Guide för styrning och beredning av genterapier

Version 2, 2025-07-01



ATMP2030

Framtaget av Nationellt nätverk för Sjukhusapoteksfunktionen, ATMP

Innehållsförteckning

Läkemedel för genterapier 1
Styrning och krav för beredning 1
Förkortningar 1
Bakgrund 1
Styrning och krav 2
1.0 Vad är läkemedel för genterapi? 2
1.1 In vivo vs ex vivo 3
1.2 Läkemedel för genterapi som inte är GMO 3
2.0 Regelverk 3
2.1 Klassificering och skyddsnivåer för läkemedel för genterapier 4
3.2 Biosäkerhetsnivåer 5
3.0 Vilken styrning krävs? 5
3.1 Biosäkerhetskommitté 6
4.0 Riskbedömning 6
4.1 Generell information 6
4.2 Guide för riskbedömning 7
5.0 Anmälan/tillstånd (ej marknadsgodkända ATMP) 8
Operativt 8
6.0 Mottagning och lagerhållning 8
7.0 Beredning 9
7.1 Beredning och hantering av in vivo genterapier 10
7.2 Beredning i renrum 10
7.3 Beredning/iordningställande på klinik 13

Läkemedel för genterapier

Styrning och krav för beredning

Arbetsgrupp: Emelie Lefvert Akademiska Sjukhuset, Aud Sølvberg Karolinska universitetssjukhuset, Milad Kouchek Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Heidi Ekelund Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Joel Uhlander Karolinska Universitetssjukhuset, Petra Gabric Toplican Karolinska Universitetssjukhuset

Version 2.0, senast uppdaterat 2025-07-01

Förkortningar

Förkortning	Definition
ATMP	Advanced Therapy Medicinal Products
GMO	Gen Modifierade Organismer
GMM	Gen Modifierade Mikroorganismer
CAR-T	CAR står för chimeric antigen receptor och behandlingen innebär att patientens egna T-celler (vita blodkroppar) omprogrammeras så att de mer effektivt kan identifiera och förgöra cancerceller.
AAV	Adeno Associerade Virusvektorer
CRISPR	Gensaxen, Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats
HSLF-FS	Författningssamling avseende hälso- och sjukvård, socialtjänst, läkemedel, folkhälsa
LVFS	Läkemedelsverkets föreskrifter
AFS	Arbetsmiljöverket Föreskrifter
SNIF	Summary of Notification Format
ERA	Environmental Risk Assessment
SmPC	Summary of product characteristics
MAH	Marketing authorization holder

Bakgrund

Det här dokumentet har tagits fram för att underlätta introduktionen av läkemedel för genterapier inom vården. Den beskriver krav på styrning och lokaler för läkemedel för genterapier och är tänkt att vara en guide för de sjukhus som planerar att delta i kliniska prövningar med läkemedel för genterapier eller som ska implementera behandling med marknadsgodkända läkemedel för genterapier.

Allt eftersom det kommer nya genterapier och de används mer frekvent så är det viktigt att det finns standarder och vägledningar framtagna för en säker hantering och beredning av läkemedel för genterapier.

Dokumentet är främst framtaget av sjukhusapoteksfunktionen till hjälp för sjukhusapoteks-funktioner, men kan såklart även användas av andra med viss modifikation för den egna verksamheten. Dokument ”Requirements for Governance and Preparation of Gene Therapy” från Pan UK Pharmacy Working Group for ATMPs användes som en mall för detta dokument (Specialist Pharmacy Service 2024).

Styrning och krav

1.0 Vad är läkemedel för genterapi?

Läkemedel för genterapier definieras i grunden som produkter vars aktiva ingrediens består av rekombinanta nukleinsyror (exempelvis RNA, DNA, mRNA) och vars diagnostiska eller terapeutiska effekt härleds direkt från nukleinsyra-sekvensen eller dess produkt i kroppen. Sekvensen skall ha som syfte att reglera, addera, avlägsna eller byta genuttryck.

- Regulatoriskt sett är vacciner (mot infektioner) som bygger på dessa principer undantagna från klassificeringen som genterapier.
- Läkemedel för genterapier är en del av läkemedelsgruppen Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP).
- Många läkemedel för genterapier klassificeras även som genmodifierade organismer (GMO) och lyder då också under regelverket för dessa kring innesluten användning och medvetet utsättande.
    - Dessa inkluderar exempelvis adenoassocierade virusvektorer (AAV) och Chimeric Antigen Receptor Therapy (CAR-T).
    - mRNA för immunoterapier, gensaxar (CRISPR) och helt syntetiskt tillverkade RNA räknas inte som GMO. (Se avsnitt 1.2.1)

Detta dokument täcker både läkemedel för genterapier som klassificeras som GMO och icke-GMO och syftar till att tillhandahålla styrning och operativ vägledning för alla läkemedel för genterapier.
En annan term som används är genmodifierade mikroorganismer (GMM), det är en undergrupp till GMO där mikroorganismer eller celler från högre organismer som har bland annat modifierats med teknikerna ovan. Olika myndigheter hanterar anmälningar för olika typer av GMO, och Arbetsmiljöverket tillsammans med Läkemedelsverket ansvarar för GMM.

Ett fåtal läkemedel för genterapier finns tillgängliga som marknadsgodkända läkemedel i Sverige men förväntningar finns om en ökning de närmsta åren. Förutom de marknadsgodkända läkemedlen pågår även kliniska prövningar med läkemedel för genterapier. Andra alternativ för användning kan vara inom Sjukhusundantaget, Compassionate Use Program (CUP) eller licensläkemedel.

Läkemedel för genterapier har ett väl dokumenterat verkningssätt; de är utformade att föra in genetiskt material till celler för att kompensera för felaktiga gener eller för att producera ett protein som sedan förökas och ger en positiv effekt. Ett annat verkningssätt är att ett läkemedel för genterapi för in en normal kopia av en gen som hos patienten har muterats och som i sin tur orsakar att ett nödvändigt protein saknas eller är felaktigt.

