

Iréne Agerkvist

Datum: 2022-11-03

Enheten för Farmaci och  
Bioteknologi

Dnr: 3.4.1-2022-059893

## **Yttrande över remissen Europeiska kommissionens förslag till Europaparlamentets och rådets förordning om kvalitets- och säkerhetsstandarder för ämnen av mänskligt ursprung avsedda för användning på människor och upphävande av direktiven 2002/98/EG och 2004/23/EG, COM (2022) 338 final (S2022/03360)**

### **Sammanfattning**

Läkemedelsverket är positivt inställd till att de tidigare direktiven nu slås samman i en gemensam förordning med harmoniserade kvalitets- och säkerhetsstandarder och breddas till att inkludera alla ämnen av mänskligt ursprung.

Läkemedelsverket sammanfattar här nedan först de allmänna kommentarer som verket har rörande förordningen och därefter specifika kommentarer på förordningen både för den svenska och engelska texten där verket anser texten behöver tydliggöras eller utvidgas.

### **Allmänna kommentarer**

#### **Läkemedelsverkets roll som behörig myndighet och plats i samordningsstyrelsen**

##### *Läkemedelsverket behörig myndighet*

Medlemsstaterna ska, som anges i *artiklarna 5.1 och 5.2*, utse den eller de behöriga myndigheter till vilka de tilldelar ansvar för den SoHO-tillsyn (Substances of Human Origin (SoHO) = humanmaterial) som avses i kapitel III i förordningen. Tillsynen omfattar dels tillsyn av SoHO-inrättningar och SoHO-enheter men även godkännande av SoHO-preparat.

Läkemedelsverket utgår ifrån att verket fortsätter vara behörig tillsynsmyndighet för de verksamheter som bedriver SoHO-aktiviteter där materialet ska användas för att framställa produkter i enlighet med unionens lagstiftning om medicintekniska produkter enligt förordning (EU) 2017/745, om läkemedel enligt förordning (EG) nr 726/2004 och direktiv 2001/83/EG, inbegripet om läkemedel för avancerad terapi (ATMP) enligt förordning (EG) nr 1394/2007 eller som utgångsmaterial och råvaror för sådana produkter.

I *artikel 14* i förordningen anges att

I samtliga fall där frågor uppstår om ett materials, en produkts eller en aktivitets rättsliga status ska de behöriga myndigheterna samråda med myndigheter som inrättats genom annan relevant unionslagstiftning som avses i artikel 2.3, beroende på vad som är relevant.

För humanmaterial som är avsedda att senare användas för att framställa produkter enligt annan unionslagstiftning, eller som utgångsmaterial och råvaror för sådana produkter, enligt

vad som avses i artikel 2.3, eller humanmaterial som är avsedda att kombineras med medicintekniska produkter enligt artikel 2.4, ska den behöriga myndigheten samarbeta med de myndigheter som ansvarar för tillsynen enligt den relevanta unionslagstiftningen, i syfte att säkerställa en enhetlig översyn. Under processen får de behöriga myndigheterna be samordningsstyrelsen om bistånd.

Läkemedelsverket har mycket lång och god erfarenhet av att inspektera vävnadsinrättningar och blodverksamheter. För blodverksamhet har Läkemedelsverket utfört tillsynen även före införandet av nu gällande bloddirektiv. Läkemedelsverket har utövat tillsyn över flertalet aktiviteter vid dessa verksamheter så som tillvaratagande, utvärdering av donator, testning av donator, bearbetning, förvaring och distribution.

Läkemedelsverket ser det som en stor fördel att samma myndighet som inspekterar tillvaratagandet och hanteringen av utgångsmaterial enligt den nya EU-förordningen, som ska användas vid läkemedelstillverkning, också är behörig myndighet för godkännande av läkemedel och tillsyn av läkemedelstillverkning. Läkemedelsverket har idag en mycket god samverkan inom myndigheten både vad gäller humana vävnader och celler samt blod/plasma som tillvaratas för användning vid läkemedelsframställning. När det gäller SoHO-aktiviteten bearbetning kan det bli många frågor om rättslig status för en aktivitet och var gränsdragningen mot läkemedelsframställning ska gå. Läkemedelsverket ser det som en stor fördel att ha tillsynsansvaret för hela kedjan i dessa fall.

För vissa av de verksamheter som Läkemedelsverket idag utövar tillsyn över så används endast en del av de material som tillvaratas för framställning av läkemedel. Delar av materialet används också inom hälso och sjukvården till transfusion eller transplantation. Ansvarig tillsynsmyndighet för den hanteringen är Inspektionen för vård och omsorg (IVO). Det finns också verksamheter idag som enbart hanterar celler och vävnader som går till läkemedelsframställning eller för användning på människa. Beroende på syftet med verksamheten utövar antingen Läkemedelsverket eller IVO tillsyn. Dessa idag behöriga myndigheter utövar idag tillsyn delvis inom samma områden i vissa processer men utifrån delvis olika regelverk. Myndigheterna har också delvis haft olika krav på verksamheterna i respektive myndighets föreskrifter. Båda myndigheterna har också haft olika upplägg på inspektionerna bl.a. gällande blodverksamheterna där Läkemedelsverket alltid inspekterat samtliga blodcentraler i en region då det idag är ett krav när plasmaråvaran ska användas till läkemedelsframställning och godkännas via PMF (Plasma Master File)-proceduren inom EU vilken samordnas av den Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA).

I och med att tillsyn framöver ska ske utifrån den nya förordningen kommer detta medföra ett ökat behov och krav på samverkan mellan Läkemedelsverket och IVO i tillsynsfrågor och harmonisering i synsätt myndigheterna emellan. För SoHO-enheter och SoHO-inrättningar som idag har verksamhet som berörs både av Läkemedelsverkets och IVO:s tillsyn skulle införandet av förordningen med fortsatt befintligt tillsynsansvar även fortsättningsvis innebära viss dubbel tillsyn. De verksamheter som står under myndigheternas tillsyn kan nog till viss del uppleva att tillsynen från dubbla myndigheter är tidskrävande. Läkemedelsverket anser att det kan vara lämpligt att utvärdera om tillsynen till viss del går att samordna mellan verket och IVO för att på så sätt effektivisera den. Längre tillbaka i tiden så utförde Läkemedelsverket och Socialstyrelsen till viss del gemensamma inspektioner av blodcentraler.

Postadress/Postal address: P.O. Box 26, SE-751 03 Uppsala, SWEDEN

Besöksadress/Visiting address: Dag Hammarskjölds väg 42, Uppsala

Telefon/Phone: +46 (0) 18 17 46 00 Fax: +46 (0) 18 54 85 66

Internet: <http://www.lakemedelsverket.se>, E-mail: <mailto:registrator@lakemedelsverket.se>

### *Nationell SoHO-myndighet*

I *artikel 5.4* i förordningen anges att varje medlemsstat ska utse en enda nationell SoHO-myndighet som ska ansvara för samordningen av utbytet med kommissionen och med andra medlemsstaters nationella SoHO-myndigheter.

Läkemedelsverket förordar att Socialstyrelsen utses till den nationella sammanhållande SoHO-myndigheten i Sverige i egenskap av att de idag ansvarar för utfärdande av föreskrifter som reglerar vad vården ska göra.

