Övervakningsavdelningen 12.6.2009 LL Dnr 3292/0.6.1./2009

Referens: Tillverkning av läkemedel för avancerad terapi för vård av enskild patient

HÖRANDE AV UTKAST TILL FÖRESKRIFT

Med *läkemedel för avancerad terapi* avses humanläkemedel för genterapi eller somatisk cellterapi samt vävnadstekniska produkter. Europaparlamentets och rådets förordning (EG) Nr 1394/2007 som gäller förenämnda produkter utfärdades i november 2007. Icke-industriell tillverkning av läkemedel för avancerad terapi för enskild patient är utesluten från denna förordning och det kan reguleras nationellt. Nödvändiga ändringar (311/2009) har gjorts i läkemedelslagen (395/2009) i maj 2009 och de träder i kraft 1.1.2010.

Enligt läkemedelslagen 15 c § icke-industriellt tillverkning av läkemedel för avancerad terapi förutsätter tillstånd av Läkemedelsverket. Tillstånd kan beviljas för tillverkning av läkemedel på ordination av läkare för individuell behandling av enskilda patienter på sjukhus. Läkemedelsverket kan meddela närmare föreskrifter om ansökan av tillstånd för tillverkning, innehållet i ansökan, de kvalitetskrav som ställs på icke-industriell tillverkning av läkemedel för avancerad terapi samt om spårbarheten i fråga om preparaten och verksamheten för läkemedelssäkerheten.

Utkast till föreskrift som gäller tillverkning av läkemedel för avancerad terapi för enskild patient har varit under beredning på Läkemedelsverket. Det viktigaste innehållet av föreskriften är ansökning av tillverkningstillstånd, produktspecifika kvalitetskrav, verksamhet för läkemedelssäkerhet samt spårbarhetskrav av material.

Mannerheimvägen 103b
00300 Helsingfors

PB 55
00301 Helsingfors

Tfn (09) 473 341
Fax (09) 714 469

registratur@laakelaitos.fi
www.lakemedelsverket.fi

Utkast till föreskrift skickas som bilaga. Vi ber Er om ett skriftligt utlåtande om utkastet till Läkemedelsverket registratur senast 28.8.2009.

Avdelningschef Eija Pelkonen

Enhetschef Eeva Leinonen

BILAGA Utkast till föreskrift "Tillverkning av läkemedel för avancerad terapi för vård av enskild patient"

DISTRIBUTION

Riksdagens justitieombudsman
Justitiekanslern i statsrådet
Social- och hälsovårdsministeriet
Tillstånds- och tillsynsverket för social- och hälsovården
Institutet för hälsa och välfärd
Genteknikmämnden
Dataombudsmannens byrå
Länsstyrelserna
Ålands landskapsregering
Finlands Patientförbund
Finlands Kommunförbund
Finlands Läkarförbund
Finlands Apotekareförbund
Finlands Farmaciförbund
Läkemedelsindustrin
Rinnakkaislääketeollisuus
Sjukvårdsdistrikten
Helsingfors universitets centralsjukhus
Kuopio universitetssjukhus
Oulu universitetssjukhus
Tammerfors universitetssjukhus
Åbo universitetscentralsjukhus
Universiteten
Vävnadsinrättningarna
Finlands Röda Kors Blodtjänst

NÄRMARE INFORMATION

-specialforskare Paula Salmikangas; paula.salmikangas@laakelaitos.fi
-överinspektör Anne Tammiruusu; anne.tammiruusu@laakelaitos.fi
-enhetschef Eeva Leinonen; eeva.leinonen@laakelaitos.fi

FÖRESKRIFT x/2009
xx.xx.2009
LL Dnr xxx/x.x.x/2009

TILLVERKNING AV LÄKEMEDEL FÖR AVANCERAD TERAPI FÖR VÅRD AV ENSKILD PATIENT

Fullmaktsstadganden
Läkemedelslagen (395/1987) 15 c §

Målgrupp
Tillverkare av läkemedel för avancerad terapi

Giltighetstid
1.1.2010 -

UTKAST

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

1	ALLMÄNT
1.1	Ändamålet med föreskriften
1.2	Tillämpningsområde
1.2.1	Begränsningar av tillämpningsområdet
2	ANSÖKNING AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND
3	KVALITET OCH SÄKERHET AV PRODUKT
3.1	Allmänt
3.1.1	Produktspecifika kvalitetsnormer
4	TILLVERKNING
4.1	Allmänt
4.1.1	Packning av produkt
5	PROCEDURER GÄLLANDE BIVERKNINGAR ELLER RISKSITUATIONER
5.1	Säkerhetsövervakning av vävnader och blod
5.2	Säkerhetsövervakning av läkemedel samt årlig rapportering
6	SPÅRBARHET
7	HANDLEDNING OCH RÅDGIVNING

UTKAST

1 ALLMÄNT

1.1 Ändamålet med föreskriften

I denna föreskrift ges enligt läkemedelslagen 15 c § närmare föreskrifter för icke-industriell tillverkning av läkemedel för avancerad terapi som de definieras i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1394/2007.