Tillverkningen av läkemedel för genterapier är komplext. Det genetiska materialet kan föras in i cellen på olika sätt, exempelvis via elektroporering, lipidpartiklar eller virala vektorer - som i dagsläget är det vanligaste. Särskilda virus (retrovirus, adenovirus) används ofta som vektorer eftersom de kan leverera den nya genen genom att infektera cellen. Dessa virus är genetiskt ändrade så att de inte kan replikera sig och därmed endast kan orsaka milda sjukdomssymptom eller inga symptom alls de används på människa. Detta begränsar även spridningen av viruset efter behandling och minskar risken för att den genetiska lasten överförs till vilda virustyper. Retrovirus integrerar sitt genetiska material (inklusive

den nya genen) in i en kromosom i den humana cellen. Adenovirus för in sitt DNA in i cellkärnan men DNAt är inte integrerat i kromosomen. Det innebär att genen inte kan ärvas vidare.

1.1 In vivo vs ex vivo

Läkemedel för genterapier klassificeras som ”in vivo” när läkemedlet injiceras direkt i en särskild vävnad och då tas upp av enskilda celler, eller när det administreras intravenöst. Exempel är Luxturna och Zolgensma.

Alternativt kan patientens egna celler tas ut och användas som startmaterial. Det är en autolog terapi där den virala vektorn förs in i de uttagna cellerna som sedan inkuberas och får växa till för att bilda läkemedlet. De genetiskt modifierade cellerna förs sedan tillbaka till patienten. Detta kallas ”ex vivo” och ett exempel är s.k. CAR-T cellsterapi.

1.2 Läkemedel för genterapi som inte är GMO

Vissa innovativa terapier klassificeras som läkemedel för genterapi men inte som GMO, till exempel mRNA immunterapier och genredigerade läkemedel. I praktiken utvecklas regelkunskapen inom detta område och ofta är klassificeringen icke-GMO inte tydlig i protokoll eller andra underlag för kliniska prövningar.

1.2.1 mRNA-immunterapier

Det finns många kliniska prövningar med läkemedel som använder mRNA-teknik för att behandla cancer - så kallad "cancervaccin”. mRNA-produkter för att behandla cancer är immunterapier, men de är regulatoriskt inte ett vaccin eftersom definition av ett vaccin är att det är ett läkemedel som ges för att förebygga infektionssjukdomar. Dessutom, för att en mRNA-immunterapi ska klassas som ett läkemedel för genterapi måste den vara ett biologiskt läkemedel. Om mRNA:t framställs på kemisk väg är det alltså inte ett läkemedel för genterapi. Om däremot mRNA görs med kemisk syntes från en DNA-mall (in vitro transkription), där DNA-mallen är en linjäriserad plasmid producerad i E. Coli, då anses det vara biologiskt och, förutsatt att produkten uppfyller resten av definitionen av en genterapi, betraktas den som ett läkemedel för genterapi.

1.2.2 Genredigeringsteknik

En annan typ av läkemedel för genterapi som inte klassas som GMO är om den är gen- (eller genom) redigerad. I dessa produkter förändras DNA under tillverkningsprocessen; DNA skärs vid en specifik plats, sedan tar man bort, lägger till eller ersätter DNA:t där det klipptes.
Genomredigeringsverktyget CRISPR har revolutionerat denna process.

2.0 Regelverk

Följande regelverk reglerar användandet av läkemedel för genterapier.

Sjukhusapoteksfunktionen

Sjukhusapoteksfunktionen regleras via Läkemedelsverkets föreskrifter om sjukhusens läkemedelsförsörjning LVFS 2012:8 (Läkemedelsverket 2012). Sjukhusapoteksfunktionen ansvarar för att kontroll av mottaget läkemedel, e-verifiering och utlämnande sker enligt rutiner fastställda av en farmaceut. Det gäller för marknadsgodkända ATMP, och ATMP tillverkade under sjukhusundantaget i enlighet med HSLF-FS 2016:11 (Läkemedelsverket 2016). För kliniska prövningsläkemedel behöver rutiner för mottagning och hantering fastställas av en farmaceut men hanteringen kan utföras av

annan behörig personal enligt HSLF-FS 2021:109 (Läkemedelsverket 2021). Utlämnande (expedition) av läkemedel till klinik utförs alltid av en farmaceut.

Beredning av ATMP

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

Se vidare information i kapitel 7.0.

Krav som ställs på sjukhusapoteksfunktionen

Sjukhusapoteksfunktion, aktiviteter, organisation och underleverantörer, ska vara anmäld till Läkemedelsverket, i enlighet med lag 2009:366 (Socialdepartementet 2009) och LVFS 2012:8.

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

Vid hantering av GMM inom ramen för kliniska prövningar ska verksamhet anmälas till Arbetsmiljöverket enligt AFS:2023:13 (Arbetsmiljöverket 2023:13). Vid transport av GMM mellan färdigställande och administrationsplats skall även detta beskrivas i anmälan till Arbetsmiljöverket. Se avsnitt, 7.2.5 transport.

För översikt av regelverk för ATMP se ATMPSweden_Ansvar-och-roller-ATMP69-Skrivskyddad.pdf

2.1 Klassificering och skyddsnivåer för läkemedel för genterapier

Marknadsgodkänt läkemedel för genterapi bedöms utifrån respektive SmPC, men riskbedömning enligt nedan rekommenderas fortfarande.

Om läkemedel för klinisk prövning för genterapi har blivit genetiskt modifierat så krävs hantering enligt GMM Innesluten användning (AFS 2023:13). I en riskbedömning (se punkt 4.0) fattas beslut om skyddsåtgärder och därefter skyddsnivå och klass för respektive produkt. För läkemedel för kliniska prövningar finns en s.k SNIF (Summary of Notification) och ERA Environmental Risk Assessment) framtagen av Sponsor/MAH. Klassificering görs enligt nedan EU-direktiv (EUR-Lex 2009).

Klass 1: verksamhet med ingen eller försumbar risk, det vill säga verksamhet för vilken inneslutning på nivå 1 är lämplig för att skydda människors hälsa och miljön.

