det anmälda organet ska överlämna uppgifterna inom en månad.

Om ansökan inte innehåller något resultat av bedömningen ska myndigheten begära att ett anmält organ som utsetts i samverkan med sökanden lämnar ett yttrande om huruvida den ingående medicintekniska delen är förenlig med bilaga 1 till direktiv 93/42/EEG eller bilaga 1 till direktiv 90/385/EEG, såvida inte kommittén för avancerade terapier på inrådan av sina experter på medicintekniska produkter beslutar att något anmält organ inte behöver kopplas in.

## KAPITEL 4

**PRODUKTRESUMÉ, MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## Artikel 10

**Produktresumé**

Genom undantag från artikel 11 i direktiv 2001/83/EG ska produktresumén för ett läkemedel för avancerad terapi innehålla de uppgifter som anges i bilaga II till denna förordning, i där angiven ordning.

## Artikel 11

**Märkning av yttre förpackning eller läkemedelsbehållare**

Genom undantag från artikel 54 och artikel 55.1 i direktiv 2001/83/EG ska de uppgifter som anges i bilaga III till denna förordning finnas på den yttre förpackningen för läkemedel för avancerad terapi eller, där sådan saknas, på läkemedelsbehållaren.

## Artikel 12

**Särskild läkemedelsbehållare**

Utöver uppgifterna i artikel 55.2 och 55.3 i direktiv 2001/83/EG ska följande uppgifter finnas på behållare för läkemedel för avancerad terapi:

- De unika donations- och produktkoder som avses i artikel 8.2 i direktiv 2004/23/EG.
- När det gäller läkemedel för avancerad terapi som avser autolog användning, en unik patientidentifikation och texten "Endast för autolog användning".

## Artikel 13

**Bipacksedel**

1. Genom undantag från artikel 59.1 i direktiv 2001/83/EG ska bipacksedeln för ett läkemedel för avancerad terapi utformas i överensstämmelse med produktresumén och innehålla de uppgifter som anges i bilaga IV till denna förordning, i där angiven ordning.
2. Bipacksedeln ska vara resultatet av samråd med patientmålgrupper för att säkerställa att den är tydlig, lättläst och enkel att använda.

## KAPITEL 5

**KRAV EFTER GODKÄNNANDE**

## Artikel 14

**Riskhantering och uppföljning av effekt och biverkningar efter godkännande**

1. Utöver kraven för säkerhetsövervakning i artiklarna 21–29 i förordning (EG) nr 726/2004 ska den sökande i ansökan om godkännande för försäljning ange vilka åtgärder som planeras för att säkra uppföljningen av effekterna och biverkningarna av läkemedel för avancerad terapi.
2. Om det finns särskild anledning till oro ska kommissionen på myndighetens inrådan, som villkor för ett godkännande för försäljning, kräva att ett riskhanteringssystem införs som syftar till att identifiera, karakterisera, förebygga eller minimera risker i samband med läkemedel för avancerad terapi, och som omfattar en utvärdering av effektiviteten av detta system, eller att innehavaren av godkännandet för försäljning genomför särskilda studier efter det att läkemedlet börjat saluföras och lämnar in dessa till myndigheten för granskning.

Myndigheten får dessutom begära in ytterligare rapporter där effektiviteten av ett eventuellt riskhanteringssystem och resultaten av sådana studier utvärderas.

En utvärdering av effektiviteten av sådana riskhanteringssystem och resultaten av sådana studier ska medtas i de uppdaterade periodiska säkerhetsrapporter som avses i artikel 24.3 i förordning (EG) nr 726/2004.

3. Myndigheten ska utan dröjsmål meddela kommissionen om den finner att innehavaren av godkännandet för försäljning inte uppfyller kraven i punkt 2.

4. Myndigheten ska utarbeta detaljerade riktlinjer för tillämpningen av punkterna 1, 2 och 3.

5. Om ett kombinationsläkemedel för avancerad terapi ger upphov till allvarliga komplikationer eller biverkningar ska myndigheten informera de behöriga nationella myndigheter som ansvarar för genomförandet av direktiven 90/385/EEG, 93/42/EEG och 2004/23/EG.

## Artikel 15

**Spårbarhet**

1. Innehavaren av ett godkännande för försäljning av ett läkemedel för avancerad terapi ska inrätta och upprätthålla ett system som säkerställer att den enskilda produkten och dess utgångs- och råmaterial, inklusive alla ämnen som kommer i kontakt med de vävnader eller celler som denna kan innehålla, kan spåras avseende ursprung, tillverkning, förpackning, lagring, transport och leverans till det sjukhus eller den institution eller privatpraktik där produkten används.

2. Sjukhuset, institutionen eller privatpraktiken där läkemedlet för avancerad terapi används ska inrätta och upprätthålla ett system för spårbarhet av patienter och produkter. Systemet ska innehålla tillräckligt detaljerade uppgifter för att varje produkt ska kunna kopplas till den patient som är mottagare, och vice versa.

3. Om ett läkemedel för avancerad terapi innehåller mänskliga celler eller vävnader ska innehavaren av godkännandet för försäljning, liksom även sjukhuset, institutionen eller privatpraktiken där produkten används, se till att de spårbarhetssystem som inrättats i enlighet med punkterna 1 och 2 i denna artikel kompletteras och uppfyller kraven i artiklarna 8 och 14 i direktiv 2004/23/EG beträffande mänskliga celler och vävnader utom blodceller, och artiklarna 14 och 24 i direktiv 2002/98/EG beträffande mänskliga blodceller.

4. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska spara de uppgifter som avses i punkt 1 under minst 30 år efter produktens utgångsdatum, eller längre tid om kommissionen har ställt detta som villkor för godkännandet för försäljning.

5. Om innehavaren av godkännandet för försäljning går i konkurs eller träder i likvidation och godkännandet för försäljning inte överförs till annan juridisk person, ska de uppgifter som avses i punkt 1 överlämnas till myndigheten.

6. Om godkännandet för försäljning återkallas tillfälligt, dras tillbaka eller upphävs ska innehavaren fortfarande följa bestämmelserna i punkterna 1, 3 och 4.

7. Kommissionen ska utarbeta detaljerade riktlinjer för tillämpningen av punkterna 1–6, särskilt beträffande typ och omfattning av de uppgifter som avses i punkt 1.

## KAPITEL 6

**INCITAMENT**

## Artikel 16

**Vetenskaplig rådgivning**

1. Sökanden eller innehavaren av ett godkännande för försäljning får be myndigheten om rådgivning angående utformning och genomförande av säkerhetsövervakningen och av det riskhanteringssystem som avses i artikel 14.

2. Genom undantag från artikel 8.1 i rådets förordning (EG) nr 297/95 av den 10 februari 1995 om de avgifter som ska betalas till Europeiska läkemedelsmyndigheten för värdering av läkemedel<sup>(1)</sup>, ska en nedsättning med 90 % för små och medelstora företag och 65 % för andra sökande gälla för den avgift för vetenskaplig rådgivning myndigheten tar ut för all rådgivning som avser läkemedel för avancerad terapi enligt punkt 1 i denna artikel och artikel 57.1 n i förordning (EG) nr 726/2004.

#### Artikel 17

### Vetenskaplig rekommendation om klassificering som läkemedel för avancerad terapi

1. Varje sökande som utvecklar en produkt baserad på gener, celler eller vävnader får begära en vetenskaplig rekommendation från myndigheten för att avgöra om produkten, vetenskapligt sett, omfattas av definitionen för läkemedel för avancerad terapi. Myndigheten ska efter samråd med kommissionen lämna en sådan rekommendation senast 60 dagar efter det att begäran inkommit

2. Myndigheten ska offentliggöra sammanfattningar av de rekommendationer som lämnas i enlighet med punkt 1 efter det att alla uppgifter som rör affärshemligheter har utelämnats.

#### Artikel 18

### Certifiering av kvalitetsuppgifter och prekliniska uppgifter

Små och medelstora företag som utvecklar läkemedel för avancerad terapi kan till myndigheten lämna in alla de relevanta kvalitetsuppgifter och eventuella prekliniska uppgifter som krävs enligt modulerna 3 och 4 i bilaga I till direktiv 2001/83/EG för vetenskaplig utvärdering och certifiering.

Kommissionen ska fastställa bestämmelser för utvärdering och certifiering av sådana uppgifter enligt förfarandet i artikel 26.2.

#### Artikel 19

### Sänkt avgift för godkännande för försäljning

1. Genom undantag från förordning (EG) nr 297/95 ska avgiften för godkännande för försäljning av ett läkemedel för avancerad terapi sänkas med 50 % om sökanden är ett sjukhus eller ett litet eller medelstort företag och kan påvisa att det berörda läkemedlet för avancerad terapi är av betydande folkhälsointresse i gemenskapen.

<sup>(1)</sup> EGT L 35, 15.2.1995, s. 1. Förordningen senast ändrad genom förordning (EG) nr 1905/2005 (EUT L 304, 23.11.2005, s. 1).

2. Punkt 1 ska även tillämpas på myndighetens avgifter för åtgärder efter godkännandet under det första året efter det att läkemedlet för avancerad terapi godkänts för försäljning.

3. Punkterna 1 och 2 ska gälla under den övergångsperiod som fastställs i artikel 29.

#### KAPITEL 7

### KOMMITTÉ FÖR AVANCERADE TERAPIER

#### Artikel 20

### Kommitté för avancerade terapier

1. En kommitté för avancerade terapier ska inrättas inom myndigheten.

2. Om inte annat föreskrivs i denna förordning ska förordning (EG) nr 726/2004 tillämpas på kommittén för avancerade terapier.

