

Sundheds- og ældreministeriet
Center for psykiatri og lægemiddelpolitik
Holbergsgade 6
1057 København K

Aarhus, den 2. september 2016

Vedr. Høring over udkast til forslag til Lov om ændring af vævsloven

Tak for opfordring til at kommentere på fremsendte lovforslag.

Formålet med lovforslaget er at styrke patientsikkerheden ved at sikre god sporbarhed med fokus på risici for overførsel af sygdomme. Det er noget, Cryos har arbejdet intenst med i årevis, en væsentlig årsag til vores internationale succes – og netop vores kerneområde. Så derfor er dette initiativ helt i tråd med de principper, vi arbejder under, med henblik på at højne standarder og gøre alle funktioner så sikre som overhovedet muligt. Herunder også at sikre sporbarhed med henblik på at opspore og tilbagekalde i tilfælde af alvorlige uønskede hændelser (AUH) og alvorlige uønskede bivirkninger (AUB). Det er gode principper, som har vist sin berettigelse igen og igen, f.eks. ved medicin og andre produkter. Eksempelvis hvad angår biler med bremsefejl, fødevarer med metalsplinter, ætsende kemikalier, listeria-bakterier eller som for nylig; D-vitamin-sagen.

Lovforslaget her vil imidlertid medføre ændringer, som vil have de stik modsatte virkninger end de tilsigtede, og vi kan se, at der også er alvorlige fejl i begreberne, som igen leder til misforståelser og fejl. Dette er et område, hvor Cryos har verdens førende ekspertise, og som vi rådgiver eksperter i over hele verden. Derfor vil vi gerne give vores bud på, hvordan der kan rettes op, således at vi får det bedst mulige lovgrundlag for sporbarhed og sikkerhed.

FÆRRE LED I KÆDEN = BEDRE SPORBARHED

Det må være evident, at jo færre led i en distributionskæde fra producent til forbruger, jo bedre sporbarhed. Og det især fordi producenten (vævscentret) har pligt til at opbevare identiteten på modtageren i 30 år. Sådan er det for såkaldt "hjemmeinsemination", som dette lovforslag netop omhandler. Ved hjemmeinsemination er der ingen klinikker eller sundhedspersoner som mellemlid, så her er modtageren lig forbrugeren. Men hver gang der kommer et ekstra led i kæden, i form af flere vævscentre eller andre sundhedspersoner, vil kæden blive svagere. Det er også, hvad vi har erfaret.

Cryos har aldrig mistet sporbarheden ved hjemmeinsemination, men vi har adskillige eksempler på, at den er mistet, når der leveres via andre. F.eks. når klinikker eller sundhedspersoner lukker ned, destruerer journaler, flytter, eller blot har rod i arkiver og systemer. I disse tilfælde er det umuligt at gennemføre sporbarhed. I øvrigt er ingen bedre til at håndtere indberetninger end et vævscenter som Cryos, som er gearret til det og har rutine til det, idet der gennemsnitlig indberettes hændelser/bivirkninger ugentligt (se bilag 1), men måske med flere års mellemrum hos sundhedspersoner, hvis overhovedet. Sundhedspersoner har til sammenligning med Cryos' 30 år kun 5 eller 10 års journalpligt, evt. slet ingen i alle de over 80 lande, vi leverer til.

Dette lovforslag rummer derfor en forringelse af sporbarheden. Derfor foreslår vi, at lovforslaget i stedet i § 9a ændres til at sikre, at vævscentret altid skal have sporbarhed til forbrugeren, men også gerne til eventuelle mellemlid.

Kommentarer er indsat direkte i lovforslaget (se bilag 4 og 5).

AUH/AUB og KØNSCELLER

Hvis der opdages skadelige egenskaber i forbindelse med produkter, enten AUH eller AUB, skal de spores og tilbagekaldes med henblik på at begrænse og genoprette skaden. Men for kønsceller er der nogle særlige forhold, når vi taler om AUH og AUB. Derfor er en kort analyse nødvendig:

De mest forekommende AUH sker ved ombytning eller tab/bortkomst af celler. Ombytning af kønsceller rapporteres nu og da, og ethvert større laboratorium har oplevet, at kønsceller utilsigtet er gået til grunde under håndteringen eller ganske enkelt er tøet op ved en fejl. Hvis cellerne er gået til grunde, er der ingen grund til sporing og tilbagekaldelse. Teoretisk kan der også ske fejl ved testning, f.eks. kan testresultater ombyttes, eller der kan være falsk negative testresultater. Vi har også oplevet, at testresultater blev tilbagekaldt og derfor var ugyldige. Man kan også forestille sig kontaminering af kønscellerne – enten i form af overførsel af smitte eller andre patienters sæd, anvendelse af forkerte utensilier eller medier, som skader cellerne m.m.

Cryos har i sin 30-årige eksistens aldrig – af over 100.000 sædprøver – oplevet nogen tilfælde af AUH med tilbagekaldelse.

De mest forekommende AUB omfatter de medier, som kønscellerne er behandlet med. F.eks. kan der være antibiotika, kemikalier og protein, som nogen kan reagere på allergisk. Selve kønscellerne har ikke nogen kendte bivirkninger.

Cryos har kun oplevet ét tilfælde af mistanke om reaktion på et protein i frysemediet, men det viste sig, at recipienten med æggeallergi også havde spist en kanelnegl fra bageren samme dag. Cryos har derfor aldrig i sin 30-årige eksistens – af over en million foretagne inseminationer – oplevet nogen tilfælde af AUB. I hvert fald ikke som Cryos definerer AUB. Vi har til gengæld haft langt over 100 tilfælde af børn med uønskede genetiske sygdomme, og de kommer med stigende intensitet, pt. en gang ugentligt, i takt med at der bliver mere og mere fokus på genetiske sygdomme generelt. Og her ligger "hunden begravet". Vi véd, at alle donorer før eller siden vil få registreret tilfælde af genetiske sygdomme, endda flere sygdomme hver især. Der overføres milliarder af genetiske kombinationer ved kønsceller, og alle kønsceller rummer alle adskillige genetiske sygdomme. I en test af 104 personer blev undersøgt for bærerstatus for 448 recessive sygdomme, havde hver 2,8 sygdomme i gennemsnit. (se bilag 2). Da der er mange tusinde sygdomme, vil alle altså antageligt være bærer af gennemsnitlig måske over 50 sygdomme. Selvom Cryos foretager grundig anamnestisk udredning og tester for et panel af genetiske recessive sygdomme (pt. 46), er det derfor blot en "kradsen i overfladen", og der findes slet ingen test for de fleste sygdomme. Det er hverken teknisk eller økonomisk muligt at teste for alle sygdomme. Teoretisk ville denne præmis også medføre, at alle ville blive dømt uegnet, fordi vi alle er bærere af sygdomme, og derfor vil alle donorer med den gældende holdning i princippet være omfattet af AUB og således alene på denne viden skulle tilbagekaldes og gøre permanent blokerede. Det er naturligvis ikke en løsning.

Der er kun én løsning, og det er, at vi erkender, at genetiske sygdomme er en uafvendelig del af livet. Den eneste løsning herpå er at acceptere sygdommene, men være transparente med, hvad vi ved, så snart vi ved det.

Sådan har man ikke valgt at se på det i Danmark, idet vævsloven § 3 stk. 6 definerer, at genetiske sygdomme skal medføre tilbagekaldelse og blokering. Det er en fejl, som har medført mange misforståelser og forviklinger, og det er ikke noget, som er dikteret i EU's vævsdirektiv,

Cryos vil gerne bidrage med at finde en løsning på dette problem, som vi for nylig har præsenteret i ESHRE-regi (European Society for Human Reproduction and Embryology), som det vi kalder CON-systemet. Løsningen er ikke at tro, vi kan undgå genetiske sygdomme, men blot at være transparente med alt, hvad vi ved, ligesom vi gør i Cryos i dag. Men også samtidig sikre retten til at forblive uvidende om genetiske sygdomme jf. Bioetikkonventionen art. 10. Systemet har vakt stor interesse og anerkendelse hos eksperter internationalt og er nu blevet en del af ESHREs undervisningsmateriale. Vi vil derfor gerne bidrage til, at denne nye viden/praksis bliver inkorporeret i dansk lovgivning i vævsloven § 3 stk. 6 og § 11, stk. 2, 4 og 5.

Kommentarer er indsat direkte i lovforslaget (se bilag 4 og 5).

KILDEN TIL LOVFORSLAGET

Formålet med denne lovændring udspringer af en opfordring fra EU – The European Commission DG HEALTH & FOOD SAFETY (SANTE), efter at Commission Legal Service har vurderet, at vores levering af donorsæd til hjemmeinsemination bør være ulovlig:

The Commission reminded the group that only the European Court of Justice can give legally-binding interpretations of Union legislation. After careful analysis of the situation put forward and the relevant legislation, the Commission put forward its working interpretation for the group's consideration. The Commission stated that not only would such a restriction be admissible in order to implement EU quality and safety standards, the lack of such a restriction may be regarded as not being in line with Union legislation and in particular the provisions on traceability and the obligation to report (serious) adverse reactions. In the discussions which followed the authorities from those countries principally affected by this situation indicated their willingness to cooperate on this issue with a view to examine the possibilities for such a national restriction.

http://ec.europa.eu/health/blood_tissues_organs/docs/ev_20150603_sr_en.pdf

Ingen har imidlertid hørt Cryos, som faktisk har den førende ekspertise i verden på dette felt, så vi må stille spørgsmålstejn ved denne "grundige analyse", som der henvises til. Kan vi få den udleveret til gennemsyn/kommentar? Hvilke præmisser er den baseret på?

EU direktivet nævner intet om, at der skal være mellemlid mellem vævscentret og recipienten, men blot at der skal være sporbarhed fra donor til recipient og omvendt jf. DIREKTIV 2004/23/EF, art. 8, stk. 1. Hvad er så formålet? Det kan ikke være sporbarhed, for det er - per definition - evident, at jo færre led fra A - B jo bedre sporbarhed, især når mellemlid ikke er vævscentre, men sundhedspersoner, som kun har begrænset journalpligt, hvis overhovedet nogen? Og er der taget højde for i den "grundige analyse", at der kun har været tale om uundgåelige sygdomme hos børn, noget som EU direktivet ikke regner med som AUB? Svaret er nej!

Danmark følger om nogen duks EU-direktivet, som faktisk dårlig nok er implementeret i alle 28 EU-lande endnu, selvom det har været i kraft i over 9 år. Så skal danske myndigheder ikke i stedet hjælpe med at overbevise EU om, at vi til fulde opfylder reglerne? Og så længe der hersker den mindste tvivl herom, bør de danske myndigheder så ikke i stedet varetage såvel patientsikkerhed som danske interesser, og i sidste instans kræve en EU-domstolsafgørelse, som Commission Legal Service henviser til?

Dette er alene et forsøg på fra visse lande, via EU/SANTE, at lægge pres på Danmark, så man bedre kan håndhæve lokale love. Især med henblik på, at kun læger kan vælge donor, at kun læger må behandle og især at lesbiske og enlige ikke må behandles. Hvor vil de vende sig hen, hvis forsyningerne af sæd til hjemmeinsemination stopper? De vil gå ud på det "grå marked" til kvaksalvere, og hvem der ellers tilbyder sig. Så ikke alene er det forkert at påstå, at sporbarheden vil forbedres, men det værste er, at der slet ikke bliver noget at spore, for når folk ikke har adgang til testet og screenet sæd, som Cryos leverer, med eller uden behandling, finder de uautoriserede veje. Det viser al erfaring. Det har sundhedsmæssige, juridiske og sociale konsekvenser, og det er klart en forringelse af patientsikkerheden.

Hvis vi får mulighed for at argumentere for vores sag, vil det være åbenlyst for EU, at patientsikkerheden er bedst tjent, som det er nu, hvor alle har adgang til testet og sporbar sæd. Faktisk burde EU i stedet arbejde på at sikre, at alle har adgang til lokal behandling, så hjemmeinsemination og andre alternativer slet ikke er nødvendige. Det er jo kun pga. disse lokale forbud, oftest bundende i lægers monopol og/eller religiøse konventioner, at der er opstået et behov for hjemmeinsemination. Det er således symptomet på, at der er noget galt. Ligeledes er fænomenet Cross Border Reproductive Care (CBRC) opstået parallelt med hjemmeinsemination, og altid fordi folk ikke har adgang til (den ønskede) behandling lokalt. I Danmark, hvor alle har adgang til alle slags behandlinger med donorsæd og uanset ægteskabelig status, eksisterer hjemmeinsemination så at sige ikke.

Skal Danmark således ikke netop værne om disse værdier, menneskeligt såvel som patientsikkerhedsmæssigt - og ikke mindst danske interesser, som en dansk virksomhed, der skaber arbejdspladser og hjælper tusinde vis af mennesker i nød?

FORSLAG TIL VIDERE HÅNDTERING

Cryos har i juli 2016 skrevet et omfattende brev til formanden for SANTE med dokumentation af påstanden (se bilag 3). De tilhørende mange bilag til brevet kan fremsendes, om ønsket. Vi mener, at Danmark bør afvente svar fra SANTE. Får vi ret i vores påstand, falder grundlaget for denne lovændring væk.

Får vi ikke ret, bør sagen rejses ved EU-domstolen. Der er overvejende gode argumenter for at vinde.

Hvis vi – mod forventning – skulle tabe ved EU-domstolen, er det et stort tab på mange fronter, og så skal denne lov gennemtvinges i Danmark, men ikke før.

KOMMENTARER TIL HØRINGSBREV OG LOVFORSLAG

Er vedlagt (se bilag 4 og 5).

Med venlig hilsen

Ole Schou, HD
Direktør

		HOLD & CON		Document no.: 43.01.00-05.S0		
				Legal: DK	Local: 000	Version: 03
Design: PR	Resp.: AF	Replaces: 43.01.00-04.S0		Valid from: 01JUL2016		

Introduction

Information about hereditary donor conditions must be registered and follow-up on orders must be ensured when HOLD or CON notices are received. How this is handled in SALES is described below.

Reference documents:

94.01.00 Reported Conditions

1. Report of Conditions

The person who reports the incident should be the one who completes the Report of Condition on the website (<https://www.cryosinternational.com/report-of-condition>), as this person is the best one to do so.

The employee who receives information about a potential condition must perform the following, depending on the format in which the information is received:

- E-mail: reply to the e-mail (bcc Cryos Genetics) and send a link to the website form Report of Conditions.
- Phone: get as much information as possible, and subsequently send an e-mail to the person who reported the incident (bcc Cryos Genetics) to confirm the details received by phone. Include a link to the website form Report of Conditions.
- Letter: if an e-mail address is available in the CB for the person who reported the incident, scan the letter and send it by e-mail (bcc Cryos Genetics) to confirm receipt of the letter. Include a link to the website form Report of Conditions. If an e-mail is not available scan the letter and send it by e-mail to Cryos Genetics.

Reports of Conditions are handled by the GC cf. Reported Conditions

2. HOLD and CON notices

The following action must be taken when HOLD, Cancel HOLD, CON and Cancel CON notices are received in the legal department inbox.

The SALES employee responsible for checking the inbox must:

1. Check if there are any orders for the HOLD or CON donor in the CB.
2. HOLD: Change status to [Pending].
3. Inform the responsible SALES employee(s).
 - a. The responsible SALES employee must contact customers with pending orders about the HOLD.
4. File the notices cf. Archive.

3. Orders

Reference documents:

40.01.00 Order Handling

40.02.00 Shipping

Units from donors on HOLD must not be shipped. Units from CON donors must not be shipped unless the customer has accepted the online Declaration for donors with conditions.

If the customer has not accepted the Declaration:

1. Inform the customer that the Declaration is available on the website via Donor Search.
2. File the Declaration in [Documentation] under the order number in the CB and make a note in [Cryos Remarks] that it has been received.
3. Follow the procedure cf. Order Handling and Shipping.

4. Special conditions in Denmark

Reference documents:

40.01.00 Order Handling

40.02.00 Shipping

Special conditions apply on all orders from Cryos Denmark where CON donors must only be used for treatment to conceive siblings cf. BEK no. 672 of 08MAY2015 § 24, subsection 2 regarding assisted reproduction (søskendedepot). This applies to treatments at clinics as well as for home insemination.

To comply with the Danish law SALES must follow the below guideline when donor gametes from a CON donor are ordered:

1. Contact the customer to obtain written consent that the single person or one of the persons in the couple already has a child with the donor.
2. Upload the written consent to the customer's order in the CB under [Documentation].
3. Add the order number to the CRM as well as a note that written consent has been received.

For ordering, shipping, Declaration for donors with conditions, etc. follow the procedures in this SOP as well as cf. Order Handling and Shipping.

Stefaan VAN DER SPIEGEL MD, MBA
Team Leader, Substances of Human Origin
European Commission
DG HEALTH & FOOD SAFETY (SANTE)
Unit B4 – Medical Products: Quality, Safety and Innovation
F101 08/66, B-1049 Brussels/Belgium
Rue Froissart 101, 08/66
B-1049 Brussels
Belgium

Aarhus, 12th of July 2016

Dear Dr. Stefaan VAN DER SPIEGEL,

With reference to our e-mail correspondence after our meeting at ESHRE in Helsinki, I am very honoured and grateful to be allowed to present our views on traceability, reporting of pregnancies and of serious adverse events and reactions for sperm, as defined under the EU law.

The short explanation is stated below. The more detailed and documented description follows in the pages after this.

Traceability

Your concern and argument, that local medical healthcare professionals are better at securing traceability is false because:

- Distribution is not just to licensed tissue centres but to a range of medical healthcare professionals, from physicians, physiotherapists, podiatrist, prosthetist, etc., defined as local health care professionals (LHCP). None of them have obligations concerning traceability and to keep data according to the EU Directive.
- Traceability is, per definition, always better if fewer links are involved. If Cryos has the contact directly to the recipient, it will always be better than via one or several parties in-between.
- Significant numbers of recipients resort to Cross Border Reproductive Care (CBRC). Traceability wise it makes no difference if a recipient from ex. Sweden travels to Denmark for treatment or if sperm is shipped to Sweden.
- Recipients in many countries do not have access to local treatment because of marital status, age, numbers of children, lack of supply of donor sperm, type of wanted donor, prices, etc. They are referred to CBRC or "the grey market" with severe medical, social and legal complications as a consequence. Distribution for home insemination prevents these complications and is therefore an increased safety.

Reporting Pregnancies

Your concern, that home insemination recipients do not report pregnancies, is false.

It is always the recipient who is responsible for reporting, whether it is to a LHCP or directly to Cryos. If the recipient does not report to the LHCP or if the LHCP does not report to Cryos, either because the treatment is illegal, because all LHCP are not obliged to report, because the LHCPs have difficulties administrating the reports, do not know how to report, etc. it can only reduce the reporting.

Consequently, per definition, reporting is always better the less links involved.

We have generally always had a problem getting LHCPs to report pregnancies. It is our experience, that recipients who purchase the sperm directly from Cryos are better at reporting, because they only have one pregnancy to manage, because they are motivated to tell us and because they are contractually obliged to tell us. Today >80% of orders are directly from recipients, and even though the majority of the distribution is to LHCPs, we have no contractual relations to the LHCPs.

Cryos has made a comprehensive reporting system online. A system that even regulates CBRC pregnancies, siblings, etc.

Serious Adverse Events and Reactions

Cryos has out of several hundred thousand donations never experienced Serious Adverse Events (SAE). The following will therefore only be relevant for Serious Adverse Reactions (SAR).

SAR according to the EU law is only in donors and recipients, not in the children. SAR is meant to stop further treatment and recall tissues and cells. If the pregnancy has been achieved, recall is not relevant, but information and counselling is, but this is not regulated in the EU law.

Cryos has only had cases of SAR in children, but as these - with good reason - are not included, something in the SAE and Rapid Alert system is wrong.

The problem is, that all sperm donors are carriers of multiple genetic diseases. If we tested them too thoroughly, there would be nobody left. The conclusion is: genetic diseases cannot be avoided. They will be present in all children.

Your argument, that local counselling and follows-up is better organized in presence of medical professionals is partly true, to the extent that recipients need local genetic counselling, but as distribution can go to all kinds of LHCP, and as none of them are normally specialists in genetic counselling, in all cases recipients need to be referred to local genetic counsellor. This will be applicable also for the donor, the child and all other family members associated.

Therefore, Cryos recommends to search for a genetic counsellor. Cryos has developed a comprehensive system to handle these cases, the so called CON system for conditions, where we present a case description and a risk assessment and have made it visible to everybody, not just the recipient or the LHCP. However, most importantly, we have given everybody a chance NOT to be informed, according to EU's Convention on Bioethics, art. 10.

In all other cases of SAR, of which we have had none so far, we are sure that contact to the recipient is better ensured from Cryos - for the same arguments as presented under Traceability.

ABOUT CRYOS

As you might not know who Cryos is, I have made a short description.

Cryos has been operating as a sperm bank since 1987 and had already been a large player in the field supplying frozen tested donor sperm to countries all over the world, before the Tissue Directive came into force.

Read here about the main milestones and our mission & vision: [Click her.](#)

Today, being the biggest sperm bank in the world according to the Guinness Book of Records we supply donor sperm to more than 80 countries.

Cryos was licensed according to the EU-tissue directive in 2007. [Click here.](#)

In all the years since the beginning, Cryos has been called upon from specialists, authorities, lawmakers, ethicists, journalists, etc. With our comprehensive knowledge of the technology, the market, ethical issues, legislation, historic development, etc. it has been a natural thing for Cryos to help navigate, explore, and enlighten all the many issues related to the field. Cryos has therefore become a natural central player in this field in Denmark and abroad regarding educational, scientific and other related issues. At the latest ESHRE meeting, for instance, Cryos submitted 3 out of 704 abstracts, and 2 were selected for oral presentation out of 235. For Cryos it is not just a question of doing business, but also a question of being a responsible and central specialist player in this field helping navigate all relevant issues.

TRACEABILITY

Traceability is mainly described in DIRECTIVE 2004/23/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL, Art. 8:

Member States shall ensure that all tissues and cells procured, processed, stored or distributed on their territory can be traced from the donor to the recipient and vice versa. This traceability shall also apply to all relevant data relating to products and materials coming into contact with these tissues and cells.

This is implemented in the Danish legislation under the Tissue Act no. 273 from 01/04/2006 "Vævsloven" and later amendments.

The way Cryos has implemented traceability is as follows:

Donation

Donors are identified with secure identity documents only: passport or driver's license.

At all donations and testing donors are identified with fingerprint + pin-code. This is partly in order to ensure traceability, but more importantly to prevent mix-up, the most likely adverse event associated with handling of sperm. Furthermore, we ensure further against mix-up or contamination via detailed SOPs, training and audit.

All utensils, media, etc. which is in contact with the sperm is registered in our database for each ejaculate specifying manufacturer, product name, LOT-no. and expiry date.

When the staff registers data related to a specific ejaculate/donor, the database will automatically also register the staff ID to the data.

Cryos has its own unique code. Each ejaculate is labelled with the tissue centre name – donor ID – and ejaculate number. Ex. "dk.cryosinternational-1234-56".

Each straw location is registered in our database.

The database manages all kinds of tests to be performed, documents, quarantine, etc. associated with the production Standard in question. As Cryos delivers sperm worldwide we do not have to comply with just the Danish and EU rules, but also many other rules in the countries we supply to. [Read more about our Standard system here.](#)

We are fully prepared to implement the new SEC. We have made our database and website ready, so we will print the SEC-code on paper for all distributed units (as there is not sufficient space on the straw).

Furthermore, all LHCPs will be able to retrieve the SEC-code from our website (via a password) if they know Cryos' unique code. Alternatively, opposite, if they have the SEC-code, they can retrieve Cryos' unique code as well as other important information associated with the specific ejaculate, such as donation date, quality descriptions, etc.

Distribution

When we distribute sperm we register all units (straws) delivered (donor number and ejaculate), buyer and recipient (if not the same) by name, address, personal identification code (if any). We keep transportation receipts for all deliveries on file. All shipments can be traced via the internet and the shipping code.

Tracing

When tracing it is via our LOG-system, where we can retrieve all associated data from/to donor to/from buyer/recipient, from/to all products and material and all other registered data in-between.

The traceability system is implemented in our SOPs.

In case Cryos shuts down, we keeps a contract in force with another licensed tissue centre regulating responsibility to take over and keep all data and responsibilities associated with tissue and cells registered by Cryos. The other party has a similar contract in force with a third licensed tissue centre and so forth.

Cryos' traceability system is almost 100% perfect. We have the best traceability anybody can imagine and exactly in the spirit of the EU-directive. We are very proud of our traceability system, and we would be happy to make a video-presentation for educational purpose in the EU if you are interested.

Analyses

I understand, that several national authorities in the EU have expressed concern that traceability is not ensured, when delivery goes directly to the recipient. Many of these authorities believe that this is better organised in presence of a local medical professional that counsels and follows-up on the recipient during insemination and possible pregnancy.

From our prospective this is not so simple. Below I will analyse the most important aspects associated with this issue.

First: As only very few of the LHCP in the EU are licensed tissue centres with traceability obligations, the traceability is significantly reduced if not totally lost after few years. LHCPs may close or move or data may disappear. There is nothing that ensures traceability in non-licensed LHCPs. Cryos ensures traceability for all distributed material for 30 years.

If we take some examples of traceability, actually neither SAE/SAR, as they are genetic (see discussion below), where we have had a need to inform the recipients, we have several times experienced that LHCP and data has disappeared. For instance, the MEN-1 case from 2013. MEN-1 is a dominant disease that will

be inherited by 50% of the children. The donor himself was diagnosed several years after donation, and he informed Cryos about it.

Cryos could trace all recipients to whom we had delivered directly but not to some LHCP. For instance, The Mermaid Clinic, which was closed in the meantime. Their journals were filed at the Danish State Archive, but the authorities would not spend resources on opening them. Traceability ended there. We had 13 registered pregnancies from that LHCP on that donor.

We have also experienced that LHCPs ignore or reject to do anything when we recall. For instance, there was a German recipient who had ordered sperm from Cryos and ordered shipment to a German LHCP. The fact that the recipient was single, which is illegal in Germany, the LHCP may have been reluctant to react. When we later recalled (because of a reported malformation) the LHCP did not seem to react and did nothing. Later, the recipient ordered more sperm from that donor, for a sibling, and just by coincidence, we found out that she was never informed by the LHCP. As she was a lawyer, we had quite some issues associated with this case, and it was actually this case that made us change our procedure, so that we now always recall to the contracting party, who in most cases (approx. 80%) is the recipient. If there is a LHCP involved as delivery address, we recall to the LHCP as cc.

When we make recalls, it is important to protect the privacy and integrity and the identity of recipients and LHCPs, who may be in conflict with the local legislation, religion, etc. Especially singles and lesbians, but actually all, as use of donor sperm is a very personal matter, probably more than to any other type tissues and cells. We are therefore very conservative to share these data with anybody cf. also EU's Personal Data Protection Act. It is therefore always best, if only one tissue centre has traceability from the donor to the recipient. The more parties involved the less protection and privacy.

Second: It must be evident, that the fewer persons/institutions between the donor and the recipient, the safer the traceability is. As the only known cases of traceability associated with donor sperm are associated with genetic conditions (SAR -discussed below), normally are reported several years after treatment, the follow-up by LHCP has ended. As all such cases are reported from the recipient herself, and as they always must go to the tissue centre who received the donation, irrespectively of whether there has been links in-between or not, it is always better that reporting is done directly to the source, e. g. to Cryos. Case descriptions documenting this statement can be found below.

Third: LHCPs may be better at following up locally, but as significantly more recipients in the EU resort to CBRC, it is only very few LHCP who only treat local recipients. There is no difference if a recipient from ex. Denmark travels to Spain for treatment or if sperm is shipped to Denmark. Traceability must in both cases take place from Spain to the Danish recipient.

Therefore, follow up in case of traceability of donor sperm is always better if it is done by someone who is familiar with international traceability and recall procedures which is the case for Cryos.

Forth: Recipients in many countries do not have access to local treatment because of lack of supply or because of local restriction. In all countries in the EU, except Denmark, there is a lack of supply of donor sperm. In some countries waiting time of up to 7 years are reported. Prices may be non-competitive as well. However, in most EU countries legislation is the cause. For instance, bans to treat lesbians and singles, if the recipient is above a certain age, already has a child, bans towards treatment with anonymous or non-anonymous donors, bans letting recipient select the donor, bans restricting information about donors (extended profiles), etc.

They are referred to CBRC or "the grey market" with severe medical, social and legal complications as consequences. [Read more here.](#)

Distribution for home insemination prevents against the grey market and therefore increases safety, still having full traceability.

Fifth: As the market for donor sperm today is mainly organised by large international and centralized sperm banks, and as the majority of donor sperm is sold directly to the recipient, Cryos will for 30 years keep the identity of the recipient. The EU market has changed very quickly from B2B to B2C and is now almost similar to the USA-market, where recipients order almost 100% of donor sperm. At Cryos it is only about 80%, but increasing. See also attached power point presentation ESHRE Ghent 2015 (6).

REPORT OF PREGNANCIES

In the 90's Cryos developed a system to monitor national and international quotas. The system is described on our website: <https://dk.cryosinternational.com/resources/questions-answers>

How many children per donor?

In order to protect the privacy and rights of our donors and recipients we cannot answer the specific question of how many children our donors have.

Instead, we can inform that it is Cryos International's policy to follow any national limitation or national quotas*.

Pregnancy quotas are made in order to limit the risk of inbreeding. However, due to strict regulation in many countries low supply of donor sperm is a consequence, which lead many recipients to cross borders ("fertility tourism") in order to receive treatment. In order to track these recipients and pregnancies Cryos operate with a worldwide quota system**

You can always check if a donor has reached the national or the worldwide quota under Donor Search when you click on a donor - Donor Details (Check pregnancy quota?)

*) The "national quota" is the maximum number of pregnancies per donor based on any kind of regulation in the form of laws, circular letters, or collective agreements from organizations in the country in question (if such limitations are known to Cryos). Siblings and abortions are not included.

**) "Cryos' "worldwide quota" is a general limit of 1 pregnancy per 200,000 citizens in the recipient's country. Siblings and abortions are not included. This quota only takes into consideration the nationality of the recipient not the country in which the recipient is treated.

Example:

If a Finnish woman is treated in Finland, her pregnancy will count in the national quota which is 5 pregnancies (abortions and siblings not included) per donor. Her pregnancy will also count in the worldwide quota. If she is treated in the UK her pregnancy will neither have an influence on the Finnish nor the UK national quotas. However, it will influence the worldwide quota (1 pregnancy per 200,000 citizens in the recipient's country) which in this case is 26 pregnancies (Finnish citizens 5,223,442 : 200,000 = 26 pregnancies).

As many countries count in pregnancies, some in offspring and some in families it is not possible to make a general system, not even in the EU. We do not have consensus and there is no EU standard. As significantly many recipients resort to CBRC, it is unclear if foreigners count in the national quota or not. Cryos has therefore developed a general system that can track national quotas if the recipient and the LHCP are from the same country and an international quota (based on Cryos' policy) if the recipient and the LHCP are not from the same country. It can always be checked if a quota is achieved or not online, by searching for the donor in question and choosing the country. If red, the quota has been reached.

Nobody can ensure that pregnancies are reported. Even though Cryos have written this into our Terms of Agreement, section 21: https://dk.cryosinternational.com/media/2489/terms_of_agreement.pdf this is not the same that recipient follow this. Attempts to limit the number of straws or other systems to predict pregnancies are not reliable. A donor can also donate to several tissue centres, maybe even in several countries, making it impossible to ensure the number of offspring per donor. Cryos can document several examples of this.

Finally, Cryos has no authority or reprisals to enforce if pregnancies are not reported, and we cannot ensure if national quotas are calculated differently than according to our general system, for instance if it is pregnancies, and if foreigners and abortions do actually count into the quota.

We therefore must refrain from being responsible for those quotas, but can only offer this as a service and publish registered pregnancies.

In 2013 we made an estimation of how many pregnancies are reported. The estimate was based on numbers of cells in billions distributed to 3 large LHCPs whose pregnancy reporting has always been strict and optimal. We assumed they have a 100% reporting rate, even this is not quite true. It turned out that the overall average pregnancy reporting rate was 66% ranging from 85% in Denmark to 2% as the lowest country. The reporting coefficient was clearly correlated to legality of the treatment in each country. This is understandable, as LHCPs who treat their recipients in conflicts with the local legislation and recipients who are denied local treatment or denied treatment with the preferred donor type do not want to leave any traces (10). It can then be argued, that this is the reason why home insemination cannot exist, but what would happen, if it did not exist? Some will resort to CBRC, but the majority would go to the "grey market", with medical, social and legal issues consequence. Certainly not something, that will increase safety, as also discussed under Traceability.

Finally, it is however so, that we should not be concerned about exceeding quotas. This is from a medical point of view, as there is no evidence that this will affect the risk of consanguinity. All international limitations seem to be set political, so there is no reason to be concerned from a medical safety perspective. (1, 2, 3, and 4).

Consanguinity is not a question about numbers of offspring but distribution in the community. Two children can induce a higher risk if they are born in a rural district than 100 who are born in a big city. Therefore, the ASRM guideline of 1: 32,000 is the most reliable quota in the world today (7).

Furthermore, there is also no evidence that limitations will decrease numbers of children with genetic diseases, as this will be the same statistically if there is 1 child per donor or 500. There will just be a higher distribution of the diversity of genetic diseases if there is only 1 child, which actually induces a higher cost in the community, as it is easier to trace and treat many similar cases than many different ones.

The only evidence available in order to limit the number of offspring per donor derives from the psychological side. We can be concerned – especially for non-anonymous donors – where the contact in future is a real risk, that some will be better off with few children. However, a recent study performed at Cryos showed, that 70% of donors would accept "100 or more" children (8).

SERIOUS ADVERSE EVENTS AND REACTIONS (SAE/SAR).

Definition:

(m) 'serious adverse event' means any untoward occurrence associated with the procurement, testing, processing, storage and distribution of tissues and cells that might lead to the transmission of a communicable disease, to death or life-threatening, disabling or incapacitating conditions for patients or which might result in, or prolong, hospitalization or morbidity;

(n) 'serious adverse reaction' means an unintended response, including a communicable disease, in the donor or in the recipient associated with the procurement or human application of tissues and cells that is fatal, life-threatening, disabling, incapacitating or which results in, or prolongs, hospitalisation or morbidity;

Cryos has out of several hundred thousand donations never experiences any SAE.

The most likely event to occur is mix-up of sperm samples, which will most likely be due to a human error. There are several reported cases in the literature about tissue centres and LHCPs all over the world who mixed-up gametes. New cases seem to appear regularly.

Cryos has therefore made a very safe system in order to prevent mix-up. This system has been described above under Traceability.

We know no other cases of SAE. In the below description, therefore only Serious Adverse Reaction (SAR) will be described.

Cryos has distributed several hundred-thousand sperm donations to this date but never experienced cases of SAR in the donor or in the recipient. We have had minor cases of adverse reactions in donors, such as subcutaneous bleeding when we have done blood sampling and a donor lost consciousness caused by pain during urinating after urethral swapping for chlamydia. He injured his head on the toilet, but nothing serious. We have had a case of suspected allergic reaction to egg yolk in the cryoprotective media (FDA approved and CE-labelled), but it showed that it was most likely caused by eating a Danish pastry with egg yolk.

Therefore, Cryos has had no cases of SARs. Only in children, but the definition does not mention the offspring and it does not mention inherited diseases, only communicable diseases. With good reason because all children will inherit several genetic disorders. It is evident that all children will carry at least 2.8 recessive disorders in average out of only 448 diseases, Bell et al (11), but probably many more, out of the more than 4,000 known recessive diseases. Additionally, also mutations causing dominant diseases, translocations, multifactorial mutations, de novo mutations, etc. and epigenetic alterations are in play. It is therefore evident that genetic diseases will be transferred in 100% of all cases with use of donor gametes and therefore it cannot by definition be a SAR which might be why it is not mentioned in the EU definition. If we compare to communicable diseases, we would not accept transmission of these diseases just because we did not have evidence of their existence. We would test for them. However, testing donors (or recipients) for genetic diseases will lead to the finding that all carriers, and hence, all should be rejected. Therefore, this is not enforceable and one should instead initiate a discussion on how to circumvent the illusion of preventative perfectionism, as that in the long run would be in favour of the yet unborn children.