Klass 2: verksamhet med låg risk, det vill säga verksamhet för vilken inneslutning på nivå 2 är lämplig för att skydda människors hälsa och miljön.

Klass 3: verksamhet med måttlig risk, det vill säga verksamhet där inneslutning på nivå 3 är lämplig för att skydda människors hälsa och miljön.

Klass 4: verksamhet med hög risk, det vill säga verksamhet för vilken inneslutning på nivå 4 är lämplig för att skydda människors hälsa och miljön

I allmänhet så rekommenderas att riskbedömning görs av Biosäkerhetskommitté eller motsvarande, se punkt 3.1.

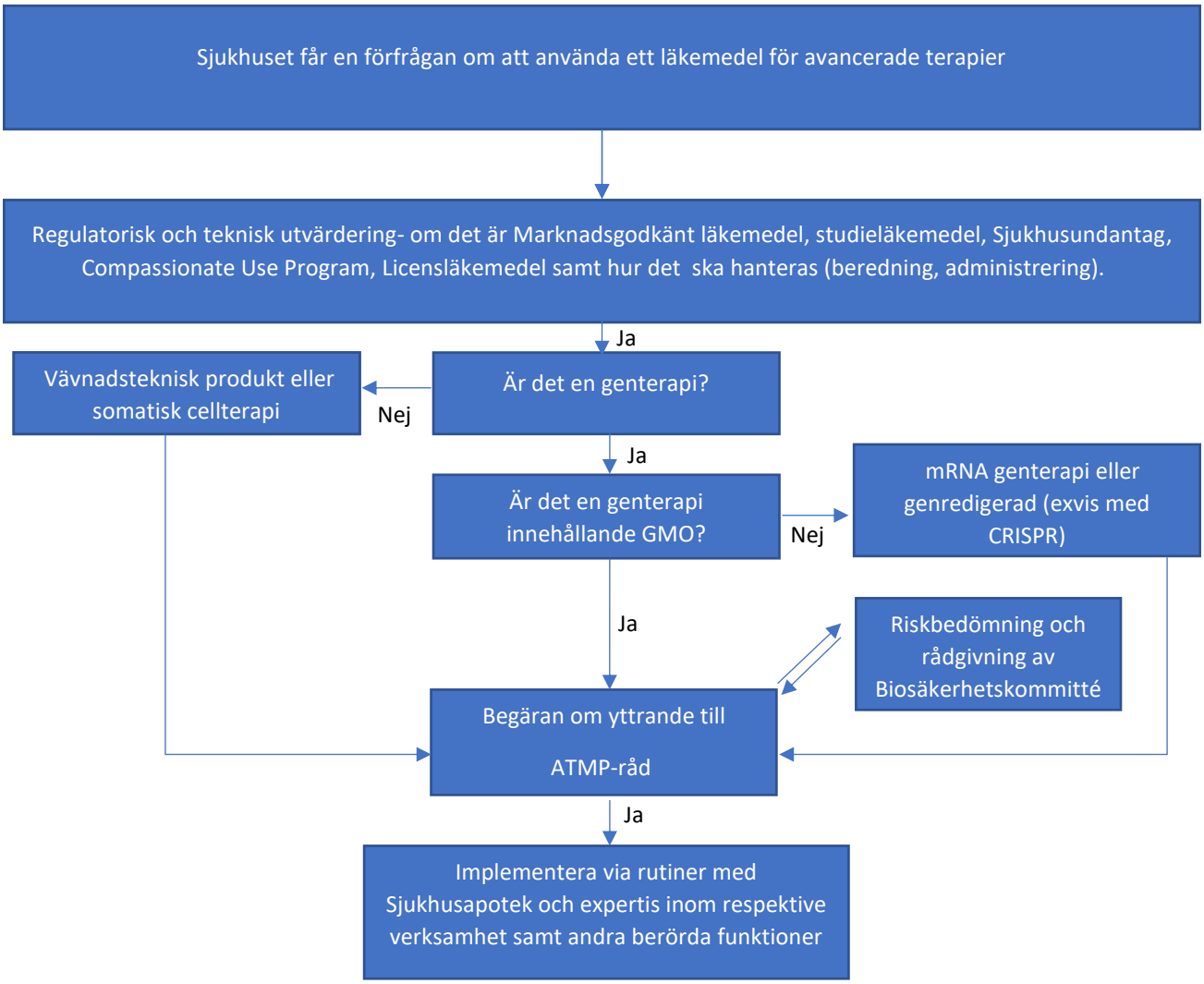
Som exempel är inneslutningsnivå 1 lämplig för klass 1-aktiviteter som involverar läkemedel för genterapier med replikationsinkompetenta adenoassocierade virus och CAR-T cell produkter. Replikerande virusvektorer är exempel då det är lämpligt att ha inneslutningsnivå 2 för klass 2-aktiviteter.
Det bedöms osannolikt att smittämnen i klass 3 eller 4 kommer att hanteras då de kräver lokaler som inte är applicerbara inom sjukvården.

3.2 Biosäkerhetsnivåer

Biosäkerhetsnivåer definieras som en uppsättning försiktighetsåtgärder för bioinneslutning som används för att innehålla och identifiera de skyddsåtgärder som behövs för att skydda personal, patienter och miljön för biologiska produkter. Läkemedel för genterapier klassificeras enligt beskrivning i 2.1, men det finns några tillfällen då läkemedel för genterapier klassificeras efter biosäkerhetsnivåer t.ex. när det inte innehåller en GMO. Andra biologiska produkter, såsom somatiska cellterapier t.ex. cytotoxiska T-lymfocyter, kan också ha en biosäkerhetsnivå, men eftersom de inte är läkemedel för genterapi faller de inte under denna vägledning.

3.0 Vilken styrning krävs?

För att få en korrekt hantering av läkemedel för genterapier så bör verksamheter som ska börja använda en ny genterapi ha en definierad organisatorisk styrningsprocess.



