LÄÄKELAITOS
LÄKEMEDELSVERKET
NATIONAL AGENCY
FOR MEDICINES

LAUSUNTOPYYNTÖ

Valvontaosasto

12.6.2009

LL Dnro
3292/0.6.1./2009

Jakelussa mainituille

Asia: Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden valmistaminen yksittäisen potilaan hoitoon

KUULEMINEN MÄÄRÄYSLUONNOKSESTA

Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävällä lääkkeellä tarkoitetaan ihmisille tarkoitettuja geeniterapiassa tai somaattisessa soluterapiassa käytettäviä lääkkeitä sekä kudosmuokkaustuotteita. Näitä lääkkeitä koskeva Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EY) N:o 1394/2007 annettiin marraskuussa 2007. Tämän asetuksen soveltamisalan ulkopuolelle on jätetty lääkkeiden ei-rutiininomainen valmistus yksittäiselle potilaalle, mitä voidaan säädellä kansallisesti. Lääkelakiin (395/1987) on tehty kansallisen valmistusluvan edellyttämät muutokset (311/2009) toukokuussa 2009 ja näiden muutosten osalta laki tulee voimaan 1.1.2010.

Lääkelain 15 c §:n mukaan pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden muu kuin teollinen valmistus edellyttää Lääkelaitoksen lupaa. Lupa voidaan myöntää lääkkeen valmistamiseksi lääkärin määräyksestä yksittäisen potilaan sairaalassa tapahtuvaan yksilölliseen hoitoon. Lääkelaitoksella on lain mukaan valtuus antaa tarkempia määräyksiä edellä mainitun valmistusluvan hakemisesta, hakemuksen sisällöstä, pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden muulle kuin teolliselle valmistukselle asetettavista laatuvaatimuksista sekä valmisteiden jäljitettävyydestä ja lääketurvatoiminnasta.

Lääkelaitoksessa on valmisteltu määräysluonnos yksittäisen potilaan hoitoon valmistettavien pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden valmistamisesta. Määräysluonnoksen keskeisimmän sisällön muodostavat valmistusluvan hakeminen, valmistekohtaiset laatuvaatimukset, lääketurvatoiminnan menettelyt sekä lähtömateriaalille asetettavat jäljitettävyysvaatimukset.

Mannerheimintie 103b
00300 Helsinki

PL 55
00301 Helsinki

Puh. (09) 473 341
Faksi (09) 714 469

kirjaamo@laakelaitos.fi
www.laakelaitos.fi

Luonnos määräykseksi toimitetaan tämän kirjeen liitteenä jakelussa mainituille. **Pyydämme toimittamaan kirjallisen lausuntonne määräysluonnoksesta Lääkelaitoksen kirjaamoon 28.8.2009 mennessä.**

Osastopäällikkö Eija Pelkonen

Yksikön päällikkö Eeva Leinonen

LIITE Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden valmistaminen yksittäisen potilaan hoitoon -määräysluonnos

JAKELU

Eduskunnan oikeusasiamies
Valtioneuvoston oikeuskansleri
Sosiaali- ja terveysministeriö
Sosiaali- ja terveysalan lupa- ja valvontavirasto
Terveyden ja hyvinvoinnin laitos
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

LISÄTIEDOT

Lisätietoja määräyksen valmistelusta antavat:
-erikoistutkija Paula Salmikangas; paula.salmikangas@laakelaitos.fi
-ylitarkastaja Anne Tammiruusu; anne.tammiruusu@laakelaitos.fi
-yksikön päällikkö Eeva Leinonen; eeva.leinonen@laakelaitos.fi

MÄÄRÄYS x/2009
xx.xx.2009
LL Dnro xxx/x.x.x/2009

PITKÄLLE KEHITETYSSÄ TERAPIASSA KÄYTETTÄVIEN LÄÄKKEIDEN VALMISTAMINEN YKSITTÄISEN POTILAAN HOITOON

Valtuutussäännökset
Lääkelaki (395/1987) 15 c §

Kohderyhmä
Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä valmistavat yksiköt