3. Myndighetens verkställande direktör ska ansvara för nödvändig samordning mellan kommittén för avancerade terapier och myndighetens övriga kommittéer, särskilt kommittén för humanläkemedel, kommittén för särkläkemedel, dessa kommittéers arbetsgrupper och andra vetenskapliga rådgivande grupper.

#### Artikel 21

### Sammansättning av kommittén för avancerade terapier

1. Kommittén för avancerade terapier ska bestå av

a) fem ledamöter eller adjungerade ledamöter från kommittén för humanläkemedel, vilka ska komma från fem olika medlemsstater, tillsammans med suppleanter som antingen har föreslagits av respektive medlemsstat eller, när det gäller adjungerade ledamöter från kommittén för humanläkemedel, har valts ut av kommittén för humanläkemedel på inrådan av den adjungerade ledamoten. Dessa fem ledamöter och deras suppleanter ska utses av kommittén för humanläkemedel,

b) en ledamot och en suppleant som utses av varje medlemsstat vars nationella behöriga myndighet inte är företräd genom de ledamöter och suppleanter som utses av kommittén för humanläkemedel,

c) två ledamöter och två suppleanter som utses av kommissionen på grundval av en offentlig inbjudan att anmäla intresse och efter samråd med Europaparlamentet och som ska företräda kliniker,

d) två ledamöter och två suppleanter som utses av kommissionen på grundval av en offentlig inbjudan att anmäla intresse och efter samråd med Europaparlamentet och som ska företräda patientorganisationer.

Suppleanterna ska företräda och rösta för ledamöterna i deras frånvaro.

2. Samtliga ledamöter i kommittén för avancerade terapier ska väljas på grundval av deras vetenskapliga kvalifikationer eller erfarenheter när det gäller läkemedel för avancerad terapi. Med avseende på punkt 1 b ska medlemsstaterna, under samordning av myndighetens verkställande direktör, samverka så att den slutliga sammansättningen av kommittén för avancerade terapier på ett lämpligt och väl avvägt sätt täcker de vetenskapliga områden som är relevanta för avancerade terapier, inklusive medicintekniska produkter, vävnadsteknik, genterapi, cellterapi, bioteknik, kirurgi, säkerhetsövervakning, riskhantering och etik.

Minst två ledamöter och två suppleanter i kommittén för avancerade terapier ska ha sakkunskap om medicintekniska produkter.

3. Ledamöterna av kommittén för avancerade terapier ska utses för en period av tre år med möjlighet till förlängning med ytterligare tre år. Vid mötena i kommittén för avancerade terapier får de låta sig biträdas av sakkunniga.

4. Kommittén för avancerade terapier ska välja sin ordförande bland ledamöterna för en period på tre år som kan förlängas en gång med ytterligare tre år.

5. Samtliga ledamöters namn och vetenskapliga kvalifikationer ska offentliggöras av myndigheten, särskilt på myndighetens webbplats.

#### Artikel 22

### Intressekonflikter

Utöver de krav som fastställs i artikel 63 i förordning (EG) nr 726/2004 får ledamöter och suppleanter i kommittén för avancerade terapier inte ha några ekonomiska eller andra intressen i bioteknikindustrin eller industrin för medicintekniska produkter som är av sådant slag att deras opartiskhet kan ifrågasättas. Uppgifter om indirekta intressen som skulle kunna hänföras till dessa industrigrenar ska införas i det register som avses i artikel 63.2 i förordning (EG) nr 726/2004.

#### Artikel 23

### Arbetsuppgifter för kommittén för avancerade terapier

Kommittén för avancerade terapier ska ha i uppgift att

a) utarbeta ett preliminärt yttrande om kvaliteten, säkerheten och effekten hos ett läkemedel för avancerad terapi, som

sedan ska godkännas slutgiltigt av kommittén för humanläkemedel, och bistå kommittén för humanläkemedel med rådgivning om de uppgifter som tas fram under utvecklingen av ett sådant läkemedel,

b) i enlighet med artikel 17 bistå med rådgivning om huruvida en produkt omfattas av definitionen av ett läkemedel för avancerad terapi,

c) på begäran av kommittén för humanläkemedel bistå med rådgivning om varje läkemedel som för utvärderingen av dess kvalitet, säkerhet och effekt kan kräva sakkunskap inom något av de vetenskapliga områden som avses i artikel 21.2,

d) på begäran av myndighetens verkställande direktör eller kommissionen bistå med rådgivning i alla frågor som rör läkemedel för avancerad terapi,

e) ge vetenskapligt bistånd vid utarbetandet av dokument som rör uppfyllandet av målen i denna förordning,

f) på begäran av kommissionen bistå med vetenskaplig expertis och rådgivning vid gemenskapsinitiativ som rör utvecklingen av innovativa läkemedel och terapier som kräver sakkunskap inom något av de vetenskapliga områden som avses i artikel 21.2,

g) bidra till den vetenskapliga rådgivningen enligt artikel 16 i denna förordning och artikel 57.1 n i förordning (EG) nr 726/2004.

#### KAPITEL 8

### ALLMÄNNA BESTÄMMELSER OCH SLUTBESTÄMMELSER

#### Artikel 24

### Anpassning av bilagor

Kommissionen ska, efter att ha hört myndigheten och i enlighet med det föreskrivande förfarande med kontroll som avses i artikel 26.3, ändra bilagorna I–IV för att anpassa dem till den vetenskapliga och tekniska utvecklingen.

#### Artikel 25

### Rapport och översyn

Senast den 30 december 2012 ska kommissionen offentliggöra en allmän rapport om tillämpningen av denna förordning, med utförlig information om de olika typer av läkemedel för avancerad terapi som godkänts i enlighet med denna förordning.

I denna rapport ska kommissionen bedöma hur den tekniska utvecklingen påverkar tillämpningen av förordningen. Den ska även se över förordningens tillämpningsområde, särskilt den rättsliga ramen för kombinationsläkemedel för avancerad terapi.

## Artikel 26

**Kommittéförfarande**

1. Kommissionen ska bistås av ständiga kommittén för humanläkemedel, inrättad enligt artikel 121.1 i direktiv 2001/83/EG.

2. När det hänvisas till denna punkt ska artiklarna 5 och 7 i beslut 1999/468/EG tillämpas, med beaktande av bestämmelserna i artikel 8 i det beslutet.

Den tid som avses i artikel 5.6 i beslut 1999/468/EG ska vara tre månader.

3. När det hänvisas till denna punkt ska artikel 5a.1–5a.4 och artikel 7 i beslut 1999/468/EG tillämpas, med beaktande av bestämmelserna i artikel 8 i det beslutet.

## Artikel 27

**Ändringar av förordning (EG) nr 726/2004**

Förordning (EG) nr 726/2004 ska ändras på följande sätt:

1. I artikel 13.1 första stycket ska den första meningen ersättas med följande:

”Utan att det påverkar tillämpningen av artikel 4.4 och 4.5 i direktiv 2001/83/EG ska ett godkännande för försäljning som har beviljats i enlighet med denna förordning gälla inom hela gemenskapen.”

2. Artikel 56 ska ändras på följande sätt:

a) I punkt 1 ska följande led införas:

”da) kommittén för avancerade terapier,”

b) I punkt 2 första stycket första meningen ska ”punkt 1 a–1 d” ersättas med ”punkt 1 a–1 da”.

3. Bilagan ska ändras på följande sätt:

a) Följande punkt ska införas:

”1a. Läkemedel för avancerad terapi enligt definitionen i artikel 2 i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1394/2007 av den 13 november 2007 om läkemedel för avancerad terapi (\*).”

(\* EUT L 324, 10.12.2007, s. 121”.

b) I punkt 3 ska andra stycket ersättas med följande:

”Efter den 20 maj 2008 får kommissionen, efter att ha hört myndigheten, lägga fram lämpliga förslag till ändring av denna punkt, och Europaparlamentet och rådet ska fatta beslut om förslagen i enlighet med fördraget.”

## Artikel 28

**Ändringar av direktiv 2001/83/EG**

Direktiv 2001/83/EG ska ändras på följande sätt:

1. I artikel 1 ska följande punkt införas:

”4a. läkemedel för avancerad terapi:

en produkt enligt definitionen i artikel 2 i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1394/2007 av den 13 november 2007 om läkemedel för avancerad terapi (\*).”

(\* EUT L 324, 10.12.2007, s. 121”.

2. I artikel 3 ska följande punkt läggas till:

”7. läkemedel för avancerad terapi, enligt definitionen i förordning (EG) nr 1394/2007, som bereds enligt ett icke-rutinmässigt förfarande och i enlighet med särskilda kvalitetsnormer och som används i samma medlemsstat på ett sjukhus under en läkares exklusiva yrkesmässiga ansvar i enlighet med ett enskilt recept för en specialanpassad produkt för en enskild patient.

Tillstånd för tillverkning av sådana produkter ska ges av den behöriga myndigheten i medlemsstaten. Medlemsstaterna ska se till att nationella krav på spårbarhet och säkerhetsövervakning och de särskilda säkerhetsnormerna enligt denna punkt motsvarar dem som gäller på gemenskapsnivå för läkemedel för avancerad terapi för vilka godkännande krävs enligt 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 (\*).

(\* EUT L 136, 30.4.2004, s. 1. Förordningen ändrad genom förordning (EG) nr 1901/2006 (EUT L 378, 27.12.2006, s. 1).”

3. I artikel 4 ska följande punkt läggas till:

”5. Detta direktiv och samtliga häri angivna förordningar ska inte påverka tillämpningen av nationell lagstiftning som, av skäl som inte tas upp i den ovannämnda gemenskapslagstiftningen, förbjuder eller begränsar användning av specifika typer av mänskliga celler eller djurceller, eller försäljning, tillhandahållande eller användning av läkemedel som innehåller, består av eller härrör från sådana celler. Medlemsstaterna ska till kommissionen överlämna uppgifter om relevant nationell lagstiftning. Kommissionen ska göra denna information allmänt tillgänglig i ett register.”