According to COMMISSION DIRECTIVE 2006/17/EC ANNEX III, 3.6 a sperm donor must be tested genetically as follows:

3.6. genetic screening for autosomal recessive genes known to be prevalent, according to international scientific evidence, in the donor's ethnic background and an assessment of the risk of transmission of inherited conditions known to be present in the family must be carried out, after consent is obtained. Complete information must be provided, in accordance with the requirements in force in Member States. Complete information on the associated risk and on the measures undertaken for its mitigation must be communicated and clearly explained to the recipient.

However, there is no such international scientific evidence and the knowledge and attention to genetic diseases has increased significantly since 2006 when the directive was defined, and according to the above argumentation, it is questionable for what purpose screening should be performed, when all donors are affected and as 50% of all genetic diseases come from the mother.

Today Cryos tests all the donors pan-ethnic according to the Edwards panel of recessive disorders recommended also by ACMG, ACOG and NSGC. Cryos rejects approx. 5% of all candidates based on this. We could test for more, but then no donors would be left.

It is not Cryos' policy to go into whole genome sequencing as we consider this to be "Pandora's box", and the same conservatism is prevalent at most US sperm banks, however, there is a competition among some smaller sperm banks who offer matching, see for instance www.genepeeks.com

The CON-system.

The issue regarding genetic diseases in children has challenged Cryos for many years. We have spent thousands of hours analysing the topic and have changed strategy several times over the years. However, during the latter years we have succeeded in developing a method of how to handle these difficult issues. We call the system CON, for "conditions". The idea is that genetic conditions registered in relation to a donor will not disqualify the donor, but will be a registered condition in line with phenotype, blood type, eye colour, etc. For instance, for recessive diseases these will only be expressed if both the donor and the recipient carry the same recessive disease. Hence, if the recipient is negative, the donor is as good as everyone else. This means that if the carrier status for certain genetic diseases are known it is possible to avoid them.

See some links here for further information:

<https://dk.cryosinternational.com/resources/questions-answers#3326>

<https://dk.cryosinternational.com/resources/questions-answers#3312>

<https://dk.cryosinternational.com/donors-with-conditions>

The idea is not to reject donors with genetic conditions but to be transparent about what we know and ensure that only those who want the information will get them. This is in perfect compliance with the EU's Bioethics convention art. 10, stating that everybody has a right to know registered medical information about him/herself, but everybody also has a right NOT to know (see more below).

Genetic and ethicists experts have praised and welcomed this system as it has always and increasingly been a problem how to handle increasing number of information about genetic diseases in their patient's

genome. Some have been transparent but some have spared their patients. The problem is that the information may reduce quality of life if the patients are informed about them, especially if there is no cure. The knowledge may lead to suicide, rejection of having children, and the worst is, that it places a responsibility on the patients to inform their family members, and hence also a risk of destroying the quality of their lives.

Cryos has been invited to lecture about this new system now adopted as educational material in ESHRE. See for instance attached presentation from an ESHRE-Campus in Brussels in 2015 (5) and the latest presentation from the annual ESHRE-meeting 2016 in Helsinki (9).

Recall

The recipient, or the customer, as we call them, is obliged to report back any kind of genetic conditions associated to the child. This is according to our Terms of Agreement section 22: [Click here](#).

It is our experience, that the reporting frequency has significantly increased after 2009 where we switched to sell directly to the recipient, irrespectively of whether a LHCP is involved who does the insemination or not. We therefore assume, that the reporting system is better off with this direct reporting rather than via a LHCP.

Each year Cryos handles an increasing numbers of cases with reported genetic conditions. 40-50 cases are reported every year. Cryos has a SOP for this purpose in force and a genetic specialist employed in order to handle each case. It always starts by asking the person who reports the issue (typically the recipient) to fill in this online form:

<https://dk.cryosinternational.com/resources/questions-answers#3317>

<https://www.cryosinternational.com/report-of-condition>

The genetic consultant must handle the case within 24 hours.

About half of the cases are rejected as non-paternal, less important (>1% risk) or not inherited. The rest is handled and automated computerized recalls are sent to all recipients, depositors and consignees. Recalls consist of a case description and a risk assessment and instruction to seek local genetic consultancy, as Cryos cannot service all recipients in their local languages, as more than 80 countries are supplied.

The Danish competent authority is informed and an initiate Rapid Alert made. There is no feedback to us from the competent authority unless they have questions regarding the case. We are not informed what other competent authorities are doing?

According to the Rapid Alert system for human Tissues and Cells (RATC) Summary of 2015 activities 32 alerts were initiated, 30 of them from Denmark related to genetic issues associated with sperm donors.

However, as all gamete donors are carriers of numerous genetic diseases it is a question of time before all donors will lead to a Rapid Alert. It is obvious, that this is misuse of the system and the purpose of Rapid Alerts. Especially in these cases where we cannot inform the name of the recipients because of privacy reasons, typically lesbians and singles and LHCPs who are performing treatment in conflict with the local legislation. Furthermore, it makes no sense for the local authorities to be informed in these cases, as the gametes have been used and the children cannot be recalled. Therefore, Cryos would strongly suggest that the use of Rapid Alerts should be discussed for genetic issues as mentioned above.

Furthermore, COMMISSION DIRECTIVE 2006/86/EC definition:

Art. 11, 5. Each tissue establishment shall ensure that an accurate, rapid and verifiable procedure is in place which will enable it to recall from distribution any product which may be related to an adverse event or reaction.

It seems that the purpose has been only for distribution and not after treatment. This makes sense and is in accordance with other recall procedures for products. As soon as products or tissue and cells have been used, it makes no sense to recall them.

Furthermore, as defined under adverse events and adverse reaction, it only applies to donors or recipients, not the children. As argued above under serious adverse reaction, it is questionable if genetic conditions in children can at all be defined as adverse reactions. Because the nature of human gametes is different from other human tissues and cells, as they always carry genetic diseases and as their purpose is not to exchange or to repair something in the recipient, but to create children, human gametes must be handled differently than other cells and tissue.

Another argument in this discussion is, that only tissue centres are obliged to make recalls according to art. 11.5, not LHCPs. E.g. that it is evident, that only tissue centre may have recall procedures in place, making the argument, that is better organised in presence of a local medical professional invalid. The conclusion is, that only tissue centres can ensure proper recall procedures and as argued above, this is more safe if the tissue centre has the direct contact to the recipient rather than having to go via a LHCP, who may not exist anymore or who may not have recall procedures in place.

COMMISSION DIRECTIVE 2006/86/EC, Annex II, D, state, that recall is only in case consignees and recipients might have been put at risk. In case of genetic diseases, this is never relevant.

6. Actions must be taken within pre-defined periods of time and must include tracing all relevant tissues and cells and, where applicable, must include trace-back. The purpose of the investigation is to identify any donor who might have contributed to causing the reaction in the recipient and to retrieve available tissues and cells from that donor, as well as to notify consignees and recipients of tissues and cells procured from the same donor in the event that they might have been put at risk.

It is therefore evident, that genetic diseases in children are not included in the EU directive at all. The question is then who and when to notify?

We can find guidelines from the Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine. Oviedo, 4.IV.1997
European Treaty Series- No. 164 Article 10 – Private life and right to information

2. Everyone is entitled to know any information collected about his or her health. However, the wishes of individuals not to be so informed shall be observed.

However, this is not just relevant for the recipient but also for the donor and any other living or future descendants related to these persons. It is in their genes. So, the responsibility to ensure everyone should prevail and continue forever, but their right NOT to know must always be respected.

Danish Law

All these views and evidence have been presented to the Danish authorities, but they have decided, and implemented into the Danish legislation, that genetic diseases present in donor children = serious adverse reaction and must lead to recall and forced information to all recipients 30 years back in time. Even if the recipients are not asked, making us in conflict with the right not to know.

Cryos is totally against this procedure and the Danish authorities has forced Cryos to stop the CON-system and threatened with penalties. Cryos has therefore temporarily stopped the CON-system and blocked the donors, except for use for siblings, which interestingly enough illustrates, that the donors are not really recalled. This would probably not have been accepted if it were communicable diseases such as hepatitis and HIV.

Conclusion

We cannot avoid that genetic material encoding genetic diseases are transferred using human gametes and it seems out of touch with the current genetic knowledge to reject or recall donated gametes with registered genetic diseases every time a new report of condition is received. If such an approach is taken, one would use the "hit and run" principle, where donors should be extensively used until the first report of a condition was received, and then shift to new donors; all the time bearing in mind that these at some point in time also would be associated with genetic conditions.

It has been documented, that recall is not relevant in case of genetic diseases and it must be clear, that notification can be relevant for all associated individuals and not just the consignee and recipient. However, there is an obligation to notify only if the individuals want to know according to Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine.

HOME INSEMINATION

If everybody had access to treatment locally, there would hardly be any need for home insemination. This is analysed below.

Why Home Insemination?

The absolutely most important reason for home insemination is lack of supply or services in the recipient's home country - in most cases directly or indirectly due to national legislation. The only country in the EU with net export of donor sperm is Denmark where all kind of donors can be used and almost everybody has access to treatment (10). The reasons for home insemination are many:

- **Lesbians and singles are prevented** from having local treatment with donor sperm. If they cannot have access to tested and screened sperm some will resort to CBRC but some will resort to "the grey market" unless they can have home insemination.
- **Recipients prefer at different type of donor than offered locally.** Typical issues related to anonymous/non-anonymous donors or donors with extended profiles. At Cryos we can see a clear segmentation in demand derived from respectively heterosexual, lesbians and singles. In most cases, lesbians and singles prefer non-anonymous donors and/or donors with extended profile whereas heterosexual couples prefer anonymous and/or basic profile donors. If the preferred donors are not available locally, they either resort to CBRC, grey market or home insemination.
- **Recipients cannot afford to pay the price for local treatment.** Even if the chance of pregnancy with home insemination is lower, it might be 5-10 times cheaper than at a LHCP.
- **Recipients cannot choose the donor** as in some countries recipient do not have the autonomy to choose and must accept whatever the LHCP chooses. It is especially a problem if they prefer a donor with extended profile.
- **Artificial low age limits for recipients,** for instance max. 37 years. Set politically in order to limit the costs. With home insemination, it is a natural limitation made by the recipient herself.
- **Limitation on numbers of treatment attempts offered,** typically at public hospitals political set in order to limit the costs associated.
- **Year long waiting lists in many countries.** Typically, because of lack of supply of donor sperm. Denmark is the only country in EU which has full supply of donor sperm, thanks to Cryos. So much that approx. 90% of our supply is exported directly and further 6% indirectly, as approx. 60% of all treatment in Denmark are foreigners traveling to Denmark for treatment (CBRC). So all together 96%. The vast majority is exported to EU countries (even though this is not defined as export but distribution).
- **Privacy reasons.** In Denmark where there are almost no limitations or restrictions and prices for treatment are very competitive, the vast majority are treated by a LHCP. However, 9% of our supply in Denmark is for home insemination, which could indicate a need for privacy.

Discussion

It may be because of lack of knowledge, but the concern of several national authorities in the EU may also derive from attempts to make national market protections, as many LHCP/politicians want to have monopoly on "their" recipients.

It is also provoking to some that recipients, who are denied national treatment or treatment with specific donor types not available or illegal in the country in question, can circumvent the national rules and buy sperm abroad.

It also seems that some believe that a sperm bank – even a licensed tissue centre – cannot treat recipients. As if a sperm bank is a factory only. That recipients must always go to a LHCP and that sperm should not be sent to the recipients. But this is not true as a sperm bank is actually = a clinic and as a sperm bank have employed LHCPs and easily can have recipients as everybody else. From a traceability perspective, it does not make a difference if a recipient travels from Greece to Denmark for treatment or if the sperm travels from Denmark to Greece. The recipient is in Greece in both cases and in both cases, the tissue centres must keep traceability. If Cryos wanted to, nothing could prevent us from offering treatment in Denmark, and ask recipients from all over the EU to come to Denmark. We prefer not to do that, as this would induce more costs to the recipients and because we have specialized in supply, and because we are not interested in competing with the LHCPs (if not restricted) on something that is their core specialist area. This would lead to a total reconstruction of the EU-market for donor sperm, which is not in the interest of neither recipients, LHCPs, Cryos, authorities nor the very EU idea.

It is important to understand, that home insemination as a phenomenon is almost only derived from lack of access to the demanded/preferred treatment locally and that the lack is usually due to local restrictions. Being in an open market like the EU, local restrictions will always create migration of demand to other parts of the market, whatever it is called CBRC, sending gametes to another country either directly (home insemination) or via a LHCP.

It is also important to understand, that sperm is different from all other human tissues and cells. Other tissues and cells can only be implanted by a LHCP. Sperm differs because it can be inseminated (vaginally) by the recipient herself. It is not necessarily a medical act to do a sperm insemination. Home insemination does therefore in principle not belong to Assisted Reproductive Technology (ART). ART is assisted, whereas home insemination is unassisted. This challenges the whole idea of having sperm included in the EU tissue and cell directive, so maybe it should be removed, unless it is used for treatment in ART by a LHCP? Maybe sperm is more to be compared with breast milk, hair, urine, etc.? As the whole industry regarding sperm banks today is more comparable to online dating, going more and more towards individual selection and matching, extended profiles, virtual reality presentation, etc., and as we haven't seen any cases of SAE and as all donors sooner or later will be associated with genetic conditions (see above), and as a LHCP is only necessary if the woman needs assistance, irrespectively of whether it is a sperm donor or her partners sperm.

It may therefore be considered if human sperm should be removed from the EU cells and tissue directive in general or at least handled separately.

Being in an open market as the EU, it is very important that national market protection initiatives be prevented. The goods free movement applies – [click here](#).

The EU should enforce setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells and not protecting local market protection/regulation.

The EU should actually protect recipients' safety by ensuring that recipients prevented from local treatment, especially singles and lesbians, do not resort to the "grey market", e.g. unauthorized sperm suppliers who often want sex for their services, and where there are serious medical, social and legal consequences associated. They should support the idea of everybody having access to tested and screened sperm with full traceability instead of ensuring local political/religious limitations in the market.

It has been said that these recipients can just travel to other countries, but this is only realistic for the most wealthy and educated. So preventing Cryos from supplying tested and screened sperm with full traceability to these recipients, would lead to lack of autonomy, lack of privacy and lack of safety and not the opposite. By the way, as soon as the crime has been committed and the recipient is pregnant whether it is due to CBRC or home insemination, everybody is happy and nobody is punished. It is also generally important to stimulate reproduction as the production rate is going down – especially in the EU – [click here](#).

We therefore strongly apply to the Directorate-General for Health and Food Safety, to support home insemination and to ensure the fundamental right of goods free movement and we ask for support and protection of the services Cryos supplies and not the opposite.

I hope this letter and the attached documents answer your questions. Let me know if there are any further questions.

If we at Cryos can be of any further assistance, we would be happy to help in the EU regarding navigating and administrating these difficult issues, which we consider our expert areas.

Kind regards,

Ole Schou, H.D.
Managing Director

REFERENCES

1. Does anonymous sperm donation increase the risk for unions between relatives and the incidence of autosomal recessive diseases due to consanguinity? Jean-Louis Serre et. al., Human Reproduction, Vol.0, No.0 pp. 1–6, 2013.
2. Reconsidering the number of offspring per gamete donor in the Dutch open-identity system. Pim M. W. Janssens et al., Human Fertility, June 2011; 14(2): 106–114.
3. Evolving minimum standards in responsible international sperm donor offspring quota. Pim M. W. Janssens et al., Reproductive BioMedicine Online (2015) 30, 568–580.
4. How does the limit in the number of offspring from anonymous Danish sperm donors influence the risk and uncertainties of inbreeding? C. Ekstrøm et al. Abstract ESHRE 2016.
5. The Future of Genetics in Sperm Donation. L. B. Madsen et al., ESHRE Campus Leuven 10-11 DEC 2015.
6. Donor Selection. From a Sperm Bank Perspective. O. Schou, Donor Conception, 27-28th August 2015, Ghent, Belgium.
7. Recommendations for gamete and embryo donation: a committee opinion, ASRM, Fertility and Sterility® Vol. 99, No. 1, January 2013, page 53.
8. Danish sperm donors across three decades: motivations and attitudes. B. Bay et al. Fertility and Sterility® Vol. 101, No. 1, January 2014, 251-257.
9. All humans carry several genetic diseases and are predisposed for various genetic conditions. How should this issue be addressed without excluding all gamete donors from donor programs? L. B. Madsen et al. Abstract ESHRE 2016.
10. Nationality and choice of ART, E. Johansen, P. Reeslev, O. Schou, P. Larsen, L. Madsen.
11. Carrier Testing for Severe Childhood Recessive Diseases by Next-Generation Sequencing, C. J. Bell et al., Sci Transl Med 3, 65ra4 (2011)

Editor's Summary

Shining a Light on Comprehensive Carrier Screening

Although diseases inherited in a Mendelian fashion are rare, together they account for about 20% of deaths in infancy. For Mendelian diseases that are recessive (of which there are more than 1000), screening before pregnancy (preconception screening) together with genetic counseling of those carrying a mutant allele could reduce the incidence of these diseases and the suffering that they incur. In the case of Tay-Sachs disease, an incurable neurodegenerative disease of infancy, preconception screening for disease gene mutations and genetic counseling among individuals of Ashkenazi descent has reduced the incidence of this tragic disease by 90%. However, simultaneous testing for many recessive childhood diseases is costly, so, to date, screening has included just a few diseases such as Tay-Sachs disease, cystic fibrosis, and familial dysautonomia.

In a new study, Kingsmore and his colleagues have combined target gene capture and enrichment, next-generation sequencing, and sophisticated bioinformatic analysis to develop a platform capable of screening several hundred DNA samples simultaneously for 448 severe recessive diseases of childhood. They demonstrate that their method is sensitive, specific, and scalable in a research setting and that it should be straightforward to automate the process. The authors report that individuals in the general population carry an average of three recessive childhood disease mutations. They also discovered that about 10% of disease mutations in commonly used databases are incorrect, suggesting that disease mutation annotations in such databases should be carefully scrutinized. The authors predict that their screening test could be made faster and more cost-effective with the advent of microdroplet polymerase chain reaction and third-generation sequencing technologies. Their study provides a proof of concept that it should be possible to introduce preconception carrier screening for many recessive pediatric disease mutations as long as the disease genes are known. Many social, legal, and societal issues need to be addressed before preconception carrier screening can be made available for the general population, and cost is still a big consideration. However, this methodology could also be applied for comprehensive screening of newborns and would allow early diagnosis and intervention for a variety of Mendelian diseases. Although it may be some time before preconception carrier testing enters the community setting, physicians, patients, parents, and genetic counselors need to discuss the impact and implications of this new technology.

A complete electronic version of this article and other services, including high-resolution figures, can be found at:

<http://stm.sciencemag.org/content/3/65/65ra4.full.html>

Supplementary Material can be found in the online version of this article at:

<http://stm.sciencemag.org/content/suppl/2011/01/07/3.65.65ra4.DC1.html>

Related Resources for this article can be found online at:

<http://stm.sciencemag.org/content/scitransmed/5/194/194cm5.full.html>

<http://stm.sciencemag.org/content/scitransmed/5/194/194ed10.full.html>

<http://stm.sciencemag.org/content/scitransmed/4/137/137ra76.full.html>

Information about obtaining reprints of this article or about obtaining permission to reproduce this article in whole or in part can be found at:

<http://www.sciencemag.org/about/permissions.dtl>

Carrier Testing for Severe Childhood Recessive Diseases by Next-Generation Sequencing

Callum J. Bell,^{1*} Darrell L. Dinwiddie,^{1,2*} Neil A. Miller,^{1,2} Shannon L. Hateley,¹ Elena E. Ganusova,¹ Joann Mudge,¹ Ray J. Langley,¹ Lu Zhang,³ Clarence C. Lee,⁴ Faye D. Schilkey,¹ Vrunda Sheth,⁴ Jimmy E. Woodward,¹ Heather E. Peckham,⁴ Gary P. Schroth,³ Ryan W. Kim,¹ Stephen F. Kingsmore^{1,2†}

Of 7028 disorders with suspected Mendelian inheritance, 1139 are recessive and have an established molecular basis. Although individually uncommon, Mendelian diseases collectively account for ~20% of infant mortality and ~10% of pediatric hospitalizations. Preconception screening, together with genetic counseling of carriers, has resulted in remarkable declines in the incidence of several severe recessive diseases including Tay-Sachs disease and cystic fibrosis. However, extension of preconception screening to most severe disease genes has hitherto been impractical. Here, we report a preconception carrier screen for 448 severe recessive childhood diseases. Rather than costly, complete sequencing of the human genome, 7717 regions from 437 target genes were enriched by hybrid capture or microdroplet polymerase chain reaction, sequenced by next-generation sequencing (NGS) to a depth of up to 2.7 gigabases, and assessed with stringent bioinformatic filters. At a resultant 160x average target coverage, 93% of nucleotides had at least 20x coverage, and mutation detection/genotyping had ~95% sensitivity and ~100% specificity for substitution, insertion/deletion, splicing, and gross deletion mutations and single-nucleotide polymorphisms. In 104 unrelated DNA samples, the average genomic carrier burden for severe pediatric recessive mutations was 2.8 and ranged from 0 to 7. The distribution of mutations among sequenced samples appeared random. Twenty-seven percent of mutations cited in the literature were found to be common polymorphisms or misannotated, underscoring the need for better mutation databases as part of a comprehensive carrier testing strategy. Given the magnitude of carrier burden and the lower cost of testing compared to treating these conditions, carrier screening by NGS made available to the general population may be an economical way to reduce the incidence of and ameliorate suffering associated with severe recessive childhood disorders.

INTRODUCTION

Preconception testing of motivated populations for recessive disease mutations, together with education and genetic counseling of carriers, can markedly reduce disease incidence within a generation. Tay-Sachs disease [TSD; Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) accession number 272800], for example, is an autosomal recessive neurodegenerative disorder with onset of symptoms in infancy and death by 2 to 5 years of age. Formerly, the incidence of TSD was 1 per 3600 Ashkenazi births in North America (1, 2). After 40 years of preconception screening in this population, however, the incidence of TSD has been reduced by more than 90% (2–5). Although TSD remains incurable, therapies are available for many severe recessive diseases of childhood. Thus, in addition to disease prevention, preconception testing could enable perinatal diagnosis and treatment, which can profoundly diminish disease severity.

Although individual Mendelian diseases are uncommon in general populations, collectively, they account for ~20% of infant mortality and ~10% of pediatric hospitalizations (6, 7). Over the past 25 years, 1139 genes that cause Mendelian recessive diseases have been identified (8). To date, however, preconception carrier testing has been recommended in the United States only for five of these: fragile X

syndrome (OMIM #300624) in selected individuals; cystic fibrosis (OMIM #219700) in Caucasians; and TSD, Canavan disease (OMIM #271900), and familial dysautonomia (OMIM #223900) in individuals of Ashkenazi descent (9–13). A framework for the development of criteria for comprehensive preconception screening can be inferred from an American College of Medical Genetics (ACMG) report on expansion of newborn screening for inherited diseases (14). Criteria included test accuracy and cost, disease severity, highly penetrant recessive inheritance, and whether an intervention was available for those identified. These criteria are also relevant for expansion of preconception carrier screening. Hitherto, important criteria precluding extension of preconception screening to most severe recessive mutations or the general population have been cost [defined in that report as an overall analytical cost requirement of <\$1 per test per condition (14)] and the absence of accurate, sensitive, scalable technologies.

Target capture and next-generation sequencing (NGS) have shown efficacy and, recently, scalability for resequencing human genomes and exomes, providing an alternative potential paradigm for comprehensive carrier testing (15–22). In genome research, an average depth of sequence coverage of 30-fold has been accepted as sufficient for single-nucleotide polymorphism (SNP) and nucleotide insertion or deletion (indel) detection (15–22). However, acceptable false-positive and false-negative rates for routine use in clinical practice are more stringent and are driven by the intended purpose for which the data are to be used. Data demonstrating the sensitivity and specificity of genotyping of disease mutations, particularly polynucleotide indels,

¹National Center for Genome Resources, Santa Fe, NM 87505, USA. ²Children's Mercy Hospital, Kansas City, MO 64108, USA. ³Illumina Inc., Hayward, CA 94545, USA. ⁴Life Technologies, Beverly, MA 01915, USA.

*These authors contributed equally to this work.

†To whom correspondence should be addressed. E-mail: sfk@ncgr.org

gross insertions and deletions, copy number variations (CNVs), and complex rearrangements, are very limited (20–22). In particular, the accuracy of disease mutation genotypes derived from NGS of enriched targets has been uncertain.

A recent workshop provided recommendations for qualification of new methodologies for broader population-based carrier screening (23). These were high analytical validity, concordance in many settings, high throughput, and cost-effectiveness (including sample acquisition and preparation). Here, we report the development of a preconception carrier screen for 448 severe recessive childhood disease genes, based on target enrichment and NGS that meets most of these criteria, and use of the screen to assess carrier burden for severe recessive diseases of childhood.

RESULTS

Disease inclusion

The carrier test reported herein was based on several hypotheses. First, cost-effectiveness was assumed to be critical for test adoption. The in-

cremental cost associated with increasing the degree of multiplexing was assumed to decrease toward an asymptote. Thus, very broad coverage of diseases was assumed to offer optimal cost-benefit. Second, comprehensive mutation sets, allele frequencies in populations, and individual mutation genotype-phenotype relationships have been defined in very few recessive diseases. In addition, some studies of cystic fibrosis carrier screening for a few common alleles have shown decreased prevalence of tested alleles with time, rather than reduced disease incidence (24, 25). These two lines of evidence suggested that very broad coverage of mutations offered the greatest likelihood of substantial reductions in disease incidence with time. Third, physician, patient, and societal adoption of screening was assumed to be optimal for the most severe and highly penetrant childhood diseases, before conception and where the anticipated clinical validity and clinical utility of testing was clear (26). Therefore, diseases were chosen that would almost certainly change family planning by prospective parents or affect antenatal, perinatal, or neonatal care. Milder recessive disorders, such as deafness, and adult-onset diseases, such as inherited cancer syndromes, were omitted, as were conditions lacking strong evidence for causal mutations (26).

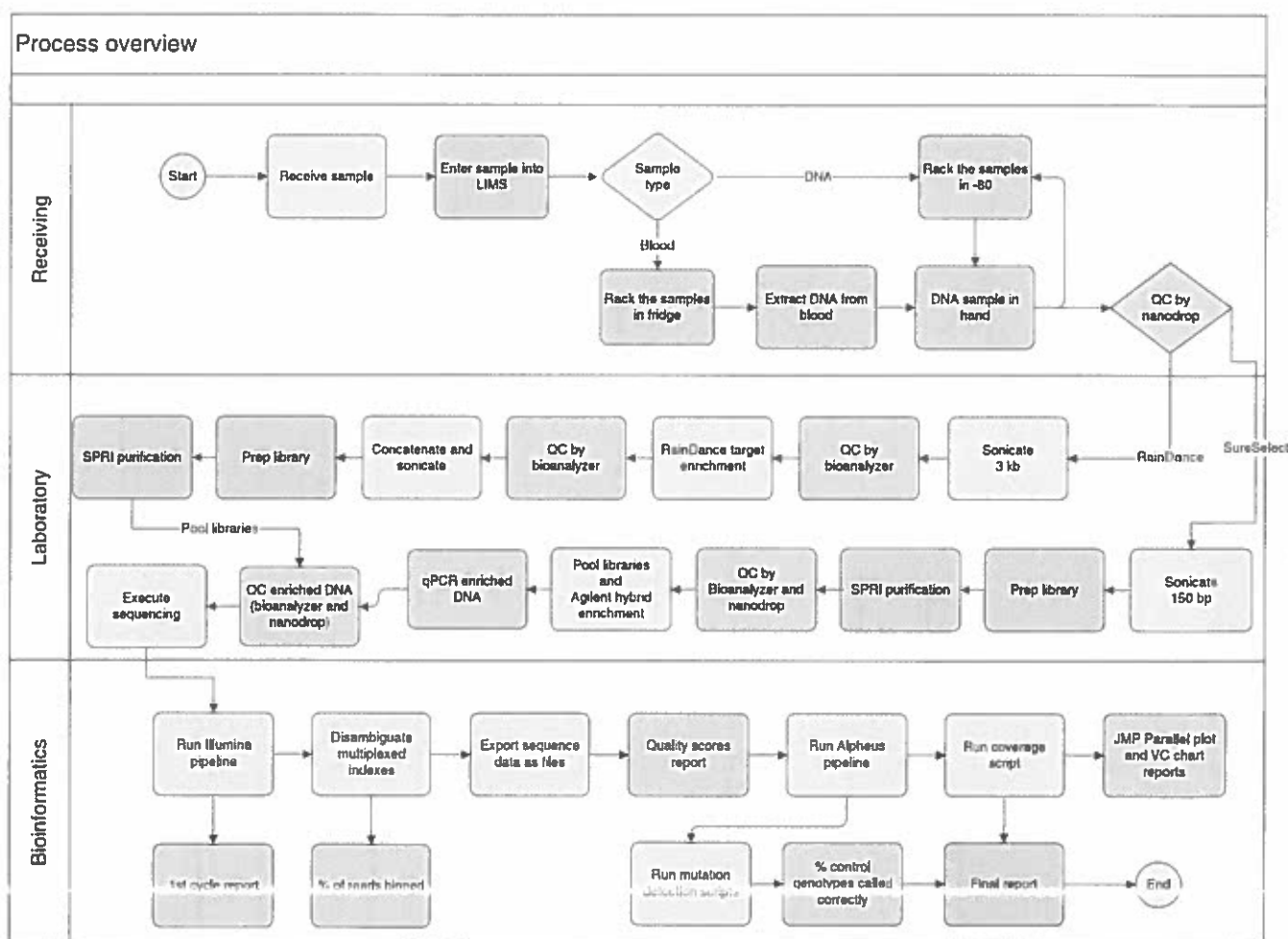


Fig. 1. Workflow of the comprehensive carrier screening test. Workflow shows receiving samples and DNA extraction, target enrichment from DNA samples, multiplexed sequencing library preparation, NGS, and bioinformatic analysis. (The bioinformatic decision tree is shown in fig. S4.)

Database and literature searches and expert reviews were performed on 1123 diseases with recessive inheritance of known molecular basis (8, 27, 28). In general, diseases were selected to meet ACMG guidelines for genetic testing for rare, highly penetrant disorders (26). Assessment of the clinical validity and utility of testing was primarily based on literature review and was challenging for some disorders because of the paucity of data. Several subordinate requirements were gathered: In view of pleiotropy and variable severity, disease genes were included if mutations caused severe illness in a proportion of affected children. All but six diseases that featured genocopies (including variable inheritance and mitochondrial mutations) were included. Diseases were not excluded on the basis of low incidence. Diseases for which large population carrier screens exist were included, such as TSD, hemoglobinopathies, and cystic fibrosis. Mental retardation genes were not included in this iteration. Four hundred and forty-eight X-linked recessive and autosomal recessive diseases, encompassing 437 genes, met these criteria (table S1). The disease type was cardiac for 8, cutaneous for 45, developmental for 46, endocrine for 15, gastroenterological for 3, hematological for 15, hepatic for 3, immunological for 29, metabolic for 142, neurological for 122, ocular for 12, renal for 25, respiratory for 8, and skeletal for 28. Note that these genes, although a good representative set, require further assessment of clinical readiness before translation into clinical testing.

Technology selection

Array hybridization with allele-specific primer extension was initially favored for expanded carrier detection because of test simplicity, cost, scalability, and accuracy, as has recently been described (29). To be well suited for array-based screening, however, most carriers must be accounted for by a few mutations, and most disease mutations must be nucleotide substitutions (8, 27, 28). Of 215 autosomal recessive disorders examined, only 87 were assessed to meet these criteria. Most recessive disorders for which a large proportion of burden was attrib-

utable to a few disease mutations were limited to specific ethnic groups. Indeed, 286 severe childhood autosomal recessive diseases encompassed 19,640 known disease mutations (8, 27, 28). Given that the Human Gene Mutation Database (HGMD) lists 102,433 disease mutations (27), a number that is steadily increasing, a fixed-content method appeared impractical. Other concerns with array-based screening for recessive disorders were type 1 errors in the absence of confirmatory testing and type 2 errors for disease mutations other than substitutions (complex rearrangements, indels, or gross deletions with uncertain boundaries). A serendipitous discovery (discussed below) that supported this decision was an unexpectedly high number of characterized mutations that are misannotated.

The effectiveness and remarkable decline in cost of exome capture and NGS for variant detection in genomes and exomes suggested an alternative potential paradigm for comprehensive carrier testing. Four target enrichment and three NGS methods were preliminarily evaluated for multiplexed carrier testing. Preliminary experiments suggested that existing protocols for Agilent SureSelect hybrid capture (15) and RainDance microdroplet polymerase chain reaction (PCR) (16) but not Febit HybSelect microarray-based biochip capture (30) or Olink padlock probe ligation and PCR (31) yielded consistent target enrichment. Therefore, workflows and software pipelines were developed for comprehensive carrier testing by hybrid capture or microdroplet PCR, followed by NGS (Fig. 1). Baits or primers were designed to capture or amplify 1,978,041 nucleotides (nt), corresponding to 7717 segments of 437 recessive disease genes by hybrid capture and microdroplet PCR, respectively. Targeted were all coding exons and splice site junctions, and intronic, regulatory, and untranslated regions known to contain disease mutations (table S2). In general, baits for hybrid capture or PCR primers were designed to encompass or flank disease mutations, respectively. Primers were also designed to avoid known polymorphisms and to minimize nontarget nucleotides. To capture or amplify both the normal and the disease mutation alleles, we also designed cus-

Table 1. Sequencing, alignment, and coverage statistics for target enrichment and sequencing platforms.

Sample set	Enrichment method	Sequencing method	Multiplexing	Read length (nt)	Quality score ^a	Total reads ± %CV ^a	% uniquely aligning reads ^a	Total nucleotides ^a	Aligning depth ^a	% nt on target ± %CV ^a	Fold enrichment ^a	% 0x coverage ^a	% ≥20x coverage ^a	Coverage ± %CV ^a	Pearson's coefficient ^a
1 (n = 12)	SureSelect	GAllx	12	50	30	9,952,972.5 ± 21	94	497,648,625	225	13.7 ± 3	214	4.83	61	27 ± 21	0.28
2 (n = 12)	SureSelect	GAllx	12	50	30	10,127,721 ± 16	95	506,386,025	234	23.0 ± 2	358	3.66	80	50 ± 16	0.19
1 + 2 (n = 24)	RainDance	GAllx	12	50	36	9,412,698 ± 30	97	470,634,900	196	29.6 ± 5	462	5.46	86	52.5 ± 33	0.23
1 + 2 (n = 12)	RainDance	GAllx	12	50	31	12,807,392 ± 17	96	640,369,600	277	22.2 ± 7	346	4.62	88	56 ± 12	0.27
3 (n = 6)	SureSelect	GAllx	6	50	30	19,711,735 ± 34	95	985,586,750	463	17.4 ± 3	273	1.80	86	76 ± 30	0.14
3 (n = 6)	SureSelect	SOLiD 3	6	50	24	16,506,076 ± 5	82	825,303,800	310	19.5 ± 7	304	6.08	79	58 ± 7	0.24
4 (n = 72)	SureSelect 2	HiSeq	8	149 ^b	42 ^b	9,273,596 ± 24	98	1,390,464,487	495	31.7 ± 4	494	2.33	92	152 ± 26	0.02
5 (n = 8)	SureSelect	HiSeq	8	149 ^b	41 ^b	9,861,765 ± 35	97	1,493,946,141	517	28.4 ± 4	442	2.25	93	139 ± 40	0.06

^aMedian value.

^bCoefficient of variation (%).

^cPearson's median skewness coefficient [3(mean - median)/SD].