Figur 1. Förslag på styrningsprocess för införande av in vivo genterapi

Nätverket för Sjukhusapoteksfunktionen ATMP rekommenderar att en riskbedömning och godkännande av alla nya läkemedel för genterapier utförs av en Biosäkerhetskommitté eller motsvarande. I anmälan/ansökan till Arbetsmiljöverket vid klinisk prövning kan man ange om rådgivning förekommit med Biosäkerhetskommitté eller motsvarande.

3.1 Biosäkerhetskommitté

För att tillhandahålla den kompetenta rådgivning som krävs rekommenderas att en Biosäkerhetskommitté eller motsvarande åtar sig följande;

- Att ansvara för att riskbedömning för människors hälsa och miljö görs enligt punkt 4 nedan (eller bilaga).
- Att ta fram lokal policy med hänsyn till arbetet med GMO, inklusive hantering av olyckor, spill och andra incidenter
- Att tillse att anmälan till Arbetsmiljöverket görs innan innesluten användning påbörjas enligt regelverk
- Att säkerställa efterlevnad av säkerhetsprinciper och tillämpning av lämpliga inneslutnings- och kontrollåtgärder.
- Säkerställa att Arbetsmiljöverket meddelas när olyckor/tillbud inträffar

4.0 Riskbedömning

Arbetsgång och ansvar för riskbedömning bör dokumenteras lokalt i enlighet med regionala eller sjukhusövergripande rutiner. Verksamhetschef har alltid det yttersta ansvaret för arbetsmiljön i respektive verksamhet.

4.1 Generell information

En lämplig och tillräcklig bedömning av riskerna för människans hälsa och omgivande miljö måste göras innan någon aktivitet som involverar GMO/GMM sker. En fullständig riskbedömning kan ha gjorts av tillverkaren för utveckling och produktion av läkemedlet. Det kan i sådana fall ligga till grund för riskbedömningen för interna aktiviteter. Det krävs oavsett att en anpassad och fullständig lokal riskbedömning görs. Den grupp som genomför riskbedömningar bör ha tillräckligt med kunskap om berörda processerna för att korrekt klassificera aktiviteten. Målet med en riskbedömning är att identifiera faror, att uppskatta allvarlighetsgraden och sannolikheten att farorna kommer att leda till faktisk skada, identifiera kontrollåtgärder som behövs och hur de bör bli implementerade för att minska eventuella faror och tilldela en skyddsklassificering. Genom en riskbedömning kan riskerna för människans hälsa och miljön från en arbets- och miljöperspektiv skapas.

Riskbedömningen bör delas in i tre separata, men överlappande delar:

- Produkt:
  - ATMP-produktens egenskaper
  - Mottagande och förvaring av ATMP-produkten
  - Beredning av ATMP-produkten för administrering
  - Transport och inneslutning av ATMP-produkten
  - Kriterier för utskrivning av patient efter avslutad behandling
  - ATMP-spårbarhet – från mottagande till destruktion

- Patient:
  - Administrering av ATMP
  - Patienthantering och nödrutiner
  - Provtagning och monitorering av utsöndring (vid behov)
  - Interaktioner med andra patienter och personal, besökare och familj

- Riskavfall:
  - Olika delar där kontaminerat avfall genereras
  - Transport och inneslutning av avfall
  - Inaktivering och kassation

En ansvarig för innesluten användning bör se till att riskbedömningen arkiveras enligt lokala rutiner eftersom det saknas övergripande regelverk för arkivering. En översyn av riskbedömningen bör göras efter implementering och i händelse av ändring av signifikant betydelse i någon av de berörda processerna. Därmed skall bedömningen ses som ett levande dokument som behöver hållas uppdaterat och innehålla tillräckligt med information för involverade i verksamheten rörande risker och krav på kontrollerande åtgärder.

4.2 Guide för riskbedömning

Varje riskbedömning bör beakta risker för människors hälsa och miljön genom bedömning av

- riskgruppen för den virala vektorn
- replikationskompetens och riskgrupp för transgenen (det införda genetiska materialet), inklusive onkogenicitet och genomintegreringsförmåga.
- Ytterligare överväganden kan inkludera förmågan att bilda toxiner, orsaka allergiska reaktioner eller producera biologiskt aktiva substanser och antibiotikaresistens.

Som grund används virusvektorns klassificering utifrån AFS 2023:10 *Arbetsmiljöverkets föreskrifter och allmänna råd (AFS 2023:10) om risker i arbetsmiljön, Avdelning VI: Smitta* Arbetsmiljöverkets föreskrifter och allmänna råd om smittrisker (Arbetsmiljöverket 2023:10).

Mikroorganismer i riskklass 1: Mikroorganismer som inte kan infektera människor tillhör riskklass 1. Här hamnar mögel och mikroorganismer som bara kan infektera djur eller växter. Normalt hamnar också cellkulturer av högre organismer i riskklass 1. Mikroorganismer i riskklass 1 är inte med på listan i bilaga 1 i föreskrifterna AFS 2023:10.

Smittämnen i riskklass 2 är smittämnen som kan orsaka infektioner som kan botas, förebyggas eller som normalt självläker. Ett exempel är vanliga förkylningsvirus.

Smittämnen i riskklass 3 omfattar smittämnen som kan ge upphov till sjukdomar med allvarliga konsekvenser och där möjligheter att bota eller förebygga är begränsade, eller så är sjukdomen mycket smittsam. Exempel på smittämnen i riskklass 3 är HIV och Mycobacterium tuberculosis (tuberkulos, TBC).

Smittämnen i riskklass 4 är smittämnen som kan ge mycket allvarliga konsekvenser och där det finns ingen eller liten möjlighet att bota eller förebygga, risk för epidemisk spridning eller hög smittsamhet. Ett exempel är ebolavirus.

5.0 Anmälan/tillstånd (ej marknadsgodkända ATMP)

Innan första behandlingstillfället där en verksamhet ska använda ATMP som är en GMM skall en anmälan för innesluten användning göras till Arbetsmiljöverket. Lokalt utsedd ansvarig bereder anmälan till arbetsmiljöverket. Länk till Arbetsmiljöverket Anmälan och tillstånd för GMM-verksamhet - Arbetsmiljöverket (av.se).