### *Samordningsstyrelsen*

Enligt *artikel 67* i EU-förordningen ska en samordningsstyrelse för humanmaterial inrättas. Vidare anges i *artikel 67* att varje medlemsstat ska utse två ständiga ledamöter och två suppleanter till samordningsstyrelsen för humanmaterial som företräder den nationella SoHO-myndigheten och om medlemsstaten så väljer, hälsoministeriet. Den nationella SoHO-myndigheten får utse ledamöter från andra behöriga myndigheter, men dessa ledamöter ska säkestillå att deras synpunkter och förslag stöds av den nationella SoHO-myndigheten.

När det gäller representanter i samordningsstyrelsen kan Läkemedelsverket bidra med kunskap och perspektiv från läkemedelstillverkningsidan och från tillsynsverksamheten av medicintekniska produkter. Läkemedelsverket bedömer därför att verket behöver vara representerat i samordningsstyrelsen för humanmaterial som en av de två ständiga ledamöterna, utifrån de uppgifter som samordningsstyrelsen ska inneha enligt *artikel 68*. En viktig uppgift för samordningsstyrelsen är att utarbeta yttranden om ett materials, en produkts eller en aktivitets rättsliga status enligt förordningen. Här kommer gränsdragningen mot läkemedelstillverkning och läkemedel/medicinteknisk användning vara viktig att beakta.

Samordningsstyrelsen har även till uppgift att utbyta erfarenheter och god praxis i enlighet med *artikel 68.1 e*) för att stödja ett harmoniserat genomförande av standarder och tekniska riktlinjer. Även i denna del bedömer Läkemedelsverket att verket har en viktig roll utifrån sitt expertområde. Det kan nämnas att Läkemedelsverket i dagsläget är en aktiv och ledande deltagare i PMF-certifieringsarbetet samt även deltar aktivt i flera arbetsgrupper inom Europafarmakopéns arbete på European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM) som redan idag har tekniska standarder utarbetade för kontrollmetoder framtagna för att tillämpas på tillvarataget humanmaterial.

### *Inspektioner och utbildningskrav*

Utförandet av inspektioner och utbildning av SoHO-inspektörer kommer enligt förslagen i förordningen att bli mer styrt. Läkemedelsverket kommer eventuellt att behöva ändra upplägg för hur inspektioner utförs för att anpassa arbetet till kraven i kommande genomförandeakter till förordningen enligt *artikel 29 pkt 17* och den bästa praxis (*artiklarna 27.1, 29.16 och 68.1c*) som samordningsstyrelsen (*artikel 67*) kommer fram till. Att det blir mer enhetligt och harmoniserat inom EU kring inspektion av SoHO verksamhet är dock något som Läkemedelsverket ser positivt på. Det är idag svårt att uttala sig om vad det kommer att få för praktiska konsekvenser för Läkemedelsverkets tillsynsverksamhet i fråga om resursbehov och arbetsbelastning.

Förordningen anger också tydligt vilka krav som finns på inspektörer inom SoHO-området och de särskilda skyldigheter som finns avseende inspektörer (*artikel 32*). Även inom detta område kommer det bli mer styrt vilken utbildning som inspektörer ska få. Läkemedelsverket är positivt till att vikten av utbildning understryks i förordningen. Det är också tydligt att inte bara inspektörer utan även bedömare av SoHO-preparat ska få utbildning (*artikel 24*).

Läkemedelsverket är även positivt till att inspektionen av SoHO-verksamheter inte blir styrd till en fast frekvens om två år som det har varit tidigare. I och med förslaget till ny förordning kommer det att finnas en möjlighet att ha olika inspektionsintervall för olika verksamheter och som kan styras utifrån riskbedömning av verksamheterna. Ett maximalt intervall om fyra år finns dock för perioden mellan två fysiska inspektioner på plats vilket är rimligt.

#### *Utvidgat tillsynsområde*

Utöver de verksamheter som Läkemedelsverket idag bedriver tillsyn över, kommer den verksamhet som bedrivs vid vissa radioberedningsenheter på sjukhus med autolog in-märkning av blodkroppar att påverkas av den nya förordningen. Läkemedelsverkets bedömning är att denna hantering faller in under *artikel 2.2 b*. Dessa verksamheter är redan idag föremål för tillsyn utifrån Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2014:4) om beredning av radioaktiva läkemedel men kommer nu enligt verkets bedömning även omfattas av tillsyn utifrån berörda delar av denna förordning. Verksamheterna kommer bl.a. att behöva registreras och Läkemedelsverket kommer att behöva utföra en bedömning av processen för in-märkningen i enlighet med *artikel 40*.

Eftersom förordningen omfattar samtliga ämnen av mänskligt ursprung så kan även ytterligare verksamheter komma att beröras av denna förordning som inte gör det idag.

#### *Godkännande av SoHO-preparat*

När det gäller godkännande av SoHO-preparat (*artiklarna 20-21*) så är det ett nytt krav som införs i och med förordningen. För SoHO-preparat som ska användas för framställning av en produkt som regleras genom annan unionslagstiftning, eller som utgångsmaterial och råvaror för sådana produkter så är bedömning och godkännande av dessa något som Läkemedelsverket anser sig lämpade att utföra. Detta är mot bakgrund av att Läkemedelsverket har mycket god kunskap och erfarenhet inom området samt tillhörande arbetsprocesser och system som lämpar sig för denna typ av bedömningar (*artiklarna 22-24*). Av samma skäl bedömer Läkemedelsverket även att verket är lämpat att vara den behöriga myndigheten som bedömer och utfärdar godkännande av SoHO-preparat som är avsedda att för användning på människa som regleras av den nya EU-förordningen. Läkemedelsverket har redan god kunskap och erfarenhet av frågor om gränsdragning mellan olika unionslagstiftningar som berörs av de nuvarande direktiven för blod respektive celler och vävnader då verket deltar aktivt i detta arbete inom EMA och även är tillsynsmyndighet för medicintekniska produkter.

Läkemedelsverket ser positivt på att det blir ett mer harmoniserat sätt att bedöma ett materials, en produkts eller aktivitets rättsliga status. Som anges i *artikel 14* kommer det att krävas att behöriga myndigheter har möjlighet att samverka på ett bra och systematiskt sätt för att samråda om frågor som uppstår kring rättslig status. Detta kommer förmodligen innebära en ökad administrativ belastning för myndigheterna, i alla fall initialt.

### *Bestämmelser om godkännande och bristande efterlevnad*

Bestämmelser om godkännande och åtgärder vid bristande efterlevnad finns i *artikel 21* såvitt gäller SoHO-preparat samt i *artiklarna 27 och 28* såvitt gäller godkännande som SoHO-inrättning respektive godkännande som importerande SoHO-enhet. Läkemedelsverket noterar att dessa artiklar innehåller bestämmelser som dels reglerar processen för godkännande, dels åtgärder vid bristande efterlevnad, såsom tillfälligt upphävande av godkännande eller återkallande av godkännande. För ökad läsbarhet och förståelse av förordningen förordrar Läkemedelsverket att bestämmelser som reglerar godkännande och återkallelse delas upp i separata artiklar. Bestämmelserna i *artikel 21.6-21.9*, *artikel 27.3-27.6* och *artikel 28.5-28.8* rörande åtgärder vid bristande efterlevnad skulle förslagsvis kunna återges i en separat artikel som reglerar åtgärder vid bristande efterlevnad.