^dAfter assembly of forward and reverse 130-bp paired reads.

tom baits or primers for 11 gross deletion disease mutations for which boundaries had been defined (table S3). A total of 29,891 120-mer RNA baits were designed to capture 98.7% of targets. Fifty-five percent of 101 exons that failed bait design contained repeat sequences (table S4). Primer pairs (10,280) were designed to amplify 99% of targets (table S5). Twenty exons failed primer design by falling outside the amplicon size range of 200 to 600 nt.

Analytic metrics

An ideal target enrichment protocol would inexpensively result in at least 30% of nucleotides being on target, which corresponded to ~500-fold enrichment with ~2-million-nucleotide target size. This was achieved with hybrid capture after one round of bait redesign for underrepresented exons and decreased bait representation in over-represented exons (Table 1). An ideal target enrichment protocol would also give a narrow distribution of target coverage and without tails or

skewness (indicative of minimal enrichment-associated bias). After hybrid capture, the sequencing library size distribution was narrow (Fig. 2A). The aligned sequence coverage distribution was unimodal but flat (platykurtic) and right-skewed (Fig. 2B). This implied that hybrid capture would require oversequencing of most targets to recruit a minority of poorly selected targets to adequate coverage. As expected, median coverage increased linearly with sequence depth. The proportion of bases with greater than zero and >20× coverage increased toward asymptotes at ~99 and ~96%, respectively (Table 1 and Fig. 2C). Targets with low (<3×) coverage were highly reproducible and had high GC content (table S6). This suggested that targets failing hybrid capture could be predicted and, perhaps, rescued by individual PCRs.

Given the need for highly accurate carrier detection, we required >10 uniquely aligned reads of quality score >20 and >14% of reads to call a variant (20, 21). The requirement for >10 reads was highly effective for nucleotides with moderate coverage. For heterozygote de-

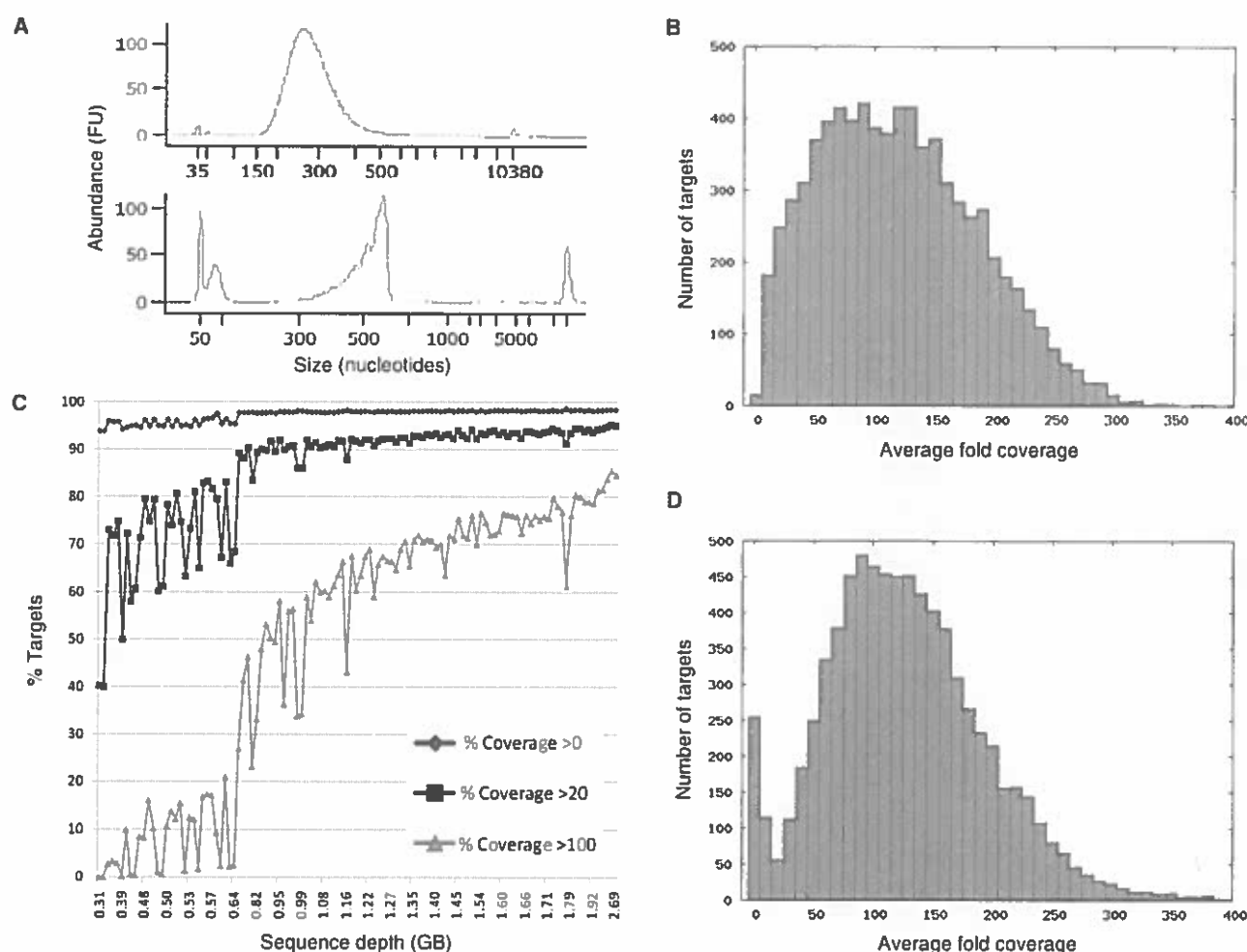


Fig. 2. Analytic metrics of multiplexed carrier testing by NGS. (A) Chromatograms of size distributions of sequencing libraries after target enrichment. Top: Target enrichment by hybrid capture. Bottom: Target enrichment by microdroplet PCR. Size markers are shown at 40 and 8000 nt. FU, fluorescence units. (B) Frequency distribution of target coverage after hybrid selection and 1.75 Gb of singleton 50-mer

Illumina GAIIx SBS of sample NA13675. Aligned sequences had a quality score of >25. (C) Target coverage as a function of depth of sequencing across 104 samples and six experiments. (D) Frequency distribution of target coverage after microdroplet PCR and 1.49 Gb of singleton 50-mer SBS of sample NA20379. Aligned sequences had a quality score of >25.

tection, for example, this was equivalent to ~20× coverage, which was achieved in ~96% of exons with ~2.6 gigabases (Gb) of sequence (Fig. 2C). The proportion of targets with at least 20× coverage appeared to be useful for quality assessment. The requirement for ≥14% of reads to call a variant was highly effective for nucleotides with very high coverage and was derived from the genotype data discussed below. A quality score requirement was important when NGS started, but is now largely redundant.

In theory, microdroplet PCR should result in all cognate amplicons being on target and should induce minimal bias. In practice, the coverage distribution was narrower than hybrid capture but with similar

right skewing (Fig. 2D). However, these results were complicated by ~11% recurrent primer synthesis failures. This resulted in linear amplification of a subset of targets, ~5% of target nucleotides with zero coverage and a similar proportion of nucleotides on target to that obtained in the best hybrid capture experiments (~30%; Table 1). Hybrid capture was used for subsequent studies for reasons of cost.

Multiplexing of samples during hybrid selection and NGS had not previously been reported. Six- and 12-fold multiplexing was achieved by adding molecular bar codes to adaptor sequences. Interference of bar code nucleotides with hybrid selection did not occur appreciably: The stoichiometry of multiplexed pools was essentially unchanged before and after hybrid selection. Multiplexed hybrid selection was found to be ~10% less effective than singleton selection, as assessed by median fold enrichment. Less than 1% of sequences were discarded at alignment because of bar code sequence ambiguity. Therefore, up to 12-fold multiplexing at hybrid selection and per sequencing lane (equivalent to 96-plex per sequencing flow cell) was used in subsequent studies to achieve the targeted cost of <\$1 per test per sample.

Several NGS technologies are currently available. Of these, the Illumina sequencing-by-synthesis (SBS) and SOLiD sequencing-by-ligation (SBL) platforms are widely disseminated and have throughput of at least 50 Gb per run and read lengths of at least 50 nt. Therefore, the quality and quantity of sequences from multiplexed, target-enriched libraries were compared with SBS (GAIIx singleton 50-mer) and SBL (SOLiD3 singleton 50-mer; Table 1). SBS- and SBL-derived 50-mer sequences (and alignment algorithms) gave similar alignment metrics (Table 1). When compared with Infinium array results, specificity of SNP genotypes by SBS and SBL was very similar (SBS, 99.69%; SBL, 99.66%), reflecting both target enrichment and multiplexed sequencing (Fig. 3).

Given approximate parity of throughput and accuracy, consideration was given to optimal read length. Unambiguous alignment of short-read sequences is typically confounded by repetitive sequences, but was not relevant for carrier testing, because targets overwhelmingly contained unique sequences. The number of mismatches tolerated for unique alignment of short-read sequences is highly constrained but increases with read length. The vast majority of disease mutations are single-nucleotide substitutions or small indels. However, comprehensive carrier testing also requires detection of polynucleotide indels, gross insertions, gross deletions, and complex rearrangements. A combination of bioinformatic approaches was used to overcome short-read alignment shortcomings (Fig. 4). First, with the Illumina HiSeq SBS platform, we used the novel approach of read pair assembly before alignment (99% efficiency) to generate longer reads with high-quality scores (148.6 ± 3.8 nt combined read length and increase in nucleotides with quality score >30 from 75 to 83%). This was combined with generation of 150-nt sequencing libraries without gel purification by optimization of DNA shearing procedures and use of silica membrane columns. Omission of gel purification was critical for scalability of library generation. Second, we reduced the penalty on polynucleotide variants, rewarding identities (+1) and penalizing mismatches (−1) and indels [$-1 - \log(\text{indel} - \text{length})$]. Third, gross deletions were detected both by perfect alignment to mutant junction reference sequences and by local decreases in normalized coverage (normalized to total sequence generated; C. H. Hu, personal communication). Previous studies have identified CNVs on the basis of changes in regional coverage along a chromosome in an individual sample (20, 21). However, concomitant analysis of normalized coverage in batches of samples appears to circumvent the need for adjustment for GC content (32), allowing more

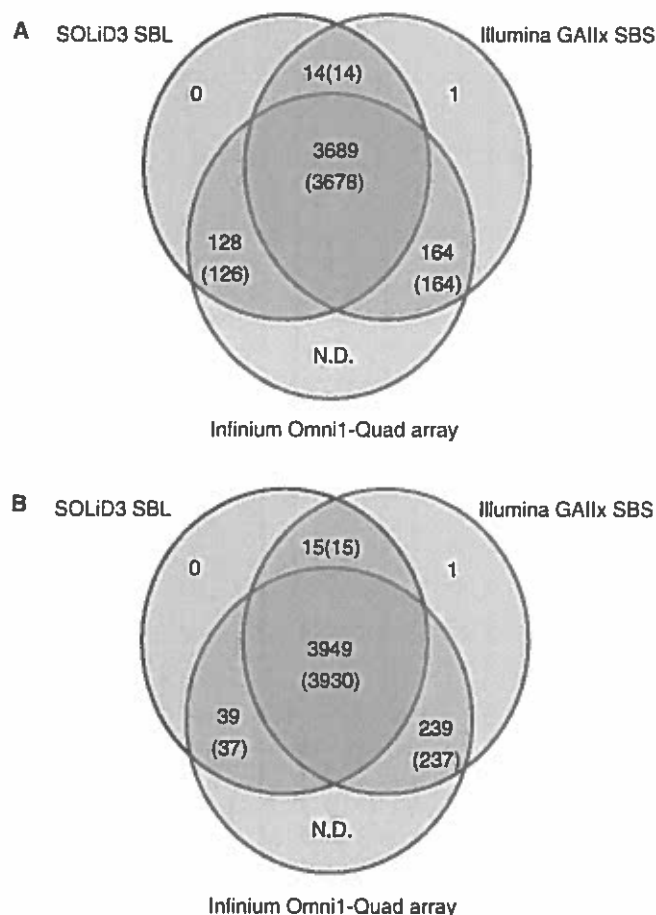


Fig. 3. Venn diagrams of specificity of on-target SNP calls and genotypes in six samples. Target nucleotides were enriched by hybrid selection and sequenced by Illumina GAIIx SBS and SOLiD3 SBL at sixfold multiplexing. The samples were also genotyped with Infinium Omni1-Quad SNP arrays. (A) Comparison of SNP calls and genotypes obtained by SBS, SBL, and arrays at nucleotides surveyed by all three methods. SNPs were called if present in >10 uniquely aligning SBS reads, >14% of reads, and with average quality score of >20. Heterozygotes were identified if present in 14 to 86% of reads. Numbers refer to SNP calls. Numbers in brackets refer to SNP genotypes. (B) Comparison of SNP calls and genotypes obtained by SBS, SBL, and arrays. SNPs were called if present in more than four uniquely aligning SBS reads, >14% of reads, and with average quality score of >20. Heterozygotes were identified if present in 14 to 86% of reads.

accurate detection of segmental losses. This was illustrated by identification of eight known gross deletion disease mutations (Fig. 5). Furthermore, seeking perfect alignment to mutant junction reference

sequences obviates low alignment scores when short reads containing polynucleotide variants are mapped to a normal reference. This was illustrated by identification of 11 gross deletion mutations for which

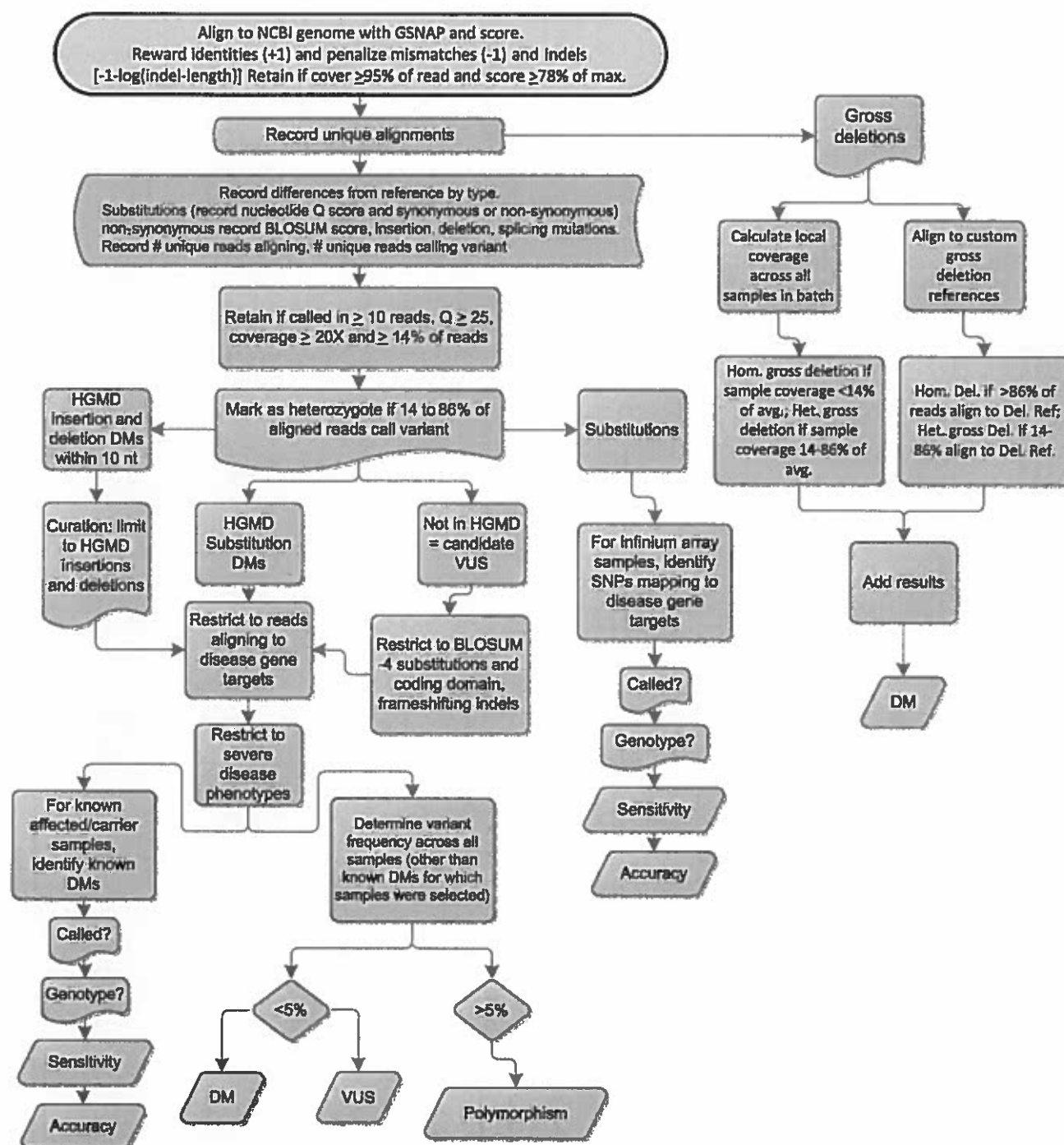


Fig. 4. Decision tree to classify sequence variation and evaluate carrier status. After reads were aligned to references, substitution, insertion, and deletion events and their associated quality metrics were recorded. Variants were classified as heterozygous or homozygous and annotated by comparison with mutation databases. Variants not in the mutation databases were

evaluated for putative functional consequence and were retained as disease mutations if predicted to result in protein truncation. Variants with a frequency of <5% among all samples and that were known to cause a disease phenotype or loss of protein function and that were only found as homozygous in affected individuals were retained and reported.

boundaries had been defined (table S3). It is anticipated that these approaches could be extended to gross insertions and complex rearrangements but will require additional analytical validation.

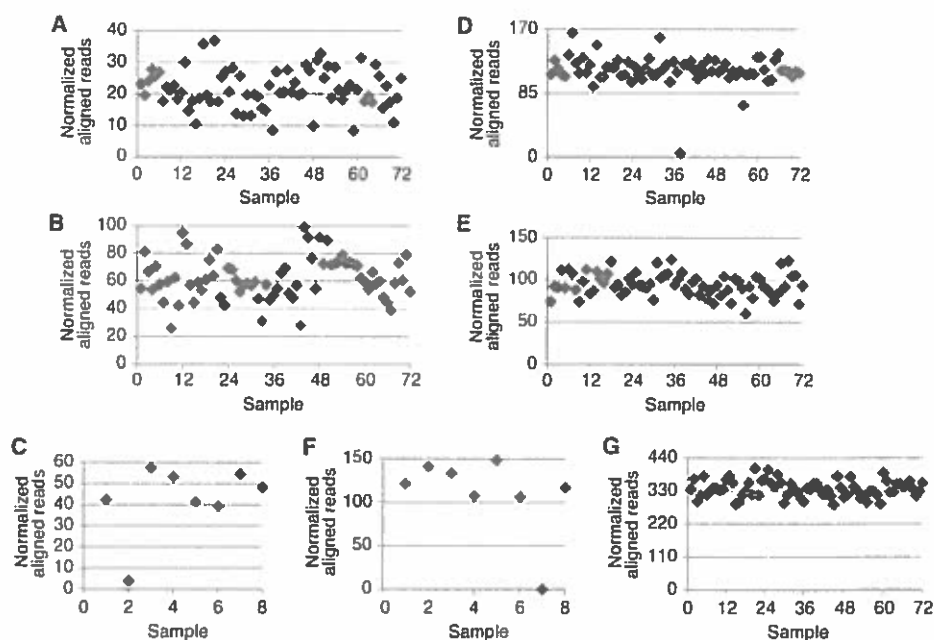
Clinical metrics

On the basis of these strategies and our previous experience of genotyping variants identified in next-generation genome and chromosome sequences (20, 21, 33, 34), a bioinformatic decision tree for genotyping disease mutations was developed (Fig. 4). Clinical utility of target enrichment, SBS sequencing, and this decision tree for genotyping disease mutations was assessed. SNPs in 26 samples were genotyped by both high-density arrays and sequencing. The distribution of read count–based allele frequencies of 92,106 SNP calls was trimodal, with peaks corresponding to homozygous reference alleles, heterozygotes, and homozygous variant alleles, as ascertained by array hybridization (Fig. 6B). Optimal genotyping cutoffs were 14 and 86% (Fig. 6B). With these cutoffs and a requirement for 20× coverage and 10 reads of quality ≥ 20 to call a variant, the accuracy of sequence-based SNP genotyping was 98.8%, sensitivity was 94.9%, and specificity was 99.99%. The positive predictive value (PPV) of sequence-based SNP genotypes was 99.96% and negative predictive value (NPV) was 98.5%, as ascertained by array hybridization. As sequence depth increased from 0.7 to 2.7 Gb, sensitivity increased from 93.9 to 95.6%, whereas PPV remained $\sim 100\%$ (Fig. 6A). Areas under the curve (AUCs) of the receiver operating characteristic (ROC) for SNP calls by hybrid capture and SBS were calculated. When geno-

types in 26 samples were compared with genome-wide SNP array hybridization, the AUC was 0.97 when either the number or the percent reads calling a SNP were varied (Fig. 6, C and D). When the parameters were combined, the AUC was 0.99. For known substitution, indel, splicing, gross deletion, and regulatory alleles in 76 samples, sensitivity was 100% (113 of 113 known alleles; table S7). The higher sensitivity for detection of known mutations reflected manual curation. The 20 known indels were confirmed by PCR and Sanger sequencing. Notably, substitutions, indels, splicing mutations, and gross deletions account for the vast majority (96%) of annotated mutations (27).

Unexpectedly, 14 of 113 literature-annotated disease mutations were either incorrect or incomplete (table S7) (35–39). PCR and Sanger sequencing confirmed that the 14 variants and genotypes called by NGS were correct. For example, sample NA07092, from a male with X-linked recessive Lesch-Nyhan syndrome (OMIM #300322), was characterized as a deletion of HPRT1 exon 8 by complementary DNA (cDNA) sequencing (40), but had an explanatory splicing mutation (intron 8, IVS8+1_4delGTAA, chrX:133460381_133460384delGTAA; Fig. 7A). NA09545, from a male with XLR Pelizaeus-Merzbacher disease (PMD; OMIM #312080), characterized as a substitution disease mutation [PLP1 exon 5, c.767C>T, P215S (41)], was found to also feature PLP1 gene duplication [which is reported in 62% of sporadic PMD (42); Fig. 7B]. NA02057, from a female with aspartylglucosaminuria (OMIM #208400), characterized as a compound heterozygote, was homozygous for two adjacent substitutions (AGA exon 4, c.482G>A, R161Q, chr4:178596918G>A and exon 4, c.488G>C, C163S, chr4:178596912G>C

Fig. 5. Detection of gross deletion mutations by local reduction in normalized aligned reads. (A) Deletion of CLN3 introns 6 to 8, 966bpdel, exons 7–8del and fs, chr16:28405752_28404787del in four known compound heterozygotes (NA20381, NA20382, NA20383, and NA20384; red diamonds) and one undescribed carrier (NA00006; green diamond) among 72 samples sequenced. (B) Heterozygous deletion in HBA1 (chr16:141620_172294del, 30,676-bp deletion from 5' of ζ 2 to 3' of θ 1 in ALU regions) in one known (NA10798; red diamond; normalized coverage, 26; mean normalized coverage, 61.9 ± 15.2) and two undescribed carriers (NA19193 (normalized coverage, 28) and NA01982 (normalized coverage, 31); green diamonds) among 72 samples. Heterozygous deletion in NA10798 was confirmed by array hybridization. (C) Known homozygous deletion of exons 7 and 8 of SMN1 in one of eight samples (NA03813; red diamond). (D) Detection of a gross deletion that is a cause of Duchenne muscular dystrophy (OMIM #310200, DMD exons 51 to 55 del, chrX:31702000_31555711del) by reduction in normalized aligned reads at chrX:31586112. Among 72 samples, one (NA04364; red diamond) was from an affected male, and another (NA18540, a female JPT/HAN HapMap sample) was determined to carry a deletion that extends to at least chrX:31860199 [see (E)]. (E) An undescribed heterozygous deletion of DMD 3' exon 44–3' exon 50 (chrX:32144956–31702228del) in NA18540 (green diamond), a JPT/HAN HapMap sample. This deletion extends from at least chrX:31586112 to chrX:31860199 [see (D)]. Sample NA05022 (red diamond) is the uncharacterized mother of an



affected son with 3' exon 44–3' exon 50 del, chrX:32144956–31702228del. Given the absence of the mutation in the mother, it likely occurred de novo in the son, as observed in one-third of DMD patients (62). (F) Hemizygous deletion in PLP1 exons 3_4, c.del349_495del, chrX:102928207_102929424del in one (NA13434; red diamond) of eight samples. (G) Absence of gross deletion CG984340 (ERCC6 exon 9, c.1993_2169del, 665_723del, exon 9 del, chr10:50360915_50360739del) in 72 DNA samples. The sample in red (NA01712) was incorrectly annotated to be a compound heterozygote with CG984340 on the basis of cDNA sequencing.

in 38 of 39 reads; Fig. 8), of which C163S had been shown to be the disease mutation (43). Although one allele of NA01712, a CHT with Cockayne syndrome type B (OMIM #133540), had been characterized by cDNA analysis as a deletion of ERCC6 exon 9 [c.1993_2169del, p.665_723del, exon 9 del, chr10:50360915_50360739del (44)], no decrease in normalized exon 9 read number was observed despite more than 300× coverage (Fig. 5G). Instead, however, 64 of 138 NA01712 reads contained a nucleotide substitution that created a premature stop codon (Q664X, chr10:50360741C>T). Both ERCC4 mutations described in CHT NA03542 were absent in at least 130 aligning reads (44). However, the current study used DNA from Epstein-Barr virus (EBV)-transformed cell lines in which somatic hypermutation has been noted (45). In particular, ERCC4, a DNA repair gene, is a likely candidate for somatic mutation. Including these results, the specificity of sequence-based genotyping of substitution, indel, gross deletion, and splicing disease mutations was 100% (97 of 97).

Carrier burden

The average carrier burden of severe recessive disease mutations for severe childhood recessive diseases was assessed in 104 DNA samples. All variants meeting the filtering criteria described above and flagged as disease mutations in HGMD were enumerated. Seventy-four per-

cent of these, however, were accounted for by 47 substitutions each with an incidence of $\geq 5\%$, of which 20 were homozygous in samples unaffected by the corresponding disease (table S8). These were omitted. Literature support for pathogenicity was evaluated for the remaining variants flagged as disease mutations in HGMD. Variants were retained as disease mutations if they had been shown to result in loss of activity in a functional assay, were the only variants detected in affected individuals and absent in controls, and/or were predicted to result in a premature stop codon or loss of a substantial portion of the protein (Fig. 4). In total, 27% (122 of 460) of literature-cited disease mutations were omitted, because they were adjudged to be common polymorphisms or sequencing errors or because of a lack of evidence of pathogenicity. New, putatively deleterious variants (variants in severe pediatric disease genes that create premature stop codons or coding domain frameshifts) were quantified: 26 heterozygous or hemizygous new nonsense variants were identified in 104 samples (table S9). Including the latter, 336 variants were retained as likely disease mutations.

The average carrier burden of severe recessive substitutions, indels, and gross deletion disease mutations, after exclusion of one allele in compound heterozygotes, was 2.8 per genome (291 in 104 samples). The carrier burden frequency distribution was unimodal with slight right skewing (Fig. 7C). The range in carrier burden was surprisingly narrow (zero to seven per genome, with a mode of two; Fig. 7C).

As exemplified by cystic fibrosis, the carrier incidence and mutation spectrum of individual recessive disorders vary widely among populations (46). However, whereas group sizes were small, no significant differences in total carrier burden were found between Caucasians and other ethnicities, between males and females, nor between affected and unaffected individuals (after correction for compound heterozygosity in those affected). Hierarchical clustering of samples and disease mutations revealed an apparently random topology, suggesting that targeted population testing is likely to be ineffective (Fig. 7D). Adequacy of hierarchical clustering was attested to by samples from identical twins being nearest neighbors, as were two disease mutations in linkage disequilibrium.

DISCUSSION

We have described a screening test for carriers of 448 severe childhood recessive illnesses consisting of target enrichment, NGS, and bioinformatic analyses, which worked well in a research setting. Specificity was 99.96%, and a sensitivity of $\sim 95\%$ was attained with hybrid capture at a sequence depth of 2.5 Gb per sample. Because enrichment failures with hybrid

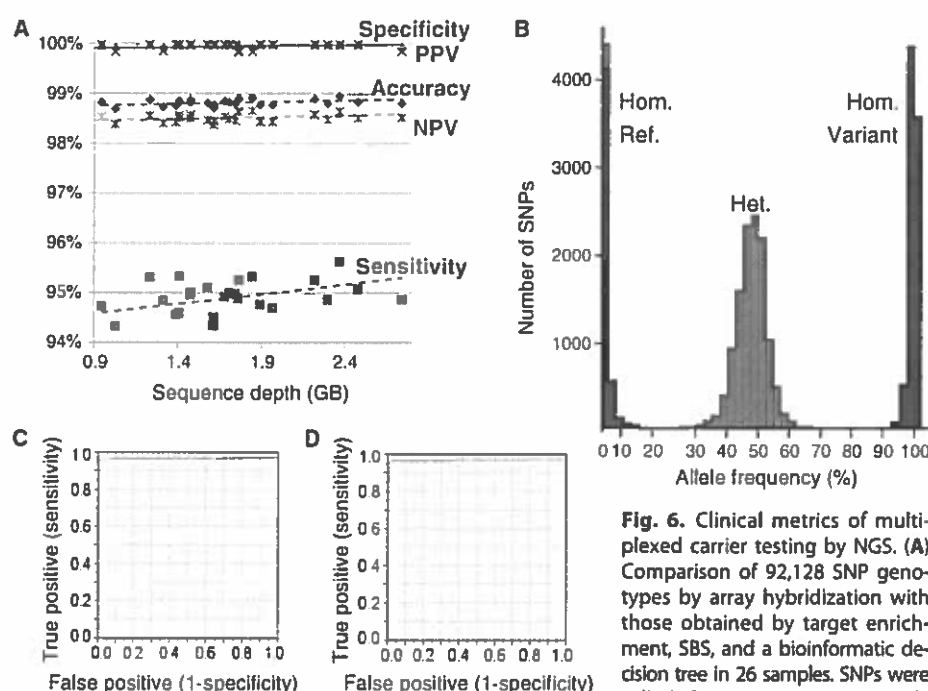


Fig. 6. Clinical metrics of multiplexed carrier testing by NGS. (A) Comparison of 92,128 SNP genotypes by array hybridization with those obtained by target enrichment, SBS, and a bioinformatic decision tree in 26 samples. SNPs were called if present in >10 uniquely

aligning reads, $>14\%$ of reads, and average quality score of >20 . Heterozygotes were identified if present in 14 to 86% of reads. TP = SNP called and genotyped correctly. TN = reference genotype called correctly. FN = SNP genotype undercall. FP = SNP genotype overcall. Accuracy = $(TP + TN)/(TP + FN + TN + FP)$. Sensitivity = $TP/(TP + FN)$. Specificity = $TN/(TN + FP)$. Positive predictive value (PPV) = $TP/(TP + FP)$. Negative predictive value (NPV) = $TN/(TN + FN)$. (B) Distribution of allele frequencies of SNP calls by hybrid capture and SBS in 26 samples. Light blue, heterozygotes by array hybridization. (C) Receiver operating characteristic (ROC) curve of sensitivity and specificity of SNP genotypes by hybrid capture and SBS in 26 samples (when compared with array-based genotypes). Genomic regions with less than 20× coverage were excluded. Upon varying the number of reads calling the SNP, the area under the curve (AUC) was 0.97. (D) ROC curve of SNP genotypes by hybrid capture and SBS in 26 samples. Genomic regions with less than 20× coverage were excluded. Upon varying the percent reads calling the SNP, AUC was 0.97.

capture were reproducible, they may be amenable to rescue by individual PCR or probe redesign. Alternatively, microdroplet PCR should theoretically achieve a sensitivity of ~99%, albeit at higher cost (16, 47). The test was scalable, modular, and amenable to automation, with batches of 192 samples and a turnaround of 2 weeks. The time to first result could be reduced substantially with microdroplet PCR and third-generation sequencing. At high volume, the overall analytical cost of the hybrid enrichment-based test was \$378, achieving the requirement of <\$1 per test per condition and approximating that expended on treatment of severe recessive childhood disorders per U.S. live birth (14, 29). Although the analytical cost will decrease as the throughput of NGS improves, test interpretation, reporting, genetic counseling, and stewardship of mutation databases will confer considerable additional costs.

Having established technical feasibility in a research setting, the next phases of carrier test development will be refinement of the list

of diseases, automation, software implementation, report development, and, most important, validation in a realistic testing situation featuring investigator blinding and less manual review. For example, genes associated with severe cognitive developmental disorders may merit inclusion. Although technical standards and guidelines have been established for laboratory-developed genetic testing for rare disorders in accredited laboratories (26), there are several challenges in their adoption for NGS and bioinformatic-based testing of ~500 conditions. For example, specific national standards for quality assurance, quality control, test accessioning and reporting, and proficiency evaluation do not currently exist. Addressing crucial issues such as specificity and false positives is complex when hundreds of genes are being sequenced simultaneously. For certain diseases, such as cystic fibrosis, reference sample panels and metrics have been established. For diseases without such materials, it is prudent to test as many samples

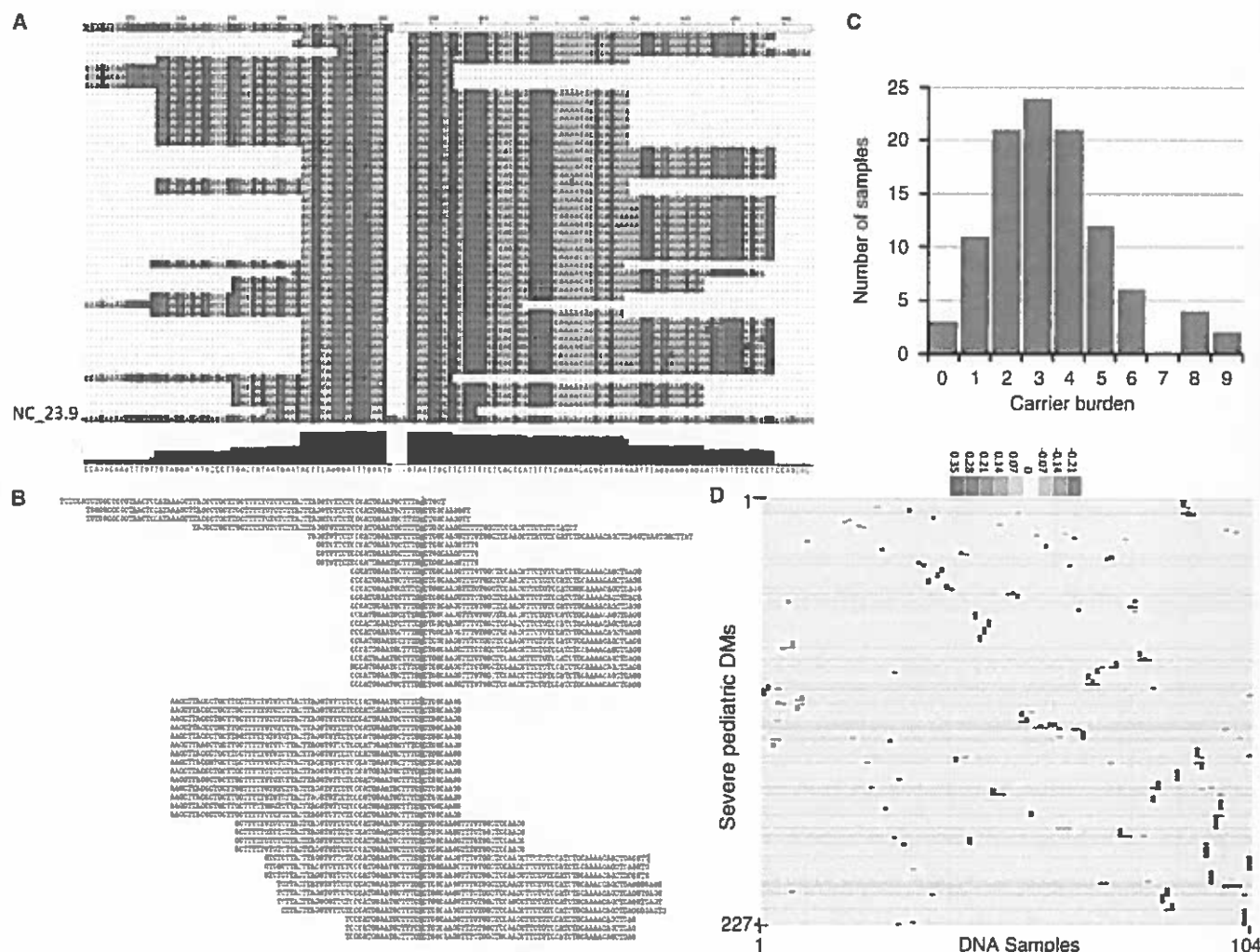


Fig. 7. Disease mutations and estimated carrier burden in 104 DNA samples. (A) Sample NA07092, from an affected male with X-linked recessive Lesch-Nyhan syndrome (OMIM #300322), had been characterized as a deletion of HPRT1 exon 8 by cDNA sequencing (19), but has an explanatory splicing mutation (intron 8, IVS8+1_4delGTAA, chrX:133460381_133460384delGTAA). (B) Sample NA09545, from an affected male with X-linked recessive Pelizaeus-

Merzbacher disease (PMD; OMIM #312080), characterized as a substitution disease mutation [PLP1 exon 5, c.767C>T, P215S (20)], also featured PLP1 gene duplication [which is reported in 62% of sporadic PMD (21)]. (C) Distribution of carrier burden of severe pediatric diseases among 104 DNA samples. (D) Ward hierarchical clustering of 227 severe pediatric disease mutations in 104 DNA samples.

containing known mutations as possible. In setting up and validating the screen, it would also be necessary to test examples of all classes of mutations and situations that are anticipated to be potentially problematic, such as mutations within high GC content regions, simple sequence repeats, and repetitive elements.