Voimassaoloaika
1.1.2010 -

LUONNOS

SISÄLLYSLUETTELO

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

LUONNOS

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 kehiteyssä terapiassa käytettäviin lääkkeisiin, jotka valmistetaan

- muuten kuin rutiininomaisesti
- erityisten laatuvaatimusten mukaisesti

jotka käytetään

- lääkärin määräyksestä
- samassa jäsenvaltiossa sairaalassa
- 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). Kudoslailla 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). Veripalvelulailla 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.

LUONNOS

2 VALMISTUSLUVAN HAKEMINEN

Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden lääkärin määräykseen perustuva eirutiininomainen valmistaminen yksittäiselle potilaalle edellyttää Lääkelaitoksen 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 laatujärjestelmästä
8. Selvitys valmistustiloista
9. Selvitys valmistuksessa käytettävistä laitteista ja välineistä
10. Selvitys valmistuksessa käytettävien ihmiskudosten tai –solujen tai ihmisveren tai sen osien sekä valmisteen laatuun tai turvallisuuteen vaikuttavien muiden lähtö- tai raaka-aineiden, tuotteiden tai materiaalien jäljitettävyyden toteutumisesta
11. Selvitys menettelyistä valmistuksessa tapahtuneiden vakavien vaaratilanteiden käsittelemiseksi
12. Selvitys lääketurvatoiminnan menettelyistä
13. Henkilötietolain (523/1999) mukainen rekisteriseloste valmistajan käsittelemistä tai säilyttämistä henkilötiedoista

3 VALMISTEEN LAATU JA TURVALLISUUS

3.1 Yleistä

Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien solu-, geeniterapiaan tai kudosmuokkaukseen 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) mukaisesta valmistuksesta.

2. Selvitys valmisteen farmaseuttis-kemiallisista ja biologisista ominaisuuksista. Selvityksissä tulee ottaa huomioon Euroopan yhteisöjen komission sekä Euroopan lääkeviraston (EMEA / 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
- raaka-aineiden solveltuvuus (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 tuumorigeenisyyden arviointi
- geeniterapiatuotteet: replikaatiokykyiset virukset ja infektiivisten virusten osuus koko viruspopulaatiosta

Kaikista tuotteiden testauksessa käytettävistä analyysimenetelmistä on esitettävä riittävä kuvaus ja tärkeimpien analyysimenetelmien toimivuus ja luotettavuus on osoitettava kvalifiointitutkimuksilla.

Mikäli tuotetta säilytetään ennen potilaalle antoa, tulee säilyvyydestä esittää tutkimustuloksia ehdotetuissa olosuhteissa.

4 VALMISTUS

4.1 Yleistä

Yksittäisen potilaan hoitoon tarkoitetun 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 päällysmerkintöjen 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 kehiteyssä 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 lääkelaissa ja sen nojalla annetuissa tarkemmissa säädöksissä edellytettyjä menettelyjä.

Lääkkeen valmistajan tulee tehdä Lääkelaitokselle vuosittain turvallisuuskatsaus valmistamistaan, yksittäisten potilaiden hoitoon tarkoitetuista pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävistä lääkkeistä. Katsaus toimitetaan Lääkelaitokselle 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 jäljitettävyysvaatimukset.

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

Jäljitettävyysvaatimus 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

Lääkelaitos antaa pyynnöstä ohjausta ja neuvontaa tämän määräyksen soveltamisesta.

Ylijohtaja

Esittelijä

LUONNOS

JAKELU

Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä valmistavat yksiköt

TIEDOKSI

Eduskunnan oikeusasiamies
Valtioneuvoston oikeuskansleri
Sosiaali- ja terveysministeriö
Sosiaali- ja terveysalan lupa- ja valvontavirasto
Terveyden ja hyvinvoinnin laitos
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

LUONNOS