Läkemedelsverket noterar vidare att åtgärderna som får vidtas enligt *artikel 21.6-21.8*, *artikel 27.4-5* samt *artikel 28.7* ska vara i enlighet med nationell lagstiftning och att det därför sannolikt krävs nationell kompletterande lagstiftning. När det gäller åtgärderna enligt *artikel 27.3* och *artikel 28.5-6* är däremot skrivningen att åtgärderna får vidtas direkt med stöd av EU-förordningen. Läkemedelsverket önskar att det klargörs varför åtgärderna i vissa fall ska vidtas med stöd av nationell lagstiftning.

### *Delegering av viss SoHO-tillsyn*

I *artikel 6* anges att medlemsstater eller behöriga myndigheter får delegera viss SoHO-tillsyn till ett eller flera bemyndigade organ vilket är en ny möjlighet. Läkemedelsverket ser i nuläget inte behov av att utnyttja denna möjlighet. Om man vill använda sig av den möjligheten i Sverige så bör det utredas om nationell lagstiftning behöver kompletteras.

### **Hantering av SoHO-varningar**

Avseende hanteringen av SoHo-varningar i *artikel 36* anser Läkemedelsverket att det är viktigt med en nationell samverkan eftersom det är flera behöriga myndigheter i Sverige. Detta samarbete finns delvis redan idag kring nuvarande "Rapid Alert system for human Blood and Blood Components" (RAB) och "Rapid Alert system for human Tissues and Cells" (RATC) men den samverkan är inte formaliserad fullt ut.

### **Kompensation till donatorer**

Avseende kompensation till donatorer som ska fastställas av de nationella myndigheterna eller av oberoende organ om så delegerats enligt *artikel 54*, vill Läkemedelsverket betona vikten av samordning nationellt för att nå en harmoniserad övre gräns för kompensationen till donatorer oavsett om användningen är för hälso-och sjukvård för transfusion/transplantation eller som material till användning för produkter i enlighet med annan unionslagstiftning.

### **Informations- och upplysningskampanjer**

I *beaktandesats (37)* angående främjande av informations- och upplysningskampanjer på nationell nivå och unionsnivå om betydelsen av humanmaterial, anser Läkemedelsverket att det är viktigt att det tydliggörs på nationell nivå vilken myndighet som ansvarar för detta. Läkemedelsverket anser det lämpligt att utsedd nationell SoHO-myndighet ansvarar för detta men i samverkan med övriga behöriga SoHO-myndigheter.

### **Utbyte av information mellan myndigheter**

I *artiklarna 13.2 och 75.2* anges att de behöriga myndigheterna ska samarbeta med varandra och med kommissionen och ska kunna överlämna information till varandra. Uppgifter ska även lämnas till den EU-plattform för humanmaterial som kommer att etableras. Som beskrivs i *artiklarna 73 och 74* ska EU-plattformen tillhandahålla en kanal för begränsat utbyte av information och uppgifter mellan behöriga myndigheter och mellan SoHO-enheter och deras respektive behöriga myndigheter.

Ytterligare ett exempel på krav till informationsutbyte är som anges i *artikel 29.15* att om fler än en myndighet är behörig att utöva SoHO-tillsyn i en medlemsstat ska inspektionsrapporter kunna överlämnas till en annan behörig myndighet.

Information i exempelvis inspektionsrapporter kan vara sekretessbelagd och för att kunna dela denna med andra myndigheter och kommissionen kan det behövas sekretessbrytande bestämmelser. För att efterleva de skyldigheter som förordningen reglerar rörande informationsutbyte mellan behöriga myndigheter och kommissionen bör det därför utredas om det är nödvändigt att införa sekretessbrytande bestämmelser i nationell lagstiftning. En möjlighet kan vara bestämmelser om uppgiftsskyldighet som gör att sekretessen bryts enligt 10 kap. 27 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400) (OSL).

När det gäller bestämmelsen i *artikel 75.2* som anger att information från andra myndigheter inte får lämnas ut utan föregående överenskommelse med dessa myndigheter noteras att i Sverige gäller offentlighetsprincipen och skyldigheten att lämna ut allmänna handlingar enligt tryckfrihetsförordningen och OSL. Enligt Läkemedelsverkets bedömning bör en analys göras av bestämmelsens förenlighet med tryckfrihetsförordningen och OSL.

### **Nationella register och inregistrering i EU plattform för humanmaterial**

Som anges i *kapitel III (artiklarna 18-21)* och *kapitel IV (artiklarna 27, 41, 42 och 43)* ska nationella SoHO-myndigheter upprätta och föra register över SoHO-enheter, SoHO-inrättningar och SoHO-preparat på sitt territorium. Myndigheterna får använda EU-plattformen för humanmaterial i stället för att upprätta egna register (*artikel 18*). I de fall där nationella SoHO-myndigheter inrättar sin egna register ska de även lämna in information i registren i EU-plattformen. Enligt *artikel 37.2* ska i de fall där EU-plattformen används för registrering, även berörda verksamheter kunna registrera sig direkt i EU-plattformen i enlighet med deras behöriga myndigheters instruktioner.

Detta blir en förändring som behöver diskuteras hur det ska utföras nationellt i Sverige. Ska de behöriga myndigheterna ha egna myndighetsregister eller ett gemensamt nationellt register eller registrera i EU-plattformen direkt. Det finns många frågeställningar som behöver hanteras och det kräver resurser för att komma fram till vilken IT struktur Sverige bör ha utifrån det som redan finns på respektive myndighet och de krav på registreringar som kommer av den nya förordningen.

Läkemedelsverket betonar vikten av samverkan mellan kommande SoHO-myndigheter för att uppnå ett harmoniserat arbetssätt nationellt som förenklar och effektiviserar för både myndigheter och berörda verksamheter där det är möjligt och relevant.

## **Kapitel VIII SoHO-beredskapsplaner**

I enlighet med kapitel VIII (*artiklarna 62-66*) ska medlemsstaterna, i samarbete med de nationella SoHO-myndigheterna, utarbeta nationella SoHO-beredskapsplaner med åtgärder som ska vidtas utan onödigt dröjsmål när tillgången på kritiska humanmaterial utgör eller sannolikt kommer att utgöra en allvarlig risk för människors hälsa.

Här ser Läkemedelsverket ett behov av förtydligande av vad som ingår i kritiskt humanmaterial och hur den listan ska etableras i relation både till EU-gemensam lista och nationell lista.

Det behövs även beslut på nationell nivå för att bestämma vem/vilka som ska ansvara för denna beredskapsplan och om även material som går till produkter som regleras av annan unionslagstiftning är inkluderade.

Det finns även en EU-förordning som syftar till att förbättra krisberedskapen och krishanteringens rörande läkemedel och medicintekniska produkter, Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2022/123 av den 25 januari 2022 om en förstärkt roll för Europeiska läkemedelsmyndigheten vid krisberedskap och krishantering avseende läkemedel och medicintekniska produkter. Det kan övervägas om det bör finnas en hänvisning till denna förordning i den nu föreslagna förordningen.

## **Allmänt om anpassning till svensk rätt**

Det kan härutöver noteras att det i den föreslagna förordningen finns ett antal bestämmelser som kommer eller kan komma att kräva anpassningar av svensk rätt (se t.ex. *artiklarna 4-5, 8, 20-21, 23.4, 54.2, 62 och 80*).