4. Artikel 6.1 första stycket ska ersättas med följande:

”Ett läkemedel får saluföras i en medlemsstat endast om den behöriga myndigheten i medlemsstaten har meddelat godkännande för försäljning enligt detta direktiv, eller om godkännande har meddelats enligt förordning (EG) nr 726/2004, jämförd med förordning (EG) nr 1394/2007.”

*Artikel 29*

**Övergångsperiod**

1. Läkemedel för avancerad terapi som inte är vävnadstekniska produkter och som lagligen finns på gemenskapsmarknaden i enlighet med nationell lagstiftning eller gemenslagslagstiftning den 30 december 2008 ska uppfylla kraven i denna förordning senast den 30 december 2011.

Denna förordning är till alla delar bindande och direkt tillämplig i alla medlemsstater.

Utfärdad i Strasbourg den 13 november 2007.

På Europaparlamentets vägnar  
H.-G. PÖTTERING  
Ordförande

2. Vävnadstekniska produkter som lagligen finns på gemenskapsmarknaden i enlighet med nationell lagstiftning eller gemenslagslagstiftning den 30 december 2008 ska uppfylla kraven i denna förordning senast den 30 december 2012.

3. Genom undantag från artikel 3.1 i förordning (EG) nr 297/95 ska ingen avgift betalas till myndigheten för ansökningar om godkännande av sådana läkemedel för avancerad terapi som avses i punkterna 1 och 2 i den här artikeln.

*Artikel 30*

**Ikraftträdande**

Denna förordning träder i kraft den tjugonde dagen efter det att den har offentliggjorts i *Europeiska unionens officiella tidning*.

Den ska tillämpas från och med den 30 december 2008.

På rådets vägnar  
M. LOBO ANTUNES  
Ordförande

## BILAGA I

**Modificeringar som avses i första strecksatsen i artikel 2.1 c**

- Skärande bearbetning.
  - Malning.
  - Formning.
  - Centrifugering.
  - Blötläggning i antibiotiska eller antimikrobiella lösningar.
  - Sterilisering.
  - Strålning.
  - Separering, koncentrerung eller rening av celler.
  - Filtrering.
  - Frystorkning.
  - Frysning.
  - Frysförvaring.
  - Förglasning.
-

## BILAGA II

**Produktresumé enligt artikel 10**

1. Läkemedlets namn.
2. Produktens sammansättning.
  - 2.1 Allmän beskrivning av produkten, om nödvändigt med förklarande skisser och bilder.
  - 2.2 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning av de aktiva substanser och övriga beståndsdelar i produkten som det är väsentligt att känna till för att korrekt använda, administrera eller implantera produkten. Om produkten innehåller celler eller vävnader ska en detaljerad beskrivning lämnas av dessa och av deras ursprung, inbegripet från vilken djurart de kommer om de är av icke-mänskligt ursprung.

För en förteckning över hjälpämnen, se punkt 6.1.
3. Läkemedelsform.
4. Kliniska uppgifter:
  - 4.1 Terapeutiska indikationer.
  - 4.2 Doseringsanvisningar och utförliga anvisningar för användning, applikation, implantation eller administrering för vuxna och, om så erfordras, för barn eller andra särskilda användarkategorier, vid behov med förklarande skisser och bilder.
  - 4.3 Kontraindikationer.
  - 4.4 Särskilda varningar och försiktighetsåtgärder vid användning, inklusive eventuella särskilda försiktighetsåtgärder som ska iakttas av den som hanterar sådana produkter och administrerar dem till eller implanterar dem i patienter, tillsammans med eventuella försiktighetsåtgärder som patienten har att iaktta.
  - 4.5 Interaktion med andra läkemedel och andra typer av interaktion.
  - 4.6 Användning under graviditet och amning.
  - 4.7 Påverkan på körförmågan och förmågan att hantera maskiner.
  - 4.8 Önskade effekter.
  - 4.9 Överdoser (symtom, akuta åtgärder).
5. Farmakologiska egenskaper:
  - 5.1 Farmakodynamiska egenskaper.
  - 5.2 Farmakokinetiska egenskaper.
  - 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter.
6. Kvalitetsegenskaper:
  - 6.1 Förteckning över hjälpämnen, inklusive konserveringssystem.
  - 6.2 Inkompatibiliteter.
  - 6.3 Hållbarhetstid, om nödvändigt efter rekonstitution av läkemedlet eller efter det att läkemedelsbehållaren öppnats första gången.

- 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar.
  - 6.5 Läkemedelsbehållarens art och innehåll samt särskild utrustning för användning, administrering eller implantation, om nödvändigt med förklarande skisser och bilder.
  - 6.6 Särskilda försiktighetsåtgärder och anvisningar för hantering och destruktion av använt läkemedel för avancerad terapi eller avfall från sådant läkemedel, i förekommande fall, och om nödvändigt med förklarande skisser och bilder.
  7. Innehavaren av godkännandet för försäljning.
  8. Nummer på godkännandet för försäljning.
  9. Datum för det första godkännandet eller förnyat godkännande.
  10. Datum för revidering av texten.
-

## BILAGA III

**Märkning av yttre förpackning eller läkemedelsbehållare enligt artikel 11**

- a) Läkemedlets namn, i förekommande fall med angivande av om läkemedlet är avsett för spädbarn, barn eller vuxna. Det internationella generiska namnet (INN) ska anges, eller, om ett sådant inte finns, den gängse benämningen.
  - b) En beskrivning av de aktiva substanserna med angivande av art och mängd och, om produkten innehåller celler eller vävnader, texten "Denna produkt innehåller celler av humant/animaliskt [efter vad som är tillämpligt] ursprung", och en kort beskrivning av dessa celler eller vävnader och av deras ursprung, inbegripet från vilken djurart de kommer om de är av icke-mänskligt ursprung.
  - c) Läkemedelsform och i tillämpliga fall mängdangivelse uttryckt i vikt, volym eller antal doser av läkemedlet.
  - d) Förteckning över hjälpämnen, inklusive konserveringssystem.
  - e) Användningssätt, applikation, administrering eller implantation, och vid behov administreringsväg. Om tillämpligt ska en tom yta lämnas där den föreskrivna doseringen ska anges.
  - f) En särskild varning att läkemedlet ska förvaras oåtkomligt för barn.
  - g) En särskild varningstext, om en sådan krävs för läkemedlet i fråga.
  - h) Utgångsdatum i klartext (månad och år; samt dag om tillämpligt).
  - i) Särskilda förvaringsanvisningar, om så erfordras.
  - j) Särskilda försiktighetsåtgärder vid bortskaffandet av oanvända läkemedel eller avfall från läkemedel, om så erfordras, samt en hänvisning till lämpliga och befintliga insamlingssystem.
  - k) Namn på och adress till innehavaren av godkännandet för försäljning och, i förekommande fall, namnet på den representant för innehavaren som denne har utsett.
  - l) Nummer på godkännandet för försäljning.
  - m) Tillverkarens nummer på tillverkningsplatsen och de unika donations- och produktkoder som avses i artikel 8.2 i direktiv 2004/23/EG.
  - n) När det gäller läkemedel för avancerad terapi som avser autolog användning, en unik patientidentifikation och texten "Endast för autolog användning".
-

## BILAGA IV

**Bipacksedel enligt artikel 13**

- a) För identifiering av läkemedel för avancerad terapi:
- i) Namnet på läkemedlet för avancerad terapi, i förekommande fall med angivande av om läkemedlet är avsett för spädbarn, barn eller vuxna. Den gängse benämningen ska anges.
  - ii) Terapeutisk grupp eller verkningsätt uttryckt på ett för patienten lättbegripligt sätt.
  - iii) Om produkten innehåller celler eller vävnader, en beskrivning av dessa och av deras ursprung, inbegripet från vilken djurart de kommer om de är av icke-mänskligt ursprung.
  - iv) Om produkten innehåller medicintekniska produkter eller aktiva medicintekniska produkter för implantation, en beskrivning av dessa och av deras ursprung.
- b) Terapeutiska indikationer.
- c) En förteckning med den information som behövs innan läkemedlet intas eller används, såsom
- i) kontraindikationer,
  - ii) lämpliga försiktighetsåtgärder vid användningen,
  - iii) interaktioner med andra läkemedel och andra typer av interaktion (t.ex. med alkohol, tobak och livsmedel) som kan påverka läkemedlets effekt,
  - iv) särskilda varningar,
  - v) om tillämpligt, eventuell påverkan på körförmågan eller förmågan att hantera maskiner,
  - vi) de hjälpämnen som det är viktigt att känna till för att kunna använda läkemedlet på ett säkert och effektivt sätt och som upptas i de detaljerade anvisningar som offentliggörs enligt artikel 65 i direktiv 2001/83/EG.
- Förteckningen ska även ta hänsyn till vissa användarkategoriernas speciella tillstånd, t.ex. barn, gravida kvinnor eller ammande mödrar, äldre människor och personer med särskilda sjukdomstillstånd.
- d) De sedvanliga instruktioner som är nödvändiga för en korrekt användning, särskilt
- i) doseringsanvisningar,
  - ii) användningssätt, applikation, administrering eller implantation och vid behov administreringsväg, samt, när så är lämpligt beroende på produktens beskaffenhet,
  - iii) hur ofta läkemedlet ska tillföras, om nödvändigt med angivande av lämplig tid då läkemedlet kan eller ska intas,
  - iv) behandlingstidens längd, om denna bör begränsas,
  - v) vilka åtgärder som ska vidtas i händelse av överdosering (t.ex. symtom, akuta åtgärder),
  - vi) information om vad som bör göras när en eller flera doser inte har intagits,
  - vii) en särskild rekommendation att vid behov rådfråga läkare eller farmaceut för att få närmare information om hur produkten ska användas.
- e) En beskrivning av de biverkningar som kan uppträda vid normal användning av läkemedlet och, om så krävs, vilka åtgärder som bör vidtas i sådana fall. Patienten ska uttryckligen uppmanas att underrätta sin läkare eller apotekare om eventuella biverkningar som inte nämns i bipacksedeln.