The ethical, legal, and social implications of comprehensive carrier testing warrant much discussion. These issues, in turn, are influenced by the scope and setting in which testing is proposed. The ideal age for recessive disease screening is in early adulthood and before pregnancy (48, 49). One possibility would be voluntary community-based popu-

lation testing. This would have an advantage over testing in a hospital setting, where information about carrier testing often is communicated during pregnancy or after the birth of an affected child (50). Community-based carrier testing has had high uptake, without apparent stigma or discrimination and with substantial reductions in the frequencies of tested disorders (3, 48, 49, 51–54). After stakeholder discussions, the cost-effectiveness and clinical utility of offering community-based carrier testing would require detailed assessment. Examination of the results of existing population-based carrier screening programs for TSD and cystic fibrosis could provide templates for such analyses.

Rapid adoption of comprehensive carrier testing is likely by in vitro fertilization clinics, where screening of sperm and oocyte donors has high clinical utility, lower counseling burden, and small incremental cost (55). Early adoption is also likely in medical genetics clinics, where counseling resources already exist, to screen individuals with a family history of inherited disease. Although the data reported herein are preliminary, the apparent random distribution of mutations in individuals argues against screening different populations for different diseases. The most significant hurdles to implementing comprehensive carrier screening will be facile interpretation of results, reporting in a manner comprehensible by physicians and patients, education of the public of the benefits and limitations of screening, and provision of genetic counselors.

Currently, a two-stage approach is used for preconception carrier screening of couples, with confirmatory testing of all positive results. However, this has been in a setting of testing individual genes for specific mutations where positive results are rare. The requirement for at least 10 high-quality reads to substantiate a variant call resulted in a specificity of 99.96% for single-nucleotide substitutions (which is the limit of accuracy for the gold standard method used) and 100% for about 200 known mutations and new indels in our screening method. It appeared, therefore, that confirmatory testing of all single-nucleotide substitutions and indels was unnecessary. Obviously, inclusion of controls in each test run and random sample retesting will be required. Experience with polynucleotide indels, copy number variants, gross insertions and deletions, and complex rearrangements is as yet insufficient to draw firm conclusions. However, detection of perfect alignments to mutant reference sequences appeared to be robust for identification of gross insertions and deletions.

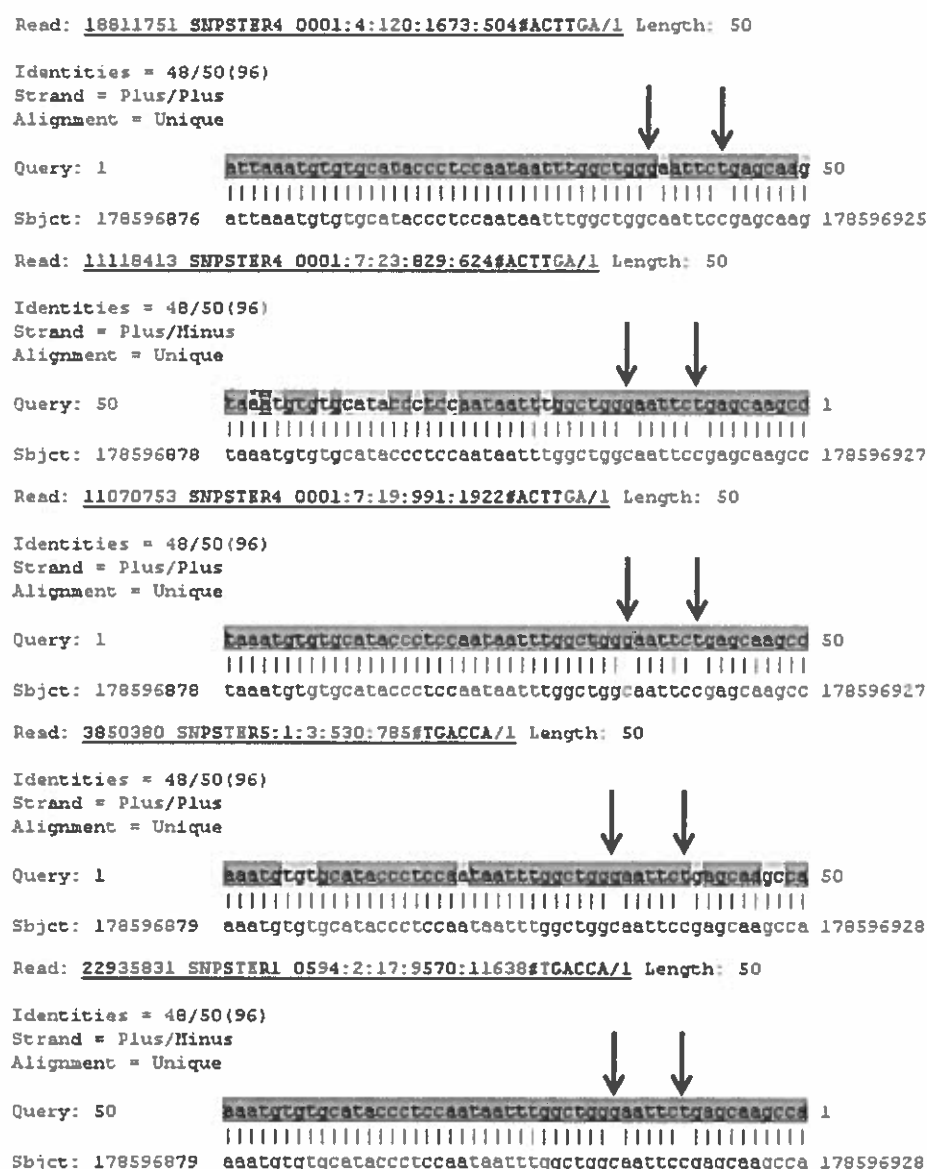


Fig. 8. Five reads from NA202057 showing AGA exon 4, c.488G>C, C163S, chr4:178596912G>C and exon 4, c.482G>A, R161Q, chr4:178596918G>A (black arrows). One hundred and ninety-three of 400 reads contained these substitution disease mutations (CM910010 and CM910011). The top lines of doublets are Illumina GAIIx 50-nt reads. The bottom lines are NCBI reference genome, build 36.3. Colors represent quality (Q) scores of each nucleotide: red, >30; orange, 20 to 29; green, 10 to 19. Reads aligned uniquely to these coordinates.

We noted, however, that identification of larger polynucleotide indels was influenced in some sequences by the particular alignment seed, suggesting that additional refinement of alignment parameters is needed.

We found an unexpectedly high proportion of literature-annotated disease mutations that were incorrect, incomplete, or common polymorphisms. Differentiation of common polymorphisms from disease mutations requires genotyping a large number of unaffected individuals. Severe, orphan disease mutations should be uncommon (<1% incidence) and should not be found in the homozygous state in unaffected individuals. Unexpectedly, we found that 74% of "disease mutation" calls were accounted for by substitutions with incidences of $\geq 5\%$, of which almost one-half were homozygous in samples unaffected by the corresponding disease. Also unexpected was the finding that 14 of 113 literature-annotated disease mutations were incorrect. Thus, for many recessive diseases, HGMD, dbSNP, OMIM, and the literature are insufficient arbiters of whether variants are disease mutations. We have shown NGS of samples from affected individuals to be a powerful method for error correction: More than three-quarters of errors in mutation identification were Sanger sequencing interpretation errors or incorrect imputation of genomic mutations from cDNA sequencing. Key advantages of NGS are clonal derivation (facilitating unambiguous detection of heterozygous and indel variants), maintenance of phase information (allowing haplotype derivation for adjacent variants), and highly redundant coverage (resulting in extremely low consensus error rates). Thus, although we have shown that it is technically feasible to undertake comprehensive analysis of recessive gene sequences, sequencing of many unaffected and affected samples will be required to establish an authoritative disease mutation database. Specifically, current reference resources contain common polymorphisms that are annotated as disease mutations and erroneous disease mutations. Without reference database improvements, the clinical utility of comprehensive carrier testing will be limited. Aside from nonsense mutations and premature stop codons in known disease genes and the study of affected individuals, additional bioinformatic approaches will be needed to distinguish rare benign variants from pathogenic variants: Amino acid substitution characteristics such as physicochemical and evolutionary conservation and location (where tertiary structure is known) are useful but not definitive. For many rare variants, functional assays will need to be developed to assess pathogenicity rigorously. Establishment of an authoritative database of disease mutations is clearly needed and represents a nascent bottleneck in progress toward prevention, diagnosis, and treatment of recessive diseases. In the interim, clinical interpretation of the functional importance or pathogenicity of variants will be challenging for many recessive diseases.

A first estimate of the average carrier burden of disease mutations (substitutions, indels, and gross deletions) causing severe childhood recessive diseases was determined: In 104 unrelated individuals, it was 2.8 per genome. Several qualifications of this burden estimate should be noted. First, as discussed, an adequate compilation of pathogenic mutations does not currently exist, and strong evidence of pathogenicity was absent for some of the variants referred to as disease mutations. Second, the burden estimate excluded new, rare, missense variants of unknown significance (VUSs), some of which are likely to be pathogenic. The burden of nonconservative, nonsynonymous, uncommon (<5% incidence) VUS was ~ 11 per sample. Additional strategies are needed to triage these variants. Third, many individuals in our cohort

were affected by one of these diseases. Although a correction was made for compound heterozygote and homozygote alleles, the burden estimate did not correct for other potential selection biases. Fourth, we did not assess gross deletions or other copy number variants beyond limited CNV array hybridization and examination of coverage changes in a small number of known deletions. Nevertheless, a burden of 2.8 per genome agreed with theoretical estimates of reproductive lethal allele burden (56). It also concurred with severe childhood recessive carrier burdens that we obtained by analyzing published individual genomes [2 substitution disease mutations in the Quake genome and a monozygotic twin pair (21, 57), 5 each in the YH and Watson genomes (58, 59), 4 in the NA07022 genome (60, 61), and 10 in the AK1 genome (20)]. The range in carrier burden was surprisingly narrow (zero to seven per genome). Given the large variations in SNP burden and incidence of individual disease alleles among populations, it will be of great interest to evaluate variation in the burden of severe recessive disease mutations among human populations and how this has been influenced by population bottlenecks.

Finally, the technology platform described herein is agnostic with regard to target genes or clinical setting. A variety of medical applications for this technology exist beyond use in preconception carrier screening. For example, comprehensive newborn screening for treatable or preventable Mendelian diseases would allow early diagnosis and institution of treatment while neonates are asymptomatic. Early treatment can have a profound impact on the clinical severity of conditions and could provide a framework for centralized assessment of investigational new treatments before organ failure. In some cases, such as Duarte variant galactosemia, molecular testing would be superior to conventional biochemical testing. Organ or symptom menu-based diagnostic testing, with masking of nonselected conditions, is anticipated to assist clinical geneticists and pediatric neurologists, because current practice often involves costly, sequential testing of numerous candidate genes. Given impending identification of new disease genes by exome and genome resequencing, the number of disease genes is likely to increase substantially over the next several years, requiring incremental expansion of the target gene sets.

In summary, a technology platform for comprehensive preconception carrier screening for 448 recessive childhood diseases is described. Combining this technology with genetic counseling could reduce the incidence of severe recessive pediatric diseases and may help to expedite diagnosis of these disorders in newborns.

MATERIALS AND METHODS

Disease selection

Criteria for disease inclusion for preconception screening were broadly based on those for expansion of newborn screening, but with omission of treatment criteria (14). Thus, very broad coverage of severe childhood diseases and mutations was sought to maximize cost-benefit, potential reduction in disease incidence, and adoption. A Perl parser identified severe childhood recessive disorders with known molecular basis in OMIM (8). Database and literature searches and expert reviews were performed on resultant diseases (8, 27, 28). Six diseases with extreme locus heterogeneity were omitted (OMIM #209900, #209950, Fanconi anemia, #256000, #266510, #214100). Diseases were included if mutations caused severe illness in a proportion of affected children and despite variable inheritance, mitochondrial mutations, or

low incidence. Mental retardation and mitochondrial genes were excluded. Four hundred and thirty-seven genes, representing 507 recessive diseases, met these criteria, of which 448 diseases were severe (table S3).

DNA samples

Target enrichment was performed with 104 DNA samples obtained from the Coriell Institute (Camden, NJ) (table S7). Seventy-six of these were known to be carriers or affected by 37 severe, childhood recessive disorders. The latter samples contained 120 known disease mutations in 34 genes (63 substitutions, 20 indels, 13 gross deletions, 19 splicing, 2 regulatory, and 3 complex disease mutations). They also represented homozygous, heterozygous, compound heterozygous, and hemizygous disease mutation states. Twenty-six samples were well characterized, from "normal" individuals, and two had previously undergone genome sequencing (21).

Target enrichment and SBS

For Illumina GAIIX SBS, 3 µg of DNA was sonicated by Covaris S2 to ~250 nt with 20% duty cycle, 5 intensity, and 200 cycles per burst for 180 s. For Illumina HiSeq SBS, shearing to ~150 nt was by 10% duty cycle, 5 intensity, and 200 cycles per burst for 660 s. Bar-coded sequencing libraries were made per the manufacturer's protocols. After adaptor ligation, Illumina libraries were prepared with AMPure bead (Beckman Coulter) rather than with gel purification. Library quality was assessed by optical density and electrophoresis (Agilent 2100).

SureSelect enrichment of 6-, 8-, or 12-plex pooled libraries was per Agilent protocols (15), with 100 ng of custom bait library, blocking oligonucleotides specific for paired-end sequencing libraries and 60-hour hybridization. Biotinylated RNA library hybrids were recovered with streptavidin beads. Enrichment was assessed by quantitative PCR (Life Technologies; CLN3, exon 15, Hs00041388_cn; HPRT1, exon 9, Hs02699975_cn; LYST, exon 5, Hs02929596_cn; PLP1, exon 4, Hs01638246_cn) and a nontargeted locus (chrX: 77082157, Hs05637993_cn) before and after enrichment.

RainDance RDT1000 target enrichment was as described and used a custom primer library (16, 46): Genomic DNA samples were fragmented by nebulization to 2 to 4 kb and 1 µg mixed with all PCR reagents but primers. Microdroplets containing three primer pairs were fused with PCR reagent droplets and amplified. After emulsion breaking and purification by MinElute column (Qiagen), amplicons were concatenated overnight at 16°C and sequencing libraries were prepared. Sequencing was performed on Illumina GAIIX and HiSeq2000 instruments per the manufacturer's protocols, as described (20, 21).

Hybrid capture and SBL

DNA (3 µg) was sheared by Covaris to ~150 nt with 10% duty cycle, 5 intensity, and 100 cycles per burst for 60 s. Bar-coded fragment sequencing libraries were made with Life Technologies protocols and reagents. Taqman quantitative PCR was used to assess each library, and an equimolar six-plex pool was produced for enrichment with Agilent SureSelect and a modified protocol. Before enrichment, the six-plex pool was single-stranded. Furthermore, 1.2 µg of pooled DNA with 5 µl (100 ng) of custom baits was used for enrichment, with blocking oligonucleotides specific for SOLiD sequencing libraries and 24-hour hybridization. This was the first targeted capture of a multiplex library for SOLiD sequencing, and this protocol has not been subsequently pursued. Alternative methods have been demonstrated to reduce the noise associated with bar coding and enrichment. Se-

quencing was performed on a SOLiD 3 instrument with one quadrant on a single sequencing slide, generating singleton 50-mer reads.

Sequence analysis

The bioinformatic decision tree for detecting and genotyping disease mutations was predicated on experience with detection and genotyping of variants in next-generation genome and chromosome sequences (20, 21, 33, 34) (Fig. 4). Briefly, SBS sequences were aligned to the National Center for Biotechnology Information (NCBI) reference human genome sequence (version 36.3) with GSNAP and scored by rewarding identities (+1) and penalizing mismatches (−1) and indels [−1−log(indel − length)]. Alignments were retained if covering >95% of the read and scoring >78% of maximum. Variants were detected with Alpheus with stringent filters (>14% and >10 reads calling variants and average quality score >20). Allele frequencies of 14 to 86% were designated heterozygous and >86% homozygous. Reference genotypes of SNPs and CNVs mapping within targets were obtained with Illumina Omni1-Quad arrays and GenomeStudio 2010.1. Indel genotypes were confirmed by genomic PCR of <600-bp flanking variants and Sanger sequencing.

SBL sequence data analysis was performed with BioScope v1.2. Fifty nucleotide reads were aligned to NCBI genome build 36.3 with a seed and extend approach (max-mapping). A 25-nt seed with up to two mismatches is first aligned to the reference. Extension can proceed in both directions, depending on the footprint of the seed within the read. During extension, each base match receives a score of +1, whereas mismatches get a default score of −2. The alignment with the highest mapping quality value is chosen as the primary alignment. If two or more alignments have the same score, then one of them is randomly chosen as the primary alignment. SNPs were called with the BioScope diBayes algorithm at medium stringency setting (61). diBayes is a Bayesian algorithm that incorporates position and probe errors, as well as color quality value information for SNP calling. Reads with mapping quality of <8 were discarded by diBayes. A position must have at least 2× or 3× coverage to call a homozygous or heterozygous SNP, respectively. The BioScope small indel pipeline was used with default settings and calls insertions of size ≤3 nt and deletions of size ≤11 nt. In comparisons with SBS, SNP and indel calls were further restricted to positions where at least 4 or 10 reads called a variant.

Indel confirmation

PCR primers were designed to amplify 100 to 300 nt upstream and downstream of each variant or indel with PrimerQuest (Integrated DNA Technologies). Targeted regions were amplified from 100 ng of genomic DNA, and resultant PCR amplicons were analyzed for predicted size by LCGX (Caliper Life Sciences). Amplicons of appropriate size were Sanger-sequenced in both the forward and the reverse directions with the same primers used for PCR amplification. Analysis was performed with the Mutation Surveyor (SoftGenetics) software package.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

www.sciencetranslationalmedicine.org/cgi/content/full/3/65/65ra4/DC1

Fig. S1. One end of five reads from NA01712 showing ERCC6 exon 17, c.3536delA, Y1179fs, chr10:50348476delA.

Fig. S2. One end of five reads from NA20383 showing CLN3 exon 11, c.1020G>T, E295X, chr16:28401322G>T (black arrow).

Fig. S3. One end of five reads from NA16643 showing HBB exon 2, c.306G>C, E102D, chr11:5204392G>C (black arrow).

Table S1. Four hundred and forty-eight severe pediatric recessive diseases, encompassing 437 genes, that met criteria for carrier screening.

Table S2. Sequences and genome coordinates of 29,891 Agilent SureSelect 120-mer RNA baits for hybrid capture of 7616 (99.7%) of 7717 segments of 437 genes causing severe recessive pediatric disorders.

Table S3. Custom Agilent SureSelect RNA baits for hybrid capture of 11 gross deletion DMs with defined boundaries.

Table S4. Repeat content of 55 exons (5773 nt, 46.27%) failing RNA bait design due to repetitive sequences.

Table S5. Sequences and genome coordinates of 10,280 primer pairs for microdroplet PCR (RainDance) of 7717 segments of 437 genes causing severe recessive pediatric disorders.

Table S6. Coordinates, genes, and GC content of 40 exons with recurrent coverage $<3\times$.

Table S7. Confirmed and corrected disease mutations (DMs) in 104 DNA samples, together with enrichment technologies and sequencing platforms used to characterize them.

Table S8. Variants reported in HGMD to be disease mutations that occurred with incidence $>5\%$ in 104 samples by target enrichment and second-generation sequencing or that were assessed to be homozygous in unaffected samples, indicative that they were polymorphisms.

Table S9. Severe recessive pediatric disease-causing mutations (DMs) identified in 104 samples by target enrichment and second-generation sequencing.

REFERENCES AND NOTES

1. N. C. Myrlandopoulos, S. M. Aronson, Population dynamics of Tay-Sachs disease. I. Reproductive fitness and selection. *Am. J. Hum. Genet.* **18**, 313–327 (1966).
2. M. M. Kaback, Hexosaminidase A deficiency, in *GeneReviews*, R. A. Pagon, T. C. Bird, C. R. Dolan, K. Stephens, Eds. (University of Washington, Seattle, 1993).
3. J. J. Mitchell, A. Capua, C. Clow, C. R. Scriver, Twenty-year outcome analysis of genetic screening programs for Tay-Sachs and β -thalassaemia disease carriers in high schools. *Am. J. Hum. Genet.* **59**, 793–798 (1996).
4. D. Kronn, V. Jansen, H. Ostrer, Carrier screening for cystic fibrosis, Gaucher disease, and Tay-Sachs disease in the Ashkenazi Jewish population: The first 1000 cases at New York University Medical Center, New York, NY. *Arch. Intern. Med.* **158**, 777–781 (1998).
5. M. M. Kaback, Population-based genetic screening for reproductive counseling: The Tay-Sachs disease model. *Eur. J. Pediatr.* **159**, S192–S195 (2000).
6. T. Costa, C. R. Scriver, B. Childs, The effect of Mendelian disease on human health: A measurement. *Am. J. Med. Genet.* **21**, 231–242 (1985).
7. P. Kumar, J. Radhakrishnan, M. A. Chowdhary, P. F. Giampietro, Prevalence and patterns of presentation of genetic disorders in a pediatric emergency department. *Mayo Clin. Proc.* **76**, 777–783 (2001).
8. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim> [accessed 11 December 2010].
9. ACOG Committee on Genetics, ACOG Committee Opinion No. 442: Preconception and prenatal carrier screening for genetic diseases in individuals of Eastern European Jewish descent. *Obstet. Gynecol.* **114**, 950–953 (2009).
10. ACOG Committee on Genetics, ACOG Committee Opinion No. 338: Screening for fragile X syndrome. *Obstet. Gynecol.* **107**, 1483–1485 (2006).
11. ACOG Committee on Genetics, ACOG Committee Opinion No. 325, December 2005. Update on carrier screening for cystic fibrosis. *Obstet. Gynecol.* **106**, 1465–1468 (2005).
12. W. W. Grody, G. R. Cutting, K. W. Klinger, C. S. Richards, M. S. Watson, R. J. Desnick, Laboratory standards and guidelines for population-based cystic fibrosis carrier screening. *Genet. Med.* **3**, 149–154 (2001).
13. Board of Directors of the American College of Medical Genetics. Position Statement on Carrier Testing for Canavan Disease, January 10, 1998. <http://www.acmg.net/StaticContent/StaticPages/Canavan.pdf>
14. M. S. Watson, M. A. Lloyd-Puryear, M. Y. Mann, P. Rinaldo, R. R. Howell, Main report. *Genet. Med.* **8**, 125–2525 (2006).
15. A. Gnirke, A. Melnikov, J. Maguire, P. Rogov, E. M. LeProust, W. Brockman, T. Fennell, G. Giannoukos, S. Fisher, C. Russ, S. Gabriel, D. B. Jaffe, E. S. Lander, C. Nusbaum, Solution hybrid selection with ultra-long oligonucleotides for massively parallel targeted sequencing. *Nat. Biotechnol.* **27**, 182–189 (2009).
16. R. Tewhey, J. B. Warner, M. Nakano, B. Libby, M. Medkova, P. H. David, S. K. Kotsopoulos, M. L. Samuels, J. B. Hutchison, J. W. Larson, E. J. Topol, M. P. Weiner, O. Harismendy, J. Olson, D. R. Link, K. A. Frazer, Microdroplet-based PCR enrichment for large-scale targeted sequencing. *Nat. Biotechnol.* **27**, 1025–1031 (2009).
17. S. B. Ng, E. H. Turner, P. D. Robertson, S. D. Flygare, A. W. Bigham, C. Lee, T. Shaffer, M. Wong, A. Bhattacharjee, E. E. Eichler, M. Bamshad, D. A. Nickerson, J. Shendure, Targeted capture and massively parallel sequencing of 12 human exomes. *Nature* **461**, 272–276 (2009).
18. D. J. Hedges, D. Burges, E. Powell, C. Almonte, J. Huang, S. Young, B. Boese, M. Schmidt, M. A. Pericak-Vance, E. Martin, X. Zhang, T. T. Harkins, S. Züchner, Exome sequencing of a multigenerational human pedigree. *PLoS One* **4**, e8232 (2009).
19. S. B. Ng, K. J. Buckingham, C. Lee, A. W. Bigham, H. K. Tabor, K. M. Dent, C. D. Huff, P. T. Shannon, E. W. Jabs, D. A. Nickerson, J. Shendure, M. J. Bamshad, Exome sequencing identifies the cause of a Mendelian disorder. *Nat. Genet.* **42**, 30–35 (2010).
20. J. I. Kim, Y. S. Ju, H. Park, S. Kim, S. Lee, J. H. Yi, J. Mudge, N. A. Miller, D. Hong, C. J. Bell, H. S. Kim, I. S. Chung, W. C. Lee, J. S. Lee, S. H. Seo, J. Y. Yun, H. N. Woo, H. Lee, D. Suh, S. Lee, H. J. Kim, M. Yavartanoo, M. Kwak, Y. Zheng, M. K. Lee, H. Park, J. Y. Kim, O. Gokcumen, R. E. Mills, A. W. Zaranek, J. Thakuria, X. Wu, R. W. Kim, J. J. Huntley, S. Luo, G. P. Schroth, T. D. Wu, H. Kim, K. S. Yang, W. Y. Park, H. Kim, G. M. Church, C. Lee, S. F. Kingsmore, J. S. Seo, A highly annotated whole-genome sequence of a Korean individual. *Nature* **460**, 1011–1015 (2009).
21. S. E. Baranzini, J. Mudge, J. C. van Velkinburgh, P. Khankhanian, I. Khrebtkova, N. A. Miller, L. Zhang, A. D. Farmer, C. J. Bell, R. W. Kim, G. D. May, J. E. Woodward, S. J. Caillier, J. P. McElroy, R. Gomez, M. J. Pando, L. E. Clendenen, E. E. Ganusova, F. D. Schilkey, T. Ramaraj, O. A. Khan, J. J. Huntley, S. Luo, P. Y. Kwok, T. D. Wu, G. P. Schroth, J. R. Oksenberg, S. L. Hauser, S. F. Kingsmore, Genome, epigenome and RNA sequences of monozygotic twins discordant for multiple sclerosis. *Nature* **464**, 1351–1356 (2010).
22. J. C. Roach, G. Glusman, A. F. Smit, C. D. Huff, R. Hubley, P. T. Shannon, L. Rowen, K. P. Pant, N. Goodman, M. Bamshad, J. Shendure, R. Drmanac, L. B. Jorde, L. Hood, D. J. Galas, Analysis of genetic inheritance in a family quartet by whole-genome sequencing. *Science* **328**, 636–639 (2010).
23. Population-based carrier screening for single gene disorders: Lessons learned and new opportunities. February 6–7, 2008. <http://www.genome.gov/27026048>
24. C. Castellani, L. Picci, A. Tamarin, P. Girardi, P. Rizzotti, B. M. Asaai, Association between carrier screening and incidence of cystic fibrosis. *JAMA* **302**, 2573–2579 (2009).
25. J. E. Hale, R. B. Parad, A. M. Comeau, Newborn screening showing decreasing incidence of cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* **358**, 973–974 (2008).
26. A. Maddalena, S. Bale, S. Das, W. Grody, S. Richards, American College of Medical Genetics Standards and Guidelines for Clinical Genetics Laboratories, Technical standards and guidelines: Molecular genetic testing for ultra-rare disorders. http://www.acmg.net/Pages/ACMG_Activities/stds-2002/URD.htm
27. P. D. Stenson, M. Mort, E. V. Ball, K. Howells, A. D. Phillips, N. S. Thomas, D. N. Cooper, The Human Gene Mutation Database: 2008 update. *Genome Med.* **1**, 13 (2009).
28. GeneTests: Medical Genetics Information Resource (database online). University of Washington, Seattle, 1993–2010. <http://www.genetests.org> [accessed 11 August 2010].
29. B. S. Srinivasan, E. A. Evans, J. Flannick, A. S. Patterson, C. C. Chang, T. Pham, S. Young, A. Kaushal, J. Lee, J. L. Jacobson, P. Patrizio, A universal carrier test for the long tail of Mendelian disease. *Reprod. Biomed. Online* **21**, 537–551 (2010).
30. D. Summerer, D. Hevroni, A. Jain, O. Oldenburger, J. Parker, A. Caruso, C. F. Stähler, P. F. Stähler, M. Beier, A flexible and fully integrated system for amplification, detection and genotyping of genomic DNA targets based on microfluidic oligonucleotide arrays. *N. Biotechnol.* **27**, 149–155 (2010).
31. F. Dahl, J. Stenberg, S. Fredriksson, K. Welch, M. Zhang, M. Nilsson, D. Bicknell, W. F. Bodmer, R. W. Davis, H. Ji, Multigene amplification and massively parallel sequencing for cancer mutation discovery. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **104**, 9387–9392 (2007).
32. H. C. Fan, S. R. Quake, Sensitivity of noninvasive prenatal detection of fetal aneuploidy from maternal plasma using shotgun sequencing is limited only by counting statistics. *PLoS One* **5**, e10439 (2010).
33. D. J. Sugarbaker, W. G. Richards, G. J. Gordon, L. Dong, A. De Rienzo, G. Maulik, J. N. Glickman, L. R. Chirieac, M. L. Hartman, B. E. Taillon, L. Du, P. Bouffard, S. F. Kingsmore, N. A. Miller, A. D. Farmer, R. V. Jensen, S. R. Gullans, R. Bueno, Transcriptome sequencing of malignant pleural mesothelioma tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **105**, 3521–3526 (2008).
34. N. A. Miller, S. F. Kingsmore, A. Farmer, R. J. Langley, J. Mudge, J. A. Crow, A. J. Gonzalez, F. D. Schilkey, R. J. Kim, J. van Velkinburgh, G. D. May, C. F. Black, M. K. Myers, J. P. Utsey, N. S. Frost, D. J. Sugarbaker, R. Bueno, S. R. Gullans, S. M. Baxter, S. W. Day, E. F. Retzel, Management of high-throughput DNA sequencing projects: *Alpheus*. *J. Comput. Sci. Syst. Biol.* **1**, 132–148 (2008).
35. L. Blanch, B. Weber, X. H. Guo, H. S. Scott, J. J. Hopwood, Molecular defects in Sanfilippo syndrome type A. *Hum. Mol. Genet.* **6**, 787–791 (1997).
36. N. Zhong, F. Martiniuk, S. Tzall, R. Hirschhorn, Identification of a missense mutation in one allele of a patient with Pompe disease, and use of endonuclease digestion of PCR-amplified RNA to demonstrate lack of mRNA expression from the second allele. *Am. J. Hum. Genet.* **49**, 635–645 (1991).
37. N. Zhong, K. E. Wisniewski, A. L. Kaczmarek, W. Ju, W. M. Xu, W. W. Xu, L. McLendon, B. Liu, W. Kaczmarek, S. S. Sklower Brooks, W. T. Brown, Molecular screening of Batten disease: Identification of a missense mutation (E295K) in the CLN3 gene. *Hum. Genet.* **102**, 57–62 (1998).
38. M. Wigderson, N. Firon, Z. Horowitz, S. Wilder, Y. Frishberg, O. Reiner, M. Horowitz, Characterization of mutations in Gaucher patients by cDNA cloning. *Am. J. Hum. Genet.* **44**, 365–377 (1989).