## **Specifika kommentarer på förordningen**

### **Artikel 1 Innehåll**

I den inledande texten av förordningen saknas en förklaring av vad den engelska förkortningen SoHO står för. Dessutom noterar Läkemedelsverket att den engelska förkortningen SoHO översätts på olika sätt i olika artiklar i förordningen, se t.ex. artikel 2.1 där begreppet SoHO används medan begreppet humanmaterial används i artikel 2.3. I den engelska versionen av förordningen används i båda fallen begreppet SoHO.

Läkemedelsverket anser att begreppet SoHO behöver förklaras i den svenska förordningen samt att man bör se över så att begreppen humanmaterial respektive SoHO används på ett konsekvent sätt. Läkemedelsverket föreslår bl.a. följande komplettering:

<b>Ref.</b>	<b>Text på förslag av kommissionen</b>	<b>Läkemedelsverkets förslag på komplettering</b>
Art.1 – SV	I denna förordning fastställs åtgärder för att fastställa höga kvalitets- och säkerhetsstandarder för alla ämnen av mänskligt ursprung (humanmaterial eller SoHO) avsedda för användning på människor och ...	I denna förordning fastställs åtgärder för att fastställa höga kvalitets- och säkerhetsstandarder för alla ämnen av mänskligt ursprung ( <i>humanmaterial</i> eller <b>SoHO som står för "Substances of Human Origin"</b> ) avsedda för användning på människor och ...

## Artikel 2 om förordningens tillämpning och omfattning

I *beaktandesats (17)* anges att humanmaterial som används i forskning som inbegriper studier där de används på människokroppen bör följa bestämmelserna i denna förordning. Dock saknas hänvisning i *beaktandesats (11)* och *artikel 2.3* till förordning (EU) nr 536/2014 om kliniska prövningar av humanläkemedel vilket Läkemedelsverket anser behöver läggas till enligt följande:

Ref.	Text på förslag av kommissionen	Läkemedelsverkets förslag på komplettering
Beaktandesats (11)	...Utan att det påverkar tillämpningen av annan unionslagstiftning, särskilt direktiv 2001/83/EG, förordningarna (EG) nr 726/2004, (EG) nr 1925/2006, (EG) nr 1394/2007 och (EU) 2017/745, bör den här förordningen åtminstone tillämpas på...	...Utan att det påverkar tillämpningen av annan unionslagstiftning, särskilt direktiv 2001/83/EG, förordningarna (EG) nr 726/2004, (EG) nr 1925/2006, (EG) nr 1394/2007, <b>(EU) nr 536/2014</b> och (EU) 2017/745, bör den här förordningen åtminstone tillämpas på...
Recital (11)	...Without prejudice to other Union legislation, and in particular to Directive 2001/83/EC, Regulations (EC) No 726/2004, (EC) No 1925/2006, (EC) No 1394/2007 and (EU) 2017/745, this Regulation should at least apply to...	...Without prejudice to other Union legislation, and in particular to Directive 2001/83/EC, Regulations (EC) No 726/2004, (EC) No 1925/2006, (EC) No 1394/2007, <b>(EU) No 536/2014</b> and (EU) 2017/745, this Regulation should at least apply to...
Art.2.3 - SV	För humanmaterial som används för att framställa produkter i enlighet med unionens lagstiftning om medicintekniska produkter enligt förordning (EU) 2017/745, om läkemedel enligt förordning (EG) nr 726/2004 och direktiv 2001/83/EG, inbegripet om läkemedel för avancerad terapi enligt förordning (EG) nr 1394/2007, eller om livsmedel enligt förordning (EG) nr 1925/2006, eller som utgångsmaterial och råvaror för sådana produkter, ska de bestämmelser i den här förordningen tillämpas som .....	För humanmaterial som används för att framställa produkter i enlighet med unionens lagstiftning om medicintekniska produkter enligt förordning (EU) 2017/745, om läkemedel enligt förordning (EG) nr 726/2004 och direktiv 2001/83/EG, inbegripet om läkemedel för avancerad terapi enligt förordning (EG) nr 1394/2007 <b>och om kliniska prövningar av humanläkemedel enligt förordning (EU) nr 536/2014</b> , eller om livsmedel enligt förordning (EG) nr 1925/2006, eller som utgångsmaterial och råvaror för sådana produkter, ska de bestämmelser i den här förordningen tillämpas som .....
Art.2.3 - EN	For SoHOs that are used to manufacture products in accordance with Union legislation on medical devices, regulated by Regulation (EU) 2017/745, on medicinal products, regulated by Regulation (EC) No 726/2004 and Directive 2001/83/EC, including on advanced therapy medicinal products, regulated by Regulation (EC) No 1394/2007, or on food, regulated by Regulation (EC) No 1925/2006, or as the starting and raw material thereof, the provisions of this Regulation applicable to...	For SoHOs that are used to manufacture products in accordance with Union legislation on medical devices, regulated by Regulation (EU) 2017/745, on medicinal products, regulated by Regulation (EC) No 726/2004 and Directive 2001/83/EC, including on advanced therapy medicinal products, regulated by Regulation (EC) No 1394/2007 <b>and on clinical trials on medicinal products for human use regulated by Regulation (EU) No 536/2014</b> , or on food, regulated by Regulation (EC) No 1925/2006, or as the starting and raw material thereof, the



		provisions of this Regulation applicable to...
--	--	------------------------------------------------

Det är för Läkemedelsverket oklart varför inte förordningen ska tillämpas på aktiviteterna bearbetning och förvaring, i den mån de förekommit före distribution i *artikel 2.3*, när humanmaterial som används för att framställa produkter i enlighet med unionens lagstiftning om medicintekniska produkter enligt förordning (EU) 2017/745, om läkemedel enligt förordning (EG) nr 726/2004 och direktiv 2001/83/EG, inbegripet om läkemedel för avancerad terapi enligt förordning (EG) nr 1394/2007, eller om livsmedel enligt förordning (EG) nr 1925/2006, eller som utgångsmaterial och råvaror för sådana produkter.

Om man jämför med definitionen på SoHO-preparat i *artikel 3.12* så kan bearbetning av humanmaterial ingå, även när humanmaterial är avsedda för distribution för framställning av en produkt som regleras av annan unionslagstiftning. Det blir därmed inkonsekvent uttryckt i förordningen. Läkemedelsverkets ståndpunkt är att aktiviteterna bearbetning och förvaring i den mån de förekommer behöver läggas till i *artikel 2.3*.

Definitionen av frisläppning i *artikel 3.18* är "process genom vilket det verifieras att ett humanmaterial eller ett SoHO-preparat uppfyller fastställda säkerhets- och kvalitetskriterier samt villkoren i tillämpliga godkännanden före distribution."

Rent praktiskt så kan hanteringen av humanmaterial vara sådan att den går direkt från en SoHO-enhet till en läkemedelstillverkare om dessa är samma huvudman. Då skulle man kunna tolka det som att frisläppandet inte är ett krav om inte steget med distribution är uppfyllt beroende på vad som innefattas i begreppet distribution.

I *artikel 2.3* står nu skrivet att i den mån aktiviteterna frisläppning, distribution, import och export avser humanmaterial innan de distribueras till en aktör som omfattas av annan unionslagstiftning som avses i detta stycke, ska bestämmelserna i den här förordningen också tillämpas.

