

Määräys 3/2009

Dnro 608/03.01.01/2009

4.12.2009

**PITKÄLLE KEHITETYSSÄ TERAPIASSA KÄYTETTÄVIEN LÄÄKKEIDEN VALMISTAMINEN
YKSITTÄISEN POTILAAN HOITON**

Valtuutussäännökset

Läkelaki (395/1987) 15 c §

Kohderyhmä

Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä valmistavat yksiköt

Voimassaoloaika

1.1.2010 – 31.12.2014

Täytäntöön pantava yhteisön lainsäädäntö

Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EY) N:o 1394/2007
(32007R1394)

EUVL N:o L 324, 10.12.2007, s. 121

SISÄLLYSLUETTELO

| | |
|--|---|
| 1 YLEISTÄ..... | 3 |
| 1.1 Määräyksen tarkoitus | 3 |
| 1.2 Määräyksen soveltamisala | 3 |
| 1.2.1 Soveltamisalan rajoitukset | 3 |
| 2 VALMISTUSLUVAN HAKEMINEN..... | 4 |
| 3 VALMISTEEN LAATU JA TURVALLISUUS | 5 |
| 3.1 Yleistä | 5 |
| 3.1.1 Valmistekohtaiset laatuvaatimukset | 5 |
| 4 VALMISTUS | 6 |
| 4.1 Yleistä | 6 |
| 4.1.1 Valmisteen pakkaaminen..... | 6 |
| 5 HAITTAVAIKUTUKSIIN TAI VAARATILANTEISIIN LIITTYVÄT MENETTELYT..... | 6 |
| 5.1 Kudos- ja veriturvatoiminta..... | 6 |
| 5.2 Lääketurvatoiminta ja vuosittain tehtävä turvallisuuskatsaus | 6 |
| 6 JÄLJITETTÄVYYS | 7 |
| 7 OHJAUS JA NEUVONTA | 7 |
| JAKELU | 8 |
| TIEDOKSI | 8 |

1 YLEISTÄ

1.1 Määräyksen tarkoitus

Tässä määräyksessä annetaan lääkelain 15 c §:n tarkoittamat tarkemmat määräykset Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksessa N:o 1394/2007 tarkoitettujen pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden muulle kuin teolliselle valmistukselle.

1.2 Määräyksen soveltamisala

Tätä määräystä sovelletaan sellaisiin pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviin lääkkeisiin, jotka valmistetaan

- muuten kuin rutiininomaisesti
- erityisten laatuvaatimusten mukaisesti

jotka käytetään

- lääkärin määräyksestä
- sairaalassa samassa jäsenvaltiossa
- lääkärin yksinomaisen ammatillisen vastuun alaisuudessa

ja jotka on määrätty

- yksittäisen potilaan sairaalassa tapahtuvaan yksilölliseen hoitoon.

1.2.1 Soveltamisalan rajoitukset

Jos lääkkeiden valmistuksessa käytetään ihmiskudoksia tai -soluja, näiden luovutuksen, hankinnan sekä testauksen tulee noudattaa ihmisen elimien, kudoksien ja solujen lääketieteellisestä käytöstä annettua lakia (101/2001; ns. kudoslaki). Kudoslailta ja sen nojalla annetuilla säädöksillä on pantu kansallisesti täytäntöön ihmiskudosten ja -solujen laatua ja turvallisuutta koskevat yhteisösäädökset.

Jos lääkkeiden valmistuksessa käytetään ihmisverta tai sen osia, näiden luovutuksen, hankinnan ja testauksen tulee noudattaa veripalvelulakia (197/2005). Veripalvelulailta ja sen nojalla annetuilla säädöksillä on pantu kansallisesti täytäntöön ihmisveren tai sen osien laatua ja turvallisuutta koskevat yhteisösäädökset.

Edellä mainittuun luovutukseen, hankintaan ja testaukseen tulee olla toimivaltaisen viranomaisen myöntämä kudoslaitoksen tai veripalvelulaitoksen toimilupa.

Jos lääkkeiden valmistuksessa käytetään tai lääke sisältää eläviä muuntogeenisiä organismeja (GMO), tällaisen lääkkeen valmistuksen ja käytön tulee noudattaa geeniteknikkalakia (377/1995). Geenitekniikkalaila ja sen nojalla annetuilla säädöksillä on pantu kansallisesti täytäntöön muuntogeenisten organismien käyttöä ja turvallisuutta koskevat yhteisösäännökset. Jos lääkkeen valmistuksessa käytetään tai lääke sisältää muuntogeenisiä organismeja, valmistajan tulee tehdä geenitekniikkalain edellyttämä ilmoitus tai hakemus geeniteknikan lautakunnalle.

Potilaan itsemääräämisoikeudesta on säädetty potilaan asemasta ja oikeudesta annetun lain (785/1992) 6 §:ssä.

Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden potilasasiakirjamerkintöihin sovelletaan mitä niistä on säädetty potilaan asemasta ja oikeudesta annetussa laissa ja potilasasiakirjojen laatimisesta sekä niiden ja muun hoitoon liittyvän materiaalin säilyttämisestä annetussa sosiaali- ja terveysministeriön asetuksessa (99/2001)

2 VALMISTUSLUVAN HAKEMINEN

Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden lääkärin määräykseen perustuva ei-rutiinomainen valmistaminen yksittäiselle potilaalle edellyttää Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen myöntämää valmistuslupaa. Valmistuslupaa haettaessa hakemukseen on liitettävä seuraavat tiedot:

1. Valmistajan tunnistetiedot; valmistaja, postiosoite, katuosoite
2. Selvitys valmisteesta ja sen turvallisuudesta hoidettavalle potilaalle sekä tämän määräyksen kohdan 3.1.1 edellyttämät valmistekohtaiset laatuvaatimukset
3. Lääkkeen määrääjän ja hoidosta vastaavan lääkärin tiedot
4. Selvitys valmistusprosessista
5. Valmistuksen vastuuhenkilöt sekä heidän pätevyytensä; valmisteen jaeltavaksi vapauttava vastuuhenkilö ja selvitys hänen pätevyydestään tehtävään sekä muut valmistuksen vastuuhenkilöt
6. Valmistukseen osallistuva henkilöstö ja heidän pätevyytensä
7. Yleinen selvitys valmistajan laatu järjestelmästä
8. Selvitys valmistustiloista
9. Selvitys valmistuksessa käytettävistä laitteista ja välineistä
10. Selvitys jäljitettävyyden toteutumisesta valmistuksessa käytettävien ihmiskudosten tai –solujen tai ihmisveren tai sen osien sekä valmisteen laatuun tai turvallisuuteen vaikuttavien muiden lähtö- tai raaka-aineiden, tuotteiden tai materiaalien osalta
11. Selvitys menettelyistä valmistuksessa tapahtuneiden vakavien vaaratilanteiden käsittelemiseksi
12. Selvitys lääketurvatoiminnan menettelyistä
13. Henkilötietolain (523/1999) mukainen rekisteriseloste valmistajan käsittelemistä tai säilyttämistä henkilötiedoista
14. Selvitys pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävällä lääkkeellä toteutettavan hoidon eettisyydestä.
15. Selvitys valmisteen ympäristövaikutuksista tarvittaessa (esimerkiksi geeniterapiavalmisteet)

3 VALMISTEEN LAATU JA TURVALLISUUS

3.1 Yleistä

Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien solu-, geeniterapiaan tai kudosuokkukseen perustuvien lääkevalmisteiden tulee täyttää niiden laadun ja turvallisuuden varmistamiseksi asetetut valmistekohtaiset laatuvaatimukset.

3.1.1 Valmistekohtaiset laatuvaatimukset

Valmistekohtaisten laatuvaatimusten tulee sisältää seuraavat selvitykset:

1. Selvitys valmisteen hyvien tuotantotapojen (GMP) periaatteiden mukaisesta valmistuksesta.
2. Selvitys valmisteen farmaseuttis-kemiallisista ja biologisista ominaisuuksista. Selvityksissä tulee ottaa huomioon Euroopan yhteisöjen komission sekä Euroopan lääkeviraston (EMA / CHMP) ohjeistot sekä Euroopan Farmakopean vaatimukset. Valmiste tulee karakterisoida niin, että valmisteen koostumus, identiteetti ja puhtaus ovat arvioitavissa.

Laatudokumentaation tulee sisältää vähintään seuraavat tiedot:

- valmistetta koskeva riskiarvio, jonka pohjana tunnetut riskitekijät (mm. infektiot, immunogeenisyys, tuumorigeenisyys, solujen toimintakyvyn menetys, geeniterapiavalmisteen sisältämät replikaatiokykyiset virukset, retro-/lentivirusten integraatio genomiin)
- lähtömateriaalien testaustulokset tai valmistajan analyysisertifikaatti
- luovuttajien testaus
- materiaalien soveltuvuus (erityisesti eläinperäisten materiaalien virus- ja TSE-turvallisuus)
- yhdistelmävalmisteiden ei-soluperäisten komponenttien yhteensopivuus solujen kanssa ja testaus (matriksit, kasvutekijät jne.)
- tuotantoprosessin kuvaus ja aseptisen prosessin validointi
- tärkeimmät prosessikontrollit (mikrobiologinen kontrolli, solukasvatuksen kontrollointi)
- riittävät karakterisointitutkimukset

Vaikuttavan aineen ja lopputuotteen laatuvaatimukset (spesifikaatiot) on aina esitettävä. Niiden lisäksi mukaan tulee liittää analyysituloksia yhdestä tai useammasta erästä. Vaikuttavan aineen ja lopputuotteen testauksen tulee käsittää vähintään seuraavat laatuparametrit:

- identiteettitesti
- mikrobiologinen puhtaus / steriiliys
- toksiset / haitalliset epäpuhtaudet
- annoksen määrittely ja testaus
- solujen viabiliteetti
- kantasolujen ja pitkään kasvatettujen muidenkin solujen tuumorigeenisyiden arviointi
- geeniterapiatuotteet: replikaatiokykyiset virukset ja infektiivisten virusten osuus kokopulaatiosta

Kaikista valmisteiden testauksessa käytettävistä analyysimenetelmistä on esitettävä riittävä kuvaus ja tärkeimmät analyysimenetelmät on validoitava.