- 
- f) En hänvisning till det utgångsdatum som anges på etiketten, samt
    - i) en varning mot att använda produkten efter detta datum,
    - ii) om det är relevant, särskilda förvaringsanvisningar,
    - iii) om så krävs, en varning för vissa synliga tecken på försämring av läkemedlets kvalitet,
    - iv) en fullständig deklARATION avseende den kvalitativa och kvantitativa sammansättningen,
    - v) namn på och adress till innehavaren av godkännandet för försäljning och i förekommande fall namn på dennes utsedda representanter i medlemsstaterna,
    - vi) tillverkarens namn och adress.
  - g) Datum för den senaste versionen av bipacksedeln.
-

**RÄTTELSER****Rättelse till Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1394/2007 av den 13 november 2007 om läkemedel för avancerad terapi och om ändring av direktiv 2001/83/EG och förordning (EG) nr 726/2004**

*(Europeiska unionens officiella tidning L 324 av den 10 december 2007)*

På sidan 131, artikel 28, ändringar av direktiv 2001/83/EG, led 4, ska det

*i stället för:*

”4. Artikel 6.1 första stycket ska ersättas med följande:

”Ett läkemedel får saluföras i en medlemsstat endast om den behöriga myndigheten i medlemsstaten har meddelat godkännande för försäljning enligt detta direktiv, eller om godkännande har meddelats enligt förordning (EG) nr 726/2004, jämförd med förordning (EG) nr 1394/2007.”

*vara:*

”4. Artikel 6.1 första stycket ska ersättas med följande:

”Ett läkemedel får saluföras i en medlemsstat endast om den behöriga myndigheten i medlemsstaten har meddelat godkännande för försäljning enligt detta direktiv, eller om godkännande har meddelats enligt förordning (EG) nr 726/2004, jämförd med Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1901/2006 av den 12 december 2006 om läkemedel för pediatrik användning (\*) och förordning (EG) nr 1394/2007.

---

(\*) EUT L 378, 27.12.2006, s. 1.”

**REGULATION (EC) No 1394/2007 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL  
of 13 November 2007**

**on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC  
and Regulation (EC) No 726/2004**

(Text with EEA relevance)

THE EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION,

Having regard to the Treaty establishing the European Community, and in particular Article 95 thereof,

Having regard to the proposal from the Commission,

Having regard to the Opinion of the European Economic and Social Committee <sup>(1)</sup>,

After consulting the Committee of the Regions,

Acting in accordance with the procedure laid down in Article 251 of the Treaty <sup>(2)</sup>,

Whereas:

- (1) New scientific progress in cellular and molecular biotechnology has led to the development of advanced therapies, such as gene therapy, somatic cell therapy, and tissue engineering. This nascent field of biomedicine offers new opportunities for the treatment of diseases and dysfunctions of the human body.
- (2) Insofar as advanced therapy products are presented as having properties for treating or preventing diseases in human beings, or that they may be used in or administered to human beings with a view to restoring, correcting or modifying physiological functions by exerting principally a pharmacological, immunological or metabolic action, they are biological medicinal products within the meaning of Annex I to Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use <sup>(3)</sup>, read in conjunction with the definition of medicinal products in Article 1(2) thereof. Thus, the essential aim of any rules governing their production, distribution and use must be to safeguard public health.
- (3) For reasons of clarity, complex therapeutic products require precise legal definitions. Gene therapy medicinal products and somatic cell therapy medicinal products have

been defined in Annex I to Directive 2001/83/EC, but a legal definition of tissue engineered products remains to be laid down. When products are based on viable cells or tissues, the pharmacological, immunological or metabolic action should be considered as the principal mode of action. It should also be clarified that products which do not meet the definition of a medicinal product, such as products made exclusively of non-viable materials which act primarily by physical means, cannot by definition be advanced therapy medicinal products.

- (4) According to Directive 2001/83/EC and the Medical Device Directives the basis for deciding which regulatory regime is applicable to combinations of medicinal products and medical devices is the principal mode of action of the combination product. However, the complexity of combined advanced therapy medicinal products containing viable cells or tissues requires a specific approach. For these products, whatever the role of the medical device, the pharmacological, immunological or metabolic action of these cells or tissues should be considered to be the principal mode of action of the combination product. Such combination products should always be regulated under this Regulation.
- (5) Because of the novelty, complexity and technical specificity of advanced therapy medicinal products, specially tailored and harmonised rules are needed to ensure the free movement of those products within the Community, and the effective operation of the internal market in the biotechnology sector.
- (6) This Regulation is a *lex specialis*, which introduces additional provisions to those laid down in Directive 2001/83/EC. The scope of this Regulation should be to regulate advanced therapy medicinal products which are intended to be placed on the market in Member States and either prepared industrially or manufactured by a method involving an industrial process, in accordance with the general scope of the Community pharmaceutical legislation laid down in Title II of Directive 2001/83/EC. Advanced therapy medicinal products which are prepared on a non-routine basis according to specific quality standards, and used within the same Member State in a hospital under the exclusive professional responsibility of a medical practitioner, in order to comply with an individual medical prescription for a custom-made product for an individual patient, should be excluded from the scope of this Regulation whilst at the same time ensuring that relevant Community rules related to quality and safety are not undermined.

<sup>(1)</sup> OJ C 309, 16.12.2006, p. 15.

<sup>(2)</sup> Opinion of the European Parliament of 25 April 2007 (not yet published in the Official Journal) and Council Decision of 30 October 2007.

<sup>(3)</sup> OJ L 311, 28.11.2001, p. 67. Directive as last amended by Regulation (EC) No 1901/2006 (OJ L 378, 27.12.2006, p. 1).

- (7) The regulation of advanced therapy medicinal products at Community level should not interfere with decisions made by Member States on whether to allow the use of any specific type of human cells, such as embryonic stem cells, or animal cells. It should also not affect the application of national legislation prohibiting or restricting the sale, supply or use of medicinal products containing, consisting of or derived from these cells.
- (8) This Regulation respects the fundamental rights and observes the principles reflected in the Charter of Fundamental Rights of the European Union and also takes into account the Council of Europe Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine.
- (9) All other modern biotechnology medicinal products currently regulated at Community level are already subject to a centralised authorisation procedure, involving a single scientific evaluation of the quality, safety and efficacy of the product, which is carried out to the highest possible standard by the European Medicines Agency as established by Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use <sup>(1)</sup> (hereinafter referred to as the Agency). This procedure should also be compulsory for advanced therapy medicinal products in order to overcome the scarcity of expertise in the Community, ensure a high level of scientific evaluation of these medicinal products in the Community, preserve the confidence of patients and medical professions in the evaluation and facilitate Community market access for these innovative technologies.
- (10) The evaluation of advanced therapy medicinal products often requires very specific expertise, which goes beyond the traditional pharmaceutical field and covers areas bordering on other sectors such as biotechnology and medical devices. For this reason, it is appropriate to create, within the Agency, a Committee for Advanced Therapies, which should be responsible for preparing a draft opinion on the quality, safety and efficacy of each advanced therapy medicinal product for final approval by the Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use. In addition, the Committee for Advanced Therapies should be consulted for the evaluation of any other medicinal product which requires specific expertise falling within its area of competence.
- (11) The Committee for Advanced Therapies should gather the best available expertise on advanced therapy medicinal products in the Community. The composition of the Committee for Advanced Therapies should ensure appropriate coverage of the scientific areas relevant to advanced therapies, including gene therapy, cell therapy, tissue engineering, medical devices, pharmacovigilance and ethics. Patient associations and clinicians with scientific experience of advanced therapy medicinal products should also be represented.
- (12) To ensure scientific consistency and the efficiency of the system, the Agency should ensure the coordination between the Committee for Advanced Therapies and its other Committees, advisory groups and working parties, notably the Committee for Medicinal Products for Human Use, the Committee on Orphan Medicinal Products, and the Scientific Advice Working Party.
- (13) Advanced therapy medicinal products should be subject to the same regulatory principles as other types of biotechnology medicinal products. However, technical requirements, in particular the type and amount of quality, pre-clinical and clinical data necessary to demonstrate the quality, safety and efficacy of the product, may be highly specific. While those requirements are already laid down in Annex I to Directive 2001/83/EC for gene therapy medicinal products and somatic cell therapy medicinal products, they need to be established for tissue engineered products. This should be done through a procedure that provides for sufficient flexibility, so as to easily accommodate the rapid evolution of science and technology.
- (14) Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council <sup>(2)</sup> sets standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells. This Regulation should not derogate from the basic principles laid down in Directive 2004/23/EC, but should supplement them with additional requirements, where appropriate. Where an advanced therapy medicinal product contains human cells or tissues, Directive 2004/23/EC should apply only as far as donation, procurement and testing are concerned, since the further aspects are covered by this Regulation.
- (15) As regards the donation of human cells or tissues, principles such as the anonymity of both donor and recipient, altruism of the donor and solidarity between donor and recipient should be respected. As a matter of principle, human cells or tissues contained in advanced therapy medicinal products should be procured from voluntary and unpaid donation. Member States should be urged to take all necessary steps to encourage a strong public and non-profit sector involvement in the procurement of human cells or tissues, as voluntary and unpaid cell and tissue donations may contribute to high safety standards for cells and tissues and therefore to the protection of human health.