I *artikel 38* är det tydligare uttryckt att om en SoHO-enhet frisläpper humanmaterial eller SoHO-preparat för distribution för användning på människor eller för framställning av produkter som regleras av annan unionslagstiftning, eller som utgångsmaterial och råvaror för sådana produkter, enligt vad som avses i *artikel 60*, ska den enheten utse en person som ansvarar för frisläppningen

Läkemedelsverkets ståndpunkt är att det alltid ska ske ett frisläppande av humanmaterial från en SoHO-enhet eller SoHO inrättning innan humanmaterial distribueras vidare för att används till att framställa produkter även när humanmaterial är avsedda för distribution för framställning av en produkt som regleras av annan unionslagstiftning, eller som utgångsmaterial och råvaror för sådana produkter. Frisläppandet syftar till att verifiera att ett humanmaterial eller ett SoHO-preparat uppfyller fastställda säkerhets- och kvalitetskriterier samt villkoren i tillämpliga godkännanden.

Mot bakgrund av det ovanstående föreslår därför Läkemedelsverket följande ändringar till *artikel 2.3*:

Ref.	Text på förslag av kommissionen	Läkemedelsverkets förslag på komplettering
Art.2.3 - SV	....., ska de bestämmelser i den här förordningen tillämpas som gäller för aktiviteterna rekrytering av SoHO-donatorer, översyn av donatorernas historia och bedömning av lämplighet, testning av donatorer med avseende på lämplighet eller matchning <b>och</b> tillvaratagande av humanmaterial från donatorer eller patienter. I den mån aktiviteterna <b>frisläppning</b> , distribution, import och export avser humanmaterial innan de distribueras till en aktör som omfattas av annan unionslagstiftning som avses i detta stycke, ska bestämmelserna i den här förordningen också tillämpas.	....., ska de bestämmelser i den här förordningen tillämpas som gäller för aktiviteterna rekrytering av SoHO-donatorer, översyn av donatorernas historia och bedömning av lämplighet, testning av donatorer med avseende på lämplighet eller matchning, tillvaratagande av humanmaterial från donatorer eller patienter <b>och frisläppning</b> . I den mån aktiviteterna <b>bearbetning, förvaring</b> , distribution, import och export avser humanmaterial innan de distribueras till en aktör som omfattas av annan unionslagstiftning som avses i detta stycke, ska bestämmelserna i den här förordningen också tillämpas.
Art.2.3 - EN	....., the provisions of this Regulation applicable to the activities of SoHO donor recruitment, donor history review and eligibility assessment, testing of donors for eligibility or matching purposes, <b>and</b> collection of SoHOs from donors or patients shall apply. Insofar as the activities of SoHO <b>release</b> , distribution, import and export relate to SoHOs prior to their distribution to an operator regulated by the other Union legislation referred to in this subparagraph, the provisions of this Regulation shall also apply.	....., the provisions of this Regulation applicable to the activities of SoHO donor recruitment, donor history review and eligibility assessment, testing of donors for eligibility or matching purposes, collection of SoHOs from donors or patients <b>and release</b> shall apply. Insofar as the activities of SoHO <b>processing, storage</b> , distribution, import and export relate to SoHOs prior to their distribution to an operator regulated by the other Union legislation referred to in this subparagraph, the provisions of this Regulation shall also apply.

Vidare ser Läkemedelsverket ett stort behov av att det ska vara tydligt avgränsat vilka enklare typer av bearbetning som kan anses vara tillåtna på en SoHO-inrättning inom ramen för denna förordning. Den föreslagna definitionen i *artikel 3.15* är inte tillräckligt tydlig och lämnar öppet för att även bearbetningar som leder till väsentlig modifiering av humanmaterial kan vara tillåtna vilket kan skapa avgränsningsproblem mot ATMP förordningen. Läkemedelsverket föreslår därför ett tillägg i definitionen med hänvisning till ATMP förordningen i vilken det går att finna ett förtydligande på vad som inte ska betraktas som väsentliga modifieringar (substantial manipulations) och därmed tillåten användning på människa inom ramen av den här förordningen:

Ref.	Text på förslag av kommissionen	Läkemedelsverkets förslag på komplettering
Art.3.15 - SV	<i>bearbetning</i> : alla åtgärder i samband med hantering av humanmaterial, inklusive tvättning, tillpassning, separation,	<i>bearbetning</i> : alla åtgärder i samband med hantering av humanmaterial, inklusive tvättning, tillpassning, separation, befruktning, dekontaminering, sterilisering,

	befruktning, dekontaminering, sterilisering, konservering och förpackning.	konservering och förpackning. <b>Hantering ska inte inkludera åtgärder som leder till väsentlig modifiering av humanmaterialet enligt artikel 2.1 i förordningen (EU) 1394/2007.</b>
Art.3.15 – EN	'processing' means any operation involved in the handling of SoHOs, including washing, shaping, separation, fertilisation, decontamination, sterilisation, preservation and packaging	'processing' means any operation involved in the handling of SoHOs, including washing, shaping, separation, fertilisation, decontamination, sterilisation, preservation and packaging. <b>Handling should not include operations leading to substantial manipulation of SoHOs in the sense of Article 2.1, of Regulation 1394/2007.</b>

Slutligen ser Läkemedelsverket att det är nödvändigt att klargöra vad som avses med sista stycket i *artikel 2.3* då den nu står att för autolog användning så ska endast de bestämmelser i denna förordning som gäller tillvaratagandet tillämpas. Detta skulle i såfall betyda att för autolog användning kan man tillåta väsentlig modifiering av humanmaterial innan de återförs. Detta står i direkt konflikt med gällande unionslagstiftning för ATMP och redan befintliga godkända läkemedelsprodukter enligt den förordningen. Enligt definitionerna i ATMP förordningen 1394/2007 så innebär en väsentlig modifiering av humanmaterial att det klassificeras som ett läkemedel även vid autolog användning.

Läkemedelsverket menar därför att texten inte kan stå kvar som nu utan måste modifieras enligt följande:

Ref.	Text på förslag av kommissionen	Läkemedelsverkets förslag på komplettering
Art. 2.3 – SV	Genom undantag från första stycket ska, i de fall som humanmaterial, SoHO-preparat eller produkter som framställts av humanmaterial enligt vad som avses i det stycket är avsedda för uteslutande autolog användning, endast de bestämmelser i denna förordning som gäller tillvaratagande av humanmaterial från patienter tillämpas	Genom undantag från första stycket ska, i de fall som humanmaterial, SoHO-preparat eller produkter som framställts av humanmaterial enligt vad som avses i det stycket är avsedda för uteslutande autolog användning <b>och som inte genom bearbetning har väsentligt modifierats enligt artikel 2.1 i förordningen (EU) 1394/2007</b> , endast de bestämmelser i denna förordning som gäller tillvaratagande av humanmaterial från patienter tillämpas
Art. 2.3 – EN	By way of derogation from the first subparagraph, in cases where SoHOs, SoHO preparations, or products manufactured from SoHO, as referred to in that subparagraph, are exclusively for autologous use, only those provisions of this Regulation that concern the collection of SoHOs from patients shall apply.	By way of derogation from the first subparagraph, in cases where SoHOs, SoHO preparations, or products manufactured from SoHO, as referred to in that subparagraph, are exclusively for autologous use <b>and that has not by processing been substantially manipulated in the sense of Article 2.1, of Regulation (EU) 1394/2007</b> , only those provisions of this Regulation that concern the collection of SoHOs from patients shall apply.

