

Handläggare:
Jan Forslid

Landstingsstyrelsen

Yttrande över Genomförande av bestämmelsen om sjukhusundantag, Ds 2010:13

Ärendet

Stockholms läns landsting har av Socialdepartementet beretts tillfälle att yttra sig över Ds 2010:13 Genomförande av bestämmelsen om sjukhusundantag.

Ärendet har beretts i samråd med den nationella cellterapigruppen inom Sveriges Kommuner och Landstings Nationella Vävnadsprojekt.

Förslag till beslut

Landstingsstyrelsen föreslås besluta

att överlämna yttrande till Socialdepartementet i enlighet med landstingsdirektörens förslag

att omedelbart justera beslutet.

Förvaltningens synpunkter

Promemorian Ds 2010:13 innehåller förslag som syftar till att anpassa svensk rätt till Europaparlamentets och rådets förordning nr 1394/2007 om läkemedel för avancerad terapi och om ändring av direktiv 2001/83/EG och förordning nr 726/2004. Dessa förordningar fastställer bestämmelser för godkännande av, tillsyn över och säkerhetsövervakning av läkemedel för avancerad terapi.

Förvaltningens synpunkter rör framför allt somatisk cellterapi där både produktion och användande sker inom offentlig sjukvård, och inte avses att släppas ut på en marknad.

Förvaltningen instämmer till fullo med gällande regelverk som syftar till säkerställandet av kvalitet och säkerhet. Likaså med målet om en hög

hälsoskyddsnivå som åstadkommes med ett heltäckande regelverk för godkännande, kontroll och övervakning av såväl celler och vävnader, som avancerade terapier. Detta inkluderar exempelvis inrättandet av spårbarhetssystem samt övriga kvalitets- och säkerhetskrav vad gäller hanteringen av celler och vävnader såsom det regleras i cell- och vävnadsdirektivet 2004/23/EG, lagen om kvalitets- och säkerhetsnormer vid hantering av mänskliga vävnader och celler 2008:286 samt Socialstyrelsens tre föreskrifter 2009:30-32 (M).

Den aktuella EU-förordningen 1394/2007 och direktiv 2001/83/EG har likheter med EU-kommissionens direktiv om medicintekniska produkter 98/79/EC som genomförts i lagen om medicintekniska produkter (1993:584) samt LVFS 2001:7 och som syftar till produktsäkerhet på en gemensam marknad och där det fastslås att produkter som tillverkas av en vårdgivare och som enbart kommer att användas inom den hälso- och sjukvård som bedrivs av den aktuella vårdgivaren inte skall omfattas av Läkemedelsverkets föreskrifter utan av Socialstyrelsens tillsyn. Samma synsätt är relevant i denna lagstiftning för avancerad cellterapi.

Cellterapi är komplexa och kräver för sin utveckling och användning förståelse av såväl basalbiologiska mekanismer, cellfysiologi, transplantationsimmunologi som förståelse för uppkomst och behandling av olika sjukdomar. Det är därför av synnerlig vikt att ett stort antal olika terapier utvärderas kliniskt för att det ska kunna utvecklas optimala behandlingar av idag icke botbara sjukdomar. Detta innebär jämförande av celler från friska donatorer, celler som skiljer sig i olika grad i vävnadstyp mellan givare och mottagare, olika metoder för att odla celler *in vitro* etc. Ur vårdgivarens synpunkt är det av yttersta vikt att detta utvärderas förutsättningslöst och med patienten i fokus, vilket endast låter sig göras inom den högspecialiserade sjukvården i nära samarbete med akademisk forskning. Att ha regelverket inställt på de nischföretag som har affärsidéen att producera celler för kliniskt bruk och tillhandahålla en färdig produkt i framtiden är mindre lämpligt både för den offentligt finansierade forskningen och hälso- och sjukvården. För närvarande har endast ett läkemedel för avancerad terapi aktualiserats och godkänts för försäljning inom EU. Preparatet är ett cellbaserat läkemedel som består av kondrocyter för att reparera broskskador i knän. Den höga investeringskostnaden, vad gäller prekliniskt dataskapande och i synnerhet kostnader för jämförande kliniska studier, har lett till att det ekonomiska incitamentet för företagsdriven utveckling har minskat drastiskt och närmast helt överlämnat ansvaret för denna behandlingsutveckling till de skattefinansierade verksamheterna inom vården och universiteten. Vår

bedömning är att det har funnits en övertro på kommersialiserbarheten av dessa produkter och snarare än att ses som en industriell produktion med syfte att föras ut på olika marknader, sker utvecklandet av cellterapi som ett led i hälso- och sjukvårdens framtagande av nya behandlingsformer, specialanpassade för särpräglade patientgrupper eller till och med individer, i syfte att behandla idag obotbara sjukdomar.