Mikäli valmistetta säilytetään ennen potilaalle antoa, säilyvyydestä tulee esittää tutkimustuloksia ehdotetuissa säilytysolosuhteissa.

4 VALMISTUS

4.1 Yleistä

Yksittäisen potilaan hoitoon tarkoitettun pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän lääkkeen valmistuksen tulee noudattaa lääkkeiden hyvien tuotantotapojen periaatteita. Nämä periaatteet on esitetty Euroopan yhteisöjen komission direktiivissä 2003/94/EY. Komission julkaisema "Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products" sisältää tarkemman kuvauksen lääkkeiden hyvien tuotantotapojen mukaisista menettelyistä.

4.1.1 Valmisteen pakkaaminen

Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden pakkaamisessa tulee noudattaa lääkkeiden hyvien tuotantotapojen periaatteita.

Pakkausten päälysmerkintöjen tulee soveltuvin osin noudattaa Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 1394/2007 liitteen III mukaisia vaatimuksia.

5 HAITTAVAIKUTUKSIIN TAI VAARATILANTEISIIN LIITTYVÄT MENETTELYT

5.1 Kudos- ja veriturvatoiminta

Jos pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän lääkkeen valmistuksessa käytetään ihmiskudoksia tai -soluja, niiden laatuun ja turvallisuuteen liittyvien vaaratilanteiden ja haittavaikutusten kirjaamisen ja käsittelyn sekä vakavien vaaratilanteiden ja haittavaikutusten ilmoitusmenettelyn tulee vastata kudoslakia sekä sen nojalla annettuja tarkempia säädöksiä.

Jos pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän lääkkeen valmistuksessa käytetään ihmisverta tai sen osia, niiden laatuun ja turvallisuuteen liittyvien vaaratilanteiden ja haittavaikutusten kirjaamisen ja käsittelyn sekä vakavien vaaratilanteiden ja haittavaikutusten ilmoitusmenettelyn tulee vastata veripalvelulakia sekä sen nojalla annettuja tarkempia säädöksiä.

5.2 Lääketurvatoiminta ja vuosittain tehtävä turvallisuuskatsaus

Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden lääketurvatoiminnassa tulee noudattaa lääkelaisa ja sen nojalla annetuissa tarkemmissa säädöksissä edellytetyt menettelyt.

Lääkkeen valmistajan tulee tehdä Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskukselle vuosittain turvallisuuskatsaus valmistamistaan, yksittäisten potilaiden hoitoon tarkoitetuista pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävistä lääkkeistä. Katsaus toimitetaan Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskukselle valmistusvuotta seuraavan vuoden maaliskuun loppuun mennessä. Katsauksen tulee sisältää yksilöivät tiedot lääkkeestä, sen valmistusmäärästä, valmisteella hoidettujen potilaiden määrästä, lääkkeen määränneestä ja hoidosta vastanneesta lääkäristä sekä lääkkeen valmistukseen liittyneistä vakavista vaaratilanteista tai lääkkeestä aiheutuneista haittavaikutuksista.

6 JÄLJITETTÄVYYS

Jos pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän lääkkeen valmistuksessa käytetään ihmiskudoksia tai -soluja, niiden tulee täyttää kudoslain ja sen nojalla annettujen säädösten jäljitettävyyksivaatimukset.

Jos pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän lääkkeen valmistuksessa käytetään ihmisverta tai sen osia, niiden tulee täyttää veripalvelulain ja sen nojalla annettujen säädösten jäljitettävyyksivaatimukset.

Jäljitettävyyksivaatimus koskee myös pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän lääkkeen valmistuksessa tarvittavia muita lähtö- tai raaka-aineita, tuotteita tai materiaaleja, jotka voivat vaikuttaa valmistettavan lääkkeen laatuun ja turvallisuuteen.

7 OHJAUS JA NEUVONTA

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus antaa pyynnöstä ohjausta ja neuvontaa tämän määräyksen soveltamisesta.

Ylijohtaja


Sinikka Rajaniemi

Yksikön päällikkö


Eeva Leinonen

JAKELU

Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä valmistavat yksiköt

TIEDOKSI

Sosiaali- ja terveysministeriö
Sosiaali- ja terveysalan lupa- ja valvontavirasto
Terveystieteiden tutkimuskeskus
Geenitekniikan lautakunta
Tietosuojavaltuutetun toimisto
Lääninhallitukset
Ahvenanmaan maakuntahallitus
Suomen Potilasliitto
Suomen Kuntaliitto
Suomen Lääkäriliitto
Suomen Apteekkariliitto
Suomen Farmasialiitto
Lääketeollisuus
Rinnakkaislääketeollisuus
Sairaanhoitopiirit
Helsingin yliopistollinen keskussairaala
Kuopion yliopistollinen sairaala
Oulun yliopistollinen sairaala
Tampereen yliopistollinen keskussairaala
Turun yliopistollinen keskussairaala
Yliopistot
Kudoslaitokset
Suomen Punainen Risti, Veripalvelu