Riskklass för smittämnen motsvarar inte skyddsnivå. Riskbedömningen avgör skyddsnivån som kan sammanfalla med riskklassen.

Anmälan till Arbetsmiljöverket sker utifrån klassificering av GMM-verksamheten.

Nödvändig skyddsnivå	Klassificering
1	F-verksamhet
2	L-verksamhet
3 eller 4	R-verksamhet

Tabell 1 Klassificering av GMM-verksamhet

Guide för ifyllande av anmälan för F-verksamhet (klinik) samt L-verksamhet (beredning av genterapier) finns i bilaga 1 respektive 2. Bekräftelse på att anmälan har mottagits behövs innan arbete med den aktuella produkten påbörjas i verksamheten (handläggningstiden för Arbetsmiljöverket är 45 dagar).

I samtal med representanter från Arbetsmiljöverket rekommenderades det att man skulle använda klassifikationen "övrigt" på sin verksamhet. Detta då iordningställandet på sjukhusapotek inte passar in bra i övriga kategorier mer anpassade för forskning och industri. Det betyder även att man som verksamhet behöver göra en bredare riskbedömning angående vilka åtgärder som krävs då de förifyllda checklistorna inte är direkt applicerbara.

Operativt

Följande vägledning bör tillämpas när ledningsgodkännande har beviljats för implementering av ett läkemedel för genterapi inom organisationen.

6.0 Mottagning och lagerhållning

Operatörer måste alltid ha lämpliga skyddskläder vid mottagning av läkemedel för genterapi från leverantör. I händelse av skada på produkten måste åtgärder som ska vidtas definieras lokalt för varje produkt (kassation ska ske i linje med riskbedömning av avfallshantering).

Läkemedel för genterapi ska förvaras korrekt och säkert vid anvisad temperatur, i första hand på Sjukhusapotek, alternativt om det inte är möjligt i annat lämpligt utrymme under överseende/godkännande av Sjukhusapoteket. Riskbedömning bör göras för att säkerställa samma standard för förvaring och temperaturövervakning liknande Sjukhusapoteket. Skäl till förvaring på annat ställe kan exempelvis vara att produkten kräver förvaring i -80 °C eller lägre (flytande kväve) som inte är standard på Sjukhusapotek. Vid frysförvaring i -80 °C är en dedikerad låst frys att föredra, men en separat hylla i en avsedd frys kan vara acceptabel. Vid frysförvaring i flytande kväve som är vanligt för läkemedel för ex-vivo genterapier är även kompetens för hantering av celler en avgörande faktor för att förvaring sker på exempelvis stamcellslab eller motsvarande funktion inom sjukhuset.

Förvaringsplatser bör vara otillgängliga för obehörig personal och bör inte utgöra en risk för otillbörlig exponering eller miljöfara. Temperaturen bör övervakas kontinuerligt med kalibrerad utrustning arrangerat på ett lämpligt sätt för att hantera avvikelser oavsett tidpunkt. Lämpliga temperaturövervakningssystem med larm bör implementeras. Om möjligt, bör back-up rutiner finnas.

Sjukhusapoteket är den mest passande funktionen att utföra mottagning, tining och utlämnande av cellbaserade genterapier som kan administreras omgående eller endast behöver tinas upp och som levereras i en cryobox som är validerad för förvaring av läkemedel i korrekt temperatur för tiden innan administrering. Alternativt kan Sjukhusapoteksfunktionen göra mottagning och utlämnande innan upptining sker på klinik.

7.0 Beredning

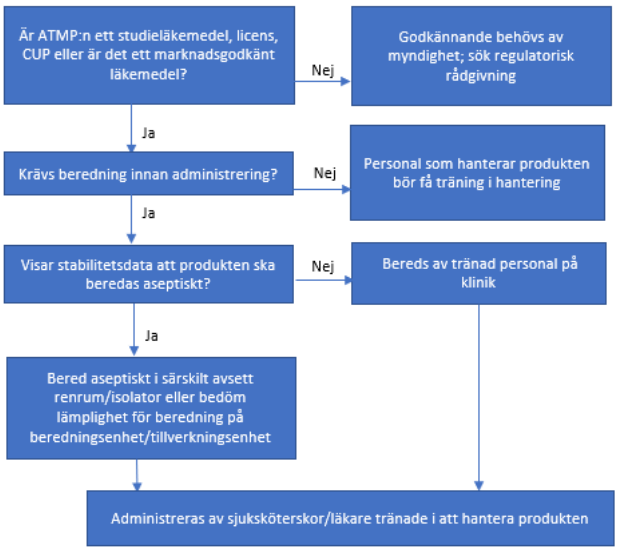
Definitioner;
Beredning är **”**Iordningställande av läkemedel enligt tillverkarens anvisning.*”*
Iordningställande är ”färdigställande av ett ordinerat läkemedel inför administrering.”

Färdigställande/Beredning/iordningställande kan ske antingen på klinik eller av Sjukhusapoteksfunktionen i sina lokaler för aseptisk beredning.

När färdigställandet sker på klinik görs det som ett iordningställande enligt HSLF-FS 2017:37 (Socialstyrelsen 2024).

När färdigställandet görs av sjukhusapoteksfunktionen före ett utlämnande görs det som en beredning enligt LVFS 2012:8.

Nätverket för Sjukhusapoteksfunktionen ATMP rekommenderar att beslutsträdet nedan ska användas för att fastställa plats för ATMP-beredning.