39. S. Charache, R. Jacobson, B. Brimhall, E. A. Murphy, P. Hathaway, R. Winslow, R. Jones, C. Rath, J. Simkovich, Hb Potomac (101 Glu replaced by Asp): Speculations on placental oxygen transport in carriers of high-affinity hemoglobins. *Blood* 51, 331–338 (1978).
40. R. A. Gibbs, P. N. Nguyen, L. J. McBride, S. M. Koepf, C. T. Caskey, Identification of mutations leading to the Lesch–Nyhan syndrome by automated direct DNA sequencing of *in vitro* amplified cDNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 86, 1919–1923 (1989).
41. S. Gencic, D. Abuelo, M. Ambler, L. D. Hudson, Pelizaeus-Merzbacher disease: An X-linked neurologic disorder of myelin metabolism with a novel mutation in the gene encoding proteolipid protein. *Am. J. Hum. Genet.* 45, 435–442 (1989).
42. C. Mimault, G. Giraud, V. Courtois, F. Cailloux, J. Y. Boire, B. Dastugue, O. Boespflug-Tanguy, Proteolipoprotein gene analysis in 82 patients with sporadic Pelizaeus-Merzbacher disease: Duplications, the major cause of the disease, originate more frequently in male germ cells, but point mutations do not. The Clinical European Network on Brain Dysmyelinating Disease. *Am. J. Hum. Genet.* 65, 360–369 (1999).
43. K. J. Fisher, N. N. Aronson Jr., Characterization of the mutation responsible for aspartylglucosaminuria in three Finnish patients. Amino acid substitution Cys¹⁶³→Ser abolishes the activity of lysosomal glucosylasparaginase and its conversion into subunits. *J. Biol. Chem.* 266, 12105–12113 (1991).
44. J. E. Cleaver, L. H. Thompson, A. S. Richardson, J. C. States, A summary of mutations in the UV-sensitive disorders: Xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome, and trichothiodystrophy. *Hum. Mutat.* 14, 9–22 (1999).
45. M. Epeldegui, Y. P. Hung, A. McQuay, R. F. Ambinder, O. Martínez-Maza, Infection of human B cells with Epstein-Barr virus results in the expression of somatic hypermutation-inducing molecules and in the accrual of oncogene mutations. *Mol. Immunol.* 44, 934–942 (2007).
46. J. L. Bobadilla, M. Macek Jr., J. P. Fine, P. M. Farrell, Cystic fibrosis: A worldwide analysis of *CFTR* mutations—correlation with incidence data and application to screening. *Hum. Mutat.* 19, 575–606 (2002).
47. H. Hu, K. Wrogemann, V. Kalscheuer, A. Tzschach, H. Richard, S. A. Haas, C. Menzel, M. Bienek, G. Froyen, M. Raynaud, H. Von Bokhoven, J. Chelly, H. Ropers, W. Chen, Mutation screening in 86 known X-linked mental retardation genes by droplet-based multiplex PCR and massive parallel sequencing. *Hugo J.* 3, 41–49 (2009).
48. A. G. Motulsky, Screening for genetic diseases. *N. Engl. J. Med.* 336, 1314–1316 (1997).
49. K. Barlow-Stewart, L. Burnett, A. Proos, V. Howell, F. Huq, R. Lazarus, H. Aizenberg, A genetic screening programme for Tay-Sachs disease and cystic fibrosis for Australian Jewish high school students. *J. Med. Genet.* 40, e45 (2003).
50. G. D'Souza, C. McCann, J. Hiedrick, C. L. Fairley, H. L. Nagel, J. D. Kushner, R. Kessel, Tay-Sachs disease carrier screening: A 21-year experience. *Genet. Test.* 4, 257–263 (2000).
51. L. McCabe, Efficacy of a targeted genetic screening program for adolescents. *Am. J. Hum. Genet.* 59, 762–763 (1996).
52. Y. L. Lau, L. C. Chan, Y. Y. Chan, S. Y. Ha, C. Y. Yeung, J. S. Waye, D. H. Chui, Prevalence and genotypes of α and β -thalassaemia carriers in Hong Kong—implications for population screening. *N. Engl. J. Med.* 336, 1298–1301 (1997).
53. K. Barlow-Stewart, D. Keays, Genetic discrimination in Australia. *J. Law Med.* 8, 250–262 (2001).
54. M. M. Kaback, The control of genetic disease by carrier screening and antenatal diagnosis: Social, ethical, and medicolegal issues. *Birth Defects Orig. Artic. Ser.* 18, 243–254 (1982).
55. V. L. Baker, H. M. Rone, G. D. Adamson, Genetic evaluation of oocyte donors: Recipient couple preferences and outcome of testing. *Fertil. Steril.* 90, 2091–2098 (2008).
56. E. McConkey, *Human Genetics: The Molecular Revolution* Uones & Bartlett, Sudbury, MA, ed. 1, 1993).
57. E. A. Ashley, A. J. Butte, M. T. Wheeler, R. Chen, T. E. Klein, F. E. Dewey, J. T. Dudley, K. E. Ormond, A. Pavlovic, A. A. Morgan, D. Pushkarev, N. F. Neff, L. Hudgins, L. Gong, L. M. Hodges, D. S. Berlin, C. F. Thorn, K. Sangkuhl, J. M. Hebert, M. Woon, H. Sagreya, R. Whaley, J. W. Knowles, M. F. Chou, J. V. Thakuria, A. M. Rosenbaum, A. W. Zaranek, G. M. Church, H. T. Greely, S. R. Quake, R. B. Altman, Clinical assessment incorporating a personal genome. *Lancet* 375, 1525–1535 (2010).
58. J. Wang, W. Wang, R. Li, Y. Li, G. Tian, L. Goodman, W. Fan, J. Zhang, J. Li, J. Zhang, Y. Guo, B. Feng, H. Li, Y. Lu, X. Fang, H. Liang, Z. Du, D. Li, Y. Zhao, Y. Hu, Z. Yang, H. Zheng, I. Hellmann, M. Inouye, J. Pool, X. Yi, J. Zhao, J. Duan, Y. Zhou, J. Qin, L. Ma, G. Li, Z. Yang, G. Zhang, B. Yang, C. Yu, F. Liang, W. Li, S. Li, D. Li, P. Ni, J. Ruan, Q. Li, H. Zhu, D. Liu, Z. Lu, N. Li, G. Guo, J. Zhang, J. Ye, L. Fang, Q. Hao, Q. Chen, Y. Liang, Y. Su, A. San, C. Ping, S. Yang, F. Chen, L. Li, K. Zhou, H. Zheng, Y. Ren, L. Yang, Y. Gao, G. Yang, Z. Li, X. Feng, K. Kristiansen, G. K. Wong, R. Nielsen, R. Durbin, L. Bolund, X. Zhang, S. Li, H. Yang, J. Wang, The diploid genome sequence of an Asian individual. *Nature* 456, 60–65 (2008).
59. D. A. Wheeler, M. Srinivasan, M. Egholm, Y. Shen, L. Chen, A. McGuire, W. He, Y. J. Chen, V. Makhijani, G. T. Roth, X. Gomes, K. Tartaro, F. Niazi, C. L. Turcotte, G. P. Irzyk, J. R. Lupski, C. Chinault, X. Z. Song, Y. Liu, Y. Yuan, L. Nazareth, X. Qin, D. M. Muzny, M. Margulies, G. M. Weinstock, R. A. Gibbs, J. M. Rothberg, The complete genome of an individual by massively parallel DNA sequencing. *Nature* 452, 872–876 (2008).
60. R. Drmanac, A. B. Sparks, M. J. Callow, A. L. Halpern, N. L. Burns, B. G. Kermani, P. Carnevali, I. Nazarenko, G. B. Nilsen, G. Yeung, F. Dahl, A. Fernandez, B. Staker, K. P. Pant, J. Baccash, A. P. Borchering, A. Brownley, R. Cedeno, L. Chen, D. Chernikoff, A. Cheung, R. Chirita, B. Curson, J. C. Ebert, C. R. Hacker, R. Hartlage, B. Hauser, S. Huang, Y. Jiang, V. Karpinchyk, M. Koenig, C. Kong, T. Landers, C. Le, J. Liu, C. E. McBride, M. Morenson, R. E. Morey, K. Mutch, H. Perazich, K. Perry, B. A. Peters, J. Peterson, C. L. Pethiyagoda, K. Pothuraju, C. Richter, A. M. Rosenbaum, S. Roy, J. Shafit, U. Sharanovich, K. W. Shannon, C. G. Sheppy, M. Sun, J. V. Thakuria, A. Tran, D. Vu, A. W. Zaranek, X. Wu, S. Drmanac, A. R. Oliphant, W. C. Banyai, B. Martin, D. G. Ballinger, G. M. Church, C. A. Reid, Human genome sequencing using unchained base reads on self-assembling DNA nanoarrays. *Science* 327, 78–81 (2010).
61. K. J. McKernan, H. E. Peckham, G. L. Costa, S. F. McLaughlin, Y. Fu, E. Tsung, C. R. Clouser, C. Duncan, J. K. Ichikawa, C. C. Lee, Z. Zhang, S. S. Ranade, E. T. Dimalanta, F. C. Hyland, T. D. Sokolsky, L. Zhang, A. Sheridan, H. Fu, C. L. Hendrickson, B. Li, L. Kotler, J. R. Stuart, J. A. Malek, J. M. Manning, A. A. Antipova, D. S. Perez, M. P. Moore, K. C. Hayashibara, M. R. Lyons, R. E. Beaudoin, B. E. Coleman, M. W. Laptewicz, A. E. Sannicandro, M. D. Rhodes, R. K. Gottimukkala, S. Yang, V. Bafna, A. Bashir, A. MacBride, C. Alkan, J. M. Kidd, E. E. Eichler, M. G. Reese, F. M. De La Vega, A. P. Blanchard, Sequence and structural variation in a human genome uncovered by short-read, massively parallel ligation sequencing using two-base encoding. *Genome Res.* 19, 1527–1541 (2009).
62. A. E. H. Emery, Duchenne muscular dystrophy. No 15, in *Oxford Monographs on Medical Genetics*, A. G. Motulsky, P. S. Harper, M. Bobrow, C. Scriver, Eds. (Oxford Univ. Press, Oxford, 1988).
63. **Acknowledgments:** We thank M. Chandler and M. Spain, who envisioned universal pre-conception screening, and the many physicians and geneticists who refined the concept and candidate disease list, particularly H. H. Ropers and C. J. Saunders. This work is dedicated to Christiane. *A deo lumen, ab amicis auxilium.* **Funding:** This work was funded by grants from the Beyond Batten Disease Foundation and NIH (RR016480 to F.D.S.), and by in-kind support from Illumina Inc., Life Technologies, and British Airways PLC. **Author contributions:** C.J.B. led the project, contributed computer programming and data analysis, and wrote the manuscript. D.L.D. contributed to study design, performed literature research, target enrichments, sequencing, genotyping, and data analysis; and wrote the manuscript. N.A.M. carried out data pipelining, software development, and bioinformatics. S.L.H. carried out literature research and data analysis and contributed to target enrichment and sequencing. E.E.G. performed literature research, target enrichment, and sequencing. J.M. provided data analysis. R.J.L. provided target enrichment and sequencing and assisted with data analysis. L.Z. performed sequencing. C.C.L. designed the SOLID sequencing and data analysis. J.E.W. provided sequencing and genotyping. H.E.P. performed SOLID 3 sequencing. F.D.S. assisted in project management and provision of resources. V.S. performed data pipelining and bioinformatic analysis. G.P.S. designed the HiSeq sequencing. R.W.K. provided oversight of sequencing operations. S.F.K. conceived and designed the study, wrote the manuscript, and carried out data analysis. **Competing interests:** L.Z. is an employee of Illumina Inc. At the time the research was performed, G.P.S. was an employee of Illumina Inc. C.C.L., H.E.P., and V.S. are employees of Life Technologies. U.S. patent application 20090183268 entitled “Methods and systems for medical sequencing analysis” was filed by the National Center for Genome Resources on July 16, 2009. This application has claims related to this work. The other authors declare no competing interests. **Accession numbers:** Nucleotide sequences are deposited in the NCBI at SRA026957.1. Nucleotide variants may be searched at <http://hermitatncgr.org>.

Submitted 9 September 2010

Accepted 17 December 2010

Published 12 January 2011

10.1126/scitranslmed.3001756

Citation: C. J. Bell, D. L. Dinwiddie, N. A. Miller, S. L. Hateley, E. E. Ganusova, J. Mudge, R. J. Langley, L. Zhang, C. C. Lee, F. D. Schilkey, V. Sheth, J. E. Woodward, H. E. Peckham, G. P. Schroth, R. W. Kim, S. F. Kingsmore, Carrier testing for severe childhood recessive diseases by next-generation sequencing. *Sci. Transl. Med.* 3, 65ra4 (2011).

Til alle på vedlagte liste

Holbergsgade 6
DK-1057 København K

T +45 7226 9000
F +45 7226 9001
M sum@sum.dk
W sum.dk

Dato: 14. juli 2016
Enhed: Psykmed
Sagsbeh.: hbj/crv
Sagsnr.: 1605951
Dok. nr.: 118918

Høring over udkast til forslag til Lov om ændring af lægemiddelloven og vævsloven

Hermed fremsendes i høring vedlagte udkast til forslag til Lov om ændring af lægemiddelloven og vævsloven.

Ministeriet skal anmode om at modtage eventuelle bemærkninger til lovudkastet senest den 2. september 2016.

Bemærkningerne bedes sendt til ministeriets Center for psykiatri og lægemiddelpolitik til psykmed@sum.dk med kopi til hbj@sum.dk og crv@sum.dk.

Eventuelle spørgsmål til forslag om lægemiddelloven kan rettes til undertegnede på 7226 9507 og til forslag om vævsloven til Camilla Rosengaard Villumsen på 72269521.

Interessentmøde

Som et led i høringen afholder Lægemiddelstyrelsen og ministeriet et interessentmøde med orientering om de nye sikkerhedskrav til lægemiddelemballage.

På mødet vil medarbejdere fra Lægemiddelstyrelsen og Lif informere nærmere for de nye krav, og der vil være lejlighed til at stille spørgsmål.

Mødet holdes mandag den 29. august 2016 kl. 14-16 i Lægemiddelstyrelsen, Axel Heides Gade 1, 2300 Kbh. S.

Alle høringsparter er velkomne til at deltage i mødet.

Tilmelding til mødet bedes venligst ske til hbj@sum.dk senest den 27. august.

Lovforslaget formål og baggrund

Formålet med forslag til ændring af lægemiddelloven og vævsloven er at styrke patientsikkerheden ved at sikre god sporbarhed.

Forslaget til ændring af lægemiddelloven har til formål at gennemføre EU-lovgivning, som skal forhindre, at der kommer forfalskede lægemidler ind i den lovlige forsyningskæde for lægemidler. Indførelse af sikkerhedskrav til lægemidlers emballage skal gøre det muligt at identificere og kontrollere de enkelte produkters ægthed.

I de senere år er der inden for EU set en øget forekomst af lægemidler med forfalsket indhold eller identitet. For at forebygge denne sundhedsrisici indførte Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2011/62/EU om forfalskede lægemidler flere skærpede krav til råvarer og lægemiddeldistribution. Hovedparten af disse krav blev indført i dansk ret ved ændringer i lægemiddelloven fra 1. januar 2013. Direktivets bestemmelser om sikkerhedskrav til lægemidlers emballage kan imidlertid først gennemføres nu, idet de har afventet fastsættelse af supplerende regler om sikkerhedssementer i Kommissionens delegerede forordning (EU) 2016/161 fra 2. oktober 2015. (Forordningen vedlægges).

Kommenterede (OS1): Dette forslag, hvad angår vævsloven, alene vil forringe patientsikkerheden, og desuden vil det forringe sporbarheden.

Forslaget til ændring af vævsloven har til formål at øge mulighederne for indberetning og opsporing af alvorlige uønskede hændelser ved brug af humane væv og celler, herunder donorsæd. Derfor foreslås indført skærpede distributionskrav og kontrolforanstaltninger.

Baggrunden for forslaget til ændring af vævsloven er udviklingen inden for fertilitetsbehandling, særligt det danske salg af donorsæd til privatpersoner i EU og tredje-lande til brug ved hjemmeinsemination. Det er regeringens vurdering, at den nuværende regulering i vævsloven ikke i tilstrækkelig grad sikrer sporbarheden af væv og celler i alle faser fra donation til behandling.

Lovforslagets hovedpunkter

Lovforslaget om lægemiddeloven skal sammen med forordningen om sikkerhedselementer udgøre en ny regulering af sikkerhedskrav til forebyggelse af lægemiddelforfalskning. Med lovforslaget er det hensigten at gennemføre krav i direktivet om forfalskede lægemidler om sikring af lægemidlers ydre emballage. Der foreslås indført to former for sikkerhedselementer. Den ene er en todimensional stregkode, som entydigt skal kunne identificere den enkelte lægemiddelpakning. Den anden er en særlig anordning, der skal bruges til kontrol af, om en pakning har været brudt.

Sikkerhedselementer skal som hovedregel påføres alle receptpligtige lægemidler til mennesker undtagen radioaktive lægemidler. Ud fra en konkret vurdering af risikoen for forfalskning kan nogle receptpligtige lægemidler dog fritages, og visse håndkøbslægemidler omfattes af sikkerhedskravene.

Desuden foreslås, at lægemiddelvirksomheder skal etablere et datalagringsystem med oplysninger om lægemidler forsynet med sikkerhedselementer. Med systemet, der skal bestå af nationale og fælles datalagre inden for EU, bliver det muligt at kontrollere ægtheden af alle lægemidler med sikkerhedselementer. Lovforslaget indeholder også hjemmel til at udvide anvendelsesområdet for emballagesikring til at omfatte ethvert receptpligtigt eller tilskudsberettiget lægemiddel. Hjemlen vil kunne udnyttes, såfremt en udvidelse senere bliver relevant af hensyn til patientsikkerheden.

Lovforslaget om vævsloven har overordnet til formål at højne patientsikkerheden gennem indførelse af foranstaltninger til at sikre kvaliteten af humane væv og celler, der anvendes i behandlingen af mennesker. Forslaget indeholder to hovedændringer og herudover mindre ændringer af mere ordensmæssig eller lovteknisk karakter:

Det drejer sig for det første om en indførelse af skærpede distributionskrav for vævscentre. Her er sigtet at skabe grundlag for større sikkerhed for indberetning af nødvendige oplysninger om alvorlige uønskede hændelser ved anvendelse af donorsæd til fertilitetsbehandling. Det foreslås gennemført ved at indføre særlige distributionskrav, sådan at væv og celler, herunder sædstrå, fortsat kan udvælges af og sælges til private købere, men at disse i stedet for distribution direkte til køberen, leveres via registrerede vævscentre, autoriserede sundhedspersoner eller lignende.

Samtidig foreslås det, at vævscentre forpligtes til i en vis udstrækning at træffe foranstaltninger, der sikrer overensstemmelse mellem angivet og faktisk identitet på de modtagende vævscentre eller sundhedspersoner, f.eks. ved opslag i EU's vævscenterregister, i de relevante myndigheders autorisationsregistre eller andre kontrolforanstaltninger.

Kommenterede [OS2]: Hvad menes med "muligheden"? Der er allerede fuldstændige klare regler for indberetning og opsporing af alvorlige uønskede hændelser, men vi har dog aldrig, ud af over 100.000 sager, haft en eneste. Hvor ligger "gevinsten" ved denne ændring? Der er ført bevis for, at disse ændringer alene vil forringe sporbarheden, men i særdeleshed forringe patientsikkerheden, for det er ikke et spørgsmål om at sikre sporbarhed, når patienterne slet ikke har adgang til behandling hos lokale sundhedspersoner.

Kommenterede [OS3]: De anførte ændringer vil ikke højne patientsikkerheden, men kraftigt forringe den. Kvaliteten af humane væv og celler er uændret ved denne ændring, idet kvaliteten er den samme, uanset om sæden benyttes af en sundhedsperson, eller recipienten selv ved såkaldt hjemmeinsemination.

Kommenterede [OS4]: Der har aldrig været nogen tilfælde af alvorlige uønskede hændelser ved anvendelse af donorsæd i fertilitetsbehandling, og da sporbarheden er fuldstændig intakt, er det svært at se, hvad er formålet er? Hvis distribution ikke må gå direkte til recipienten, men skal over en sundhedsperson, vil sporbarheden gå tabt i mange tilfælde, og derfor vil sporbarheden blive forringet. Men hvad værre er, er, at recipienten slet ikke har dette valg, for i de fleste tilfælde vælger de hjemmeinsemination, fordi de er lesbiske eller enlige og derfor ikke har adgang til behandling hos sundhedsperson. Hvis Danmark tvinger disse regler igennem, er det til skade for sporbarhed og patientsikkerhed, og det vil desuden skade danske interesser, danske værdier, og endelig er det udelukkende et EU krav, som slet ikke er relevant for Danmark, for der findes så at sige ikke hjemmeinsemination i Danmark.

Kommenterede [OS5]: Det er ikke i praksis muligt at sikre dette i de +80 lande, vi leverer til. Det nævnte vævscenterregister er totalt mangelfuldt. Vi er der ikke engang selv, selvom vi har haft licens siden 2007. Hvad angår andre sundhedspersoner, vil det gøre processen meget tung, hvis ikke umulig, og da der oftest er tale om hastende bestillinger pga. ægløsning, vil det ikke være muligt at opfylde dette krav i ret mange tilfælde.

For det andet flyttes de gældende regler i vævsbekendtgørelsen om karantænering og permanent blokering af humane væv og celler til vævsloven. Formålet med flytningen er at skabe en større sikkerhed for, at oplysninger om alvorlige uønskede hændelser i nødvendigt omfang medfører en karantæne eller permanent blokering af de berørte væv og celler. Dermed opnås en større sikkerhed for modtagerne af vævet og cellerne, indtil vævscentret kan dokumentere, at væv og celler igen overholder kvalitetskravene.

Herved bliver det muligt for Styrelsen for Patientsikkerhed at ændre, suspendere eller tilbagekalde en vævstilladelse, såfremt de foreslåede bestemmelser om distributionskrav samt om karantæne og permanent blokering ikke overholdes.

Herudover foretages en række præciseringer og konsekvensrettelser i vævsloven, herunder af lovens definitioner.

Lovforslagets økonomiske konsekvenser

En vedtagelse af lovforslagets bestemmelser om sikkerhedsforanstaltninger skønnes at medføre ekstra udgifter for lægemiddelvirksomheder til etablering af sikkerhedselementer og udvikling og drift af datalagringssystemet. For Lægemiddelstyrelsen vil der især være øgede udgifter til kontrol af datalagringssystemet, som forventes dækket af gebyrer fra virksomhederne.

De foreslåede ændringer af vævsloven vurderes at have mindre økonomiske og administrative konsekvenser for en meget begrænset del af vævscentre (sædbanker), fordi de i et vist omfang må forventes permanent at begrænse den del af sædbankernes virksomhed, der vedrører salg af sæd til lesbiske kvinder og enlige mødre i andre EU-lande og tredjelande, hvis nationale regler forhindrer fertilitetsbehandling i hjemlandet. Det vil dog fortsat være muligt at distribuere til vævscentre og sundhedspersoner m.v., ligesom den berørte persongruppe vil have mulighed for at rejse til andre lande, eksempelvis Danmark, og modtage fertilitetsbehandling efter behandlingslandets nationale regler.

Lovforslagets ikrafttræden

Forordningen om sikkerhedselementer finder anvendelse fra den 9. februar 2019, og det foreslås derfor, at ændringerne af lægemiddeloven træder i kraft på samme tidspunkt. Det foreslås dog samtidig, at enkelte bemyndigelser til henholdsvis Lægemiddelstyrelsen og ministeriet til at udstede nærmere regler træder i kraft den 1. juli 2017. Hermed kan bekendtgørelser tilpasses, så den nye samlede regulering er på plads, når sikkerhedselementer og datalagringssystem skal fungere fra 2019.

Det foreslås, at ændringerne af vævsloven træder i kraft 1. juli 2017. Dog foreslås ikrafttræden af forslaget om distribution af humane væv og celler inden for EU/EØS og af forslaget om eksport af humane væv og celler til tredjelande henholdsvis den 1. juni 2018 og 1. juli 2019, sådan at sædbankerne gives tilstrækkelig tid til at tilpasse deres forretning.

Proces

Lovforslaget ventes fremsat i Folketinget i november 2016.

Med venlig hilsen
Hanne Bonne Jørgensen

Kommenterede [OS6]: Der findes ikke i praksis permanent blokering sted af kønsceller. Det er en misforståelse, som bør rettes op. I øvrigt har der aldrig været tale om uønskede hændelser. Der menes nok uønskede bivirkninger, men det er forkert at tro, at de skulle kunne undgås. Tværtimod vil de altid være tilstede ved kønsceller, så rigeligt endda. Vi ved blot ikke hvilke, og vi ønsker heller ikke at vide det, for så ville der ikke være nogle kønscelledonorere tilbage. Det er derfor ikke muligt at forøge sikkerheden ad denne vej.

Kommenterede [OS7]: Så længe det ikke er fuldstændig klart, hvad der menes, og så længe det ikke er muligt at opfylde lovens krav, og så længe det ikke er blevet klart, at uønskede bivirkninger per definition ikke kan omfatte gensygdomme i kønsceller, og så længe det ikke er klart, at genetiske sygdomme hos børn ikke kan være uønskede bivirkninger, og så længe der generelt hersker misforståelser i lovgivningen i Danmark, som der gør, må vi på det kraftigste advare mod at indføre sådanne stramninger. Det er ikke muligt for et vævscenter at stoppe sine aktiviteter, f.eks. ved at en lincens inddrages, så lidt som det er muligt for et menneske at stoppe med at trække vejret. Det ville samtidig tage patienter i hele verden som gidsler og lamme hele fertilitetsbranchen. Det betyder, at intet fornuftigt vævscenter vil turde lægge sin eksistens i Danmark fremover. Hvis der skal sanktioneres, bør det være på et velbegrunder og evidensbaseret grundlag og udelukkende i form af bøder.

Kommenterede [OS8]: Det er forkert. Det vil have altovervejende økonomiske konsekvenser for disse, og da der netop er behandlingsforbud i disse lande, kan der ikke leveres til vævscentre og sundhedspersoner i disse lande. Det er præcis derfor, at der leveres direkte til recipienten. Nogle af de berørte persongrupper vil have mulighed for at rejse til andre lande, f.eks. Danmark, men det skønnes højest at være 5%. De 95% er henvist til "det grå marked", hvilket er uautoriserede leverandører af sæd, hvilket har alvorlige sundhedsmæssige, juridiske og sociale konsekvenser, og derfor er direkte imod patientsikkerhed.

Kommenterede [OS9]: Det vil ikke være muligt at tilpasse forretningen til disse forhold – uanset tilpasningsperioden er flere år. Det vil godt og grundigt fjerne sædbankerne, som vi kender dem i dag, fra Danmark, og det hjælper ingen.

UDKAST

**Forslag
til
Lov om ændring af lægemiddelloven og vævsloven
(Sikkerhedskrav til lægemidlers emballage og øget sikkerhed ved distribution og
eksport af humane væv og celler mv.)**

§ 1

I lægemiddelloven, jf. lovbekendtgørelse nr. 506 af 20. april 2013, som ændret ved § 1 i lov nr. 518 af 26. maj 2014, § 2 i lov nr. 542 af 29. april 2015, § 36 i lov nr. 426 af 18. maj 2016 og § 38 i lov nr. 620 af 8. juni 2016, foretages følgende ændringer:

1. I fodnote til lovens titel indsættes: "Detaljerede regler for sikkerhedselementer til lægemidler til mennesker fremgår af Kommissionens Delegerede Forordning (EU) 2016/161 af 2. oktober 2015 om supplerende regler til Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF i form af de nærmere regler for sikkerhedselementerne på humanmedicinske lægemidlers emballage."
2. Efter § 14, stk. 2, indsættes som nyt nr.: »f) lægemidlet ikke er forsynet med sikkerhedselementer i overensstemmelse med § 59 a eller den i § 59 a, stk. 5, nævnte delegerede forordning«
3. Efter § 42 a indsættes som ny:
»§ 42 b. Lægemiddelstyrelsen underretter Kommissionen om ikke-receptpligtige lægemidler til mennesker, for hvilke styrelsen vurderer, der er en risiko for forfalskning. Lægemiddelstyrelsen kan desuden oplyse Kommissionen om receptpligtige lægemidler, for hvilke styrelsen vurderer, der ikke er en risiko for forfalskning.«
4. I § 44, stk. 2, indsættes som nyt nr. 6:
»6) Virksomheder, der opretter og forvalter datalagringssystemer som nævnt i § 59 b, stk. 1, og til datalagringssystemerne og deres lokaliteter.«
5. I overskriften til kapitel 6 indsættes efter »Mærkning«: », sikkerhedselementer«
6. Efter § 59 indsættes:
»§ 59 a. Sikkerhedselementer på lægemidler til mennesker består af en entydig identifikator, der gør det muligt at kontrollere lægemidlets ægthed og identificere individuelle pakninger, og en anbrudsanordning, der gør det muligt at kontrollere om lægemidlets emballage har været brudt.
Stk. 2. Fremstillere af receptpligtige lægemidler til mennesker skal forsyne lægemidlerne med sikkerhedselementer. Dette gælder ikke for radioaktive lægemidler til mennesker. Dog må receptpligtige lægemidler til mennesker, som er omfattet af bilag 1 til den delegerede forordning, der er nævnt i stk. 5, ikke forsynes med sikkerhedselementer.

Stk. 3. Fremstillere af ikke-receptpligtige lægemidler til mennesker må ikke forsyne lægemidlerne med sikkerhedselementer. Dog skal fremstillere af ikke-receptpligtige lægemidler til mennesker, som er omfattet af bilag II til den delegerede forordning, der er nævnt i stk. 5, forsyne lægemidlerne med sikkerhedselementer.

Stk. 4. Lægemiddelstyrelsen kan med henblik på tilskud og lægemiddelovervågning fastsætte regler om anvendelse af den entydige identifikator for ethvert lægemiddel til mennesker, der er tilskudsberettiget eller receptpligtigt. Med henblik på patientsikkerheden kan styrelsen fastsætte regler om anvendelse af en anbrudsanordning for ethvert lægemiddel til mennesker.

Stk. 5. Sundheds- og Ældreministeriet kan udstede nærmere regler til understøttelse af den entydige identifikators formål og funktion, herunder til understøttelse af formålet med datalagringsystemets oprettelse og funktion.

§ 59 b. Fremstillere af lægemidler og indehavere af markedsføringstilladelser til lægemidler, der er forsynet med sikkerhedselementer, skal oprette, forvalte og tilgængeliggøre et datalagringsystem.

Stk. 2. Lægemiddelstyrelsen skal have direkte adgang til det i stk. 1, nævnte datalagringsystem og oplysningerne heri. Lægemiddelstyrelsen kan anvende oplysningerne i datalagringsystemet med henblik på

- 1) at fore tilsyn med datalagringsystemet,
- 2) at undersøge bekræftede og potentielle tilfælde af forfalskning af lægemidler,
- 3) tilskud, lægemiddelovervågning og lægemiddelepidemiologi.

7. **§ 92 c** affattes således

» **§ 92 c.** Indehaveren af en markedsføringstilladelse skal sende en rapport om resultaterne af en ikkeinterventionssikkerhedsundersøgelse, der er gennemført i Danmark, til Lægemiddelstyrelsen, jf. dog stk. 2. Fremsendelse til Lægemiddelstyrelsen skal ske, senest 12 måneder efter at indsamlingen af data fra undersøgelsen er afsluttet, medmindre Lægemiddelstyrelsen skriftligt har tilladt en fravigelse af denne tidsfrist.

Stk. 2. Stk. 1 gælder ikke for rapportering om resultaterne af en ikkeinterventionssikkerhedsundersøgelse, der er omfattet af § 92 b, stk. 2.

Stk. 3. Indehaveren af en markedsføringstilladelse skal sende en rapport om resultaterne af en ikkeinterventionssikkerhedsundersøgelse til Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning under Det Europæiske Lægemiddelagentur, såfremt undersøgelsen er omfattet af § 92 b, stk. 2. Fremsendelse skal ske til dette udvalg, senest 12 måneder efter at indsamlingen af data fra undersøgelsen er afsluttet, medmindre udvalget skriftligt har tilladt en fravigelse af denne tidsfrist.

Stk. 4. Sundheds- og ældreministeren kan fastsætte regler om krav til indhold og fremsendelse af de i stk. 1 og 3 nævnte rapporter, herunder særskilte krav til rapporter fra en ikkeinterventionssikkerhedsundersøgelse, der er et vilkår for markedsføringstilladelsen.

8. I § 104, stk. 1, nr. 1 indsættes efter »§ 59, stk. 1«:

»§ 59 a, stk. 2-3, § 59 b, stk. 1 og 2« og "§ 92 c, stk. 1 og 2" ændres til "§ 92 c, stk. 1 og 3".

9. I § 104, stk. 1, nr. 4 slettes efter »§ 95, stk. 3, 2. pkt.«:

», eller«

10. I § 104, stk. 1, nr. 5 indsættes efter »§ 95, stk. 3, 1. pkt.«:

», eller«

11. I § 104, stk. 1, indsættes som nr. 6:

»6) ikke overholder reglerne i Kommissionens Delegerede Forordning (EU) 2016/161 af 2. oktober 2015 om supplerende regler til Europa-Parlamentets og Rådets direktiv

§ 2

I lov om krav til kvalitet og sikkerhed ved håndtering af humane væv og celler, jf. lovbekendtgørelse nr. 955 af 21. august 2014, som ændret ved § 3 i lov nr. 542 af 29. april 2015, foretages følgende ændringer:

1. Overalt i loven ændres »Sundhedsstyrelsen« til: »Styrelsen for Patientsikkerhed«.

2. Overalt i loven ændres »Ministeren for sundhed og forebyggelse« til: »Sundheds- og ældreministeren«.

3. I § 2, stk. 1, 2. pkt., ændres »kapitel 4 a« til: »§ 10 a«.

4. § 3 affattes således:

»I denne lov forstås ved:

1) Celler: Individuelle humane celler eller en samling af humane celler, når de ikke holdes sammen af bindevæv af nogen art.

2) Konsceller: Alle væv og celler bestemt til assisteret reproduktion.

3) Væv: Alle bestanddele af det menneskelige legeme, som udgøres af celler.

4) Anvendelse på mennesker: Anvendelse af celler eller væv på eller i en menneskelig recipient (modtager) samt ekstrakorporal anvendelse.

5) Donation: Donation af humane væv eller celler beregnet til anvendelse på mennesker.

6) Udtagning: En proces, hvorved væv eller celler tilvejebringes.

7) Forarbejdning: Alle aktiviteter i forbindelse med bearbejdning, håndtering, konservering og emballering af væv eller celler til anvendelse på mennesker.

8) Konservering: Anvendelse af kemiske agenser, ændringer i det omgivende miljø eller andre midler under forarbejdningen med henblik på at forhindre eller forsinke den biologiske eller fysiske forringelse af celler eller væv.

9) Opbevaring: Opbevaring af produktet under hensigtsmæssige, kontrollerede forhold indtil distributionen.

10) Distribution: Transport og levering af væv eller celler både nationalt og inden for Den Europæiske Union og Det Europæiske Økonomiske Samarbejdsområde til anvendelse på mennesker.

11) Import: Transport og levering af væv og celler til Danmark fra et land uden for Den Europæiske Union og Det Europæiske Økonomiske Samarbejdsområde (tredjeland) beregnet til anvendelse på mennesker.

12) Eksport: Transport og levering af væv og celler til et land uden for Den Europæiske Union og Det Europæiske Økonomiske Samarbejdsområde (tredjeland) fra Danmark beregnet til anvendelse på mennesker.

13) Organ: En differentieret og vital del af det menneskelige legeme, som udgøres af forskellige væv, der opretholder dets struktur, vaskularisation og evne til at udføre fysiologiske funktioner med en høj grad af autonomi.

14) Vævscenter: Vævsbank, hospitalsafdeling eller anden offentlig eller privat enhed, hvor der udføres forarbejdning, konservering, opbevaring eller distribution. Det kan også foretage udtagning, testning, import eller eksport af humane væv og celler.

15) Donor: Enhver menneskelig kilde, levende eller død, til celler eller væv.

16) Alvorlig uønsket hændelse: Enhver utilsigtet tildragelse i forbindelse med udtagning, testning, forarbejdning, opbevaring og distribution af væv og celler, der kan medføre overførsel af overførbare sygdomme, død eller en livstruende eller invaliderende tilstand eller uarbejdsdygtighed hos patienterne, eller som kan udløse eller forlænge hospitalsophold eller sygdom.

17) Alvorlig bivirkning: En utilsigtet komplikation, herunder en overførbart sygdom, hos donor eller recipient i forbindelse med udtagning eller anvendelse på mennesker af væv og celler, der er dødelig, livstruende eller invaliderende, som medfører uarbejdsdygtighed, eller som udløser eller forlænger hospitalsophold eller en sygdom. Genetisk sygdom hos et barn født med hjælp af sæd eller æg fra donor (anden end partner) forstås ligeledes som en alvorlig bivirkning.

18) Udtagningssted: En sundhedsinstitution, en hospitalsenhed eller anden offentlig eller privat enhed, der beskæftiger sig med udtagning af humane væv og celler, og som ikke kan godkendes som vævscenter.

19) Tredjemand: Enhver anden fysisk eller juridisk person end donor selv og de fysiske eller juridiske personer, som på udtagningsstedet, i vævscentret, transplantationsenheden mv. konkret er befojet til at varetage sådanne opgaver forbundet med håndtering af væv og celler fra donor, som omfatter, at der foretages behandling af personoplysninger om vedkommende, herunder oplysninger vedrørende helbreds-mæssige forhold.

20) Nodstilfælde: En uforudset situation, hvor der i praksis ikke findes nogen anden mulighed end straks at distribuere, importere eller eksportere væv og celler med henblik på omgående anvendelse på en eller flere kendte recipienter, hvis helbred ville blive bragt i alvorlig fare uden en sådan distribution, import eller eksport.

21) Karantæne: Status for udtagne væv eller celler eller væv, som er isoleret fysisk eller ved andre effektive midler, mens der afventes beslutning om disses frigivelse eller afvisning.

22) Permanent anvendelsesforbud: Permanent anvendelsesstop af alle donors kønsceller på baggrund af en væsentligt øget risiko for, at donor via sine kønsceller kan overføre genetisk sygdom eller en bærertilstand herfor.

23) Sporbarhed: Muligheden for at finde og identificere væv/celler i en hvilken som helst fase fra udtagning til forarbejdning, konservering, testning, opbevaring og distribution, import og eksport til modtageren (recipienten) eller med henblik på bortskaffelse og dermed også muligheden for at identificere donoren og vævscentret eller det produktionsanlæg, der har modtaget, forarbejdet eller opbevaret vævet/cellerne, samt for på den/de klinikker, der anvender vævet/cellerne i modtageren (recipienten), at identificere modtageren/modtagerne (recipienten/recipienten).