Enligt kommissionens direktiv 2009/120/EG definieras läkemedel för avancerad terapi som läkemedel för genterapi samt läkemedel för somatisk cellterapi där celler eller vävnader *utsatts för så väsentlig modifiering att deras biologiska egenskaper, fysiologiska funktioner eller strukturer egenskaper, av relevans för den avsedda kliniska användningen, har ändrats, eller av celler eller vävnader som inte är av sedda att ha samma väsentliga funktion eller funktioner hos mottagaren som hos givaren och som tillhandahålls med uppgift om att de 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.*

Exempel på modifieringar som *i synnerhet* (vår kursivering) inte ska betecknas som väsentliga ges i bilaga 1 till förordning 1394/2007. Expertkunskap om huruvida framtagandeproceduren utsatt cellerna för en så väsentlig modifiering att deras biologiska egenskaper förändrats har i första hand den vetenskapliga- eller vårdprofessionen som med utgångspunkt från sin kunskap väljer relevant lagstiftning (cell- och vävnadslagen alternativt läkemedelslagstiftningen). Bevisbördan hos vården/forskningen att cellernas egenskaper inte förändrats i väsentligt avseende, måste vara rimlig och inte ställd så högt att det inte vetenskapligt går att bevisa eller motbevisa om modifiering skett. Exempelvis är odling som medför mångfaldigande av en eller flera celltyper, en naturlig egenskap hos flertalet celler i kroppen och kan därför inte utgöra väsentlig förändring såsom EU definierat det i sitt direktiv. *In vitro*-fertilisering (som definitionsmässigt innebär en väsentlig modifiering där ägg och spermie sammansmälter för att bilda en ny cell) samt sönderdelningen av Langerhans öar vid ö-cellstransplantation har sålunda undantagits från vad som klassificerats som väsentlig modifiering.

Användning av allogena eller heterogena celler kan inte heller rutinmässigt klassificeras som läkemedel utan måste provas från fall till fall. En schablonmässig tolkning skulle t ex innebära att heterolog användning av fosterhinna som förband på hornhinnan eller odling av äggstocks vävnad före fertilisering skulle innebära att dessa behandlingar skulle klassificeras

som läkemedel vilket inte ger några fördelar ur vare sig vård-, kvalitets- eller säkerhetssynvinkel.

I förslaget till lagtext finns ett antal cellterapi nämnade, där denna definition inte är entydig. Dessa exempel bör därför strykas.

Sälunda är det förvaltningens åsikt att läkemedelslagstiftningen till största delen inte är applicerbar på flertalet avancerade cellulära terapier som framtagits och används inom offentlig vård, utan att dessa behandlingar istället faller under regleringen enligt cell- och vävnadsdirektivet med åtföljande svensk lagstiftning och föreskrifter. Några ytterligare patientsäkerhetsvinster uppnås inte om den föreslagna lagregleringen leder till att samma vävnadsverksamhet faller under två likartade regelverk med två olika tillsynsmyndigheter.

Förvaltningens uppfattning stöds också i förordningen 1394/2007 där det i punkt 6 anges att förordningen bör omfatta reglering av läkemedel för avancerad terapi som är avsedda att släppas på marknaden i medlemsstaterna.

I de fall väsentlig modifiering av cellerna skett, särskilt genmodifiering, är det rimligt att cellerna betraktas som avancerad cellterapi under läkemedelslagens sjukhusundantag. När så är fallet har förvaltningen följande synpunkter vad gäller produkter framtagna inom offentlig vård och som inte är avsedda att släppas ut på en marknad och den föreslagna lagändringen.

Läkemedelsprövning enligt det regelverk som är framtaget för produkter skapade genom industriell process och ämnade för en marknad är kostsam, administrativt krävande och medger ringa flexibilitet vad gäller framställningsprocedurer eller behandlingsmodifiering. Komplexiteten med de många biologiska variabler som påverkar resultatet av en cellulär terapi, gör att dessa regler inte kan förväntas vara tillämpbara på cellulära terapier under lång tid framöver. Specifikt för Sverige är också att det idag fattas anslagsgivare som är beredda att satsa riskkapital för kostsamma läkemedelsprövningar enligt gällande GCP-regler utan förvissad framgång eller en tänkt marknad för tillräckligt stora patientgrupper. Strikt implementering av dessa regler på samtliga avancerade cellulära terapier skulle innebära att kliniska studier ej går att genomföra pga bristande resurser varför nya lovande behandlingsformer riskerar att inte utvecklas för sjukdomar i begränsade patientgrupper där behandling saknas idag. En glidning i svenskt synsätt mot att ren odling skulle innebära att cellerna definieras som ett läkemedel innebär en olycklig produktfokusering istället

för fokusering på patientvård. Detta kan leda till att avancerade terapier för svårt sjuka patienter som befinner sig i gränslandet mellan forskning och vård riskerar att upphöra. Förvaltningen vill här särskilt understryka att hälso- och sjukvård endast faller inom EUs ramar då det gäller produkt-säkerhet, medan patientsäkerhet finns reglerad inom medlemslandets egen lagstiftning.