<sup>(1)</sup> OJ L 136, 30.4.2004, p. 1. Regulation as amended by Regulation (EC) No 1901/2006.

<sup>(2)</sup> OJ L 102, 7.4.2004, p. 48.

- (16) Clinical trials on advanced therapy medicinal products should be conducted in accordance with the overarching principles and the ethical requirements laid down in Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use <sup>(1)</sup>. However, Commission Directive 2005/28/EC of 8 April 2005 laying down principles and detailed guidelines for good clinical practice as regards investigational medicinal products for human use, as well as the requirements for authorisation of the manufacturing or importation of such products <sup>(2)</sup> should be adapted by laying down rules tailored to fully take into account the specific technical characteristics of advanced therapy medicinal products.
- (17) The manufacture of advanced therapy medicinal products should be in compliance with the principles of good manufacturing practice, as set out in Commission Directive 2003/94/EC of 8 October 2003 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use <sup>(3)</sup>, and adapted, where necessary, to reflect the specific nature of those products. Furthermore, guidelines specific to advanced therapy medicinal products should be drawn up, so as to properly reflect the particular nature of their manufacturing process.
- (18) Advanced therapy medicinal products may incorporate medical devices or active implantable medical devices. Those devices should meet the essential requirements laid down in Council Directive 93/42/EEC of 14 June 1993 concerning medical devices <sup>(4)</sup> and Council Directive 90/385/EEC of 20 June 1990 on the approximation of the laws of the Member States relating to active implantable medical devices <sup>(5)</sup>, respectively, in order to ensure an appropriate level of quality and safety. The results of the assessment of the medical device part or the active implantable medical device part by a notified body in accordance with those Directives should be recognised by the Agency in the evaluation of a combined advanced therapy medicinal product carried out under this Regulation.
- (19) The requirements in Directive 2001/83/EC as regards the summary of product characteristics, labelling and the package leaflet should be adapted to the technical specificities of advanced therapy medicinal products by laying down
- specific rules on those products. These rules should comply fully with the patient's right to know the origin of any cells or tissues used in the preparation of advanced therapy medicinal products, while respecting donor anonymity.
- (20) Follow-up of efficacy and adverse reactions is a crucial aspect of the regulation of advanced therapy medicinal products. The applicant should therefore detail in its marketing authorisation application whether measures are envisaged to ensure such follow-up and, if so, what those measures are. Where justified on public health grounds, the holder of the marketing authorisation should also be required to put in place a suitable risk management system to address risks related to advanced therapy medicinal products.
- (21) The operation of this Regulation requires the establishment of guidelines to be drawn up either by the Agency or by the Commission. Open consultation with all interested parties, in particular Member State authorities and the industry, should be carried out in order to allow a pooling of the limited expertise in this area and ensure proportionality. The guidelines on good clinical practice and good manufacturing practice should be laid down as soon as possible, preferably during the first year after entry into force and before the date of application of this Regulation.
- (22) A system allowing complete traceability of the patient as well as of the product and its starting materials is essential to monitor the safety of advanced therapy medicinal products. The establishment and maintenance of that system should be done in such a way as to ensure coherence and compatibility with traceability requirements laid down in Directive 2004/23/EC in respect of human tissues and cells, and in Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council of 27 January 2003 setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood components <sup>(6)</sup>. The traceability system should also respect the provisions laid down in Directive 95/46/EC of the European Parliament and of the Council of 24 October 1995 on the protection of individuals with regard to the processing of personal data and the free movement of such data <sup>(7)</sup>.
- (23) As science evolves very rapidly in this field, undertakings developing advanced therapy medicinal products should be enabled to request scientific advice from the Agency, including advice on post-authorisation activities. As an incentive, the fee for that scientific advice should be kept at a minimal level for small and medium-sized enterprises, and should also be reduced for other applicants.

<sup>(1)</sup> OJ L 121, 1.5.2001, p. 34. Directive as amended by Regulation (EC) No 1901/2006.

<sup>(2)</sup> OJ L 91, 9.4.2005, p. 13.

<sup>(3)</sup> OJ L 262, 14.10.2003, p. 22.

<sup>(4)</sup> OJ L 169, 12.7.1993, p. 1. Directive as last amended by Directive 2007/47/EC of the European Parliament and of the Council (OJ L 247, 21.9.2007, p. 21).

<sup>(5)</sup> OJ L 189, 20.7.1990, p. 17. Directive as last amended by Directive 2007/47/EC.

<sup>(6)</sup> OJ L 33, 8.2.2003, p. 30.

<sup>(7)</sup> OJ L 281, 23.11.1995, p. 31. Directive as amended by Regulation (EC) No 1882/2003 (OJ L 284, 31.10.2003, p. 1).

- (24) The Agency should be empowered to give scientific recommendations on whether a given product based on genes, cells or tissues meets the scientific criteria which define advanced therapy medicinal products, in order to address, as early as possible, questions of borderline with other areas such as cosmetics or medical devices, which may arise as science develops. The Committee for Advanced Therapies, with its unique expertise, should have a prominent role in the provision of such advice.
- (25) Studies necessary to demonstrate the quality and non-clinical safety of advanced therapy medicinal products are often carried out by small and medium-sized enterprises. As an incentive to conduct those studies, a system of evaluation and certification of the resulting data by the Agency, independently of any marketing authorisation application, should be introduced. Even though the certification would not be legally binding, this system should also aim at facilitating the evaluation of any future application for clinical trials and marketing authorisation application based on the same data.
- (26) In order to take into account scientific and technical developments, the Commission should be empowered to adopt any necessary changes regarding the technical requirements for applications for marketing authorisation of advanced therapy medicinal products, the summary of product characteristics, labelling, and the package leaflet. The Commission should ensure that relevant information on envisaged measures is made available to interested parties without delay.
- (27) Provisions should be laid down to report on the implementation of this Regulation after experience has been gained, with a particular attention to the different types of advanced therapy medicinal products authorised.
- (28) The opinions of the Scientific Committee for Medicinal Products and Medical Devices concerning tissue engineering and that of the European Group on Ethics in Science and New Technologies have been taken into account, as well as international experience in this field.
- (29) The measures necessary for the implementation of this Regulation should be adopted in accordance with Council Decision 1999/468/EC of 28 June 1999 laying down the procedures for the exercise of implementing powers conferred on the Commission <sup>(1)</sup>.
- (30) In particular, the Commission should be empowered to adopt amendments to Annexes I to IV to this Regulation and to Annex I to Directive 2001/83/EC. Since those measures are of general scope and are designed to amend non-essential elements of this Regulation and of Directive 2001/83/EC, they must be adopted in accordance with the

regulatory procedure with scrutiny provided for in Article 5a of Decision 1999/468/EC. Those measures are essential for the proper operation of the whole regulatory framework and should therefore be adopted as soon as possible.

- (31) Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004 should therefore be amended accordingly,

HAVE ADOPTED THIS REGULATION:

#### CHAPTER 1

### SUBJECT MATTER AND DEFINITIONS

#### Article 1

##### Subject matter

This Regulation lays down specific rules concerning the authorisation, supervision and pharmacovigilance of advanced therapy medicinal products.

#### Article 2

##### Definitions

1. In addition to the definitions laid down in Article 1 of Directive 2001/83/EC and in Article 3, points (a) to (l) and (o) to (q) of Directive 2004/23/EC, the following definitions shall apply for the purposes of this Regulation:

- (a) 'Advanced therapy medicinal product' means any of the following medicinal products for human use:
- a gene therapy medicinal product as defined in Part IV of Annex I to Directive 2001/83/EC,
  - a somatic cell therapy medicinal product as defined in Part IV of Annex I to Directive 2001/83/EC,
  - a tissue engineered product as defined in point (b).
- (b) 'Tissue engineered product' means a product that:
- contains or consists of engineered cells or tissues, and
  - is presented as having properties for, or is used in or administered to human beings with a view to regenerating, repairing or replacing a human tissue.

A tissue engineered product may contain cells or tissues of human or animal origin, or both. The cells or tissues may be viable or non-viable. It may also contain additional substances, such as cellular products, bio-molecules, bio-materials, chemical substances, scaffolds or matrices.

<sup>(1)</sup> OJ L 184, 17.7.1999, p. 23. Decision as amended by Decision 2006/512/EC (OJ L 200, 22.7.2006, p. 11).

Products containing or consisting exclusively of non-viable human or animal cells and/or tissues, which do not contain any viable cells or tissues and which do not act principally by pharmacological, immunological or metabolic action, shall be excluded from this definition.

(c) Cells or tissues shall be considered 'engineered' if they fulfil at least one of the following conditions:

- the cells or tissues have been subject to substantial manipulation, so that biological characteristics, physiological functions or structural properties relevant for the intended regeneration, repair or replacement are achieved. The manipulations listed in Annex I, in particular, shall not be considered as substantial manipulations,
- the cells or tissues are not intended to be used for the same essential function or functions in the recipient as in the donor.

(d) 'Combined advanced therapy medicinal product' means an advanced therapy medicinal product that fulfils the following conditions:

- it must incorporate, as an integral part of the product, one or more medical devices within the meaning of Article 1(2)(a) of Directive 93/42/EEC or one or more active implantable medical devices within the meaning of Article 1(2)(c) of Directive 90/385/EEC, and
- its cellular or tissue part must contain viable cells or tissues, or
- its cellular or tissue part containing non-viable cells or tissues must be liable to act upon the human body with action that can be considered as primary to that of the devices referred to.

2. Where a product contains viable cells or tissues, the pharmacological, immunological or metabolic action of those cells or tissues shall be considered as the principal mode of action of the product.