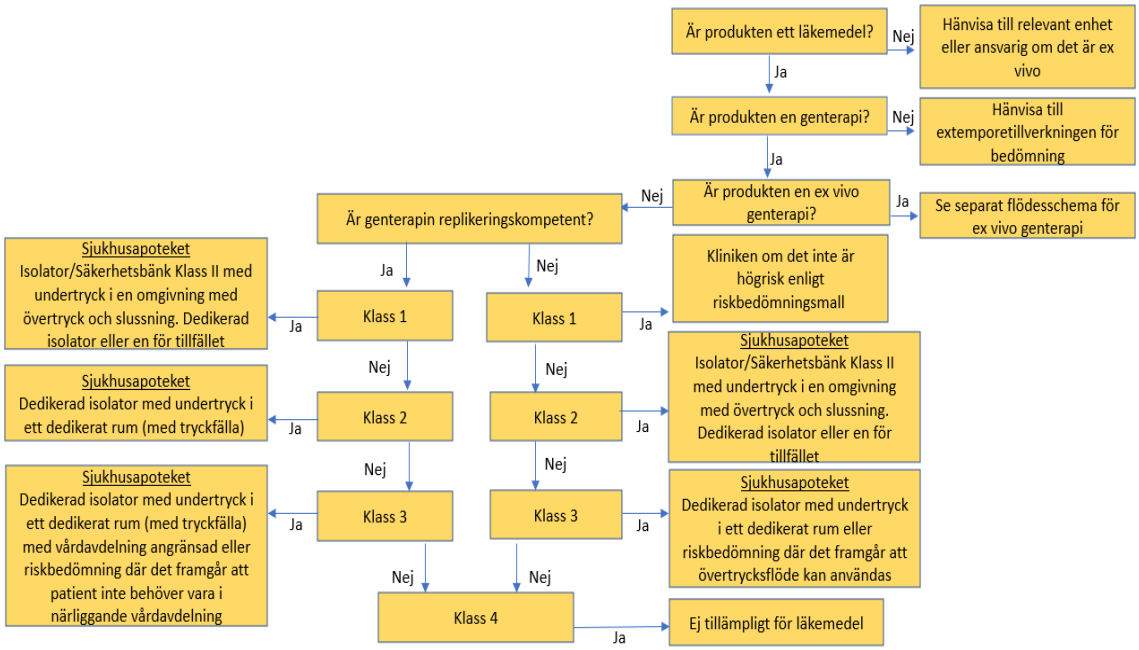
Figur 2 Beslutsträd för genomförbarhet

In Vivo genterapi – kan beredas inom Sjukhusapoteket. Anläggningskrav beskrivs i avsnitt 8.0

Det rekommenderas att, där det är möjligt, ett dedikerat renrum i en aseptisk anläggning eller en separat modulär enhet används för hantering av ex vivo genterapier. I avsaknad av sådan möjlighet

ger flödesschemat nedan vägledning om andra acceptabla tillvägagångssätt. Det bör noteras att flödesschemat nedan bör appliceras vid frånvaro av specifik instruktion för beredningslokal i antingen produktresumén, studieprotokollet, apoteksmanualen, stamcellsmanualen eller certifiering.

7.1 Beredning och hantering av in vivo genterapier



Figur 3 Guide för beredning av in vivo genterapier

Det rekommenderas att där så är möjligt bör in vivo genterapier (både GMM och icke-GMM) hanteras och beredas på Sjukhusapotek för att minimera risken för oavsiktlig exponering, förorening av miljön, mikrobiell kontaminering av produkt och fel vid beredning.

Om renrumslokaler inte är tillgängliga för att hantera in vivo genterapier kan man överväga att hantera dem i den kliniska miljön med lämpliga rutiner på plats och godkännande av ansvarig farmaceut i linje med rekommendationerna ovan. Bedömning av risk vid beredning görs enligt bedömningsmall se bilaga 3.

7.2 Beredning i renrum

Där sjukhusapotekets rena rum används för att bereda genterapier eller där andra rena rum har identifierats som den optimala platsen för beredning (under sjukhusapotekets tillsyn) bör följande metoder tillämpas.

Om beredning sker i rena rum på sjukhusapoteket bör den ansvariga farmaceuten bedöma riskerna i förhållande till andra pågående aktiviteter med hjälp av Biosäkerhetskommitte eller motsvarande. Följande riktlinjer för bästa praxis bör övervägas.

7.2.1 Skydd för beredningspersonal

- Personliga skyddskläder som väljs ska vara lämpliga för renhetskraven i rummet som används för att förbereda produkten. Kläderna ska vara sterila och endast användas för aktuell beredning innan det byts ut. Tillbehör som sterila ärmskydd kan användas som ytterligare skydd mot kontaminering om kläderna ska tvättas och återanvändas.

- I händelse av oavsiktlig exponering, se respektive produktresumé eller kliniskt prövningsprotokoll hur hantering ska ske. Om det rekommenderas, bör läkare uppsökas. Spillkit anpassat för aktuellt läkemedel ska finnas tillgängligt. Dokumentera incidenten i det lokala rapporteringssystemet för incidenter och informera huvudprövare om läkemedlet är ett prövningsläkemedel.

7.2.2 Beredningsprocessen

En riskbedömning bör göras som omfattar:

- Slussning in och ut ur renrummet och säkerhetsbänk/isolator
- Beredningsprocessen och rutiner
- Förbrukningsmaterial
- Avlägsnande av material eller utrustning som används vid beredning av genterapiläkemedlet
- Slutförpackningen
- Märkning av transportbehållare, se 7.3.5
- Krav på stabilitet, hållbarhet och lagring
- Utformandet av arbetsformulär
- Utformandet av standardiserade rutiner
- Åtgärder som ska vidtas i händelse av spill

Riskbedömningen för beredningsprocessen används som en del i den bredare riskbedömning som görs av Biosäkerhetskommitté eller motsvarande.

7.2.3 Säkerhetsbänk/isolator-beaktande av rengöring

Antivirala rengöringsmedel bör användas före förberedelse, mellan beredningar och i slutet av arbetet. Validering av ytsaneringsprocessen bör övervägas.