1.2 Tillämpningsområde

Denna föreskrift skall tillämpas vid sådana läkemedel för avancerad terapi, som tillverkas

- icke-rutinmässigt
- enligt särskilda kvalitetsnormer

som används

- enligt läkares föreskrift
- på ett sjukhus i samma medlemsstat
- under en läkares exklusiva yrkesmässiga ansvar

och som ordinerats

- för individuell behandling av en enskild patient på sjukhus.

1.2.1 Begränsningar av tillämpningsområdet

Om det vid tillverkningen av ett läkemedel för avancerad terapi används mänskliga vävnader eller celler, bör vid donation, tillvaratagande och kontroll av dessa, lagen om användning av mänskliga organ, -vävnader och celler för medicinska ändamål (101/2001) följas. Genom denna lag, och med stöd av denna givna stadganden, verkställs nationellt den gemenskapslagstiftning som gäller kvalitet och säkerhet av mänskliga vävnader och celler.

Om det vid tillverkningen av ett läkemedel för avancerad terapi används blod eller blodkomponenter från människa, bör vid donation, tillvaratagande och kontroll av dessa, blodtjänstlagen (197/2005) följas. Genom blodtjänstlagen, och med stöd av denna givna stadganden, verkställs nationellt den gemenskapslagstiftning som gäller kvalitet och säkerhet av blod och blodkomponenter.

Ovannämnd donation, tillvaratagande och kontroll förutsätter ett vävnadsinrättningstillstånd eller ett blodtjänstinrättningstillstånd beviljat av den behöriga myndigheten.

UTKAST

2 ANSÖKNING AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND

Tillverkning av läkemedel för avancerad terapi för individuell behandling av en enskild patient förutsätter tillverkningstillstånd beviljat av Läkemedelsverket. Till ansökningen av tillverkningstillstånd skall bifogas:

1. Uppgifter om tillverkaren; tillverkare, postadress, gatuadress
2. En utredning om preparatet och dess säkerhet för patienten samt de i denna föreskrift punkt 3.1.1.nämnda kvalitetskrav
3. Uppgifter om förskrivande läkare och läkare som är ansvarig för terapin
4. En utredning om tillverkningsprocessen
5. Ansvariga personer och deras kvalifikationer; personen som frisläpper preparatet för distribution och personens kvalifikationer samt andra ansvariga personer för tillverkningen.
6. Tillverkningspersonal och dess kvalifikationer
7. En allmän beskrivning av tillverkarens kvalitetssystem
8. En beskrivning av tillverkningsutrymmena
9. En utredning om apparater och utrustning som används vid tillverkningen
10. En utredning om spårbarheten av mänskliga vävnader, celler, blod och blodkomponenter, annat utgångs- eller råmaterial, produkter och material som används vid tillverkningen och som kan inverka på kvaliteten eller säkerheten av läkemedlet.
11. En beskrivning av förfarandesättet vid allvarliga risksituationer vid tillverkningen
12. En utredning om förfarandesätt beträffande läkemedelssäkerhet
13. En registerbeskrivning enligt personuppgiftslagen (523/1999) av de personuppgifter som tillverkaren behandlar och förvarar.

3 KVALITET OCH SÄKERHET AV PRODUKT

3.1 Allmänt

Läkemedel för avancerad terapi, som baserar sig på genterapi, somatisk cellterapi eller på vävnadsteknik, skall uppfylla särskilda produktspecifika kvalitets- och säkerhetskrav.

3.1.1 Produktspecifika kvalitetsnormer

De produktspecifika kvalitetsnormerna innehåller följande utredningar:

1. En utredning om god tillverkningssed (GMP) vid tillverkning av produkt.

2. Utredning gällande produktens farmaceutisk- kemiska och biologiska egenskaper. I utredningen skall beaktas den vägledning som har publicerats av kommissionen för Europeiska gemenskapen och av Europeiska läkemedelsverket (EMEA/CHMP) samt kraven i Europafarmakopen. Läkemedelspreparatet bör karakteriseras så att preparatets sammansättning, identitet och renhet går att bedöma.

Kvalitetsdokumentationen bör minst innehålla följande information:

- en riskanalys som baserar sig på kända riskfaktorer (till exempel infektioner, immunogeniska och tumörpromotoriska egenskaper, förlorande av cellernas handlingsförmåga, förekomsten av replikationskompetenta virus i genterapipreparat, integration av retro/lentivirus i genomet)
- testresultaten av utgångsmaterialen eller tillverkarens analyscertifikat
- testning av donatorn
- lämpligheten av utgångsmaterialen (speciellt virus och TSE säkerheten hos material av animaliskt ursprung)
- kompabiliteten av ej-cellkomponenter (matrixer, tillväxtfaktorer och dylikt) med cellkomponenten i kombinationspreparat
- beskrivning av tillverkningsprocessen och validering av aseptiska processer
- de viktigaste processkontrollerna (mikrobiologisk kontroll, kontroll av cellodlingen)
- tillräckliga karakteriseringsstudier