3. An advanced therapy medicinal product containing both autologous (emanating from the patient himself) and allogeneic (coming from another human being) cells or tissues shall be considered to be for allogeneic use.

4. A product which may fall within the definition of a tissue engineered product and within the definition of a somatic cell therapy medicinal product shall be considered as a tissue engineered product.

5. A product which may fall within the definition of:

- a somatic cell therapy medicinal product or a tissue engineered product, and
- a gene therapy medicinal product,

shall be considered as a gene therapy medicinal product.

## CHAPTER 2

### MARKETING AUTHORISATION REQUIREMENTS

#### Article 3

#### **Donation, procurement and testing**

Where an advanced therapy medicinal product contains human cells or tissues, the donation, procurement and testing of those cells or tissues shall be made in accordance with Directive 2004/23/EC.

#### Article 4

#### **Clinical trials**

1. The rules set out in Article 6(7) and Article 9(4) and (6) of Directive 2001/20/EC in respect of gene therapy and somatic cell therapy medicinal products shall apply to tissue engineered products.

2. The Commission shall, after consulting the Agency, draw up detailed guidelines on good clinical practice specific to advanced therapy medicinal products.

#### Article 5

#### **Good manufacturing practice**

The Commission shall, after consulting the Agency, draw up guidelines in line with the principles of good manufacturing practice and specific to advanced therapy medicinal products.

#### Article 6

#### **Issues specific to medical devices**

1. A medical device which forms part of a combined advanced therapy medicinal product shall meet the essential requirements laid down in Annex I to Directive 93/42/EEC.

2. An active implantable medical device which forms part of a combined advanced therapy medicinal product shall meet the essential requirements laid down in Annex 1 to Directive 90/385/EEC.

#### Article 7

#### **Specific requirements for advanced therapy medicinal products containing devices**

In addition to the requirements laid down in Article 6(1) of Regulation (EC) No 726/2004, applications for the authorisation of an advanced therapy medicinal product containing medical devices, bio-materials, scaffolds or matrices shall include a description of the physical characteristics and performance of the product and a description of the product design methods, in accordance with Annex I to Directive 2001/83/EC.

## CHAPTER 3

**MARKETING AUTHORISATION PROCEDURE***Article 8***Evaluation procedure**

1. The Committee for Medicinal Products for Human Use shall consult the Committee for Advanced Therapies on any scientific assessment of advanced therapy medicinal products necessary to draw up the scientific opinions referred to in Article 5(2) and (3) of Regulation (EC) No 726/2004. The Committee for Advanced Therapies shall also be consulted in the event of re-examination of the opinion pursuant to Article 9(2) of Regulation (EC) No 726/2004.

2. When preparing a draft opinion for final approval by the Committee for Medicinal Products for Human Use, the Committee for Advanced Therapies shall endeavour to reach a scientific consensus. If such consensus cannot be reached, the Committee for Advanced Therapies shall adopt the position of the majority of its members. The draft opinion shall mention the divergent positions and the grounds on which they are based.

3. The draft opinion given by the Committee for Advanced Therapies under paragraph 1 shall be sent to the Chairman of the Committee for Medicinal Products for Human Use in a timely manner so as to ensure that the deadline laid down in Article 6(3) or Article 9(2) of Regulation (EC) No 726/2004 can be met.

4. Where the scientific opinion on an advanced therapy medicinal product drawn up by the Committee for Medicinal Products for Human Use under Article 5(2) and (3) of Regulation (EC) No 726/2004 is not in accordance with the draft opinion of the Committee for Advanced Therapies, the Committee for Medicinal Products for Human Use shall annex to its opinion a detailed explanation of the scientific grounds for the differences.

5. The Agency shall draw up specific procedures for the application of paragraphs 1 to 4.

*Article 9***Combined advanced therapy medicinal products**

1. Where a combined advanced therapy medicinal product is concerned, the whole product shall be subject to final evaluation by the Agency.

2. The application for a marketing authorisation for a combined advanced therapy medicinal product shall include evidence of conformity with the essential requirements referred to in Article 6.

3. The application for a marketing authorisation for a combined advanced therapy medicinal product shall include, where available, the results of the assessment by a notified body in accordance with Directive 93/42/EEC or Directive 90/385/EEC of the medical device part or active implantable medical device part.

The Agency shall recognise the results of that assessment in its evaluation of the medicinal product concerned.

The Agency may request the relevant notified body to transmit any information related to the results of its assessment. The notified body shall transmit the information within a period of one month.

If the application does not include the results of the assessment, the Agency shall seek an opinion on the conformity of the device part with Annex I to Directive 93/42/EEC or Annex 1 to Directive 90/385/EEC from a notified body identified in conjunction with the applicant, unless the Committee for Advanced Therapies advised by its experts for medical devices decides that involvement of a notified body is not required.

## CHAPTER 4

**SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS, LABELLING AND PACKAGE LEAFLET***Article 10***Summary of product characteristics**

By way of derogation from Article 11 of Directive 2001/83/EC, the summary of the product characteristics for advanced therapy medicinal products shall contain the information listed in Annex II to this Regulation, in the order indicated therein.

*Article 11***Labelling of outer/immediate packaging**

By way of derogation from Articles 54 and 55(1) of Directive 2001/83/EC, the particulars listed in Annex III to this Regulation shall appear on the outer packaging of advanced therapy medicinal products or, where there is no outer packaging, on the immediate packaging.

*Article 12***Special immediate packaging**

In addition to the particulars mentioned in Article 55(2) and (3) of Directive 2001/83/EC, the following particulars shall appear on the immediate packaging of advanced therapy medicinal products:

- (a) the unique donation and product codes, as referred to in Article 8(2) of Directive 2004/23/EC;
- (b) in the case of advanced therapy medicinal products for autologous use, the unique patient identifier and the statement 'For autologous use only'.

*Article 13***Package leaflet**

1. By way of derogation from Article 59(1) of Directive 2001/83/EC, the package leaflet for an advanced therapy medicinal product shall be drawn up in accordance with the summary of product characteristics and shall include the information listed in Annex IV to this Regulation, in the order indicated therein.
2. The package leaflet shall reflect the results of consultations with target patient groups to ensure that it is legible, clear and easy to use.

## CHAPTER 5

**POST-AUTHORISATION REQUIREMENTS***Article 14***Post-authorisation follow-up of efficacy and adverse reactions, and risk management**

1. In addition to the requirements for pharmacovigilance laid down in Articles 21 to 29 of Regulation (EC) No 726/2004, the applicant shall detail, in the marketing authorisation application, the measures envisaged to ensure the follow-up of efficacy of advanced therapy medicinal products and of adverse reactions thereto.
2. Where there is particular cause for concern, the Commission shall, on the advice of the Agency, require as part of the marketing authorisation that a risk management system designed to identify, characterise, prevent or minimise risks related to advanced therapy medicinal products, including an evaluation of the effectiveness of that system, be set up, or that specific post-marketing studies be carried out by the holder of the marketing authorisation and submitted for review to the Agency.

In addition, the Agency may request submission of additional reports evaluating the effectiveness of any risk management system and the results of any such studies performed.

Evaluation of the effectiveness of any risk management system and the results of any studies performed shall be included in the periodic safety update reports referred to in Article 24(3) of Regulation (EC) No 726/2004.

3. The Agency shall forthwith inform the Commission if it finds that the marketing authorisation holder has failed to comply with the requirements referred to in paragraph 2.

4. The Agency shall draw up detailed guidelines relating to the application of paragraphs 1, 2 and 3.

5. If serious adverse events or reactions occur in relation to a combined advanced therapy medicinal product, the Agency shall inform the relevant national competent authorities responsible for implementing Directives 90/385/EEC, 93/42/EEC and 2004/23/EC.

*Article 15***Traceability**

1. The holder of a marketing authorisation for an advanced therapy medicinal product shall establish and maintain a system ensuring that the individual product and its starting and raw materials, including all substances coming into contact with the cells or tissues it may contain, can be traced through the sourcing, manufacturing, packaging, storage, transport and delivery to the hospital, institution or private practice where the product is used.

2. The hospital, institution or private practice where the advanced therapy medicinal product is used shall establish and maintain a system for patient and product traceability. That system shall contain sufficient detail to allow linking of each product to the patient who received it and vice versa.

3. Where an advanced therapy medicinal product contains human cells or tissues, the marketing authorisation holder, as well as the hospital, institution or private practice where the product is used, shall ensure that the traceability systems established in accordance with paragraphs 1 and 2 of this Article are complementary to, and compatible with, the requirements laid down in Articles 8 and 14 of Directive 2004/23/EC as regards human cells and tissues other than blood cells, and Articles 14 and 24 of Directive 2002/98/EC as regards human blood cells.

4. The marketing authorisation holder shall keep the data referred to in paragraph 1 for a minimum of 30 years after the expiry date of the product, or longer if required by the Commission as a term of the marketing authorisation.

5. In case of bankruptcy or liquidation of the marketing authorisation holder, and in the event that the marketing authorisation is not transferred to another legal entity, the data referred to in paragraph 1 shall be transferred to the Agency.

6. In the event that the marketing authorisation is suspended, revoked or withdrawn, the holder of the marketing authorisation shall remain subject to the obligations laid down in paragraphs 1, 3 and 4.

7. The Commission shall draw up detailed guidelines relating to the application of paragraphs 1 to 6, in particular the type and amount of data referred to in paragraph 1.

## CHAPTER 6

**INCENTIVES***Article 16***Scientific advice**

1. The applicant or holder of a marketing authorisation may request advice from the Agency on the design and conduct of pharmacovigilance and of the risk management system referred to in Article 14.