Kommenterede [OS1]: Alle børn vil altid få overført genetisk sygdom hvorved alle donorer pr. definition vil medføre alvorlige bivirkninger og derfor skal tilbagekaldes. Med denne viden bør man jo så allerede tilbagekalde dem inden de er anvendt. Det giver ikke mening. Sygdom hos børnene er netop ikke nævnt i EU-direktivet, så dette er en ren dansk tilbygning, som altså ikke er praktisk mulig at efterleve.

Forslag: Fjern følgende i vævsloven § 3 stk. 6:

"Genetisk sygdom hos et barn født med hjælp af sæd eller æg fra donor (anden end partner) forstås ligeledes som en alvorlig bivirkning."

Kommenterede [OS2]: Da risikoen er 100% for at alle donorer vil overføre genetisk sygdom eller bærertilstand, giver det ikke mening at give forbud for anvendelse, blot fordi man har kendskab til enkelte af sygdommene. Så skulle alle donorer – allerede inden anvendelse starter – have anvendelsesforbud, blot på denne viden. Der findes derfor ikke grund til at have permanent anvendelsesstop, men blot karantæne, og når kønsceller i øvrigt kan bruges til søskende, er det jo også principielt forkert at kalde det anvendelsesstop. Men der er grund til i stedet at have informationspligt om de genetiske sygdomme eller bærertilstande, som der er kendskab til. Dog henset til Bioetikkonventionen art. 10.2, skal det sikres, at der også er ret til ikke at vide.

Ændringsforslag:

22) Informationspligt: Hvis der konstateres viden eller mistanke om at donor via sine kønsceller kan overføre en konkret genetisk sygdom eller en bærertilstand herfor, skal vævscentret udarbejde en case-beskrivelse og en risikovurdering og donor såvel som recipienten og evt. medvirkende mellemled, skal informeres herom. Dog skal det sikres, at alle også har mulighed for at fravælge denne information.

terne); sporbarhed omfatter også muligheden for at finde og identificere alle relevante oplysninger vedrørende produkter og materialer, der kommer i kontakt med de pågældende væv/celler.«

5. § 8, stk. 1, nr 2, affattes således:

»2) § 9 a, § 11 a, § 13, stk. 1, § 15, stk. 1, 1. pkt., eller bestemmelser fastsat i medfør af §§ 6 eller 7 ikke overholdes, eller«

6. Efter § 9 indsættes:

»Kapitel 2 a

Distributionskrav

§ 9 a. Humane væv og celler må alene distribueres eller eksporteres til godkendte vævscentre, fertilitetsklinikker, hospitalsafdelinger eller autoriserede sundhedspersoner.

Stk. 2. Ved distribution eller eksport af humane væv og celler skal vævscentre påse, at der er overensstemmelse mellem angivet og faktisk identitet på de modtagende godkendte vævscentre, fertilitetsklinikker, hospitalsafdelinger eller autoriserede sundhedspersoner.«

7. Overskriften til kapitel 3 affattes således:

»Distribution, import og eksport i nødstilfælde og hospitalsfremstillede lægemidler«

8. Efter § 10 indsættes:

»§ 10 a. Lægemidler til avanceret terapi, der fremstilles på et hospital i Danmark med tilladelse efter denne lovs § 4 specielt tilpasset en bestemt patient efter individuel anvisning af en læge, jf. lægemiddellovens § 4 a, må kun sælges eller udleveres til brug for patientbehandling, når Lægemiddelstyrelsen har udstedt en udleveringstilladelse til den behandlende læge.

Stk. 2. Lægemiddelstyrelsen kan knytte vilkår til tilladelsen og kan tilbagekalde tilladelsen, hvis disse vilkår ikke overholdes, eller der optræder alvorlige problemer med lægemidlets kvalitet, sikkerhed eller virkning, herunder alvorlige bivirkninger.«

9. Kapitel 4 a ophæves.

10. Efter § 11 indsættes:

»§ 11 a. Vævscentre skal lobende påse, at en donor af væv eller celler er egnet, jf. de regler, der fastsættes i medfør af § 11, nr. 1.

Stk. 2. Hvis en væsentligt øget risiko for, at en donor kan overføre sygdom eller en bærertilstand til en modtager, ikke kan udelukkes, skal vævscentret sikre, at donors væv eller celler straks sættes i karantæne.

Stk. 3. Vævscentret kan ophæve en karantæne af en donors væv eller celler, når det efter en dokumenteret risikovurdering kan konstateres, at der ikke er en væsentligt øget risiko for at overføre sygdom eller en bærertilstand.

Stk. 4. Hvis der ved anvendelse af kønsceller er konstateret væsentligt øget risiko for, at kønsceller fra en donor kan overføre genetisk sygdom eller bærertilstand for

Kommenterede [OS3]: Vil ikke blot medføre tab af sporbarhed, men også tvinge tusinder af mennesker ud i uføre, idet de hermed ikke har adgang til sikker sæd. Indebærer en meget alvorligt forringelse af patientsikkerheden såvel som tab af menneskelige værdier, hvis folk er tvunget til at gå til lokale klinikker, som ikke må behandle dem. Typisk lesbiske og enlige.

Forslag: Et vævscenter skal sikre sporbarhed til modtagere og andre involverede parter, herunder andre vævscentre og sundhedspersoner.

Kommenterede [OS4]: Ikke klart formuleret. Hvad er "angivet" og "faktisk"? Og hvordan har man tænkt sig at vævscentret skal sikre dette? Der findes ikke noget register over sådanne modtagere, og hvis man skal henvende sig til myndigheder i de +80 lande vi leverer til herom, vil det formodentlig blive en meget langsom proces, oftest umuligt. Da der ofte er behov for omgående distribution, fordi æg-løsning og behandling finder sted, er der heller ikke tid til en sådan proces. Da mange af disse enheder heller ikke må behandle visse grupper af patienten, især enlige og lesbiske, vil det slet ikke være en mulighed for disse.

Denne regel vil derfor bevirke, at tusindvis af mennesker ikke kan få adgang til behandling med sikker sæd, og derfor tvinges ud på "det grå marked", hvilket bestemt ikke er til gavn for patientsikkerheden. Modtagere af kønsceller skal i øvrigt altid opfylde nationale regler, hvis der er nogle, og forbyrder man sig mod dem, er det en lokal sag, og ikke noget et dansk vævscenter skal kontrollere. Det har man kun for meget følsomme produkter, så som våben, medicin, osv. men for sæd, som alle går rund og distribueres, er det helt unødvendigt. Der er jo ikke noget farligt ved sæd, kun at man kan blive gravid. Forslag: fjernes.

Kommenterede [OS5]: Det vil være tilfældet med alle donorer, også inden de overhovedet er begyndt anvendt for alle mennesker og alle donorer er bærer af adskillige genetiske sygdomme. Jf. også ovenfor under pkt. 22 ovenfor.

Forslag: Punktet bør ændres til følgende:

Stk. 2. Hvis en væsentligt øget risiko for, at en donor kan overføre en konkret sygdom eller bærertilstand til en modtager, konstateres, skal vævscentret sikre, at donors væv eller celler straks sættes i karantæne

genetisk sygdom, skal vævscentret sikre, at der straks indføres permanent forbud mod anvendelse af donors kønsceller.

Stk. 5. Uanset indførelsen af et permanent anvendelsesforbud, jf. stk. 4, må vævscentret anvende og udlevere en donors kønsceller til anvendelse til assisteret reproduktion efter kapitel 5 i bekendtgørelse om assisteret reproduktion (søskendepot).«

11. § 21, stk. 1, nr. 1, affattes således:

»1) overtræder § 4, § 5, § 9 a, § 10 a, stk. 1, § 11 a, § 12, 1. pkt., § 13, stk. 1-4 og 7, og § 15, stk. 1, 1. pkt.,«

§ 3

Stk. 1. § 1 træder i kraft den 9. februar 2019, jf. dog stk. 2.

Stk. 2. § 1, nr. 6, § 59 a, stk. 4 og 5, og § 2 træder i kraft den 1. juli 2017, jf. dog stk. 3 og 4.

Stk. 3. For distribution af humane væv og celler inden for EU og EØS træder § 2, nr. 6, i kraft den 1. juli 2018.

Stk. 4. For eksport af humane væv og celler til tredjelande træder § 2, nr. 6, i kraft den 1. juli 2019.

§ 4

Loven gælder ikke for Færøerne og Grønland.

Side 6

Kommenterede [OS6]: Jf. ovenfor stk. 2 vil det gælde alle donorer, så derfor bør denne ændres til følgende:

Forslag: Hvis der konstateret væsentligt øget risiko for, at kønsceller fra en donor kan overføre en konkret genetisk sygdom eller bærertilstand for genetisk sygdom, skal vævscentret foretage en risikovurdering og sikre, at der straks informeres herom til modtagere og andre involverede parter som har modtaget donors kønsceller jf. stk. 22.

Kommenterede [OS7]: Det giver ikke mening kun at anvende til søskende. Er der konstateret risiko for bærertilstand for genetiske sygdomme, kan donor stadig bruges af alle, men der skal altid, uanset søskende før, under eller efter, orienteres om forholdet, men valgfrit jf. ovenfor og Bioetikkonventionen art. 10.2. Dette er et etisk såvel som juridisk fundament.

Forslag: Fjernes.

Kommenterede [OS8]: Der er ingen grund til at anvende så lange ikrafttrædelsesfrister, hvis ovenstående ændringer indføres. I givet fald foreslås omgående ikrafttrædelse.

Indholdsfortegnelse

1. Indledning og baggrund

2. Lovforslaget hovedindhold

Forslag til ændringer i lægemiddeloven

2.1. Indførelse af sikkerhedselementer på visse lægemidler

2.1.1. *Gældende ret*

2.1.2. *Sundheds- og Ældreministeriets overvejelser og lovforslagets indhold*

2.2. Oprettelse af et datalagringsystem med oplysninger om sikkerhedselementer

2.2.1. *Gældende ret*

2.2.2. *Sundheds- og Ældreministeriets overvejelser og lovforslagets indhold*

2.3. Hjemmel til udvidelse af anvendelsen af sikkerhedselementer mv.

2.3.1. *Gældende ret*

2.3.2. *Sundheds- og Ældreministeriets overvejelser og lovforslagets indhold*

2.4. Rapporter om resultater af ikkeinterventionssikkerhedsundersøgelser

2.4.1. *Gældende ret*

2.4.2. *Sundheds- og Ældreministeriets overvejelser og lovforslagets indhold*

Forslag til ændringer i vævsloven

2.5. Distribution og eksport af humane væv og celler

2.5.1. *Gældende ret (sporbarhed)*

2.5.2. *Gældende ret (indberetning af alvorlige uønskede hændelser og alvorlige bivirkninger)*

2.5.3. *Vævsdirektivet – sporbarhed og indberetning af alvorlige uønskede hændelser og alvorlige bivirkninger*

2.5.4. *Sundheds- og Ældreministeriets overvejelser og lovforslagets indhold*

2.6. Karantænering og permanent anvendelsesforbud

2.6.1. *Gældende ret*

2.6.2. *Sundheds- og Ældreministeriets overvejelser og lovforslagets indhold*

2.7. Øvrige ændringer og præciseringer i vævsloven

2.7.1. *Definitioner*

2.7.2. *Ressort*

2.7.3. *Hospitalsfremstillede lægemidler*

3. Økonomiske og administrative konsekvenser for det offentlige

4. Økonomiske og administrative konsekvenser for erhvervslivet mv.

5. Administrative konsekvenser for borgerne

6. Miljømæssige konsekvenser

7. Forholdet til EU-retten

8. Hørte myndigheder og organisationer

9. Sammenfattende skema

1. Indledning og baggrund

Indledning

Formålet med forslag til ændring af lægemiddelloven og vævsloven er at styrke patientsikkerheden ved at sikre en god sporbarhed i forsyningskæden frem til forbrugerne.

Forslaget til ændring af lægemiddelloven har til formål at gennemføre EU-lovgivning, som skal forhindre, at der kommer forfalskede lægemidler ind i den lovlige forsyningskæde for lægemidler. Indførelse af nye sikkerhedskrav til lægemidlers emballage og et fælles datalagringsystem skal gøre det muligt at identificere og kontrollere ægtheden af ethvert lægemiddel, der distribueres i EU.

I de senere år er der inden for EU set en øget forekomst af lægemidler med forfalsket indhold eller identitet. For at forebygge denne sundhedsrisici indførte et nyt direktiv om forfalskede lægemidler i 2011 flere skærpede krav til råvarer og lægemiddeldistribution. Hovedparten af disse krav blev indført i dansk ret ved ændringer i lægemiddelloven fra 1. januar 2013.

Direktivets bestemmelser om sikkerhedskrav til lægemidlers emballage kan imidlertid først gennemføres nu, idet man har ventet på en større EU-forordning med supplerende regler om sikkerhedselementer. Denne forordning blev vedtaget i oktober 2015, og den skal anvendes fra den 9. februar 2019.

Lovforslaget om lægemiddelloven gennemfører sikkerhedskravene i direktivet om forfalskede lægemidler. Det er hensigten, at de nye regler i lægemiddelloven og forordningen tilsammen skal omfatte en ny regulering af sikkerhedskrav til lægemidlers ydre emballage.

Selv om forordningen og de danske regler først skal gælde fra begyndelsen af 2019, fremsættes lovforslaget nu, for at lægemiddelvirksomhederne i god tid kan forberede sig til de nye krav. Det foreslås samtidig, at enkelte bemyndigelser til Lægemiddelstyrelsen og sundheds- og ældreministeren til at udstede nærmere regler træder i kraft den 1. juli 2017. Hermed kan al lovgivning være på plads, når sikkerhedssystemerne for lægemiddelemballage skal fungere fra 2019.

Vævsloven opstiller bl.a. regler for udvælgelse af donorer samt om kvalitet og sikkerhed ved håndtering af humane væv og celler, som er beregnet til anvendelse i den menneskelige organisme. Reglerne har i forhold til assisteret reproduktion det overordnede formål at tage højde for, at man ved sæddonation ikke har samme kendskab til sygdomshistorikken for faderen og hans familie, som man typisk har ved naturlig forplantning.

Forslaget til ændring af vævsloven har til formål at højne patientsikkerheden gennem indførelse af foranstaltninger til at sikre kvaliteten af humane væv og celler, der anvendes i behandlingen af mennesker. Det foreslås gennemført ved at indføre skærpede distributionskrav og kontrolforanstaltninger, som kan skabe grundlag for en større sikkerhed for indberetning og opsporing af alvorlige uønskede hændelser ved brug af humane væv og celler, herunder donorsæd.

Lovforslaget har endvidere til formål at sikre overensstemmelse med intentionerne i vævsdirektivets artikel 8 om sporbarhed af donerede væv og celler samt

Kommenterede [OS9]: Når vi taler om genetik, har man ikke mere kendskab til sygdomshistorikken for faderen og hans familie, end ved naturlig forplantning. Faktisk lige omvendt, idet der altid har fundet en grundig udredning sted for kønscedonorer, herunder testning for genetiske sygdomme.

artikel 11 om indberetning af alvorlige uønskede hændelser og alvorlige bivirkninger i vævsdirektivet (Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2004/23/EF af 31. marts 2004 om fastsættelse af standarder for kvaliteten og sikkerheden ved donation, udtagning, testning, behandling, præservering, opbevaring og distribution af humane væv og celler).

Baggrund

Direktiv om forfalskede lægemidler og forordning om sikkerhedselementer med krav til begrænsning af forfalskede lægemidler

Lovgivningen om lægemidler har til formål at sikre forbrugerne lægemidler af høj kvalitet, virkning og sikkerhed. En grundlæggende del af denne lovgivning, der er harmoniseret inden for EU, består af tre retsakter udstedt af Europa-Parlamentet og Rådet: Forordning nr. 726/2004 om fastlæggelse af fællesskabsprocedurer for godkendelse og overvågning af human- og veterinærmedicinske lægemidler og om oprettelse af et europæisk lægemiddelagentur (*lægemiddelforordningen*) samt to kodificerede direktiver, henholdsvis Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler (*direktivet om lægemidler til mennesker*) og Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/82/EF om oprettelse af en fællesskabskodeks for veterinærlægemidler (*direktivet om lægemidler til dyr*).

Disse retsakter er løbende blevet ændret, især reglerne om lægemidler til mennesker. Direktivet om lægemidler til mennesker er bl.a. ændret ved Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2011/62/EU af 8. juni 2011 om ændring af direktiv 2001/83/EF om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler for så vidt angår forhindring af, at forfalskede lægemidler kommer ind i den lovlige forsyningskæde (EU-Tidende 2011, nr. L174, s. 74) (*direktivet om forfalskede lægemidler*). Direktivet har til formål at forebygge, at forfalskede lægemidler til mennesker kommer ind i den lovlige forsyningskæde for lægemidler og når frem til patienter og andre medicinbrugere.

Baggrunden for direktivet er, at der inden for EU er sket en stigning i forekomsten af lægemidler, der udgiver sig for at være godkendte lægemidler, men som er forfalskede med hensyn til deres identitet, oprindelse eller historie. Sådanne forfalskede lægemidler kan fx være lægemidler, der indeholder andre stoffer eller stoffer i andre mængder end anført på lægemidlets emballage. Det kan derfor indebære en alvorlig sundhedsrisiko at bruge forfalskede lægemidler.

Direktivet indeholder først og fremmest detaljerede regler for fremstilling, indførsel, distribution og onlineforhandling af lægemidler og om pligt til at underrette myndighederne ved mistanke om fund af forfalskede lægemidler.

Direktivet indeholder også krav om obligatoriske sikkerhedsforanstaltninger for lægemidler til mennesker, der potentielt udgør en risiko for forfalskning, og krav om at informationerne indføres i en EU-database. Et lægemiddels ægthed kan kontrolleres ved at kontrollere sikkerhedselementerne og sammenholde oplysninger på lægemidlet med oplysninger i EU databasen inden udlevering.

EU-lovgivningen om lægemidler er gennemført i dansk ret i lægemiddeloven, jf. lovbekendtgørelse nr. 506 af 20. april 2013 med senere ændringer, og en række bekendtgørelser. Direktivet om forfalskede lægemidler er overvejende gennemført i dansk ret ved en ændring af lægemiddeloven i 2012. Nogle direktivkrav har

imidlertid afventet fastsættelse af supplerende regler i form af delegerede retsakter fra Europa-Kommissionen. Det gælder bl.a. obligatoriske sikkerhedskrav til lægemiddelemballage, hvor Kommissionen efter direktivets artikel 54a, stk. 2, får hjemmel til at fastlægge de nærmere regler. Disse skal efter direktivet finde anvendelse tre år efter, at Kommissionen har offentliggjort en delegeret retsakt på området.

En delegeret retsakt er offentliggjort i februar i år, og der er nu mulighed for med lovforslaget at gennemføre direktivkravene til lægemiddelemballage i dansk ret.

Den delegerede retsakt er Kommissionens Delegerede Forordning (EU) 2016/161 af 2. oktober 2015 om supplerende regler til Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF i form af de nærmere regler for sikkerhedselementerne på human-medicinske lægemidlers emballage (herefter: *forordningen om sikkerhedselementer*). Kommissionen har offentliggjort forordningen den 9. februar 2016, og den finder anvendelse fra den 9. februar 2019. Da der er tale om en forordning, er dens bestemmelser bindende i alle detaljer i medlemslandene. Den skal ikke gennemføres særskilt i de enkelte lande.

Sikkerhedskravene består af to elementer. Det ene element er en entydig identifikation af hver lægemiddelpakning, der gør det muligt at kontrollere lægemidlets ægthed og identificere individuelle pakninger. Det andet element er en anbrudsordning, der gør det muligt at kontrollere, om lægemidlets ydere emballage har været brudt. Ud fra en risikovurdering skal de nye sikkerhedselementer som udgangspunkt gælde for alle receptpligtige lægemidler til mennesker, bortset fra radioaktive lægemidler.

Forordningen fastsætter nærmere regler på centrale områder, herunder tekniske for den entydige identifikator, lister med afgrænsning af lægemidler omfattet af krav om sikkerhedselementer, regler for datalagringsystem og for myndighedskontrol.

Lovforslaget om lægemidlers emballage og forordningens detaljerede regler kommer til at udgøre en ny samlet regulering af sikkerhedskrav, som kan beskytte forbrugerne imod brug af forfalskede lægemidler.

Herhjemme har det hidtil kun været nødvendigt for Lægemiddelstyrelsen at foretage enkelte tilbagekaldelser af lægemidler på grund af risiko for forfalskning. Tilbagekaldelse fra den legale distributionskæde er foretaget af sikkerhedshensyn.

Med de nye krav til lægemiddelemballage vil det fremover blive både nemmere og hurtigere for apoteker, andre godkendte detailsalg, sygehuse mv. at kontrollere ægtheden af de lægemidler, de udleverer. Regeringen forventer, at de foreslåede ændringer af lægemiddelloven yderligere vil styrke lægemiddelsikkerheden ved at forhindre forekomst af forfalskninger i den lovlige forsyningskæde.

Nye distributionskrav til væv og celler

Baggrunden for forslaget til ændring af vævsloven er udviklingen inden for fertilitetsbehandling, særligt det stigende danske salg af donorsæd til privatpersoner i EU og tredjelande til brug ved hjemmeinsemination. Det er regeringens vurdering, at den nuværende regulering i vævsloven ikke i tilstrækkelig grad sikrer sporbarheden af væv og celler i alle faser fra donation til distribution til modtageren.

Det vurderes derfor, at der er behov for at ændre den danske vævslov på ovennævnte punkter. Det foreslås gennemført ved at indføre særlige distributionskrav, sådan at væv og celler, herunder sædstrå, fortsat kan udvælges af og sælges til private købere, men at disse i stedet for distribution eller eksport direkte til køberen, leveres via registrerede vævscentre, autoriserede sundhedspersoner eller lignende.

Ydermere foreslås det, at de allerede gældende regler om karantænering og permanent blokering, der er fastsat i bekendtgørelse om humane væv og celler, indføres i loven. Formålet med ændringen vil være at skabe en større sikkerhed for, at oplysninger om alvorlige uønskede hændelser og alvorlige bivirkninger i nødvendigt omfang medfører en karantæne eller permanent blokering af donor, og dermed skabe en større sikkerhed for modtagerne af væv og celler.

Som følge af det patientsikkerhedsmæssige aspekt i de foreslåede ændringer, foreslås det videre, at det bliver muligt for Styrelsen for Patientsikkerhed efter lovens § 8 at ændre, suspendere eller tilbagekalde en vævstilladelse, såfremt de foreslåede bestemmelser ikke overholdes, ligesom disse med flytningen strafsanktioneres ift. vævscentertilladelsen.

Der foretages ligeledes enkelte konsekvensrettelser og præciseringer i vævsloven, herunder af lovens definitioner.

2. Lovforslagets hovedindhold

Forslag til ændringer i lægemiddelloven

De vigtigste ændringsforslag drejer sig om indførelse af sikkerhedskrav til lægemidlers emballage for at forhindre forekomst af forfalskede lægemidler i den lovlige forsyningskæde for lægemidler.

I lovforslaget foreslås som nyt at indsætte §§ 59a og 59b i lægemiddelloven med krav til sikkerhedselementer for lægemidler til mennesker. Bestemmelserne indfører krav fra direktivet om forfalskede lægemidler i dansk ret.

Reglerne omfatter sikkerhedselementer på visse lægemidler til mennesker og et datalagringsystem med information om sikkerhedselementerne.

Det er lægemiddelfremstilleren, der er ansvarlig for at påføre sikkerhedselementer på de lægemidler, som er omfattet af kravet. Indehaveren af markedsføringstilladelsen vil som hidtil være ansvarlig for lægemidlet, herunder for at dets mærkning og andre forhold lever op til reglerne i lægemiddelloven.

2.1. Indførelse af sikkerhedselementer på visse lægemidler

2.1.1. Gældende ret

I dag foretages ikke en systematisk kontrol af hver enkelt lægemiddelpakning med henblik på at vurdere, om der eventuelt er tale om en forfalskning.

Opdagelse af forfalskede lægemidler forudsætter, at lægemiddelmyndigheder, lægemiddelindustri og politi mv. bliver opmærksom på mulige tilfælde af forfalskninger. Det kan være i forbindelse med den almindelige myndighedskontrol og virksomhedernes egenkontrol i forsyningskæden, ved told- og politimyndighedernes grænsekontrol eller via informationer fra borgere.

Kommenterede [OS10]: Som argumenteret for i vedlagte brev vil en sådan ændring alene medføre forringelser af patientsikkerheden, dels i form af dårligere sporbarhed men især pga. at mange som ikke har adgang til lokal behandling, presses ud på det "grå marked", og hermed udsættes for sundhedsmæssige, juridiske og sociale risici.

Kommenterede [OS11]: Som redegjort for i vedlagte brev er der ikke kendskab til hverken alvorlige uønskede hændelser eller bivirkninger, og at overførsel af genetiske sygdomme pr. definition ikke kan betegnes som uønskede bivirkninger og at det ikke nytter at blokere eller tilbagekalde, for der findes ikke noget alternativ. Det er en illusion at tro, at der kan skabes større sikkerhed ved denne ændring, tværtimod skal vi have indført større transparens, men med respekt for retten til ikke at vide. Jf. bioetikkonventionen art. 10.2.

Kommenterede [OS12]: Vil få helt uoverskuelige konsekvenser. Et vævscenter kan ikke overleve en dag uden licens. Bør alene være reguleret med bøder.

Lægemiddelovens § 42 og 42 a indeholder bestemmelser om indbyrdes underretning om forfalskede lægemidler mellem Lægemiddelstyrelsen og virksomheder.

I dag kræves ikke særlige sikkerhedselementer på lægemiddelpakninger målrettet forebyggelse af forfalskede lægemidler.

Når det skal vurderes, om en lægemiddel er forfalsket, foregår det ved en visuel kontrol af lægemidlets ydre og indre emballage og de dokumenter, der følger med lægemidlet. Desuden kan der ved mistanke om forfalskning foretages en laboratoriekontrol af lægemidlets sammensætning og emballage. Undersøgelse af mulige tilfælde af forfalskninger udføres af Lægemiddelstyrelsen og de relevante aktører i forsyningskæden i samarbejde med politi og toldmyndigheder - både i Danmark og i andre lande. Informationer om mulige tilfælde og fund af forfalskninger udveksles i et tæt samarbejde mellem myndighederne på tværs af landegrænser.

2.1.2. Sundheds- og Ældreministeriets overvejelser og lovforslagets indhold

Efter artikel 54 a, stk. 1, i direktivet om forfalskede lægemidler skal visse lægemidler til mennesker forsynes med særlige sikkerhedselementer.

Lovforslagets § 1, nr. 6, om en ny § 59a i lægemiddeloven indeholder en gennemførelse af direktivets krav til disse sikkerhedselementer.

Definition af sikkerhedselementer

I den foreslåede § 59 a, stk. 1, defineres sikkerhedselementer. I overensstemmelse med direktivets § 54, punkt o, består sikkerhedselementer af en entydig identifikator og en anbrudsanordning. Begge elementer skal gøre det muligt, at kontrollere, at lægemidlet er ægte. Med identifikatoren skal den enkelte pakning kunne identificeres og med anbrudsordningen kan ses, om lægemidlets emballage har været brudt.

Artikel 4 i forordningen om sikkerhedselementer indeholder tekniske specifikationer for den entydige identifikator. Den skal bl.a. bestå af et serienummer, som er unik for hver pakning, og en produktkode, der kan identificere det pågældende lægemiddel. De samlede dataelementer skal indkodes i en todimensionel stregkode, der skal kunne genkendes korrekt i hele Unionen med almindeligt scanningsudstyr, således at koden kan aflæses hurtigt og korrekt.

Lægemidler der skal forsynes med sikkerhedselementer

I den foreslåede § 59 a, stk. 2 og 3, afgrænses hvilke lægemidler, som fremstillere af lægemidler skal forsyne med sikkerhedselementer.

I stk. 2 fastsættes, at sikkerhedselementer skal påføres alle receptpligtige lægemidler, undtagen radioaktive lægemidler og receptpligtige lægemidler anført i bilag I til forordningen.

I stk. 3 fastsættes, at ikke-receptpligtige lægemidler ikke må forsynes med sikkerhedselementer, undtagen ikke-receptpligtige lægemidler anført i bilag II til forordningen.

Efter artikel 54 a, stk. 2, punkt b, i direktivet skal Kommissionen udarbejde lister med lægemidler omfattet af disse undtagelser. Det vil sige dels lister over de receptpligtige lægemidler, der ikke skal forsynes med sikkerhedselementer, dels lister over de ikke-receptpligtige lægemidler, der skal forsynes med sikkerhedselementer.

Da sikkerhedselementerne skal påføres lægemidler med risiko for forfalskning, opstilles listerne under hensyn til risikoen for og som følge af forfalskning af de pågældende lægemidler eller kategorier af lægemidler. Ved vurdering af forfalskningsrisikoen skal Kommissionen som minimum tage hensyn til følgende kriterier: Lægemidlets pris og salgsmængde, omfanget af tidligere forfalskninger, særlige karakteristika for lægemidlet, alvorligheden af de lidelser lægemidlet skal behandle og andre mulige risici for folkesundheden.

Af artikel 45 i forordningen fremgår, at dens bilag I indeholder listen med receptpligtige lægemidler undtaget fra kravet om sikkerhedselementer og dens bilag II listen med ikke-receptpligtige lægemidler omfattet af kravet.

Pligt til at underrette Kommissionen

Begge lister er blevet til på baggrund af informationer fra medlemslandene om, hvilke lægemidler der efter deres vurdering og de nævnte kriterier er udsat for en henholdsvis lille eller høj forfalskningsrisiko. Listen gælder for hele Unionen.

Efter artikel 54 a, stk. 4, i direktivet bidrager medlemsstaterne løbende til ajourføring af de to bilag. I overensstemmelse med denne bestemmelse indeholder lovforslagets § 1, nr. 3, en ny § 42 b i lægemiddelloven, hvorefter Lægemiddelstyrelsen har pligt til at underrette Kommissionen om hvilke lægemidler, som efter styrelsens vurdering bør være i bilag I. I samme bestemmelse får Lægemiddelstyrelsen en adgang, men ikke pligt, til at oplyse Kommissionen om lægemidler, som den finder bør være i bilag II.

Kommissionen opdaterer bilagene efter behov på baggrund af underretninger fra medlemslandene. Efter forordningen skal i hastende tilfælde behandle en underretning inden for 45 dage. Denne hasteprocedure finder anvendelse i situationer, hvor det (eventuelt) forfalskede lægemiddel har ført til hospitalsindlæggelse eller dødsfald.

2.2. Oprettelse af et datalagringsystem med oplysninger om sikkerhedselementer

2.2.1. Gældende ret

Lægemiddelkriminalitet, herunder forfalskning af lægemidler, er et problem, der går på tværs af grænser. Det kræver en ekstra indsats – særligt ved handel over grænser – at sikre, at de lægemidler der aftages og videreformidles er fremstillet og distribueret af godkendte aktører omfattet af de strenge krav til lægemidler, der gælder i EU.

I dag gennemføres ikke lagring af informationer, som kan bekræfte ægthed og identifikation af hver enkelt lægemiddelpakning i EU. For at sikre forbrugerne adgang til sikre og effektive lægemidler, er der derfor behov for at etablere et fælles overblik over alle lægemidler, der på ethvert tidspunkt distribueres lovligt og sikkert inden for Unionen.

2.2.2. Sundheds- og Ældreministeriets overvejelser og lovforslagets indhold

Efter artikel 54 a, stk. 2, punkt e, i direktivet om forfalskede lægemidler skal forordningen om sikkerhedselementer indeholde nærmere bestemmelser om oprettelse, forvaltning og tilgængelighed af et datalagringsystem med oplysninger om sikkerhedselementerne. Systemet skal gøre det muligt at kontrollere ægthed og identifikation af lægemidler forsynet med entydig identifikator og anbrudsordning i

forskellige led i lægemiddelforsyningskæden. Omkostningerne til datalagringssystemet skal afholdes af de indehavere af tilladelse til fremstilling af lægemidler omfattet af sikkerhedskravene.

Artikel 31-39 i forordningen om sikkerhedselementer fastsætter de detaljerede krav til datalagringssystemet, herunder om dets oprettelse, struktur, myndighedernes kontrol af systemet og direkte adgang til dets data.

Datalagringssystemet skal gøre det muligt for fremstillere, grossister, apoteker og andre, der udleverer lægemidler til offentligheden, at foretage pålidelig elektronisk identifikation og ægthedskontrol af individuelle lægemiddelpakninger ved hjælp af den entydige identifikator.

I praksis vil det nye system i hovedtræk indebære, at den entydige identifikator og en række andre oplysninger uploades i datalagringssystemet, inden et lægemiddel frigives til salg eller distribution. Samtidig kontrolleres anbrudsanordningen. Sikkerhedselementerne kontrolleres med visse undtagelser først igen, inden lægemidlet udleveres fra apotek eller sygehusapotek til brugeren. Ved indlæsning af den entydige identifikator til datalagringssystemet verificeres ægtheden. Kan ægtheden ikke verificeres, deaktiveres den entydige identifikator i systemet, således at produktet herefter ikke kan udleveres eller distribueres.

Etablering af et datalagringssystem

Lovforslagets § 1, nr. 6, om en ny § 59b i lægemiddelloven indeholder en gennemførelse af direktivets krav om oprettelse af et sådant datalagringssystem.

I den foreslåede § 59 b, stk. 1, indføres krav om, at fremstillere af lægemidler og indehavere af markedsføringstilladelser til lægemidler forsynet med sikkerhedselementer, skal oprette, forvalte og tilgængeliggøre et datalagringssystem.

Efter artikel 31 i forordningen skal datalagringssystemet oprettes og forvaltes af en eller flere juridiske enheder, som er etableret i Unionen af fremstillere af og indehavere af markedsføringstilladelser. I forbindelse med oprettelsen skal de juridiske enheder som minimum høre grossister, apoteker, andre, der udleverer lægemidler til offentligheden og de relevante myndigheder. Omkostningerne til systemet skal afholdes af fremstillere af lægemidler med sikkerhedselementer, og uden fortjeneste for øje. De juridiske enheder må ikke kræve, at brugerne skal være medlemmer af bestemte organisationer.

Efter artikel 32 i forordningen skal datalagringssystemet bestå af flere elektroniske datalagre. Der skal oprettes en central informations- og datarouter, en såkaldt "hub", og datalagre, der hver betjener en enkelt medlemsstat (nationalt datalager) eller flere medlemsstater (overationale datalagre). Datalagrene skal tilsammen omfatte den nødvendige IT-infrastruktur, der gør det muligt at identificere en lægemiddelpakning i et hvilket som helst led i den lovlige forsyningskæde.

Det fysiske scanningsudstyr, der skal bruges til aflæsning af den entydige identifikator, indgår ikke som en del af systemet.

Datalagringssystemet er endnu ikke oprettet, men der arbejdes aktivt med denne opgave, så hele systemet kan være klar i de enkelte lande og i EU som helhed til den 9. februar 2019, hvor forordningen finder anvendelse. Der er bl. a. etableret en europæ-

isk organisation til verifikation af lægemidler (EMVO – European Medicines Verification Organisation), som skal etablere EU-hubben. Desuden er lægemiddelindustrien i de forskellige medlemslande, herunder i Danmark, ved at etablere nationale organisationer til verifikation af lægemidler i de enkelte medlemslande (NMVO – National Medicines Verification Organisation).

Kontrol og brug af datalagringssystemet

I den foreslåede § 59 b, stk. 2, fastsættes, at Lægemiddelstyrelsen skal have direkte adgang til datalagringssystemet og oplysninger i systemet. Desuden fastsættes, at styrelsen skal bruge oplysningerne til at fore tilsyn med systemet og undersøge bekræftede og mulige tilfælde af forfalskede lægemidler.