Enligt remissförslaget ska sjukhusundantaget inte omfatta kliniska studier utan endast enstaka patienter efter enskild ordination. Gränsdragningen mellan sjukhusundantag och klinisk prövning är dock otydligt definierad och riskerar att arbiträrt fokuseras till patientantal istället för syfte. Denna brist på gränsdragning kan med felaktig tolkning få allvarliga och omfattande negativa konsekvenser för genomförandet av studier inom offentlig sjukvård avseende framtagande av behandlingar som inte är ämnade för kommersialisering. Den ekonomiska kostnaden ökar kraftigt med en klinisk prövning, vilket tillsammans med prioritering av offentliga medel till de stora patientgrupperna, avsaknaden av prövningsfinansiering från forskningsfonder och frånvaron av ekonomiskt incitament från läkemedelsindustrin riskerar att leda till att utprövning av nya experimentella behandlingsformer aldrig kan genomföras och svårt sjuka patienter ges få alternativ. Ett alternativt och lika olyckligt scenario, är att i de fall en suboptimal kommersiell produkt blivit registrerad på marknaden (viss klinisk effekt, som skulle vara bättre om behandlingen modifierades för vissa patienter eller patientgrupper), kommer inte modifiering av cellterapi för optimering av patientbehandlingen kunna ske pga denna lagstiftning som omöjliggör förbättring av patientbehandlingar utan produktägarens samtycke.

Möjlighet till export och import av cellprodukter, dels mellan EU:s medlemsländer och dels till yttvärlden är ytterst viktig och måste stimuleras eftersom många patientgrupper är små eller t o m mycket små och specifika. För att möjliggöra tillräcklig erfarenhet av behandlingar är det nödvändigt med internationella vård- och forskningsarbeten, vilket särskilt poängteras i cell- och vävnadsdirektivet. Särskilt olycklig blir en på grund av lag begränsad möjlighet att skicka celler för de små medlemsstaterna med liten befolkningsstorlek. Att omöjliggöra samarbeten mellan i synnerhet de nordiska länderna leder till en ineffektiv sjukvård och bryter upp sedan länge uppbyggda traditioner. Detta gäller speciellt, men inte exklusivt, de regioner som idag har stort utbyte över medlemsländernas gränser, såsom Skåne och Norrbotten.

En alternativ möjlighet till utbyte av celler och vävnader om livräddande åtgärder är indicerade, är att istället för att skicka celler mellan

medlemsländer, vilket inte är tillåtet under sjukhusundantaget, så skickas patienter mellan olika länders vårdgivare. Med detta som resonemang har från vårdhåll redan förekommit diskussioner om att sända svårt sjuka patienter med ambulanshelikopter till Sverige från Finland. Från vårdgivarens synvinkel är ett dylikt resonemang oetiskt och inte försvarbart.

Då avancerad cellterapi behandling ibland sätts in på vitalindikation kan inte tillstånd alltid inhämtas i förväg, pga riskerna med tidsutdräkt för att rädda patientens liv. Här vill förvaltningen understryka att vederbörlig anmälan och spårbarhet måste kunna ske i efterhand på det sätt som det anges i Socialstyrelsens föreskrifter för cell- och vävnadsverksamheten.

En särskild aspekt som behöver observeras är vilket försäkringsskydd som gäller för patienter som vårdas med celler som faller under sjukhusundantaget. Här är lagstiftningen och gränsdragningen mellan läkemedelsförsäkringen och patientförsäkringen oklar eftersom det vare sig är en klinisk prövning som görs eller etablerad vård som ges.

Sammanfattningsvis förordar förvaltningen att flertalet cellbehandlingar, där väsentlig modifiering av cellerna inte skett skall omfattas av cell- och vävnadslagstiftningen samt Socialstyrelsens tillsyn och inte av en produktlagstiftning som skall skydda säkerheten på en marknad.

I de fall väsentlig modifiering av cellerna skett, kan läkemedelslagstiftningen samt Läkemedelsverkets tillsyn vara rimlig med särskilt beaktande av att cell- och vävnadsprodukterna inte är ämnade för kommersialisering med tillhandahållande på en marknad utan används inom den högspecialiserade sjukvården. I dessa fall bör användning av dessa celler ske med stöd av etikprövningslagen, och inte bara som enskild ordination till en enskild patient. Särskild uppmärksamhet bör ägnas möjligheterna till fortsatt samarbete med andra länder om avancerad terapi inom hälso- och sjukvården.

Miljökonsekvenser av beslutet

Beslutet medför oförändrade konsekvenser för miljön.

Mona Boström
Landstingsdirektör

Peter Rönnerfalk
Direktör
SLL Produktionssamordning