2. By way of derogation from Article 8(1) of Council Regulation (EC) No 297/95 of 10 February 1995 on fees payable to the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products <sup>(1)</sup>, a 90 % reduction for small and medium-sized enterprises and 65 % for other applicants shall apply to the fee for scientific advice payable to the Agency for any advice given in respect of advanced therapy medicinal products pursuant to paragraph 1 of this Article and Article 57(1)(n) of Regulation (EC) No 726/2004.

#### Article 17

### Scientific recommendation on advanced therapy classification

1. Any applicant developing a product based on genes, cells or tissues may request a scientific recommendation of the Agency with a view to determining whether the referred product falls, on scientific grounds, within the definition of an advanced therapy medicinal product. The Agency shall deliver this recommendation after consultation with the Commission and within 60 days after receipt of the request.

2. The Agency shall publish summaries of the recommendations delivered in accordance with paragraph 1, after deletion of all information of commercial confidential nature.

#### Article 18

### Certification of quality and non-clinical data

Small and medium-sized enterprises developing an advanced therapy medicinal product may submit to the Agency all relevant quality and, where available, non-clinical data required in accordance with modules 3 and 4 of Annex I to Directive 2001/83/EC, for scientific evaluation and certification.

The Commission shall lay down provisions for the evaluation and certification of such data, in accordance with the regulatory procedure referred to in Article 26(2).

#### Article 19

### Reduction of the fee for marketing authorisation

1. By way of derogation from Regulation (EC) No 297/95, the fee for marketing authorisation shall be reduced by 50 % if the applicant is a hospital or a small or medium-sized enterprise and can prove that there is a particular public health interest in the Community in the advanced therapy medicinal product concerned.

<sup>(1)</sup> OJ L 35, 15.2.1995, p. 1. Regulation as last amended by Regulation (EC) No 1905/2005 (OJ L 304, 23.11.2005, p. 1).

2. Paragraph 1 shall also apply to fees charged by the Agency for post-authorisation activities in the first year following the granting of the marketing authorisation for the advanced therapy medicinal product.

3. Paragraphs 1 and 2 shall apply during the transitional periods laid down in Article 29.

#### CHAPTER 7

### COMMITTEE FOR ADVANCED THERAPIES

#### Article 20

### Committee for Advanced Therapies

1. A Committee for Advanced Therapies shall be established within the Agency.

2. Save where otherwise provided in this Regulation, Regulation (EC) No 726/2004 shall apply to the Committee for Advanced Therapies.

3. The Executive Director of the Agency shall ensure appropriate coordination between the Committee for Advanced Therapies and the other Committees of the Agency, in particular the Committee for Medicinal Products for Human Use and the Committee for Orphan Medicinal Products, their working parties and any other scientific advisory groups.

#### Article 21

### Composition of the Committee for Advanced Therapies

1. The Committee for Advanced Therapies shall be composed of the following members:

- (a) five members or co-opted members of the Committee for Medicinal Products for Human Use from five Member States, with alternates either proposed by their respective Member State or, in the case of co-opted members of the Committee for Medicinal Products for Human Use, identified by the latter on the advice of the corresponding co-opted member. These five members with their alternates shall be appointed by the Committee for Medicinal Products for Human Use;
- (b) one member and one alternate appointed by each Member State whose national competent authority is not represented among the members and alternates appointed by the Committee for Medicinal Products for Human Use;
- (c) two members and two alternates appointed by the Commission, on the basis of a public call for expressions of interest and after consulting the European Parliament, in order to represent clinicians;

- (d) two members and two alternates appointed by the Commission, on the basis of a public call for expressions of interest and after consulting the European Parliament, in order to represent patients' associations.

The alternates shall represent and vote for the members in their absence.

2. All members of the Committee for Advanced Therapies shall be chosen for their scientific qualification or experience in respect of advanced therapy medicinal products. For the purposes of paragraph 1(b), the Member States shall cooperate, under the coordination of the Executive Director of the Agency, in order to ensure that the final composition of the Committee for Advanced Therapies provides appropriate and balanced coverage of the scientific areas relevant to advanced therapies, including medical devices, tissue engineering, gene therapy, cell therapy, biotechnology, surgery, pharmacovigilance, risk management and ethics.

At least two members and two alternates of the Committee for Advanced Therapies shall have scientific expertise in medical devices.

3. The members of the Committee for Advanced Therapies shall be appointed for a renewable period of three years. At meetings of the Committee for Advanced Therapies, they may be accompanied by experts.

4. The Committee for Advanced Therapies shall elect its Chairman from among its members for a term of three years, renewable once.

5. The names and scientific qualifications of all members shall be made public by the Agency, in particular on the Agency's website.

#### Article 22

### Conflicts of interest

In addition to the requirements laid down in Article 63 of Regulation (EC) No 726/2004, members and alternates of the Committee for Advanced Therapies shall have no financial or other interests in the biotechnology sector and medical device sector that could affect their impartiality. All indirect interests that could relate to these sectors shall be entered in the register referred to in Article 63(2) of Regulation (EC) No 726/2004.

#### Article 23

### Tasks of the Committee for Advanced Therapies

The Committee for Advanced Therapies shall have the following tasks:

- (a) to formulate a draft opinion on the quality, safety and efficacy of an advanced therapy medicinal product for final approval by the Committee for Medicinal Products for

Human Use and to advise the latter on any data generated in the development of such a product;

- (b) to provide advice, pursuant to Article 17, on whether a product falls within the definition of an advanced therapy medicinal product;
- (c) at the request of the Committee for Medicinal Products for Human Use, to advise on any medicinal product which may require, for the evaluation of its quality, safety or efficacy, expertise in one of the scientific areas referred to in Article 21(2);
- (d) to provide advice on any question related to advanced therapy medicinal products, at the request of the Executive Director of the Agency or the Commission;
- (e) to assist scientifically in the elaboration of any documents related to the fulfilment of the objectives of this Regulation;
- (f) at the Commission's request, to provide scientific expertise and advice for any Community initiative related to the development of innovative medicines and therapies which requires expertise in one of the scientific areas referred to in Article 21(2);
- (g) to contribute to the scientific advice procedures referred to in Article 16 of this Regulation and in Article 57(1)(n) of Regulation (EC) No 726/2004.

## CHAPTER 8

### GENERAL AND FINAL PROVISIONS

#### Article 24

### Adaptation of Annexes

The Commission shall, after consulting the Agency and in accordance with the regulatory procedure with scrutiny referred to in Article 26(3), amend Annexes I to IV in order to adapt them to scientific and technical evolution.

#### Article 25

### Report and review

By 30 December 2012, the Commission shall publish a general report on the application of this Regulation, which shall include comprehensive information on the different types of advanced therapy medicinal products authorised pursuant to this Regulation.

In this report, the Commission shall assess the impact of technical progress on the application of this Regulation. It shall also review the scope of this Regulation, including in particular the regulatory framework for combined advanced therapy medicinal products.

## Article 26

**Committee procedure**

1. The Commission shall be assisted by the Standing Committee on Medicinal Products for Human Use set up by Article 121(1) of Directive 2001/83/EC.

2. Where reference is made to this paragraph, Articles 5 and 7 of Decision 1999/468/EC shall apply, having regard to the provisions of Article 8 thereof.

The period laid down in Article 5(6) of Decision 1999/468/EC shall be set at three months.

3. Where reference is made to this paragraph, Article 5a(1) to (4) and Article 7 of Decision 1999/468/EC shall apply, having regard to the provisions of Article 8 thereof.

## Article 27

**Amendments to Regulation (EC) No 726/2004**

Regulation (EC) No 726/2004 is hereby amended as follows:

1. in the first subparagraph of Article 13(1), the first sentence shall be replaced by the following:

‘Without prejudice to Article 4(4) and (5) of Directive 2001/83/EC, a marketing authorisation which has been granted in accordance with this Regulation shall be valid throughout the Community.’;

2. Article 56 shall be amended as follows:

(a) in paragraph 1, the following point shall be inserted:

‘(da) the Committee for Advanced Therapies;’

(b) in the first sentence of the first subparagraph of paragraph 2, the words ‘paragraph 1(a) to (d)’ shall be replaced by ‘paragraph 1(a) to (da)’;

3. the Annex shall be amended as follows:

(a) the following point shall be inserted:

‘1a. Advanced therapy medicinal products as defined in Article 2 of Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products (\*)’.

(\*) OJ L 324, 10.12.2007, p. 121’;

(b) In point 3, the second subparagraph shall be replaced by the following:

‘After 20 May 2008, the Commission, having consulted the Agency, may present any appropriate proposal to amend this point and the European Parliament and the Council shall take a decision thereon in accordance with the Treaty.’

## Article 28

**Amendments to Directive 2001/83/EC**

Directive 2001/83/EC is hereby amended as follows:

1. in Article 1, the following point shall be inserted:

‘4a. *Advanced therapy medicinal product:*

A product as defined in Article 2 of Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products (\*).

(\*) OJ L 324, 10.12.2007, p. 121’;

2. in Article 3, the following point shall be added:

‘7. Any advanced therapy medicinal product, as defined in Regulation (EC) No 1394/2007, which is prepared on a non-routine basis according to specific quality standards, and used within the same Member State in a hospital under the exclusive professional responsibility of a medical practitioner, in order to comply with an individual medical prescription for a custom-made product for an individual patient.

Manufacturing of these products shall be authorised by the competent authority of the Member State. Member States shall ensure that national traceability and pharmacovigilance requirements as well as the specific quality standards referred to in this paragraph are equivalent to those provided for at Community level in respect of advanced therapy medicinal products for which authorisation is required pursuant to Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency (\*).