### **Kapitel III och V Tillsyn SoHO-enhet och SoHO inrättning**

En SoHO-inrättning är enligt definitionen i *artikel 3.40* en SoHO-enhet där humanmaterial både bearbetas och förvaras. Det vore lämpligare med en och/eller skrivning då man skulle kunna tänka sig en verksamhet som enbart har bearbetning men ingen förvaring eller vice versa.

<b>Ref.</b>	<b>Text på förslag av kommissionen</b>	<b>Läkemedelverksts förslag på komplettering</b>
Art. 3.40 - SV	SoHO-inrättning: SoHO-enhet där humanmaterial <b>både</b> bearbetas <b>och</b> förvaras	SoHO-inrättning: SoHO-enhet där humanmaterial bearbetas <b>och/eller</b> förvaras
Art. 3.40 - EN	'SoHO establishment' means a SoHO entity that carries out <b>both</b> processing <b>and</b> storage of SoHOs	'SoHO establishment' means a SoHO entity that carries out processing <b>and/or</b> storage of SoHOs

En SoHO-enhet är enligt definitionen i *artikel 3.24* en organisation som är lagligen etablerad i unionen och som utför en eller flera av de SoHO-aktiviteter som anges i *artikel 2.1*. Detta omfattar då bl.a. rekrytering och bedömning av donatorer, tillvaratagande av humanmaterial samt testning av SoHO-donatorer.

De kraven som förordningen sedan ställer på verksamheterna skiljer sig kraftigt åt mellan enheter och inrättningar. Det är t.ex enbart på inrättningar som det ställs krav på ett formellt godkännande av en behörig myndighet (*artiklarna 25 och 27*) och att behöriga myndigheter ska utföra regelbundna inspektioner av verksamheten (*artikel 29*). Kapitel V i förordningen anger de specifika krav som ställs på en SoHO-inrättning.t.ex att de ska ha ett kvalitetledningssystem för sin verksamhet.

Definitionerna av SoHO inrättning och SoHO enhet är inte helt enkla att förstå liksom hur de hierarkiskt är tänkta att hänga ihop. Läkemedelsverket anser att det behövs ett tydliggörande hurvida SoHO-enheter kan vara fristående och om och när de behöver höra till en eventuell SoHO-inrättning. I *artikel 48.2* skrivs att om SoHO-inrättningar anlitar andra SoHO-enheter för att delvis eller helt utföra vissa SoHO-aktiviteter, ska SoHO-inrättningarna säkerställa att de kontrakterade SoHO-enheterna utför de kontrakterade aktiviteterna i enlighet med bestämmelserna i denna förordning.

I de fall ingen bearbetning eller förvaring sker av humant material innan det går till användning på människa eller distribueras som startmaterial till exempelvis en läkemedelstillverkare, är det oklart om detta kan ske utan inblandning av en SoHO inrättning. Detta skulle vara olyckligt och problematiskt anser Läkemedelsverket. Följderna skulle då bli att den verksamheten står utan krav på att ha ett kvalitetsledningssystem och inte behöver genomgå regelbundna inspektioner. Dock finns möjligheten att tillämpa *artikel 25.3* där de behöriga myndigheterna får besluta att vissa SoHO-enheter som inte bearbetar och lagrar humanmaterial också behöver godkännas som SoHO-inrättningar. Läkemedelsverket ser att det är viktigt komplettera den nya förordningen genom att lägga till en punkt c) i *artikel 25.3*.

I *artikel 29.1 c* noterar Läkemedelsverket även att det gällande inspektioner refereras till *artikel 27.2 d* men det korrekta bör vara *27.2 e*.

Läkemedelsverket föreslår därför nedanstående kompletteringar:

Ref.	Text på förslag av kommissionen	Läkemedelsverkets förslag på komplettering/amendment
Art. 25.3 – SV	De behöriga myndigheterna får besluta att vissa SoHO-enheter som inte bearbetar och lagrar humanmaterial också behöver godkännas som SoHO-inrättningar, särskilt SoHO-enheter som <ol style="list-style-type: none"> <li>har ett betydande inflytande på humanmaterials säkerhet och kvalitet på grund av omfattningen, den avgörande betydelsen eller komplexiteten av de SoHO-aktiviteter som de utför, eller</li> <li>genomför SoHO-aktiviteter i samband med flera SoHO-inrättningar.</li> </ol>	<i>Läkemedelsverket föreslår att lägga till punkten:</i> <b>c) distribuerar humanmaterial för framställning av produkter som regleras av annan unionslagstiftning, eller som utgångsmaterial och råvaror för sådan produkter</b>
Art. 25.3 – EN	Competent authorities may decide that certain SoHO entities that do not process and store SoHO also need to be authorised as SoHO establishments, in particular SoHO entities that: <ol style="list-style-type: none"> <li>have significant influence on the safety and quality of SoHOs due to the scale, criticality or complexity of the SoHO activities they perform; or</li> <li>carry out SoHO activities in connection with multiple SoHO establishments.</li> </ol>	<i>the Swedish Medical Products Agency propose to add the following point:</i> <b>(c) distribute SoHO for manufacture of products regulated by other Union legislataion or as the starting and raw material therof</b>
Art. 29.1c – SV	... c) Inspektioner enligt artiklarna 22.6, 27.2 d, 28.4, 31 och 35.5.	... c) Inspektioner enligt artiklarna 22.6, 27.2 e, 28.4, 31 och 35.5.
Art. 29.1c – EN	... c) inspections as provided for in Article 22(6), Article 27(2), point (d), Article 28(4), Article 31 and Article 35(5).	... c) inspections as provided for in Article 22(6), Article 27(2), point (e), Article 28(4), Article 31 and Article 35(5).

Det uttrycks i *artikel 51* att varje SoHO-inrättning ska ha en utsedd läkare som ska ansvara för utarbetande, översyn och godkännande av strategier och förfaranden för att fastställa och tillämpa kriterier för SoHO-donatorers lämplighet. Men tillvaratagandet behöver inte ske på en inrättning utan kan ske på en SoHO-enhet. Det är samma sak med skrivningen i *artikel 53* där den utvärdering av donatorns hälsa som ska utföras på SoHO-enheten beskrivs i *artikel 53.2*, här refereras det till att läkare enligt *artikel 51* ska godkänna förfarandena. Det skulle vara önskvärt om det kunde förtydligas att en SoHO-enhet som utför t.ex. tillvarataganden alltid behöver höra till en inrättning om det är så förordningen är tänkt att tolkas, då det i dagsläget inte är tydligt.

## **Kapitel II, III och IV Kontroll av SoHO-enheter**

Enligt *artikel 9* så ska de behöriga myndigheterna ansvara för den SoHO-tillsyn som avses i kapitel III för att kontrollera att SoHO-enheter på deras territorium uppfyller kraven i denna förordning. Det uttrycks också i *artikel 34* att de behöriga myndigheterna ska kontrollera att SoHO-enheter har lämpliga förfaranden för att säkerställa spårbarhet och kodning av humanmaterial enligt *artikel 45*.

Läkemedelsverket ställer sig frågande hur det är tänkt att behöriga myndigheter ska tillse att de SoHO-enheter som inte är inrättningar följer kraven då det inte kommer att utövas någon aktiv regelbunden tillsyn av dessa genom inspektioner. Frågeställningen hänger ihop med oklarheten om en SoHO-enhet kan vara fristående eller om den alltid behöver vara underordnad en SoHO-inrättning vilket bör förtydligas i förordningen.