7.2.4 Avfallshantering

Avfallshantering av genterapi på sjukhus kräver samarbete mellan avdelningar. Med genterapiavfall, liksom annat avfall, finns en lagstadgad plikt som tillämpas på alla i hela kedjan av avfallshantering. Det kräver att alla involverade i produktionen eller hanteringen av avfall vidtar alla nödvändiga åtgärder för att garantera att avfallet hanteras på ett korrekt sätt från produktionsstället till bortskaffande. Detta har betydelse för personalens och patienters säkerhet men också ur miljö- och hållbarhetssynpunkt.
Om läkemedel för genterapi har blivit genetiskt modifierad gäller även arbetsmiljöverkets regelverk AFS 2023:10. Eftersom man på sjukhus har stor erfarenhet av att förebygga infektionssmitta och omhändertagande av riskavfall är det viktigt att vara pragmatisk i avfallshanteringen.
Avfallshanteringen är beroende av biologisk skyddsnivå på genterapin.

Den del av riskbedömningen som gäller avfallet (inklusive GMO-kontaminerat avfall), ska innehålla bedömning av:

- Moment där kontaminerat avfall produceras
- Transport och inneslutning av avfall
- Inaktivering och destruktion

Beroende på faciliteter och typ/volym av GMO-avfall som produceras finns det flera olika acceptabla metoder för hantering av GMO-avfall, dock måste varje metod godkännas av sjukhusets Biosäkerhetskommitté och de som lokalt ansvarar för avfallshanteringen. Alla genterapier i kliniska

prövningar måste riskbedömas av Biosäkerhetskommittén eller motsvarande. Detta rekommenderas också för marknadsgodkända genterapier.

Den rutinmässiga avfallshanteringen i vården för smittförande avfall (dvs destruktion/förbränning) bör användas när det är tillämpbart för läkemedel för genterapier som ska hanteras som skyddsnivå 1. Företaget ska vara kvalificerat att destruera GMO-avfall och kontrakt ska upprättats för destruktion av GMO-avfall. Avfallet måste förvaras och transporteras på ett sådant sätt så att det inte ökar risken och följer Arbetsmiljöverkets riktlinjer. Det är rekommenderat att rådgivning förs med relevanta parter för att försäkra sig om att nödvändiga avtal och tillstånd finns. Stickande och skärande engångsartiklar måste slängas i separata behållare.

Inaktivering av produkter som hanteras enligt skyddsnivå 1 krävs inte om följande kriterier är uppfyllda:

a) Har inte potential att orsaka skada på människors hälsa eller miljön
b) Måste vara biologiskt inneslutet
c) Inte ha förmågan att etablera sig och föröka sig i miljön
d) Inte ha förmågan att överföra genetiskt material till andra mikroorganismer

Riskbedömningen bör avgöra om inaktivering av avfall av produkter på skyddsnivå 1 krävs och beskriva metoderna för att uppnå detta. För att följa regelverket kan t.ex. desinficering, autoklavering eller destruktion (förbränning) anses vara validerade medel under förutsättning att nödvändiga åtgärder vidtas för att bekräfta metodens effektivitet, att lämpliga kontrollåtgärder tillämpas för en säker transport och förvaring av avfallet och att processen slutförs på ett säkert sätt.

Enligt Arbetsmiljöverkets föreskrifter ska autoklavering/kemisk inaktivering användas för att inaktivera produkter som hanteras på skyddsnivå 2 om det behövs enligt den lokala riskbedömningen. Om inaktivering av avfallet görs kan den hanteras som icke-smittförande avfall. Alternativt kan man överväga användning av engångsartiklar som inte kräver inaktivering.

CAR-T celler ska hanteras med skyddsnivå 1. Destruktion av skyddsnivå 1 genterapier kan följas.

Avfall som produceras av icke-GMO genterapi bör hanteras enligt lokala organisationens hantering av läkemedelsavfall, studieprotokoll och tillverkarens instruktioner.

7.2.5 transport

Interntransport

Läkemedel för genterapier bör transporteras från Sjukhusapotek till avdelningar i förseglingsbar plastpåse som ligger i en yttre förslutningsbar förpackning/behållare. Absorberande material tillräckligt för att absorbera eventuella läckage bör finnas med. En riskbedömning bör göras utifrån klassning hur transport kan ske. Ett spillkit bör finnas tillgängligt, antingen med transporten eller nära till hands utmed transportvägen. Den yttre behållaren ska vara märkt enligt lokala rutiner (exempelvis Smittförande).

Transport bör utföras direkt till klinik om möjligt.

När beredning/iordningställande av läkemedel sker på en annan site än administrering måste man ha med det i riskbedömningen. God distributionssed bör följas för att säkra spårbarhet.

Transport på allmän väg

Vid transport på allmän väg (exempelvis vid transport till annat sjukhus) så ska godset märkas på motsvarande sätt som ursprunglig förpackning var märkt; förekommer ingen märkning som farligt gods är läkemedlet undantaget farligt gods-märkning i enlighet med undantaget i 2.2.62.1.9 (a) i ADR-S (Myndigheten för samhällsskydd och beredskap 2023). Läkemedlet transporteras som läkemedel, med tillhörande temperaturkrav.

7.3 Beredning/iordningställande på klinik

Om sjukhusapotek eller annan verksamhet med renrum inte är tillgängliga för att iordningställa/bereda läkemedel för genterapier, eller hållbarhetstiden förhindrar beredning på sjukhusapotek, kan man i riskbedömningen överväga att iordningställa i den kliniska miljön. Lämpliga rutiner, arbetsformulär på plats samt godkännande av ansvarig farmaceut, i linje med figur 3 krävs. Riskbedömning utifrån bilaga 3 ”Riskbedömning av beredning på klinik” ska göras. Det bör nämnas att figur 3 ska endast användas i frånvaro av instruktion om specifik plats i antingen produktresumén, studieprotokoll, apoteksmanual vid klinisk prövning, stamcellslabsmanual eller annan vägledning. Det ska även ha godkänts att läkemedlet inte ska hanteras av Sjukhusapoteksfunktionen utan på klinik.

Läkemedel för genterapier bör levereras omedelbart före iordningställande/administrering för att undvika långvarig förvaring på kliniken.

Produkten och etiketten skall kontrolleras enligt normala rutiner för iordningställande och administrering.

Skyddskläder skallanvändas som är lämpliga för den klass av genterapi som hanteras.