Det aktiva ämnets och slutproduktens kvalitetskrav (specifikationerna) bör alltid framföras. Dessutom bör analysresultat från en eller flera tillverkningssatser bifogas. Det aktiva ämnets och slutproduktens testningar bör åtminstone inkludera följande kvalitetsparametrar:

- testning för identitet
- mikrobiologisk renhet/sterilitet
- toksiska/skadliga föroreningar
- definiering och testing av dosen
- cellernas viabilitet
- uppskattning av tumörpromotoriska egenskaperna hos stamceller och övriga celler vilka har odlas länge
- genterapiprodukter: de replikationskompetenta virusens och infektiva virusens andel av hela viruspopulationen

Analysmetoder som används vid testningen av produkten bör beskrivas tillräckligt noggrant och de viktigaste analysmetodernas funktionalitet och tillförlitlighet bör påvisas med hjälp av kvalifikationsundersökningar

Om produkten förvaras före administration till patienten, bör forskningsresultat för hållbarheten under rekommenderade förhållanden framläggas.

4 TILLVERKNING

4.1 Allmänt

Vid tillverkningen av läkemedel för avancerad terapi till enskild patient skall principerna av god tillverkningssed för läkemedel följas. Principerna anges i direktivet 2003/94/EG av Europeiska gemenskapernas kommission. Kommissionen har publicerat handboken "Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products", där förfarandesätten för god tillverkningssed är beskrivna mer detaljerat.

4.1.1 Packning av preparat

Packningen av läkemedel för avancerad terapi skall ske enligt principerna av god tillverkningssed.

Märkningarna på den yttre förpackningen skall i tillämpliga delar fylla kraven i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) N:o 1394/2007 bilaga III.

5 PROCEDURER GÄLLANDA BIVERKNINGAR ELLER RISKSITUATIONER

5.1 Säkerhetsövervakning av vävnader och blod

Om mänskliga vävnader eller celler används vid tillverkningen av läkemedel för avancerad terapi, skall lagen om användning av mänskliga organ, vävnader och celler för medicinska ändamål, och med stöd av denna givna stadganden, följas vad gäller dokumentering och behandling av kvalitets- och säkerhetsrisksituationer och biverkningar samt rapportering av allvarliga risksituationer och biverkningar.

Om blod eller blodkomponenter från människa används vid tillverkningen av läkemedel för avancerad terapi, skall blodtjänstlagen, och med stöd av denna givna stadganden, följas vad gäller dokumentering och behandling av kvalitets- och säkerhetsrisksituationer och biverkningar samt rapportering av allvarliga risksituationer och biverkningar.

5.2 Säkerhetsövervakning av läkemedel samt årlig rapportering

Säkerhetsövervakningen av läkemedel för avancerad terapi skall följa läkemedelslagen och med stöd av denna givna stadganden.

Tillverkaren skall årligen ge en säkerhetsrapport till Läkemedelsverket om läkemedel den tillverkat för avancerad terapi av enskilda patienter. Säkerhetsrapporten för preparat tillverkade under föregående kalenderår ges till Läkemedelsverket senast den sista dagen i mars månad. Rapporten skall innehålla information om läkemedlet och dess egenskaper, tillverkade mängder, antal patienter, läkaren som föreskrivit läkemedlet och är ansvarig för vård, om risksituationer vid tillverkningen av läkemedlet samt om biverkningar av läkemedlet.

6 SPÅRBARHET

Om mänskliga vävnader eller celler används vid tillverkningen av läkemedel för avancerad terapi, skall lagen om användning av mänskliga organ, vävnader och celler för medicinska ändamål, och med stöd av denna givna stadganden, följas beträffande spårbarhet.

Om blod eller blodkomponenter från människa används vid tillverkningen av avancerad terapi läkemedel, skall blodtjänstlagen, och med stöd av denna givna stadganden, följas beträffande spårbarhet.

Spårbarhetskraven gäller också de utgångs- eller råmaterial, produkter eller annat material som används vid tillverkningen och som kan inverka kvaliteten eller säkerheten av läkemedel för avancerad terapi.

7 HANDLEDNING OCH RÅDGIVNING

Läkemedelsverket ger vid behov handledning och rådgivning om tillämpningen av denna föreskrift.

Överdirektör

Föredragande

UTKAST

DISTRIBUTION

Tillverkare av läkemedel för avancerad terapi

FÖR KÄNNEDOM

Riksdagens justitieombudsman
Justitiekanslern i statsrådet
Social- och hälsovårdsministeriet
Tillstånds- och tillsynsverket för social- och hälsovården
Institutet för hälsa och välfärd
Genteknikmnden
Dataombudsmannens byrå
Länsstyrelserna
Ålands landskapsregering
Finlands Patientförbund
Finlands Kommunförbund
Finlands Läkarförbund
Finlands Apotekareförbund
Finlands Farmaciförbund
Läkemedelsindustrin
Rinnakkaislääketeollisuus
Sjukvårdsdistrikten
Helsingfors universitets centralsjukhus
Kuopio universitetssjukhus
Oulu universitetssjukhus
Tammerfors universitetssjukhus
Åbo universitetscentralsjukhus
Universiteten
Vävnadsinrättningarna
Finlands Röda Kors Blodtjänst

UTKAST