I overensstemmelse med artikel 54 a, stk. 5, 2. afsnit i direktivet fastsættes endvidere, at Lægemiddelstyrelsen kan bruge oplysningerne i datalagringssystemet til styrelsens arbejde med tilskud, lægemiddelovervågning og brug af lægemidler ved epidemier.

Med denne hjemmel får Lægemiddelstyrelsen direkte adgang til oplysningerne i datalagringssystemet. Styrelsen får samtidig adgang til virksomheder og lokaliteter med ansvar for oprettelse og forvaltning af datalagringssystemet og til lokaliteten for datalagringssystemet eller datalagringssystemerne. Adgangen muliggør, at Lægemiddelstyrelsen i praksis kan gennemføre sin kontrolforpligtelse efter forordningen om sikkerhedsselementer.

Efter artikel 39 i forordningen skal den juridiske enhed, der opretter og forvalter et datalagringssystem for sikkerhedsselementer give de kompetente myndigheder i de enkelte lande adgang til systemet til de nævnte formål.

Artikel 44 i forordningen indeholder nærmere regler om de kompetente myndigheders kontrol med, at driften af datalagre på deres område opfylder kravene i forordningen.

2.3. Hjemmel til udvidelse af anvendelsen af sikkerhedsselementer mv.

2.3.1. Gældende ret

Lægemiddelstyrelsen kan efter lægemiddelovens § 57, stk. 1, fastsætte regler om og stille krav om lægemidlers indlægsseddel, mærkning, emballage og pakningsstørrelse. Sådanne krav kan stilles til indehaveren af markedsføringsstilladelsen og andre personer eller virksomheder, der bringer et lægemiddel på markedet. Lægemiddelstyrelsen kan endvidere efter lægemiddelovens § 83, stk. 2 og 4, fastsætte nærmere regler om varenumre og formkrav for indberetning af varenumre til Lægemiddelstyrelsen.

2.3.2. Sundheds- og Ældreministeriets overvejelser og lovforslagets indhold

Lovforslagets bestemmelser om sikkerhedsselementer omfatter de lægemidler, der følger af forordningen om sikkerhedsselementer, idet der i de foreslåede bestemmelser i § 59 a, stk. 2 og 3, henvises til de to bilag til forordningen, der definerer, hvilke lægemidler som henholdsvis er omfattet af eller undtaget fra krav om en entydig identifikator og anbrudsanordning.

Direktivet om forfalskede lægemidler giver imidlertid medlemslandene adgang til at udvide anvendelsesområdet for sikkerhedsselementerne. Artikel 54a, stk. 5, 1. afsnit, i direktivet åbner mulighed for at udvide anvendelsen af den entydige

identifikator til ethvert lægemiddel, der er receptpligtigt eller omfattet af tilskud, når udvidelsen sker med henblik på tilskud eller lægemiddellovervågning, og artikel 54a, stk. 5, 3. afsnit, i direktivet åbner mulighed for at udvide anvendelsen af anbrudsanordningen til ethvert lægemiddel, når udvidelsen sker med henblik på patientsikkerheden.

Regeringen har ikke aktuelt planer om at udvide anvendelsen af den entydige identifikator eller anbrudsanordningen. Regeringen vurderer imidlertid, at det er hensigtsmæssigt at indsætte en hjemmel i loven til sådanne mulige udvidelser. Hermed vil det senere på baggrund af erfaringerne med det nye verifikationssystem, være muligt at udnytte det yderligere. Tilsvarende kan der i tiden frem til februar 2019 eller senere vise sig et behov for at udvide anvendelsen af anbrudsanordningen.

På den baggrund foreslås i § 59 a, stk. 4, at Lægemiddelstyrelsen får hjemmel til ved bekendtgørelse at fastsætte nærmere regler om en udvidelse af de to sikkerhedssementer i overensstemmelse med direktivets artikel 54 a, stk. 5.

En eventuel national udvidelse af anvendelsesområdet vil kun blive foreslået efter forudgående af dialog med alle relevante interessenter og den almindelige høringsprocedure, således at det sikres, at der taget højde for hensyn, der taler for og imod en eventuel udvidelse.

På nuværende tidspunkt, hvor det nye sikkerhedssystem ikke er færdigudviklet, er det vanskeligt at vurdere, hvorledes systemet kommer til at fungere i samspil med øvrige led og systemer i lægemiddelforsyningskæden. Det vurderes derfor hensigtsmæssigt, at Sundheds- og Ældreministeriet får hjemmel til at fastsætte nærmere regler ved bekendtgørelse, der har til formål at understøtte den rette funktion af den entydige identifikator og datalagringssystemet. Samtidig vil det være muligt at rette op på eventuelle uheldige følgevirkninger i lægemiddelforsyningen.

På den baggrund foreslås i § 59 a, stk. 5, at Lægemiddelstyrelsen får hjemmel til ved bekendtgørelse at fastsætte nærmere regler til understøttelse af den entydige identifikators formål og funktion, herunder til understøttelse af formålet med datalagringsystemets oprettelse og funktion.

En eventuel anvendelse af denne hjemmel vil respektere forordningens direkte retskraft i Danmark. Den har alene til formål at give mulighed for at justere eventuelle u hensigtsmæssigheder, der måtte opstå som følge af reglerne om den entydige identifikator og oprettelsen af datalagringssystemet, når de fungerer i praksis.

2.4. Rapporter om resultater af ikkeinterventionsundersøgelser

2.4.1. Gældende ret

Efter lægemiddellovens § 92 c, stk. 1, skal rapporter med resultater af en ikkeinterventionsundersøgelse af et lægemiddel, (dvs. en undersøgelse, hvor lægemidlet ordineres som normalt i overensstemmelse med betingelserne for markedsføringstilladelsen), der er gennemført i Danmark, indsendes til Lægemiddelstyrelsen af indehaveren af markedsføringstilladelsen. Efter stk. 2 i samme bestemmelse, skal indehaveren også sende en sådan rapport til Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddellovervågning (PRAC) under Det Europæiske Lægemiddelagentur, når undersøgelsen er udført i mere end et EU/EØS-land, eller hvor Lægemiddelstyrelsen har fastsat vilkår om undersøgelsen i forbindelse med udstedelse af markedsføringstilladelsen.

2.4.2. Sundheds- og Ældreministeriets overvejelser og lovforslagets indhold
I lovforslagets § 1, nr. 7, foreslås som en mindre justering af lægemiddellovens § 92 c. Der foreslås indført den ændring i *stk. 1*, at indehaveren af en markedsføringstilladelse kun skal informere Lægemiddelstyrelsen om resultaterne af obligatoriske ikkeinterventionssikkerhedsundersøgelser af et godkendt lægemiddel til mennesker, og andre (frivillige) ikkeinterventionssikkerhedsundersøgelser, der er gennemført i Danmark. Forslaget omfatter undersøgelser, der er et vilkår for en markedsføringstilladelse fastsat af Lægemiddelstyrelsen på et tidspunkt efter tilladelsens udstedelse.

Der bibeholdes det gældende krav om, at rapporter med resultater fra obligatoriske ikkeinterventionsundersøgelser, der er gennemført i flere EU/EOS-lande skal indsendes til Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning under Det Europæiske Lægemiddelagentur (PRAC). I de tilfælde har PRAC givet tilladelse til den pågældende undersøgelse.

Formålet med forslaget er at indføre en mindre administrativ lettelse for lægemiddelindustrien.

Forslag til ændringer i vævsloven

2.5. Distribution af humane væv og celler

Baggrunden for forslaget om regulering af distribution og eksport af humane væv og celler (sædstrå) til private

Vævsdirektivet og vævsloven forholder sig ikke i dag direkte til muligheden for distribution eller eksport af kønsceller direkte til private. Reguleringen indeholder derfor hverken et decideret forbud mod eller en regulering af denne distributionsform. Det betyder, at det i dag efter de danske regler er muligt for danske sædbanker at levere sæd direkte til private købere i både ind- og udland til brug for hjemmeinsemination.

Der er rejst spørgsmål fra Europa-Kommissionen og øvrige medlemsstater om, hvorvidt denne distribution af sæd direkte til private kunder er i overensstemmelse med vævsdirektivet. Overvejelserne går særligt på, om direktivets bestemmelser om sporbarhed og forpligtelsen til at indberette alvorlige uønskede hændelser og alvorlige bivirkninger som følge af anvendelsen af sæden kan overholdes ved salg til private kunder, herunder ved disses mulige videresalg af sæden. Sundheds- og Ældreministeriet har derfor haft en dialog med Europa-Kommissionen om fortolkningen af vævsdirektivet og de tilhørende kommissionsdirektiver (Kommissionens Direktiver 2006/86/EF og 2006/17/EF).

Det er videre den faglige vurdering fra Styrelsen for Patientsikkerhed, at der også på grund af udviklingen i branchen er behov for af patientsikkerhedsmæssige årsager at skabe grundlag for en større sikkerhed for sporbarhed og indberetning af de nødvendige oplysninger om alvorlige uønskede hændelser og alvorlige bivirkninger.

Frem til 2012 blev vævsloven og loven om kunstig befrugtning (i dag lov om assisteret reproduktion) administreret af to forskellige myndigheder, henholdsvis Lægemiddelstyrelsen og Sundhedsstyrelsen. Sundhedsstyrelsen fastsatte dog regler om donation, udtagning og testning i henhold til vævsloven.

Kommenterede [0513]: Henvendelsen er behandlet i vedlagte følgebrev og i øvrigt direkte med Europakommissionens formand Dr. Stefaan Van der Spiegel, som anført. Vi har dokumenteret, at sporbarheden er fuldstændig intakt og faktisk bedre, når der ikke er mellemled mellem vævscenter og slutbruger, så derfor afvises det, at dette forhold skulle forbedre sporbarhed og patientsikkerhed. Det forholder sig, som argumenteret, lige omvendt.

Kommenterede [0514]: Vi vil gerne se denne faglige vurdering, for vi mener den må være baseret på et forkert grundlag, og vil gerne have mulighed for at modbevise den.

Fra indførelsen af lov om kunstig befrugtning i 1997 og frem til 2012 regulerede denne lov alene kunstig befrugtning ved lægelig behandling og gav kun mulighed for behandling af kvinder, der var gift eller levede i ægteskabslignende forhold.

I perioden før 2012 var der ikke direkte forbindelse mellem vævslovgivningen og lovgivningen om kunstig befrugtning. Dette medførte blandt andet klinikker drevet af jordemødre, der tilbød insemination af enlige og lesbiske med sæd, der ikke stammede fra en partner, alene efter reglerne i vævsloven. I dette regi blev også ikke-anonym donation introduceret, som på det tidspunkt ikke var lovlig at udføre for læger efter lov om kunstig befrugtning. De nye klinikker medførte således også et større marked for sædbankerne, der nu tillige leverede sæd til disse jordemoderklinikker.

I 2012 blev lov om kunstig befrugtning ændret til at gælde for alle autoriserede sundhedspersoner, og herved blev jordemoderklinikkerne omfattet af loven. Samtidig blev det muligt at vælge ikke-anonym sæddonor i forbindelse med fertilitetsbehandling foretaget af andre autoriserede sundhedspersoner end jordemødre, for eksempel læger.

Sædbankerne havde hidtil selv fastsat krav om, at private kunder skulle fremvise lægeattestation, hvis de ønskede at få sædstrå leveret til hjemmeinsemination. Fra 2011 begyndte en sædbank dog også at sælge til privatpersoner uden lægeattestation. Salget til private har været jævnt stigende lige siden. Der er herunder opstået et marked for salg af sæd direkte til private modtagere i andre EU-lande og tredjelande.

Udenlandske kvinder, der får fertilitetsbehandling i Danmark, kommer hovedsageligt fra Sverige, Tyskland og Norge. Det antages, at det dels skyldes den geografiske nærhed, og dels at det ikke er tilladt for kvinder i alle tre lande at anvende anonym sæddonation. I Norge og til dels Tyskland er fertilitetsbehandling af enlige og lesbiske desuden meget restriktivt reguleret. I Norge er fertilitetsbehandling af lesbiske kvinder alene tilladt for gifte lesbiske par, mens fertilitetsbehandling af enlige og lesbiske kvinder i Tyskland ikke er forbudt ved lov, men de fleste medicinske selskaber i regionerne har guidelines, som begrænser fertilitetsbehandling til gifte heteroseksuelle par.

Det antages, at det er tilsvarende restriktioner, der er årsagen til efterspørgslen på distribution af sæd til private til hjemmeinsemination i øvrige EU-lande og 3 lande.

Salg til private sker i dag på to måder. Sæden købes af en kvinde eller et par og leveres enten til en fertilitetsklinik til brug for fertilitetsbehandling eller til kvinden eller parrets hjem til brug for hjemmeinsemination.

Det er i dag ikke muligt at kontrollere, at alle kvinder eller par, der køber sæd til hjemmeinsemination, indberetter en opnået graviditet til sædbanken. Det er imidlertid ved stikprøvekontrol gennemført af Styrelsen for Patientsikkerhed konstateret underreportering fra private kunder til sædbanken. Det blev her påvist, at kun en mindre del af de kliniske graviditeter, der var blevet indberettet til en behandlende klinik, var blevet indberettet til den berørte sædbank af dennes private kunder.

En ufuldstændig indberetning af graviditeter medfører, at der ikke er sikkerhed for, at den fastsatte kvote i bekendtgørelse om assisteret reproduktion på maksimalt 12 levedygtige graviditeter per sæddonor kan overholdes, ligesom det kan indikere, at der formentlig også sker en ufuldstændig indberetning af alvorlige uønskede hændelser og alvorlige bivirkninger mv. En følgevirkning af det er en manglende udsendelse af såkaldte "rapid alerts" fra Styrelsen for Patientsikkerhed til andre landes myndigheder. En rapid alert er en advarsel om risiko for f.eks. alvorlig

Kommenterede [OS15]: Årsagen til denne ændring var, at kvinder i mange lande ikke har adgang til behandling, og derfor var tvunget ud på "de grå marked", dvs. uautoriseredes leveringer af sæd, med sundhedsmæssige, juridiske og sociale konsekvenser som følge. Sundhedspersoner i disse lande kunne ikke lovligt udstede attestation. Det er ikke et problem i Danmark, hvor alle har adgang til behandling hos sundhedspersoner. I Danmark findes hjemmeinsemination stort set ikke sted.

Ved en grundig analyse vurderede vi i 2011, at det ikke havde patientsikkerhedsmæssige eller sporbarhedsmæssige konsekvenser at levere sæden direkte til modtageren, idet sæden er den samme høje kvalitet uanset, men at det faktisk kun kan forringe patientsikkerheden og sporbarheden, når der kommer flere led på. Ved at fjerne muligheden for at få adgang til testet og screenet sæd i disse lande skabes præcist det modsatte af det ønskede: ringere patientsikkerhed og ringere sporbarhed.

Kommenterede [OS16]: Samme gælder i overvældende mange andre lande, f.eks. Sverige, Portugal, Italien, Grækenland, Schweiz, Østrig, og en lang række lande udenfor Europa også.

Kommenterede [OS17]: Det kan sagtens kontrolleres, og det har Styrelsen for Patientsikkerhed jo netop gjort. Der menes nok: at den ikke er optimal, og det er korrekt, men det har intet med hjemmeinsemination at gøre som sådan.

For det første skal alle graviditeter indberettes fra slutbrugere, uanset om indberetningen skal gennem et mellemled i form af en sundhedsperson, vil det stadig være slutbrugeren, som skal indberette. Så derfor må det gælde, at jo færre led fra slutbruger til vævscenter (sædbank), jo bedre. Samme argument som er anført i vedhæftede brev, mht. til sporbarhed i tilfælde af AUH og AUB.

For det andet er det især klinikkerne, som ikke indberetter. Ikke i Danmark, som er gode til det, men generelt, og da det er langt hovedparten vi eksporterer, er Danmark kun en lille del af problemet. For det tredje ser vi en klar sammenhæng mellem manglende indberetning jo mere ulovligt i modtagerlandet. F.eks. indberetter hverken enlige eller lesbiske eller sundhedspersoner generelt når behandlingen er ulovlig, men mange sundhedspersoner praktiserer borgerlig ulydighed, for at hjælpe deres patienter.

For det fjerde er det evident, at antal børn pr. donor (ikke graviditeter) ikke har signifikant betydning. F.eks. viser nylig forskning at risikoen for konsanguinitet i et land som Danmark stiger fra 1 gang pr. 21 år ved 25 børn pr. donor til 1 gang pr. 49 år ved 12 børn pr. donor. Begge tal er så at sige helt uden betydning.

Kommenterede [OS18]: Dette er en fejlslutning. Idet der er ført dokumentation for, at indberetning af graviditeter intet har at gøre med indberetning af AUH eller AUB. De kommer altid, og altid fra recipienten.

genetisk sygdom eller genetiske anlæg herfor, der kan være til stede eller opstå hos børn af en donor.

Videre er Styrelsen for Patientsikkerhed bekendt med, at sædstrå ulovligt videreføres fra én privat person til andre private personer via sociale medier med yderligere forringelse af mulighederne for at sikre sporbarhed, indberetning af alvorlige uønskede hændelser og alvorlige bivirkninger samt tilbagemelding af graviditet til følge.

Salget direkte til private har således afledte konsekvenser. Mangelende indberetning medfører dels en risiko for, at der fødes flere børn med mulig genetisk sygdom, dels, at disse ikke opspores i tide til at indlede en forebyggende eller tidlig behandlingsindsats.

Af disse årsager foreslås sikring af oget sporbarhed og registrering ved distribution af sæd til privatpersoner.

2.5.1. Gældende ret (sporbarhed)

Vævsdirektivet blev implementeret i dansk ret ved vævsloven (lov nr. 273 af 1. april 2006 om krav til kvalitet og sikkerhed ved håndtering af humane væv og celler), herunder bestemmelserne i artikel 8 om sporbarhed (vævslovens § 12) og artikel 11 om indberetning af alvorlige uønskede hændelser og alvorlige bivirkninger.

Det følger blandt andet af artikel 8, at alle væv og celler, der udtages, forarbejdes, opbevares eller distribueres, skal kunne spores fra donor til recipient og omvendt. Der er i tilknytning hertil fastsat krav om, at vævscentre skal opbevare de oplysninger, der er nødvendige for at sikre sporbarheden i alle faser, i mindst 30 år efter den kliniske anvendelse.

På denne baggrund stiller vævslovens § 12 krav om, at vævscentre og udtagingssteder (herunder sædbanker) skal anvende et donoridentifikationssystem og opbevare de oplysninger, dokumenter og materialer, som er nødvendige for at sikre sporbarheden af væv og celler i alle faser fra donation til distribution til modtageren. Denne regel er udfoldet i vævsbekendtgørelsens (bekendtgørelse nr. 764 af 26. maj 2015 om humane væv og celler) §§ 16 og 21 samt tilhørende bilag.

En væsentlig bestanddel af begrebet sporbarhed er at kunne sammenkæde en donor med recipient(er).

Anvendelse af donorsæd ved assisteret reproduktion og insemination er til gavn for kvinder, der ønsker at blive gravide. Der kan imidlertid være alvorlige risici forbundet med anvendelse af donorsæd, såsom overførsel af alvorlig genetisk sygdom eller arveanlæg herfor til recipientens (moderens) barn. Denne risiko er også til stede ved naturlig forplantning, men en væsentlig forskel er, at der ved anvendelse af en donor ikke er samme kendskab til sygdomshistorikken hos faderen og dennes familie, som man typisk har ved naturlig forplantning.

Sporbarhed til recipientens (moderens) barn er på denne baggrund også væsentlig for at kunne sikre formidling af og behandling af børn, der er født af en sæddonor, hvor der efterfølgende rejses mistanke om en genetisk sygdom eller disposition for genetisk sygdom.

Kravet om sporbarhed indeholder et krav om at kunne finde og identificere væv og celler i en hvilken som helst fase fra udtagning til opsætning i recipient(er).

Side 19

Kommenterede [OS19]: Som det fremgår af oversigten fra Eupakommissionen, er langt hovedparten af Rapid Allers vedrørende sæddonorer med genetiske sygdomme. Men da genetiske sygdomme er en nødvendig følgesvend til kønsceller, kan de ikke undgås og man kan heller ikke gøre noget ved dem, når man opdager dem, andet end være transparente. Det er helt forkert at anvende rapid alerts til noget der ikke kan kaldes tilbage eller undgås. Herunder bør det, som redegjort i vedlagte skrivelse, konkluderes, at genetiske sygdomme er ikke en AUB, og derfor bør den fjernes fra vævsloven § 3 stk. 6.

Kommenterede [OS20]: Det har ingen betydning om sæd bliver videregivet. De bliver både tilbagekøbt og videregivet til andre modtagere, typisk når en kvinde har reserveret et depot af sæd fra en valgt donor og enten har fået de ønskede børn eller opgivet videre behandling. Her sælger hun tilbage til banken eller til en anden vinde, som sådan set blot træder i hendes sted som kontrahent. Spørgsmålet er alene hvem sæden distribueres til, men da sæden hele tiden har været i vævscentret, ændrer det ikke noget, og hvis leveringen senere skulle leveres til en ny modtager, ændrer det intet ved sporbarheden. Den er intakt og den nye modtager gennem 30 år i vævscentret. Indberetning af AUB og AUB eller graviditeter er jf. ovenfor heller ikke påvirket af dette.

Kommenterede [OS21]: Det mener vi således vi har dokumenteret ikke er korrekt.

Kommenterede [OS22]: Nej, det er ikke en risiko men noget der altid vil være tilfældet. Endnu overførsel af mange alvorlige genetiske sygdomme eller arveanlæg for hver donor. Derfor er en arvelig sygdom ikke en alvorlig uønsket bivirkning, for så skulle alle donorer kaldes tilbage, selv inden de blev brugt, for med denne viden skulle alle donorer pr. definition betegnes som AUB, og det kan naturligvis ikke være meningen.

Kommenterede [OS23]: Det er ikke korrekt, som redegjort for ovenfor. Risikoen er faktisk bevisligt mindre, ved anvendelse af en donor, men dog uden at det er signifikant, for den testning og udvælgelse som foregår ved donorer, er kun "kradsen i overfladen". Alle mennesker og alle donorer har masser af genetiske sygdomme i genomet.

Kommenterede [OS24]: Det er mere kompliceret. I mange tilfælde ønsker folk ikke at få besked og i mange tilfælde er der ikke nogen behandling, og især i disse tilfælde træder bioetikkonventionen i kraft, nemlig retten til ikke at vide, idet viden om sygdomme – især når de ikke kan behandles, kan ødelægge livskvaliteten. Dette er alt sammen inderbejdet i Cryos' CON-system, som har vundet stor anerkendelse internationalt. Cryos står gerne til rådighed mht. rådgivning af myndighederne i dette spørgsmål.

Vævscentrene er derfor også forpligtet til at opbevare oplysninger med identifikation af recipienterne. Det er dog kun vævscentre og udtagningssteder – og dermed ikke privatpersoner – der er omfattet af kravene i vævsloven om at sikre væv og cellers sporbarhed.

Ved salg til privatpersoner er det muligt for vævscentre at registrere den privatperson, der køber sæden. Sædbankerne oplyser i den forbindelse, at man sikrer donorsæds sporbarhed i alle faser helt frem til modtageren (køberen), men at der ved hjemmeinsemination ikke er sikkerhed for, at køberen af donorsæden også reelt er brugeren.

Registrering af donoridentifikation ved en privatpersons eventuelle videresalg eller anden videre distribution af donorsæden er ikke reguleret og vil i praksis vanskeligt kunne sikres. Et krav om privatpersoners sikring og opbevaring af data i 30 år med henblik på at sikre sporbarhed til den reelle modtager i en form, der er anvendelig for eller kan sammenkøres med myndighedernes varslingsystemer etc., må antages at være umuligt eller uforholdsmæssigt vanskeligt at gennemføre, kontrollere og håndhæve.

Henset til udviklingen inden for fertilitetsbehandling og herunder brugen af hjemmeinsemination vurderes den nuværende regulering ikke tilstrækkelig til at sikre sporbarheden af væv og celler i alle faser fra donation til distribution til modtageren.

2.5.2. Gældende ret (indberetning af alvorlige uønskede hændelser og alvorlige bivirkninger)

Direktivets artikel 11 fastslår blandt andet, at medlemsstaterne skal sikre, at der oprettes et system til rapportering, efterforskning, registrering og videresendelse af oplysninger om alvorlige uønskede hændelser og om alvorlige bivirkninger under eller efter den kliniske anvendelse, der kan have indflydelse på vævs og cellers kvalitet og sikkerhed. Vævscentrene skal i den forbindelse sørge for at underrette de kompetente myndigheder om eventuelle alvorlige uønskede hændelser og alvorlige bivirkninger. Vævscentrene skal ligeledes sørge for, at der indføres en præcis, hurtig og verificerbar procedure, hvorefter de kan trække alle produkter tilbage, som mistænkes for at have forbindelse med en alvorlig uønsket hændelse eller en alvorlig bivirkning.

På denne baggrund stiller vævslovens § 13 krav om, at vævscentre, udtagningssteder og sundhedspersoner indberetter alvorlige uønskede hændelser og alvorlige bivirkninger, der kan have indflydelse på eller forbindelse med vævs og cellers kvalitet og sikkerhed til dels relevante vævscentre og til Styrelsen for Patientsikkerhed. Der er fastsat nærmere regler herom i vævsbekendtgørelsen.

Ansaret for vurdering af en donors egnethed i forbindelse med donors adgang til donorprogrammet og efterfølgende i forbindelse med indberetninger af alvorlige bivirkninger og alvorlige uønskede hændelser, er efter lovgivningen placeret hos vævscentret/sædbanken. Hvor sædbanken bliver opmærksom på, at donor måske er bærer af en genetisk sygdom, er det derfor sædbankens ansvar at udarbejde en faglig vurdering af donors egnethed, sætte donors sæd i karantæne og underrette fertilitetsklinikkerne samt indberette hændelsen til Styrelsen for Patientsikkerhed.

Formålet med indberetningspligten er at undgå, at der fødes flere børn med samme lidelse, eller at informere om risikoen for sygdom hos andre børn af samme donor. Indberetning af mulig alvorlig bivirkning fra en kvinde, der har opnået graviditet/født barn med sæddonor, og hvor der er mistanke om genetisk sygdom hos foster eller barn, er således afgørende for at sikre, at donerede væv og celler fra den

Kommenterede [OS25]: Men når vævscentret kender identiteten på slutbrugeren, privatpersonen, kan sporbarheden da ikke blive bedre. Med flere led mellem vævscenter og slutbruger vil sporbarheden kun kunne blive forværret, som nærmere redegjort for i medfølgende brev.

Kommenterede [OS26]: Det er korrekt, men det kan vi heller ikke sikre selvom levering sker gennem en sundhedsperson. Hvis slutbrugeren f.eks. udgiver sig for en anden til sundhedspersonen, vil det altid kunne manipuleres, men hvad skulle formålet være med at lade det gå til en anden, når man netop har direkte adgang til at få leveret fra vævscentret? Og indberetninger om graviditeter og AUH/AUD kommer alligevel altid fra slutbrugeren, så det ændrer ikke noget.

Kommenterede [OS27]: Videresalg har ikke noget med vævsloven at gøre, det har kun distribution.

Kommenterede [OS28]: Videre distribution har vi aldrig hørt om, og det vil også kræve særlige forudsætning og udstyr. Endelig vil det være ulovlig i hele EU, for noget sådant ville kræve en vævscenterlicens. Så på den måde er det altså reguleret.

Kommenterede [OS29]: Her har vi argumenteret for, at den er optimal og ikke kan blive bedre netop ved hjemmeinsemination, hvor der ikke er nogle forstyrrende mellemled fra vævscenter til slutbruger.

pågældende donor bliver sat i karantæne, indtil det er afgjort, om fosterets eller barnets sygdom stammer fra donor.

Tilsvarende har autoriserede sundhedspersoner, der anvender kønsceller som led i patientbehandling, efter vævslovens § 13, stk. 2, pligt til at indberette alvorlige bivirkninger af væsentlig betydning for sikkerheden ved anvendelsen af donorsæd til Styrelsen for Patientsikkerhed og den relevante sædbank. Sundhedspersoner, der behandler et barn født med hjælp af sæd eller æg fra donor, eller som behandler en person, der har doneret sæd eller æg, har ligeledes pligt til at indberette genetisk sygdom hos barnet eller personen til relevante vævscentre og Styrelsen for Patientsikkerhed efter vævslovens § 13, stk. 3 og 4.

Imidlertid har privatpersoner ikke en sådan indberetningspligt. En kvinde eller et par, der har fået et donorbarn, eller andre pårørende kan henvende sig til sædbanken eller Styrelsen for Patientsikkerhed ved mistanke om genetisk sygdom mv. hos barnet, ligesom donor også selv kan henvende sig til sædbanken, hvis han har fået konstateret en genetisk sygdom. Men der er som nævnt ikke tale om en pligt til at indberette, hvorved sikkerhedskæden omkring donation af sæd således i nogen grad brydes, når sæden overdrages til privatpersoner.

Sædbankerne har ligeledes oplyst, at indberetninger sjældent modtages fra hjemmeinseminerede kvinder.

Idet sporbarheden ved hjemmeinsemination i mange tilfælde fortabes, må det antages, at vævscentre ikke fuldt ud kan overholde deres indberetningspligt om alvorlige uønskede hændelser og alvorlige bivirkninger, hvis modtageren ikke selv melder tilbage, eller hvis vævscentret ikke har kendskab til den reelle modtager.

Dette må ligeledes antages at vanskeliggøre vævscentrenes forpligtelse efter vævsbekendtgørelsens § 25, hvorefter vævscentret skal sikre, at beslutningen om karantæne, herunder permanent karantæne eller ophævelse af midlertidig karantæne, straks meddeles til alle aflagere af kønsceller fra denne donor og til Styrelsen for Patientsikkerhed.

Meddelelse om en alvorlig uønsket hændelse eller alvorlig bivirkning når derfor ikke nødvendigvis modtageren af kønscellerne (kvinden), som ikke har mulighed for at tage eventuelle forholdsregler mv.

Det følger videre af vævslovens § 18, at Styrelsen for Patientsikkerhed kan videregive oplysninger om alvorlige uønskede hændelser og alvorlige bivirkninger samt udført kontrolvirksomhed til EU-kommissionen samt kompetente myndigheder i andre berørte lande.

Danmark udsender på denne baggrund "rapid alerts" med angivelse af, hvilke lande der bliver påvirket, når en sæddonor bliver permanent blokeret. Medlemslandene kan ved forespørgsel få oplyst, hvilke klinikker donors sædstrå er leveret til. Medlemslandene kan på denne måde sikre sig, at den berørte fertilitetsklinik foretager nødvendige tiltag over for modtagerens barn. Dette er imidlertid ikke muligt, når det er en privatperson, som har købt de blokerede sædstrå, idet sædbanken ikke må videregive oplysninger om private modtagere af hensyn til regler om databeskyttelse. I disse tilfælde vil det derfor være umuligt eller uforholdsmæssigt vanskeligt at sikre, at der foretages de nødvendige tiltag over for modtagerens barn, da modtageren vil være ukendt for de kompetente myndigheder.

2.5.3. Vævsdirektivet – sporbarhed og indberetning af alvorlige uønskede hændelser og alvorlige bivirkninger

Side 21

Kommenterede [OS30]: Og her har vi misforståelsen. Det hjælper ikke at vælge en anden donor, for alle donorer – uanset anamnesehistorik og genetisk testning – vil videregive adskillige genetiske sygdomme. Og netop når man kender lidelsen, kan den undgås. F.eks. recessive sygdomme. Hvis recipienten ikke er bærer, kan donor bruges fuldstændig normalt. Selv ved dominante arvelige sygdomme kunne donor principielt anvendes, blot der foretages PGD. En donor adskiller sig således i princippet ikke fra en privat partner. I begge tilfælde kan kønscellerne bruges, men naturligvis med behørig information og testning.

Kommenterede [OS31]: Men indberetningen kommer altid fra privatpersonen, uanset om der har været en sundhedsperson involveret eller ej. Det er vores erfaring, at indberetning direkte til vævscentret bedst sikrer indberetning og sporbarhed. At den bliver dårligere, skal den gennem flere led, som ofte ikke eksisterer mere, har destrueret sine journaler, osv.

Kommenterede [OS32]: Det er ikke rigtigt. Tværtimod får vi sjældent indberetningen fra mellemled. Naturligvis fordi det er fra kvinderne/parrerne at indberetningen udspringer.

Kommenterede [OS33]: Ikke korrekt.

Kommenterede [OS34]: Det er en fejltagelse.

Kommenterede [OS35]: Det er ligeledes en fejltagelse. Den foregår perfekt. Vi har ikke kendskab til en eneste sag som ikke er blevet behandlet korrekt.

Kommenterede [OS36]: Det forholder sig lige omvendt. Hvis vævscentret (sædbanken) har identiteten på slutbrugeren, når den bedrer frem end hvis den skal via mellemled i form af sundhedspersoner, som ofte er lukket eller har destrueret journalmateriale.

Kommenterede [OS37]: Som redegjort for, bør der være en almindelig udvalgt af over 100.000 sædprøver og over 1.000.000 behandlinger oplevet hverken AUB eller AUB. OG som redegjort for, kan genetiske sygdomme pr. definition ikke være AUB. Som også redegjort for, er det misbrug af rapid alert at medtage genetiske sygdomme, for dels vil det være tilfældet for alle donorer og dels vil myndighederne i EU ikke kunne gøre noget. Børnene kan jo ikke kaldes tilbage, og vi skal respektere bioetikkonventionen art. 10.2, så vi skal netop sikre, at folk har mulighed for at vælge fra.

Kommenterede [OS38]: Det har vi allerede gjort, herunder fremsendt sagsbeskrivelse og risikovurdering samt henvisning til lokal genetisk rådgivning. Lokale sundhedspersoner kan ikke foretage mere i den anledning.

Kommenterede [OS39]: Netop, og det må lokale klinikker heller ikke, men da hjemmeinsemination jo især omfatter lesbiske og enlige som ofte ikke har adgang til lokal behandling, vil de netop have beskyttelsesbehov.

Vævsdirektivet indeholder ikke et forbud mod salg af sæd til privatpersoner. EU-Kommissionen vurderer dog, at de forudsætninger, hvorpå vævsdirektivet og de tilhørende tekniske direktiver blev forhandlet og vedtaget, og som ses afspejlet i direktivets præambel, tager udgangspunkt i, at sæden distribueres via klinikker frem for direkte til en privat køber, jf. definitionen af sporbarhed i Kommissionens Direktiv 2006/86/EF artikel 2 (g): "sporbarhed": muligheden for at finde og identificere væv/celler (...) samt for på den/de klinikker, der anvender vævet/cellerne i recipienten, at identificere recipienten/recipienterne (...)".

Tilsvarende fremgår det af Kommissionens Direktiv 2006/86/EF i præambelens afsnit 6, at "Dette direktivs anvendelsesområde bør omfatte kvaliteten og sikkerheden ved humane væv og celler under kodning, behandling, præservering, opbevaring og distribution til den sundhedsinstitution, hvor de anvendes i det menneskelige legeme (egen fremhævning)".

Denne vurdering støttes yderligere af bilag IV til direktiv 2006/17/EF af 8. februar 2006 om gennemførelse af Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2004/23/EF for så vidt angår visse tekniske krav til donation, udtagning og testning af humane væv og celler. Heri forudsættes det, at distribution alene sker til vævscentre, jf. bilagets punkt 1.7c: "identifikation af det modtagende vævscenter (adresse og telefonnummer) og af den person, der skal kontaktes med henblik på levering af containeren", punkt 2: "Modtagelse af vævene/cellerne på vævscentret" og punkt 2.1: "Når de udtagne væv/celler ankommer til vævscentret, skal der foretages en dokumenteret kontrol af, at sendingen, herunder transportforholdene, emballagen, mærkningen og den tilknyttede dokumentation og de tilknyttede prøver, opfylder kravene i dette direktiv og det modtagende centers specifikationer."

Med lovforslaget ønskes det derfor at sikre, at salg til private sker gennem et godkendt vævscenter, en fertilitetsklinik, en hospitalsafdeling eller en autoriseret sundhedsperson, som er ansvarlig for anvendelsen til mennesker. Dette for at sikre kravene til sporbarhed og indberetning i vævsdirektivets artikel 8 og 11.