## **Kapitel IV och V Ansvarig för verksamhet och kvalitetsledningssystem**

I förordningen finns det definierat olika personer med olika ansvarsområden .

*Artikel 51* definierar den läkare som vid en inrättning ska ansvara för utarbetande, översyn och godkännande av strategier och förfaranden för att fastställa och tillämpa kriterier för SoHO-donatorers lämplighet och kriterier för tilldelning av humanmaterial och SoHO-preparat. Det finns även krav på kvalifikationer. Det är dock olyckligt att det finns krav på att läkare ska vara bosatt och utföra sina uppgifter i samma medlemsstat. Det skulle kunna medföra problem för personer som arbetspendlar mellan länder. Kravet bör vara kopplat till att personen ska inneha godkänd legitimation i medlemsstaten.

*Artikel 38* definierar att det ska finnas en ansvarig person för frisläppning av humanmaterial samt formella krav på den personen.

I *artikel 49* om ansökan av godkännande som SoHO-inrättning så anges att den ansökande SoHO-inrättningen ska tillhandahålla namn och kontaktuppgifter för den potentiella innehavare av godkännandet som SoHO-inrättning som ansvarar för ansökan och utför de SoHO-aktiviteter som omfattas av godkännandet.

Vad som inte framgår med tydlighet i den nya förordningen är krav på att det ska finnas en verksamhetsansvarig, vilket ansvar denne har och vilken kompetens denne behöver besitta för att ha det ansvaret, på motsvarande sätt som det exempelvis finns i direktiv 2004/23/EG. Detta anser Läkemedelsverket är en stor brist. I befintligt direktiv 2004/23/EG har ansvarig person ett bredare ansvar för att tillse att mänskliga vävnader och celler avsedda för användning på människor i den inrättning som personen är ansvarig för tillvaratas, kontrolleras, bearbetas, förvaras och distribueras i enlighet med detta direktiv och med medlemsstatens gällande lagstiftning. Motsvarande ansvarig person finns även i direktiv 2002/98/EG när det gäller blodverksamheter. Den ansvarige personen har också ett tydligare ansvar för kvalitetsstyrning och kvalitetsystem vilket i den nya förordningen saknas eller åtminstone inte är särskilt tydligt uttryckt.

Det som den utsedda läkaren vid SoHO-inrättning ska ansvara för enligt *artikel 51* är inte tydligt uttryckt i *artikel 50* som handlar om kvalitetsledningssystem. Ansvaret omfattar bl.a utredning av misstänkta avvikelser hos SoHO-donatorer och SoHO-mottagare, fastställa och

tillämpa kriterier för SoHO-donatorers lämplighet och andra uppgifter av betydelse för hälsan hos donatorer och mottagare av humanmaterial.

Läkemedelsverket anser vidare att donatorsrekrytering, bedömning, testning och donatorskydd ska vara en del av kvalitetssystemet även när dessa aktiviteter utförs på en SoHO-enhet som nu inte är inkluderat i *artikel 50* gällande krav på ett kvalitetsledningssystem (endast SoHO-inrättningar är det) vilket Läkemedelsverket anser behöver förtydligas.

Av kraven på kvalitetssystemet i *artikel 50.4* bör det också förtydligas med vilken frekvens SoHO-inrättningar ska se över sitt kvalitetsledningssystem, förslagsvis vartannant år för att säkerställas att det hålls aktualiserat. Det bör även i *artikel 50.3 f* införas krav på frekvens för internrevision, lämpligen årligen.

#### **Artiklarna 25.4, 48-51 Import och krav på importerande enhet**

Enligt skrivelsen i *artikel 25.4* så kan inte en myndighet besluta att en SoHO enhet som importerar humanmaterial också behöver godkännas som en SoHO-inrättning. Läkemedelsverket ställer sig frågande till denna skrivning och önskar en förklaring till denna mycket tydliga begränsning. Läkemedelsverket ser importverksamheten som en typ av verksamhet som kan ha hög påverkan på kvalitet och säkerhet. Läkemedelsverket anser att det åtminstone måste finnas möjlighet att besluta att sådana enheter ska klassas som inrättningar, om man ser ett behov av det. Genom att de inte ska klassas som inrättningar finns inte heller de krav på verksamheten som föreskrivs i *kapitel V (artiklarna 48-51)* som exempelvis kvalitetsledningssystem vilket enligt Läkemedelsverket vore ett rimligt krav på denna typ av verksamhet.

#### **Artikel 44 Insamling och rapportering av aktivitetsuppgifter**

Avseende *artikel 44.1* om insamling och rapportering av aktivitetsuppgifter för SoHO-enheter anser Läkemedelsverket att uppgift om kassation även ska rapporteras om det finns material som inte har kunnat distribueras eller användas på människa av olika anledningar.

<b>Ref.</b>	<b>Text på förslag av kommissionen</b>	<b>Läkemedelsverkets förslag på komplettering</b>
Art. 44.1 - SV	SoHO-enheter ska samla in uppgifter om sina aktiviteter i fall där dessa aktiviteter omfattar  a) Rekrytering av SoHO-donatorer. b) tillvaratagande, c) distribution, d) import, e) export, f) användning på människor.	<i>Läkemedelsverket föreslår att lägga till följande aktivitet till listan:</i>  <b>g) kassation</b>

<p>Art. 44.1 - EN</p>	<p>SoHO entities shall collect data relating to their activities in cases where those activities include:</p> <p>(a) SoHO donor recruitment;</p> <p>(b) collection;</p> <p>(c) distribution ;</p> <p>(d) import ;</p> <p>(e) export ;</p> <p>(f) human application.</p>	<p><i>the Swedish Medical Products Agency propose to add the list with following activity:</i></p> <p><b>(g) disposal</b></p>
---------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### **Artikel 58 Donator intervjuer**

Avseende *artikel 58.11* så tolkar Läkemedelsverket det som att en intervju vid nyanmälan alltid måste utföras men att vid efterföljande upprepade donationer kan intervju ersättas med frågeformulär. Vissa typer av donatorer återkommer regelbundet under lång tid t.ex. blodgivare. De donatorerna skulle då enbart behöva svara på frågeformulär och inte genomgå någon uppföljande intervjuer. Läkemedelsverkets erfarenhet från tillsyn av sådana verksamheter är att många donatorer glömmer eller missar att uppges relevanta uppgifter i de frågesformulär som idag ska fyllas i inför varje blodtappningstillfälle. En del av dessa uppgifter framkommer istället i samband med intervju av donatorn. Läkemedelsverket anser därför att intervju bör utföras inför donation även för donatorer som donerar upprepade gånger.

### **Artiklarna 45 och 46 Spårbarhet**

Enligt *artikel 45* så ska SoHO-enheter införa ett spårbarhetssystem för att otvetydigt koppla varje SoHO-donator till sin donation av humanmaterial och till alla dokument, prover, SoHO-preparat och SoHO-enheter som är associerade med detta humanmaterial från tidpunkten för tillvaratagande till användningen på människor och resultatuppföljning.

SoHO-enheter ska bevara de uppgifter som krävs för att säkerställa spårbarhet i minst 30 år.