(\*) OJ L 136, 30.4.2004, p. 1. Regulation as amended by Regulation (EC) No 1901/2006 (OJ L 378, 27.12.2006, p. 1).’;

3. in Article 4, the following paragraph shall be added:

‘5. This Directive and all Regulations referred to therein shall not affect the application of national legislation prohibiting or restricting the use of any specific type of human or animal cells, or the sale, supply or use of medicinal products containing, consisting of or derived from these cells, on grounds not dealt with in the aforementioned Community legislation. The Member States shall communicate the national legislation concerned to the Commission. The Commission shall make this information publicly available in a register.’;

4. in Article 6(1), the first subparagraph shall be replaced by the following:

'No medicinal product may be placed on the market of a Member State unless a marketing authorisation has been issued by the competent authorities of that Member State in accordance with this Directive or an authorisation has been granted in accordance with Regulation (EC) No 726/2004, read in conjunction with Regulation (EC) No 1394/2007.'

*Article 29*

**Transitional period**

1. Advanced therapy medicinal products, other than tissue engineered products, which were legally on the Community market in accordance with national or Community legislation on 30 December 2008, shall comply with this Regulation no later than 30 December 2011.

This Regulation shall be binding in its entirety and directly applicable in all Member States.

Done at Strasbourg, 13 November 2007.

*For the European Parliament*  
*The President*  
H.-G. PÖTTERING

2. Tissue engineered products which were legally on the Community market in accordance with national or Community legislation on 30 December 2008 shall comply with this Regulation no later than 30 December 2012.

3. By way of derogation from Article 3(1) of Regulation (EC) No 297/95, no fee shall be payable to the Agency in respect of applications submitted for the authorisation of the advanced therapy medicinal products mentioned in paragraphs 1 and 2 of this Article.

*Article 30*

**Entry into force**

This Regulation shall enter into force on the 20th day following its publication in the *Official Journal of the European Union*.

It shall apply from 30 December 2008.

*For the Council*  
*The President*  
M. LOBO ANTUNES

## ANNEX I

**Manipulations referred to in the first indent of Article 2(1)(c)**

- cutting,
  - grinding,
  - shaping,
  - centrifugation,
  - soaking in antibiotic or antimicrobial solutions,
  - sterilization,
  - irradiation,
  - cell separation, concentration or purification,
  - filtering,
  - lyophilization,
  - freezing,
  - cryopreservation,
  - vitrification.
-

## ANNEX II

**Summary of product characteristics referred to in Article 10**

1. Name of the medicinal product.
2. Composition of the product:
  - 2.1. general description of the product, if necessary with explanatory drawings and pictures,
  - 2.2. qualitative and quantitative composition in terms of the active substances and other constituents of the product, knowledge of which is essential for proper use, administration or implantation of the product. Where the product contains cells or tissues, a detailed description of these cells or tissues and of their specific origin, including the species of animal in cases of non-human origin, shall be provided,  
  
For a list of excipients, see point 6.1.
3. Pharmaceutical form.
4. Clinical particulars:
  - 4.1. therapeutic indications,
  - 4.2. posology and detailed instructions for use, application, implantation or administration for adults and, where necessary, for children or other special populations, if necessary with explanatory drawings and pictures,
  - 4.3. contra-indications,
  - 4.4. special warnings and precautions for use, including any special precautions to be taken by persons handling such products and administering them to or implanting them in patients, together with any precautions to be taken by the patient,
  - 4.5. interaction with other medicinal products and other forms of interactions,
  - 4.6. use during pregnancy and lactation,
  - 4.7. effects on ability to drive and to use machines,
  - 4.8. undesirable effects,
  - 4.9. overdose (symptoms, emergency procedures).
5. Pharmacological properties:
  - 5.1. pharmacodynamic properties,
  - 5.2. pharmacokinetic properties,
  - 5.3. preclinical safety data.
6. Quality particulars:
  - 6.1. list of excipients, including preservative systems,
  - 6.2. incompatibilities,
  - 6.3. shelf life, when necessary after reconstitution of the medicinal product or when the immediate packaging is opened for the first time,

- 6.4. special precautions for storage,
  - 6.5. nature and contents of container and special equipment for use, administration or implantation, if necessary with explanatory drawings and pictures,
  - 6.6. special precautions and instructions for handling and disposal of a used advanced therapy medicinal product or waste materials derived from such product, if appropriate and, if necessary, with explanatory drawings and pictures.
  7. Marketing authorisation holder.
  8. Marketing authorisation number(s).
  9. Date of the first authorisation or renewal of the authorisation.
  10. Date of revision of the text.
-

## ANNEX III

**Labelling of outer/immediate packaging referred to in Article 11**

- (a) The name of the medicinal product and, if appropriate, an indication of whether it is intended for babies, children or adults; the international non-proprietary name (INN) shall be included, or, if the product has no INN, the common name;
  - (b) A description of the active substance(s) expressed qualitatively and quantitatively, including, where the product contains cells or tissues, the statement 'This product contains cells of human/animal [as appropriate] origin' together with a short description of these cells or tissues and of their specific origin, including the species of animal in cases of non-human origin;
  - (c) The pharmaceutical form and, if applicable, the contents by weight, by volume or by number of doses of the product;
  - (d) A list of excipients, including preservative systems;
  - (e) The method of use, application, administration or implantation and, if necessary, the route of administration. If applicable, space shall be provided for the prescribed dose to be indicated;
  - (f) A special warning that the medicinal product must be stored out of the reach and sight of children;
  - (g) Any special warning necessary for the particular medicinal product;
  - (h) The expiry date in clear terms (month and year; and day if applicable);
  - (i) Special storage precautions, if any;
  - (j) Specific precautions relating to the disposal of unused medicinal products or waste derived from medicinal products, where appropriate, as well as reference to any appropriate collection system in place;
  - (k) The name and address of the marketing authorisation holder and, where applicable, the name of the representative appointed by the holder to represent him;
  - (l) Marketing authorisation number(s);
  - (m) The manufacturer's batch number and the unique donation and product codes referred to in Article 8(2) of Directive 2004/23/EC;
  - (n) In the case of advanced therapy medicinal products for autologous use, the unique patient identifier and the statement 'For autologous use only'.
-

## ANNEX IV

**Package leaflet referred to in Article 13**

- (a) For the identification of the advanced therapy medicinal product:
- (i) the name of the advanced therapy medicinal product and, if appropriate, an indication of whether it is intended for babies, children or adults. The common name shall be included;
  - (ii) the therapeutic group or type of activity in terms easily understandable for the patient;
  - (iii) where the product contains cells or tissues, a description of those cells or tissues and of their specific origin, including the species of animal in cases of non-human origin;
  - (iv) where the product contains medical devices or active implantable medical devices, a description of those devices and their specific origin;
- (b) The therapeutic indications;
- (c) A list of information which is necessary before the medicinal product is taken or used, including:
- (i) contra-indications;
  - (ii) appropriate precautions for use;
  - (iii) forms of interaction with other medicinal products and other forms of interaction (e.g. alcohol, tobacco, food-stuffs) which may affect the action of the medicinal product;
  - (iv) special warnings;
  - (v) if appropriate, possible effects on the ability to drive vehicles or to operate machinery;
  - (vi) the excipients, knowledge of which is important for the safe and effective use of the medicinal product and which are included in the detailed guidance published pursuant to Article 65 of Directive 2001/83/EC.

The list shall also take into account the particular condition of certain categories of users, such as children, pregnant or breastfeeding women, the elderly, persons with specific pathological conditions;

- (d) The necessary and usual instructions for proper use, and in particular:
- (i) the posology;
  - (ii) the method of use, application, administration or implantation and, if necessary, the route of administration;  
and, as appropriate, depending on the nature of the product:
  - (iii) the frequency of administration, specifying if necessary the appropriate time at which the medicinal product may or must be administered;
  - (iv) the duration of treatment, where it should be limited;
  - (v) the action to be taken in case of an overdose (such as symptoms, emergency procedures);
  - (vi) information on what to do when one or more doses have not been taken;
  - (vii) a specific recommendation to consult the doctor or the pharmacist, as appropriate, for any clarification on the use of the product;
- (e) A description of the adverse reactions which may occur under normal use of the medicinal product and, if necessary, the action to be taken in such a case; the patient should be expressly asked to communicate any adverse reaction which is not mentioned in the package leaflet to his doctor or pharmacist;

- 
- (f) A reference to the expiry date indicated on the label, with:
- (i) a warning against using the product after that date;
  - (ii) where appropriate, special storage precautions;
  - (iii) if necessary, a warning concerning certain visible signs of deterioration;
  - (iv) the full qualitative and quantitative composition;
  - (v) the name and address of the marketing authorisation holder and, where applicable, the name of his appointed representatives in the Member States;
  - (vi) the name and address of the manufacturer;
- (g) The date on which the package leaflet was last revised.
-

## CORRIGENDA

**Corrigendum to Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004**

*(Official Journal of the European Union L 324 of 10 December 2007)*

On page 131, Article 28, Amendments to Directive 2001/83/EC, point 4:

*for:*

'4. in Article 6(1), the first subparagraph shall be replaced by the following:

"No medicinal product may be placed on the market of a Member State unless a marketing authorisation has been issued by the competent authorities of that Member State in accordance with this Directive or an authorisation has been granted in accordance with Regulation (EC) No 726/2004, read in conjunction with Regulation (EC) No 1394/2007."

*read:*

'4. in Article 6(1), the first subparagraph shall be replaced by the following:

"No medicinal product may be placed on the market of a Member State unless a marketing authorisation has been issued by the competent authorities of that Member State in accordance with this Directive or an authorisation has been granted in accordance with Regulation (EC) No 726/2004, read in conjunction with Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use (\*) and Regulation (EC) No 1394/2007.

---

(\*) OJ L 378, 27.12.2006, p. 1."

---