Personal ska ha lämplig utbildning och kompetensnivå för att iordningställa/administrera. All personal som hanterar läkemedel för genterapier bör ha dokumenterad kompetens.

Roller och ansvar för olika professioner och verksamheter bör dokumenteras.

7.3.1 Spill

Ett spill är en potentiell allvarlig avvikelse, även om det inte finns någon uppenbar exponering. Exempel kan vara kross av transportförpackning/emballage och/eller spill av hela vialer.

Om slutsatsen från riskbedömningen är att ett spillkit erfordras under hantering, transport och administrering, måste ett spillkit finnas tillgängligt (Vinent Genestar et al. 2024). Förslag på innehåll av ett spillkit:

1. 2 x plastförkläden
2. 2 x engångsrockar
3. 2 par engångshandskar
4. 2 x munskydd
5. 1 x skyddsglasögon
6. Absorberande servetter (t.ex. pappershanddukar)
7. Gul avfallsbehållare
8. Desinfektionsmedel
    a. Virkon
    b. Natriumhypoklorit (10%) (obs klorgas i kombination med IPA, är etsande)
    c. Väteperoxid 6%
    d. IPA 70%

7.3.1 Dekontaminering av spill

1. All icke nödvändig personal måste lämna det kontaminerade området.

2. Samla ihop spillkitet.

3. Personal som arbetar med spillet måste bära personliga skyddskläder som är lämpliga för skyddsnivån av spillt medel och skyddsglasögon för att skydda ögonen. Om det finns risk för aerosolbildning ska munskydd användas.

4. Häll tillräckligt med desinfektionsmedel på området där spill skett.

5. Låt det verka i 5 minuter. Längre exponering ökar inte effekten men ökar risken för att ytan skadas.

6. Använd absorberande trasa för att torka upp all vätska.

7. Tvätta området noggrant med vatten. Använd inte andra desinfektionsmedel eller alkohol då det sannolikt orsakar skumbildning eller spridning som kan vara svår att få bort.

8. Torka området genom att använda absorberande material, t.ex. pappershanddukar.

9. Allt avfall från spillet måste betraktas som samma skyddsnivå i linje med förfarandet för avfallshantering.

10. Behandla alla exponerade kläder, uniform eller sängkläder som smittsamt.

Referenslista:

1. Arbetsmiljöverket (2023:10). *Arbetsmiljöverkets föreskrifter och allmänna råd (AFS 2023:10) om risker i arbetsmiljön, Avdelning VI: Smitta .* Risker i arbetsmiljön (AFS 2023:10), föreskrifter - Arbetsmiljöverket Smittrisker 2018-4k 210902 (003) (av.se). (Hämtad 2025-07-01).
2. Arbetsmiljöverket (2023:13).*Arbetsmiljöverkets föreskrifter och allmänna råd (AFS 2023:13) om risker vid vissa typer av arbeten, 9 kap* Innesluten användning av genetiskt modifierade mikroorganismer Risker vid vissa typer av arbeten (AFS 2023:13), föreskrifter - Arbetsmiljöverket. (Hämtad 2025-07-01).
3. *EUR-Lex* (2009). *DIRECTIVE 2009/41/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 6 May 2009 on the contained use of genetically modified micro-organisms.* Directive - 2009/41 - EN - EUR-Lex (europa.eu). (Hämtad 2024-08-21).
4. Läkemedelsverket (2016). *Föreskrifter (HSLF-FS 2016:11) om ändring i Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2012:8) om sjukhusens läkemedelsförsörjning.* Föreskrifter (HSLF-FS 2016:11) om ändring i Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2012:8) om sjukhusens läkemedelsförsörjning; | Läkemedelsverket (lakemedelsverket.se). (Hämtad 2024-08-20).
5. Läkemedelsverket (2012). *Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2012:8) om sjukhusens läkemedelsförsörjning.* Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2012:8) om sjukhusens läkemedelsförsörjning; | Läkemedelsverket (lakemedelsverket.se). (Hämtad 2024-08-21).
6. Läkemedelsverket (2021). *Läkemedelsverkets föreskrifter (HSLF-FS 2021:109) om kompletterande bestämmelser till EU:s förordning om kliniska prövningar av humanläkemedel.* Läkemedelsverkets föreskrifter (HSLF-FS 2021:109) om kompletterande bestämmelser till EU:s förordning om kliniska prövningar av humanläkemedel | Läkemedelsverket (lakemedelsverket.se). (Hämtad 2024-08-21).
7. Myndigheten för samhällsskydd och beredskap (2023). *Föreskrifter om transport av farligt gods på väg och i terräng (ADR-S)*. Föreskrifter om transport av farligt gods på väg och i terräng (ADR-S) (msb.se). (Hämtad 2024-08-20).
8. Socialdepartementet *(*2009). *Lag (2009:366) om handel med läkemedel.* Lag (2009:366) om handel med läkemedel | Sveriges riksdag (riksdagen.se). (Hämtad 2024-08-21).
9. Socialstyrelsen (2023). *Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd om ordination och hantering av läkemedel i hälso- och sjukvården.* Senaste version av HSLF-FS 2017:37 Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd om ordination och hantering av läkemedel i hälso- och sjukvården - Socialstyrelsen. (Hämtad 2024-08-21).
10. Specialist Pharmacy Service (2024). *Gene Therapy Medicinal Products Governance and Preparation Requirements.* PAN-UK-PWG-for-ATMPs-Gene-Therapy-Guidance-V3.pdf (sps.nhs.uk). (Hämtad 2024-08-21).
11. Vinent Genestar, J., Auvity, S., Christiansen, N., Ekelund, H., Huys, L., Bach Ølgaard McNulty, H., Pani, M., Pires, V., Pourroy, B., Stoner, N. (2024). European Association of Hospital Pharmacists (EAHP) guidance on the pharmacy handling of in vivo gene therapy medicinal products. *European Journal of Hospital Pharmacy.* European Association of Hospital Pharmacists (EAHP) guidance on the pharmacy handling of in vivo gene therapy medicinal products | European Journal of Hospital Pharmacy (bmj.com)