Av *artikel 46* framgår sedan att SoHO-enheter ska tillämpa en enhetlig europeisk kod på SoHO-preparat och SoHO-material som distribueras för användning på människor, undantaget blod eller blodkomponenter för transfusion eller för framställning av läkemedel. I fall där humanmaterial eller SoHO-preparat överförs för vidare bearbetning i en annan SoHO-enhet eller frisläpps för framställning av produkter som regleras av annan unionslagstiftning, eller som utgångsmaterial och råvaror för sådana produkter, ska SoHO-enheter åtminstone tillämpa den del av den enhetliga europeiska koden som gör det möjligt att identifiera donationen.

Läkemedelsverket anser att det för humant material som ska användas till att framställa produkter i enlighet med unionens lagstiftning om medicintekniska produkter enligt förordning (EU) 2017/745, om läkemedel enligt förordning (EG) nr 726/2004 och direktiv 2001/83/EG, inbegripet om läkemedel för avancerad terapi enligt förordning (EG) nr 1394/2007 och om kliniska prövningar av humanläkemedel enligt förordning (EU) nr 536/2014, eller som

Postadress/Postal address: P.O. Box 26, SE-751 03 Uppsala, SWEDEN

Besöksadress/Visiting address: Dag Hammarskjölds väg 42, Uppsala

Telefon/Phone: +46 (0) 18 17 46 00 Fax: +46 (0) 18 54 85 66

Internet: <http://www.lakemedelsverket.se>, E-mail: <mailto:registrator@lakemedelsverket.se>



utgångsmaterial och råvaror för sådana produkter, kan ansvaret på spårbarhet åläggas en SoHO-enhet fram till dess att humanmaterialet överlämnats och annan unionslagstiftning tar vid. För att spårbarhet fortfarande ska kunna upprätthållas hela vägen till slutanvändningen på människor krävs också att motsvarande ansvar för krav på spårbarhet också regleras för mottagaren av SoHO materialet t.ex. en tillverkare av läkemedel. Tillverkare måste kunna garantera spårbarhet mellan tillverkade läkemedelsbatcher och ingånget startmaterial.

När mottagaren av tillvarataget SoHO material är en läkemedelstillverkare blir det otydligt med definitionen på spårbarhet i *artikel 3.47* framför allt *punkt b*, identifiering av mottagare på SoHO enhet. Läkemedelsverket föreslår därför att definition i *artikel 3.47* kompletteras på följande sätt:

Ref.	Text på förslag av kommissionen	Läkemedelsverkets förslag på komplettering
Art.3.47 - SV	<p><i>spårbarhet</i>: förmågan att lokalisera och identifiera humanmaterial under varje steg från tillvaratagande, via bearbetning och förvaring till distribution eller bortskaffande, inbegripet förmågan att</p> <p>a) identifiera SoHO-donatorn och den SoHO-enhet som bearbetar eller förvarar humanmaterialen,</p> <p>b) identifiera mottagaren vid den SoHO-enhet som använder humanmaterialen på mottagaren,</p> <p>c) lokalisera och identifiera alla relevanta uppgifter som rör humanmaterialens säkerhet och kvalitet och alla material som kommer i kontakt med dessa humanmaterial.</p>	<p><i>Läkemedelsverket föreslår att lägga till punkterna:</i></p> <p><b>d) identifiera annan mottagande SoHO-enhet till vilket humanmaterial eller SoHO-preparat har överförts för vidare bearbetning,</b></p> <p><b>e) identifiera mottagande verksamhet till vilket humanmaterial eller SoHO-preparat har frisläppts för framställning av produkter som regleras av annan unionslagstiftning, eller som utgångsmaterial och råvaror för sådan produkter.</b></p>
Art.3.47 – EN	<p>‘traceability’ means the ability to locate and identify SoHOs during any step from collection through processing and storage to distribution or disposal, including the ability to:</p> <p>(a) identify the SoHO donor and the SoHO entity processing or storing the SoHOs;</p> <p>(b) identify the recipient at the SoHO entity applying the SoHOs to the recipient;</p> <p>(c) locate and identify all relevant data relating to the safety and quality of the SoHOs and any materials coming into contact with those SoHOs;</p>	<p><i>the Swedish Medical Products Agency propose to amend the following points:</i></p> <p><b>(d) identify other SoHO entity to which SoHOs or SoHO preparations are transferred for further processing;</b></p> <p><b>(e) identify the recipient entity to which SoHOs or SoHO preparations are released for manufacture of products regulated by other Union legislation or as the starting and raw material thereof;</b></p>

### **Artikel 41 Kliniska Studier**

Som artikel 41.3 anger ska vid ansökan om godkännande av SoHO-preparat sökanden tillhandahålla dokumentation med en riskbedömning samt utifrån den presentera en plan för uppföljning av kliniska resultat. Vid hög risk (*artikel 41.3c*) ställs krav på en klinisk studie av ett statistiskt signifikant antal patienter med bedömning av fördefinierade kliniska utfallsmått och med en jämförelse med standardbehandling. Det behöver klargöras om den jämförande standardbehandlingen även kan vara en läkemedelsbehandling. I så fall behöver det klargöras om det kommer i konflikt med unionslagstiftningen för läkemedel.

Vidare noteras att det inte finns någon skrivelse om att kliniska studier får inspekteras och det är heller inte tydligt om kvalitetstandarder ska utarbetas för kliniska studiers utförande. Läkemedelsverket önskar att detta förtydligas.

### **Artiklarna 21 och 27 Processer för godkännanden**

*Artikel 21* beskriver processen för godkännande av SoHO-preparat. Bestämmelsen innehåller två tidsangivelser för detta förfarande varav det ena är att godkännande-processen ska vara avslutad inom 3 månader. Här anser Läkemedelsverket att det är nödvändigt att det införs möjlighet till clock-stopp i processen.

I *artikel 27* som beskriver processen för godkännande av SoHO-inrättning finns enbart en tidsangivelse, den är för bekräftande av mottagande av ansökan. Det vore rimligt att det även i detta fall finns en tidsangivelse för när denna godkännande-process ska vara avslutad och med en möjlighet till clock-stopp under processens gång.

Läkemedelsverket ställer sig generellt positiv till förslaget förfaringsätt för att godkänna SoHO-inrättningar. Läkemedelsverket har redan idag ett arbetssätt där det ingår att utföra en systeminspektion fysiskt på plats vid nyansökan om tillstånd att bedriva verksamhet.

### **Artikel 68 Harmoniserade standarder**

I *artikel 68 e* anges att samordningstyrelsen ska samarbeta för utbyte av erfarenheter och god praxis med EMA om godkännande och tillsyn avseende genomförandet av PMF-certifieringen i enlighet med direktiv 2003/63/EG, för att stödja ett harmoniserat genomförande av standarder och tekniska riktlinjer. Läkemedelsverket önskar ett klargörande av om detta begränsas till framtagande av riktlinjer eller även individuella ansökningsprocedurer inom ramen för PMF-certifiering. Reglering som stödjer ett harmoniserat genomförande av standarder och riktlinjer välkomnas.

Detta yttrande har beslutats av generaldirektören Björn Eriksson efter föredragning av ämnesområdesansvarige Iréne Agerkvist. I den slutliga handläggningen har även direktören Monica Lidberg, direktören Lena Björk, koordinatorn Åsa Kumlin Howell, utredaren Eva Lindberg, utredaren Andreea Barbu, inspektören Katarina Widell samt verksjuristerna Eva Eriksson och Malin Malmström deltagit.

Björn Eriksson

Iréne Agerkvist

**Detta beslut har hanterats digitalt och är därför inte undertecknat**

Kopia till: registrator