2.5.4. Sundheds- og Eldreministeriets overvejelser og lovforslagets indhold

Med lovforslaget foreslås det at indføre særlige distributionskrav, sådan at væv og celler (i praksis på nuværende tidspunkt udelukkende sæd) fortsat kan udvælges af og sælges til private købere, men at sæden i stedet for distribution direkte til køberen leveres via registrerede vævscentre, autoriserede sundhedspersoner etc.

Distributionskravet vil medføre, at alle kvinder i Danmark, der har brug for fertilitetsbehandling, sidestilles på den måde, at de alle skal via et vævscenter, fertilitetsklinik, hospital eller lignende uagtet årsagen til behandlingen.

Det følger af patientmobilitetsdirektivet (Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2011/24/EU om patientrettigheder i forbindelse med grænseoverskridende sundhedsydelser) og bkg. nr. 469 af 23. maj 2016 om ret til sygehusbehandling mv., at kvinder dækket af en offentlig sygeforsikring i et andet EU- eller EØS-land ligeledes har adgang til at søge fertilitetsbehandling i Danmark.

Ønskes behandling på et dansk offentligt hospital, skal kvinden have en henvisning fra en læge, for hospitalet kan tage stilling til, om det kan tilbyde behandling. Hospitalet kan af kapacitetsmæssige grunde afvise at modtage udenlandske patienter, for eksempel hvis der er lang ventetid på behandlingen, og andre patienter derfor vil blive tilsidesat. Regionen kræver den samme betaling for undersøgelse og behandling af patienter fra andre EU- eller EØS-lande på hospitalet, som hvis de modtog en dansk sikret patient til undersøgelse og behandling.

Kommenterede [0540]: Denne vurdering er baseret på et mangelfuldt grundlag og vi har derfor bedt om baggrunden for den fremlagt. Vi mener og har argumenteret for, at præmissen er fejltolket, og at sporbarhed altid er bedst sikret jo færre led i distributionskæden fra vævscenter til slutbruger. Se brev til kommissionsformanden vedlagt som bilag.

Kommenterede [0541]: Det giver ikke bedre sporbarhed at der kommer flere led på. Her nævnes "salg", men der menes nok "levering". Der anføres "gennem et godkendt vævscenter, ...". Men hvad skulle det hjælpe at få endnu et godkendt vævscenter imellem det oprindelige og slutbrugeren. Er det første vævscenter ikke lige så godt som efterfølgende? Og hvad skulle andre sundhedspersoner kunne hjælpe, idet de kun har væsentlig kortere journalpligt og ofte lukker, flytter eller har rod i arkiverne.

Kommenterede [0542]: Det ville ikke have den store betydning om det kun gældt kvinder i Danmark, da hjemmeinsemination stort set kun er noget der finder sted i udlandet, hvor tusindevis er forhindret adgang til behandling.

Kommenterede [0543]: Hvis behandlingen er ulovlig i det pågældende land kan der ikke henvises. Dette medfører ikke en løsning for disse patienter.

Et dansk privathospital eller en dansk privatpraktiserende sundhedsperson skal tilbyde undersøgelse og behandling af patienter fra andre EU- eller EOS-lande til samme pris og på samme vilkår, som gælder for en dansk patient i en tilsvarende helbredssituation.

Selv om der i dag i praksis alene distribueres sæd direkte til private personer, foreslås det, at lovforslaget dækker alle typer af væv og celler. Det skyldes, at vævsdirektivet ikke sonderer mellem kønsceller og andre typer af celler og væv, for så vidt angår krav om sporbarhed og indberetning af alvorlige utilsigtede hændelser og alvorlige bivirkninger. Herudover kan det med den teknologiske udvikling og innovation på området ikke udelukkes, at der kan opstå situationer, hvor vævscentre kunne tilbyde distribution af andre typer af væv og celler end kønsceller til private kunder. Også her må hensynet til sporbarhed og indberetning og dermed hensynet til patientsikkerheden sikres.

Samtidig foreslås det, at vævscentre, herunder sædbankerne, i lovgivningen forpligtes til i en vis udstrækning at træffe foranstaltninger, der sikrer overensstemmelse mellem angivet og faktisk identitet på de modtagende vævscentre eller sundhedspersoner, f.eks. ved opslag i EU's vævscenterregister, i de relevante myndigheders autorisations- eller registreringsregistre, ved at bede den relevante offentlige myndighed om, f.eks. via IMI (informationssystemet for det indre marked), at tjekke sundhedspersonalets aktuelle ret til at praktisere eller andre kontrolforanstaltninger.

Sigtet med forslaget er af patientsikkerhedsmæssige årsager at skabe grundlag for en større sikkerhed for sporbarhed og indberetning af de nødvendige oplysninger om alvorlige uønskede hændelser og alvorlige bivirkninger gennem sikring af, at alene professionelle aktører, såsom godkendte vævscentre og sundhedspersoner med ret til at praktisere i opholdslandet bliver ansvarlige for den videre distribution af væv og celler til eller behandling af modtageren.

Det vurderes, at forslaget vil have en væsentlig positiv indflydelse på muligheden for at forebygge risikoen for alvorlige uønskede hændelser og alvorlige bivirkninger ved anvendelse af donorsæd til assisteret reproduktion.

Det er Sundheds- og Ældreministeriets opfattelse, at den foreslåede ændring af vævsloven vil medføre overensstemmelse med intentionerne i vævsdirektivet.

Det forudsættes videre i vævsdirektivet, at medlemsstaterne fastsætter sanktioner for overtrædelse af de nationale bestemmelser, og at disse sanktioner skal være effektive, stå i rimeligt forhold til overtrædelsen og have afskrækkende virkning, jf. artikel 27.

Sundheds- og Ældreministeriet foreslår på den baggrund, at sanktionen for overtrædelse af de foreslåede distributionskrav og kontrolforanstaltninger til identitetskontrol bør placeres i vævslovens § 8, således at Styrelsen for Patientsikkerhed kan ændre, suspendere eller tilbagekalde den meddelte vævscentertilladelse. En afgørelse herom vil efter bestemmelsens stk. 2 ligeledes kunne prøves ved domstolene.

2.6. Karantænering og permanent anvendelsesforbud

2.6.1. Gældende ret

Begreber sammenlignelige med karantænering og permanent anvendelsesforbud blev indført i lovgivningen i 1997.

Kommenterede [OS44]: Der findes ikke andet væv og celler som giver mening at bruge som "hjemmeinsemination". Så dette er ren teori. Men i øvrigt stadig ikke noget problem, for sporbarheden er stadig bedst ved direkte distribution til recipienten.

Kommenterede [OS45]: Som redegjort for i vedlagte skrivelser vil det ikke være teknisk muligt. Og netop i de lande hvor patienter ikke har adgang til behandling, vil det jo ikke hjælpe patienterne, typisk lesbiske og enlige.

Kommenterede [OS46]: Det vurderes og er dokumenteret, at forslaget vil have en væsentlig negativ indflydelse på muligheden for at forebygge risikoen for AUH og AUB.

Kommenterede [OS47]: Det er dokumenteret, at der allerede er overensstemmelse.

Kommenterede [OS48]: Selvom en sådan afgørelse kan prøves ved domstolene, vil det kræve, at domsafgørelsen skal udsætte suspension eller tilbagekaldelse, for et vævscenter kan ikke leve en dag uden licens.

Det er således anført i den daværende Sundhedsstyrelses Vejledning nr. 15057 af 30. september 1997 om kunstig befrugtning og anden reproduktionsfremmende behandling, at hvor der blev konstateret misdannelse eller sygelig tilstand hos et barn født efter sæddonation, og hvor dette måtte antages at kunne være forårsaget af forhold hos sæddonoren, som også ville kunne gøre sig gældende i andre sædportioner fra denne donor, burde udlevering af sæd fra denne donor standses. Allerede udleverede, men endnu ikke anvendte, sædportioner burde tilbagekaldes.

Det blev uddybet i vejledning om lægers anvendelse af kunstig befrugtning og anden reproduktionsfremmende behandling fra 2006. Her fremgik det, at en læge, som foretog inseminationsbehandling med sæd, der var rekvireret fra en sædbank, var forpligtet til at underrette sædbanken om opnåelse af graviditet samt om eventuelle komplikationer, eksempelvis et barn født med genetisk sygdom eller misdannelser. Denne underretning var en forudsætning for optimal sikkerhed omkring brug af donorsæd, der ikke stammede fra modtagerens partner.

Begge disse vejledninger var alene henvendt til læger og omfattede således ikke andre sundhedspersoner, der beskæftigede sig med kunstig befrugtning eller vævscentre, herunder sædbanker.

Vævscentre og hermed sædbanker blev omfattet af lovgivningen med bekendtgørelse nr. 1035 af 5. november 2012 om kunstig befrugtning samt Vejledning om autoriserede sundhedspersoners og vævscentres virksomhed og forpligtigelser i forbindelse med kunstig befrugtning fra 2012 med en præcisering af sædbankens forpligtigelser efter indberetning af mistanke om eller konstateret alvorlige uønskede hændelser og alvorlige bivirkninger.

I 2013 blev definitionen på en alvorlig bivirkning og alvorlig uønsket hændelse indsat i vævsloven (Lov nr. 653 af 12. juni 2013). Samtidig blev definitionen på en alvorlig bivirkning udvidet til også at omfatte genetisk sygdom hos et barn født med hjælp af sæd eller æg fra donor (anden end partner).

Den gældende bestemmelse om karantænering og permanent anvendelsesforbud blev indført i vævsbekendtgørelsen (Bekendtgørelse nr. 764 af 26. maj 2015). Bestemmelsen fastslår, at hvis en væsentligt øget risiko for, at en donor kan overføre sygdom eller en bærertilstand til en modtager, ikke kan udelukkes, skal vævscentret sikre, at donors væv eller celler straks sættes i karantæne. Hvis der er konstateret væsentligt øget risiko for, at væv eller celler fra en donor kan overføre genetisk sygdom eller bærertilstand for genetisk sygdom, skal vævscentret sikre, at der straks indføres permanent forbud mod anvendelse af donors væv eller celler.

I tilknytning hertil blev der i Bekendtgørelse om assisteret reproduktion (§ 24 i Bekendtgørelse nr. 762 af 8. maj 2015) indført et forbud mod anvendelse af en donors kønsceller til assisteret reproduktion, hvis et vævscenter eller en autoriseret sundhedsperson modtager meddelelse om, at en donors kønsceller er sat i karantæne eller er blevet permanent blokeret efter reglen i vævsbekendtgørelsen.

I Vejledning nr. 9351 af 26. maj 2015 om sundhedspersoners og vævscentres virksomhed og forpligtigelser i forbindelse med assisteret reproduktion er det præciseret, at hvis en væsentligt øget risiko ikke kan udelukkes eller er konstateret, og denne risiko som udgangspunkt vurderes til 1 procent eller derover for en gentagelse af, at en sæddonor kan overføre sygdom til et barn, skal den ansvarlige person straks sørge for at sætte donors sæd i karantæne henholdsvis sikre, at der indføres permanent forbud mod anvendelse af donors kønsceller.

Kommenterede [OS49]: Det var en fejl at tage vævscentre ind i denne lov, for et vævscenter udfører ikke behandling (assisteret befrugtning), men opfylder kun vævsloven. Det har medført mange konflikter og frustrationer og spørgsmål om fortolkninger, for hvad menes egentlig? Derfor anbefaler vi, at vævscentre atter udtages af loven om assisteret befrugtning.

Det er ligeledes fastsat i bilag 7 til vævsbekendtgørelsen (punkt 3.6), der gennemfører bilag III i direktiv 2006/17/EF i dansk ret, at der med donors informerede samtykke skal gennemføres genetisk screening for gener, som ifølge det internationale videnskabelige evidensgrundlag måtte være fremherskende i donors etniske baggrund, samt en vurdering af risikoen for overførsel af genetiske tilstande, der måtte forekomme i donors familie.

Den sundhedsfaglige begrundelse for indførelsen af disse regler er, at anvendelse af donerede kønsceller (fra andre end partner) indebærer en potentiel risiko for at overføre genetisk sygdom til afkommet. Selvom det sjældent forekommer, henset til den genetiske udredning og screening af donor, kan konsekvenserne være voldsomme for de involverede familier.

Generelt er screeningsprocedurene i forbindelse med sæddonation i Danmark af høj standard. Det er ikke muligt at undersøge donorerne for alle sygdomme, men de er bedre udredt for genetiske sygdomme, end mænd almindeligvis er. Herved minimeres risikoen for videregivelse af genetisk sygdom, men den kan ikke elimineres helt.

Sædbanker skal sætte en donors sæd i karantæne, hvis sædbanken får oplysninger om, at det ikke kan udelukkes, at donor kan have en genetisk sygdom, der kan overføres til børnene. Sædbanken skal meddele fertilitetsklinikkerne om denne karantæne. Normalt vil man ikke give denne oplysning videre til kvinder, der er gravide med donor, da viden om en eventuel genetisk sygdom på dette stadium er lav, men der kan være særlige forhold, der gør, at kvinder, der er gravide med donor i første eller andet trimester, skal have denne information, så der er mulighed for at overveje fosterdiagnostik.

I de fleste tilfælde vil det efter sædbankens undersøgelser vise sig, at donor alligevel ikke havde en genetisk sygdom, og sæden kan igen frit anvendes.

Hvis det viser sig, at donor har overført genetiske sygdomsanlæg, skal sædbanken meddele fertilitetsklinikkerne om dette, så brug af donors sæd ophører, og fertilitetsklinikkerne skal meddele det til forældrene med børn fra donor.

Det er ikke hensigten med vævslovgivningen at kunne opnå fejlfri sæd til reproduktive formål. På trods af en omhyggelig udredning for genetiske sygdomme må der accepteres en vis risiko for sygdomme med udspring i sæddonors genetiske forhold, som svarer til den usikkerhed, der er, når almindelige raske mænd får børn ved naturlig forplantning, og hvor de kender familiens sygdomshistorie. Alle mennesker har i større eller mindre omfang sygdomsgener, der alene eller i kombination med en anden persons gener kan give et barn genetiske sygdomme.

Imidlertid kan der være en for høj og uacceptabel risiko, der først kan konstateres ved, at donor får børn med en mulig alvorlig genetisk sygdom. Hvis en sædbank modtager indberetning om en donor, som kan indikere, at han har genetisk sygdom eller er bærer af et sygdomsgen, lever sæden ikke længere op til de krav, der stilles i vævslovgivningen. Sæden må derfor ikke frigives til brug – i første omgang skal den karantæneres, og ved konstatering af den genetiske sygdom skal der gennemføres et permanent anvendelsesforbud.

En undtagelse fra disse regler er celler i søskendedepot. Her kan forældre, der allerede har ét barn med donor, vælge at få flere børn med donor, hvis de accepterer den risiko, der nu er påvist for overførsel af genetiske sygdomsanlæg.

Det er ikke op til forbrugere eller patienter selv at afgøre, om de ønsker sæd fra en donor, der har en sådan uacceptabel risiko. Det er vævscentrenes opgave at karantænere, undersøge og derefter eventuelt permanent blokere sæden, hvis risikoen kan konstateres. Kun ved saskendepot brydes dette udgangspunkt mod særlig information til og samtykke fra modtageren.

2.6.2 Sundheds- og Ældreministeriets overvejelser og lovforslagets indhold

Bestemmelsen om karantænering og permanent blokering flyttes med forslaget fra vævsbekendtgørelsen ind i vævsloven. Der foretages i den forbindelse ingen indholdsmæssige ændringer af bestemmelsen.

Formålet med at flytte bestemmelsen til vævsloven er at understrege betydningen af karantænering og permanent blokering for patientsikkerheden, jf. afsnit 2.2.1. Dermed tydeliggøres samtidig vævscentrenes ansvar for at foretage den nødvendige risikovurdering forbundet med karantænering og blokering og vævscentrenes ansvar for tage konsekvensen heraf ved at stoppe distribution og eksport af karantænede eller blokerede væv og celler. Endelig tydeliggøres også vævscentrenes forpligtelse til at oplyse aftagere om, at allerede distribuerede eller eksporterede væv og celler ikke må anvendes.

Af samme årsag bliver bestemmelsen knyttet til vævslovens § 8, således at en overtrædelse af bestemmelsen om karantænering og permanent blokering som en nyskabelse giver Styrelsen for Patientsikkerhed mulighed for at ændre, suspendere eller tilbagekalde en vævstilladelse, indtil vævscentret kan dokumentere, at det igen overholder kravene i bestemmelsen. Bestemmelsen forbliver samtidig strafsanktioneret – med flytningen nu efter vævslovens § 21.

2.7. Øvrige ændringer og præciseringer i vævsloven

2.7.1. Definitioner

Langt hovedparten af definitionerne på vævsområdet er en implementering af vævsdirektiverne (Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2004/23/EF samt Kommissionens direktiver 2006/17/EF, 2006/86/EF, (EU) 2015/565 og (EU) 2015/566).

Definitionerne er i dag implementeret i vævsloven, vævsbekendtgørelsen samt tilladelsesbekendtgørelsen (Bekendtgørelse nr. 827 af 2. juli 2015 om tilladelse til og kontrol med håndtering af humane væv og celler). Flere af definitionerne gentages i flere af regelsættene.

For at øge overskueligheden og sikre ensretning foreslås det, at de mest centrale definitioner samles i loven.

2.7.2. Ressort

Som følge af oprettelsen af nye ministerier og omorganisering på ministerområdet i løbet af 2015 foreslås betegnelsen af de kompetente myndigheder ændret overalt i loven.

2.7.3. Hospitalsfremstillede lægemidler

Lovforslaget lægger op til, at lovens § 11 a vedr. lægemidler til avanceret terapi, der fremstilles på et hospital i Danmark, flyttes fra kapitel 4 a til vævslovens kapitel 3, der indeholder lovens øvrige særbestemmelser.

Formålet er af ordenshensyn at samle alle vævslovens særbestemmelser i ét kapitel. Der lægges med forslaget ikke op til indholdsmæssige ændringer af bestemmelsen.

Kommenterede (0550): Ekspertisen er helt uenige i disse betragtninger, men vi henviser i denne forbindelse til kommentarene i høringssvar og ovenstående bemærkninger til lovforslaget.

Samtidig ajourføres bestemmelsen, så det fremgår, at det er Lægemiddelstyrelsen, der har kompetencen til at udstede udleveringstilladelse og stille vilkår hertil, mens Styrelsen for Patientsikkerhed har kompetencen til at udstede vævscentertilladelse til de hospitalsenheder, der fremstiller lægemidler til avanceret terapi.

3. Økonomiske og administrative konsekvenser for det offentlige

Lovforslaget om sikkerhedskrav til lægemidlers emballage skønnes at få økonomiske konsekvenser for Lægemiddelstyrelsen og regionerne. Udgifterne kan ikke beregnes på nuværende tidspunkt, da sikkerhedselementerne endnu ikke er færdigudviklet og et tilhørende datalagringssystem ikke er etableret.

For Lægemiddelstyrelsen forventes merudgifter til behandling af et vist og et antal variationsansøgninger, som kun angår sikkerhedselementer i tiden frem til februar 2019.

For Lægemiddelstyrelsen forventes øgede udgifter til varetagelse af kontrollen med lægemiddelfremstillere, lægemiddelgrossister, apoteker o.a. med henblik på at sikre efterlevelse af reglerne. Desuden skal styrelsen påse, at datalageret med informationer om sikkerhedselementerne lever op til reglerne og håndtere evt. meddelelser om mulige forfalskninger, der kommer fra datalageret. Det forventes, at der især i en opstartsfasen vil være øgede udgifter til udvikling af nye procedurer og implementering af kontrol i forsyningskæden.

Lægemiddelstyrelsen vil eventuelt få begrænsede merudgifter til eventuelle justeringer i styrelsens datasystemer til brug for kontrol af datalagringssystemets funktion, og til tilretning af medicinprissystemet.

Endelig kan Lægemiddelstyrelsen få merudgifter til information om de nye regler til de forskellige led i forsyningskæden.

Finansieringen af Lægemiddelstyrelsens øgede udgifter vil ske via gebyrer.

For de offentlige sygehusapotekere kan forventes merudgifter til etablering af nye procedurer og scanningsudstyr til ægthedsverificering af lægemidler med sikkerhedselementer.

Kommissionen har som forberedelse til den delegerede forordning om sikkerhedselementer (2016/161/EU) gennemført og offentliggjort en konsekvensvurdering (impact assessment) og har på den baggrund oplyst, at den forventede økonomiske byrde for et hospitalsapoteke i EU vil være på € 390–750. Det er dog ukendt, om dette tal kan anvendes direkte i en dansk sammenhæng. Samtidig har Kommissionen oplyst, at man forventer en udgift for hele sektoren på € 2–4 mio. Kommissionens impact assessment er offentliggjort på Rådets hjemmeside.

Endelig kan det ikke udelukkes, at lægemiddelindustriens øgede omkostninger til sikkerhedselementer kan føre til prisstigninger på lægemidler og dermed udgifter til det offentlige tilskud til disse. Det er dog ikke muligt at vurdere dette nærmere, bl.a. fordi industriens udgifter til datalageret endnu ikke er kendt.

Forslaget om vævsloven vurderes ikke at have væsentlige økonomiske og administrative konsekvenser for det offentlige.

4. Økonomiske og administrative konsekvenser for erhvervslivet

Det forventes, at forslaget om sikkerhedselementer vil medføre erhvervsøkonomiske konsekvenser.

Dog er det samtidig forventningen, at de fælles europæiske regler vil påvirke lægemiddelindustrien positivt, idet hidtidige udgifter som følge af forfalskede lægemidler vil falde. Kommissionen har i sin konsekvensvurdering estimeret, at problemet med forfalskede lægemidler i EU koster omkring € 950 mio. årligt i direkte og indirekte omkostninger.

Der forventes ikke ogede skatter og afgifter som følge af forslaget. Det forventes, at de ogede udgifter til Lægemiddelstyrelsens kontrolaktiviteter og systemtilrettelser mv. finansieres via industriens årsafgifter og gebyrer til Lægemiddelstyrelsen.

Den juridiske enhed, der opretter et datalager, som er en del af det samlede datalagringsystem, skal desuden på anmodning fra Lægemiddelstyrelsen give adgang til auditspor (en fuldstændig fortegnelse over handlinger vedrørende et lægemiddels entydige identifikator) med henblik på afdækning af mulige tilfælde af sager om forfalskninger. Endvidere skal der gives adgang til rapporter i datalagringsystemet, der afdækker, om indehavere af markedsføringstilladelse, fremstillere, grossister og apoteker mv. overholder deres forpligtelser i relation til de nye regler.

Det er fastlagt i det humane lægemiddeldirektiv (2001/83/EF), at omkostningerne til datalagringsystemet skal bæres af fremstillere af lægemidler med sikkerhedselementer. Erhvervsstyrelsen har været forelagt udkastet til Kommissionens delegerede forordning om sikkerhedselementer og har medgivet, at den erhvervsøkonomiske byrde allerede er fastlagt i direktivet, idet den påhviler fremstillere af lægemidler med sikkerhedselementer, samt at det er vanskeligt på nuværende tidspunkt at estimere konkret, hvilke udgifter der må påregnes for erhvervslivet som følge af den delegerede forordning om sikkerhedselementer (2016/161/EU). I forbindelse med omsætningen af reglerne i dansk ret i løbet af de kommende tre år vil det formentlig være muligt at estimere udgifterne mere konkret, idet man på det tidspunkt har et overblik over, hvilket systemvalg lægemiddelindustrien har foretaget.

Kommissionen har som nævnt gennemført en konsekvensvurdering (impact assessment) og har på den baggrund oplyst en række estimerede omkostninger modtaget fra industrien. Kommissionen har oplyst, at den totale omkostning for udvikling af datalagringsystemet i EU er på € 100-400 mio., og at den totale omkostning for lægemiddelsektoren i EU estimeres til € 205 – 833 mio. Omkostningen per lægemiddelpakning er i Kommissionens konsekvensvurdering estimeret til maksimalt € 0,033. Den europæiske sammenslutning af lægemiddelvirksomheder (EFPIA) har estimeret udgiften til € 0,016 per lægemiddelpakning. Det er dog ukendt, om disse tal kan anvendes direkte i en dansk sammenhæng.

Et forsigtigt bud på omkostningerne for den danske lægemiddelindustri kan med forbehold vurderes til et anslået beløb på 15-20 mio. kr. til etablering af det danske datalager samt årlige driftsomkostninger til dette ligeledes i omegnen af 15-20 mio. kr. Dertil kommer omkostningerne for den enkelte fremstiller til omlægning af systemer og produktionslinjer for at kunne håndtere sikkerhedselementerne.

For så vidt angår de foreslåede ændringer af vævsloven, er Danmark hjemsted for nogle af verdens største sædbanker. De danske sædbanker benytter sig i varierende grad af muligheden for direkte distribution af sæd til privatpersoner. De to største sædbanker anslår, at de distribuerer sæd direkte til private kunder i Danmark til sammen ca. 100 gange årligt. Det skal sammenholdes med, at godt 20.000 kvinder blev insemineret på klinik eller lignende i Danmark i 2014.

En af sædbankerne distribuerer dog herudover sæd i større omfang direkte til private kunder i udlandet. Der er i dag et særligt marked for danske sædbanker i forbindelse med salg af sæd til lesbiske kvinder og enlige mødre i andre EU-lande og

tredjelande, hvis nationale regler om assisteret reproduktion forhindrer fertilitetsbehandling i hjemlandet. Kvinderne efterspørger derfor donorsæd til brug for hjemmeinsemination. Det må forventes, at lovforslaget i et vist omfang permanent begrænser denne del af sædbankernes virksomhed. Disse kvinder vil dog have mulighed for at rejse til andre lande, eksempelvis Danmark, og modtage behandling i overensstemmelse med behandlingslandets nationale regler.

Det vurderes, at de foreslåede regler om distribution og eksport af humane væv og celler ikke vil udgøre et ekspropriativt indgreb. Det skyldes for det første, at det foreslåede distributionskrav er af generel karakter, der vil omfatte alle vævscentre, i praksis alle sædbanker, i Danmark. For det andet hviler forslaget på almene, sagligt begrundede kriterier som hensynet til patientsikkerhed og sundhed, uden dispensationsmulighed for særlige grupper etc. Endelig lægger forslaget lægger op til en overgangsperiode på henholdsvis ca. 1 og ca. 2 år for distribution indenfor EU og til tredjelande, således at sædbankerne gives tilstrækkelig tid til at tilpasse deres forretning til de foreslåede ændringer. Eventuelle opbyggede varelagre vurderes i øvrigt ikke umiddelbart at blive påvirket af forslaget, idet sædbankerne fortsat vil have mulighed for at levere donorsæden, dog ad regulerede kanaler.

Det er for spørgsmålet om ekspropriation også væsentligt at bemærke, at hvis forslaget får den afledte effekt, at det i fremtiden ikke vil være muligt for danske sædbanker at distribuere donorsæd til kvinder i andre EU-lande eller tredjelande, som efter lovgivningen i dette land (modtagerlandet) ikke har ret til fertilitetsbehandling, er der ikke tale om en begrænsning af et lovligt marked. Distribution af donorsæd til denne persongruppe sker allerede i dag i strid med modtagerlandets lovgivning, som blot ikke i alle tilfælde håndhæves af modtagerlandet.

Det vurderes, at lovforslagets § 2, nr. 6, vil have mindre administrative konsekvenser for erhvervslivet, idet vævscentre, herunder sædbankerne, forpligtes til i en vis udstrækning at træffe foranstaltninger, der sikrer overensstemmelse mellem angivet og faktisk identitet på de modtagende godkendte vævscentre eller autoriserede sundhedspersoner, f.eks. ved opslag i EU's vævscenterregister, i de relevante myndigheders autorisations- eller registreringsregistre, ved at bede den relevante offentlige myndighed om, f.eks. via IMI (informationssystemet for det indre marked), at tjekke sundhedspersonalets aktuelle ret til at praktisere eller andre kontrolforanstaltninger.

Det er de færreste vævscentre, der berøres væsentligt af den foreslåede bestemmelse, idet det i praksis (på nuværende tidspunkt) primært retter sig mod sædbankerne. Samtidig har sædbankerne allerede i dag en række velkendte samarbejdsparter på hospitaler og fertilitetsklinikker mv., hvorfor det må lægges til grund, at der alene er behov for kontrol af identitet ved nye samarbejdsparter i ind- og udland. Opgaven vurderes på den baggrund at være af mindre omfang.

5. Administrative konsekvenser for borgerne

Forslaget om lægemiddeloven har ingen administrative konsekvenser for borgerne.

Lovforslaget om vævsloven vurderes at have administrative konsekvenser for den forholdsvis lille gruppe af personer, ifølge sædbankerne ca. 175 personer årligt i Danmark, som tidligere ville have benyttet sig af hjemmeinsemination, og som nu må gennemføre fertilitetsbehandling på en privat eller offentlig klinik eller hos en autoriseret sundhedsperson.

Kommenterede [OSS1]: Vi mener gruppen er langt mindre. Antagelig under 5 personer. Dette forslag vil stort set udelukkende påvirke udenlandske kvinder, som hermed forhindres adgang til testet og screenet sæd, typisk lesbiske og enlige kvinder.

6. Miljømæssige konsekvenser

Side 30

Forslaget har ingen miljømæssige konsekvenser.

7. Forholdet til EU-retten

Lovforslaget indeholder bestemmelser, der gennemfører dele af Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2011/62/EU af 8. juni 2011 om ændring af direktiv 2001/83/EF om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler for så vidt angår forhindring af, at forfalskede lægemidler kommer ind i den lovlige forsyningskæde, EU-Tidende 2011, nr. L 174, side 74.

Lovforslaget gennemfører de dele af direktiv 2011/62/EU, der angår sikkerhedselementer på lægemidlers emballage, og som fra den 9. februar 2019 skal anvendes sammen med Kommissionens delegerede forordning (EU) 2016/161 af 2. oktober 2015 om supplerende regler til Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF i form af de nærmere regler for sikkerhedselementer på humanmedicinske lægemidlers emballage, EU-Tidende 2016 nr. L 32, side 1.

Lovforslaget implementerer artikel 8 om sporbarhed af donerede væv og celler samt artikel 11 om indberetning af alvorlige uønskede hændelser og alvorlige bivirkninger i vævsdirektivet (Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2004/23/EF af 31. marts 2004 om fastsættelse af standarder for kvaliteten og sikkerheden ved donation, udtagning, testning, behandling, præservering, opbevaring og distribution af humane væv og celler).

8. Hørte myndigheder og organisationer mv.

Lovforslaget har været sendt i horing hos følgende myndigheder og organisationer mv.:

[...]

2. Sammenfattende skema

	Positive konsekvenser/mindre udgifter	Negative konsekvenser/merudgifter
Økonomiske og administrative konsekvenser for det offentlige	Ingen	Lovforslaget om lægemiddelloven forventes at medføre øgede administrative og økonomiske konsekvenser for Lægemiddelstyrelsen, især til kontrol af sikkerhedselementer og datalagringsystem. De offentlige sygehusapoteker vil få merudgifter til nye procedurer og scanningsudstyr. Udgifterne kan ikke beregnes på nuværende tidspunkt, idet elementer og datalagringsystem endnu ikke er færdigudviklet. Lovforslaget om vævsloven har ingen økonomiske konsekvenser for det offentlige.
Økonomiske og administrative konsekvenser for erhvervslivet mv.	Lægemiddelindustrien må forventes at få færre følgeudgifter ved en begrænsning af forekomsten af forfalskede lægemidler i den lovlige forsyningskæde	Lovforslaget om lægemiddelloven vurderes at have økonomiske konsekvenser for lægemiddelvirksomheder til etablering af sikkerhedselementer og et datalagringsystem. Apoteker må forventes at få merudgifter til scanningsudstyr. Udgifterne kan ikke beregnes på nuværende tidspunkt, idet elementer og datalagringsystem endnu ikke er færdigudviklet. Lovforslaget om vævsloven vurderes at have mindre økonomiske og administrative konsekvenser for en meget begrænset del af vævscentrene (sædbankerne).

Kommenterede [OS1]: Hvis lovforslaget ikke ændres radikalt, vil det have store konsekvenser, for så vil der ikke mere være nogen vævscentre med sædbankspeciale i Danmark. Man vil spare man udgifter til inspektion, kontrol og bøv, men til gengæld mister man indtægterne for vævscenterlicens, ca. kr. 20.000 pr. adresse. Men endnu mere vil tabte indtægter i form af skat af flere hundrede mio. kr. pr. år gøre sig gældende (se nedenfor). Desuden vil Danmark få mangel på donorsæd, hvilket vil betyde ca. 500 færre skatteydere pr. år, hvilket vil medvirke til større krav til immigration, for den danske reproduktionsrate er på kun 1,7.

Kommenterede [OS2]: Det er egentlig forkert at anvende begrebet "sædbank", for alle som opbevarer bare én sædcelle, er en sædbank, og dem er der 64 licenserede af i Danmark. Der menes nok vævscentre, som alene har sæddonorere som speciale, dem er der kun nogle ganske få af.
Lovforslaget, såfremt det ikke bliver ændret radikalt, vil have alt-overvejende økonomiske konsekvenser for de få vævscentre som har sæddonorere som speciale. De vil nemlig ikke kunne eksistere mere. I hvert fald ikke i Danmark. Det vil betyde tab eller flytning af hundredvis af arbejdspladser og importindtægter direkte og indirekte for flere hundrede mio. kr. pr. år, og det vil overalt medføre voldsomme forsyningsproblemer, forringelse af behandlingsmuligheder, patientsikkerhed og sporbarhed. Kort sagt, det vil føre Danmark tilbage til før ca. 1960 og lægge en hel branche øde. En branche som er verdens førende i dag.

Administrative konsekvenser for borgerne:	Ingen	Lovforslaget om lægemiddelloven har ingen økonomiske konsekvenser for borgerne af betydning. Lovforslaget om vævsloven vurderes at have administrative konsekvenser for ca. 175 personer årligt.
Miljømæssige konsekvenser	Ingen	Ingen
Forholdet til EU-retten	Lovforslaget om lægemiddelloven indeholder bestemmelser, der gennemfører dele af Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2011/62/EU af 8. juni 2011 om ændring af direktiv 2001/83/EF om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler for så vidt angår forhindring af, at forfalskede lægemidler kommer ind i den lovlige forsyningskæde, EU-Tidende 2011, nr. L 174, side 74. Lovforslaget gennemfører de dele af direktiv 2011/62/EU, der angår sikkerhedselementer på lægemidlers emballage, og som fra den 9. februar 2019 skal anvendes sammen med Kommissionens delegerede forordning (EU) 2016/161 af 2. oktober 2015 om supplerende regler til Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF i form af de nærmere regler for sikkerhedselementer på humanmedicinske lægemidlers emballage, EU-Tidende 2016 nr. L 32, side 1. Lovforslaget om vævsloven implementerer artikel 8 om sporbarhed af donerede væv og celler samt artikel 11 om indberetning af alvorlige uønskede hændelser og alvorlige bivirkninger i vævsdirektivet (Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2004/23/EF af 31. marts 2004 om fastsættelse af standarder for kvaliteten og sikkerheden ved donation, udtagning, testning, behandling, præserving, opbevaring og distribution af humane væv og celler) i dansk ret.	

Kommenterede [OS3]: Det er kun ca. 5 personer, men det vil have betydning for tusindvis af udenlandske kvinder.

Kommenterede [OS4]: Lovforslaget er videregående end EU-direktivet artikel 8 og 11, og derfor en ren dansk overbygning som kun har skadelige effekter.

Bemærkninger til lovforslagets enkelte bestemmelser

Til § 1 (lægemiddelloven)

Til nr. 1

Fodnoten henviser til Kommissionens forordning om sikkerhedselementer for at gøre tydeligt opmærksom på, at der foruden reglerne i lægemiddelloven om sikker-

Kommenterede [OS5]: Ingen yderligere kommentarer. Det vil være gentagelser. Kommentarerne fremgår af allerede fremsendt.