MUISTIO

Dnro 608/03.01.01/2009

4.12.2009

Lääkealan toimijoiden valvonta
Luvat ja tarkastukset / Eeva Leinonen

PITKÄLLE KEHITETYSSÄ TERAPIASSA KÄYTETTÄVIEN LÄÄKKEIDEN VALMISTAMINEN YKSITTÄISELLE POTILAALLE - MÄÄRÄYKSEN ANTAMINEN

1 Taustaa

Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävillä lääkkeillä 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). Lakiin on lisätty uusi 15 c pykälä, jossa säädetään kansallisen valmistusluvan perusteista. Lain 15 c §:n mukaan pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden muu kuin teollinen valmistus edellyttää Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen lupaa. Lupa voidaan myöntää lääkkeen valmistamiseksi lääkärin määräyksestä yksittäisen potilaan sairaalassa tapahtuvaan yksilölliseen hoitoon. Lupaan voidaan liittää lääkkeen valmistusta, luovutusta, jäljitettävyyttä ja käyttöä koskevia sekä lääketurvallisuuden edellyttämiä ehtoja. Lupa voidaan antaa määräaikaisena tai toistaiseksi voimassa olevana.

Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden valmistuksessa on noudatettava soveltuvin osin, mitä lääkkeiden valmistuksesta lääkelaissa tai sen nojalla säädetään. Hallituksen esityksessä (HE 21/2009 vp) viitataan tältä osin sairaala-apteekin ja lääkekeskuksen toimintaa koskevaan Lääkelaitoksen määräykseen 7/2007 sekä lääkkeiden hyviä tuotantotapoja koskevaan komission direktiiviin 2003/94/EY.

Edellä mainitun hallituksen esityksen yksityiskohtaisten perustelujen mukaan pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden valmistuslupa olisi mahdollista myöntää paitsi autologisille, potilaan omista kudoksista valmistetuille tuotteille, myös muille pitkälle kehittyneissä terapioissa käytettäville lääkkeille pienimuotoista kokeellista hoitoa varten.

Lääkelain 15 c §:n 3 momentin mukaan Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus voi antaa tarkempia määräyksiä luvan hakemisesta ja hake-

muksen sisällöstä, pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden muulle kuin teolliselle valmistukselle asetettavista laatuvaatimuksista sekä valmisteiden jäljitettävyydestä ja lääketurvatoiminnasta.

2 Normin sisällön kuvaus

Määräyksen sisältö koostuu seitsemästä luvusta seuraavasti:

1 YLEISTÄ
- luvussa kuvataan määräyksen tarkoitus, soveltamisala sekä soveltamisalan rajoitukset

2 VALMISTUSLUVAN HAKEMINEN
- luvussa annetaan yksityiskohtaiset ohjeet valmistusluvan hakemiselle

3 VALMISTEEN LAATU JA TURVALLISUUS
- luvussa määritellään valmistekohtaiset laatuvaatimukset

4 VALMISTUS
- luvussa viitataan yleisiin valmistuksessa noudatettaviin lääkkeiden hyvien tuotantotapojen periaatteisiin sekä valmisteen merkitsemisessä sovellettaviin vaatimuksiin

5 HAITTAVAIKUTUKSIIN JA VAARATILANTEISIIN LIITTYVÄT MENETTELYT
- luvussa viitataan lähtömateriaaliin liittyviin kudos- ja veriturvatoiminnan menettelyihin sekä annetaan ohjeet valmisteita koskevista lääketurvatoiminnan menettelyistä ja vuosittain tehtävästä turvallisuuskatsauksesta.

6 JÄLJITETTÄVYYS
- luvussa viitataan lainsäädännön jäljitettävyysvaatimuksiin

7 OHJAUS JA NEUVONTA
- luvussa todetaan viranomaisen määräyksen soveltamista koskeva ohjaus- ja neuvontavelvoite

3 Valtuutussäännös

Lääkelaki (395/1987) 15 c § 3 momentti

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen lakimies Maarit Mikkonen on osallistunut määräyksen valmisteluun.

4 Kohderyhmät

Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä valmistavat yksiköt

5 Kuuleminen

Annettavasta määräyksestä on kuultu asianosaisia sekä sidosryhmiä. Kuulemiskirjeeseen oheistettiin määräysluonnos.

Kuulemisaika 10.6. – 28.8.2009.

6 Toimitetut lausunnot

Kuulemisen yhteydessä toimitettiin 30 lausuntoa. Lausunnot, niiden keskeinen sisältö, vaikutukset määräyksen sisältöön sekä mahdolliset muut jatkotoimenpiteet on kuvattu muistion liitteenä olevassa yhteenvedossa (liite).

7 Esitys määräyksen antamiseksi

Esitän, että Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus antaa määräyksen pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden valmistamisesta yksittäisen potilaan hoitoon.

Perusteluna esitän seuraavaa:

Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 1394/2007 artiklan 28 mukaan jäsenvaltioiden toimivaltainen viranomainen antaa luvan edellä kuvattujen lääkevalmisteiden valmistukseen.

Ottaen huomioon lääkelain 15 c §:n sisällön sekä valtuutuksen määräyksen antamiseen yksittäisen potilaan hoitoon valmistettavien, pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden valmistusta koskevan Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen määräyksen antamiseen on olemassa asianmukaiset valtuutukset.

Lääke- ja potilasturvallisuuden varmistaminen edellyttää määräyksen antamista.

Määräysluonnoksesta on kuultu asianosaisia sekä sidosryhmiä. Kuulemisen yhteydessä esille tulleet seikat on otettu huomioon määräysluonnoksen jatkovalmistelussa.

Määräyksen antamista koskeva asia on käsitelty Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen johtoryhmässä 27.11.2009.

Määräys annetaan myös ruotsinkielisenä.

Liite

Lausunnon antaja	Lausunnon sisältö	Lausunnon vaikutus määräyksen sisältöön ja mahdolliset muut jatkotoimenpiteet
Eduskunnan oikeusasiamies	Kirjallinen ilmoitus, ettei lausuntoa anneta.	Ei muutosta määräysluonnokseen.
Valtioneuvoston oikeuskansleri	Kirjallinen ilmoitus, ettei lausuntoa anneta.	Ei muutosta määräysluonnokseen.
Sosiaali- ja terveysministeriö	Määräyksessä tulee ottaa huomioon sosiaali- ja terveysvaliokunnan mietintö 8/2009 vp, jossa käsitellään hallituksen esitystä 21/2009 lääkelain muuttamiseksi. Lääkelaitoksen määräyksissä täsmennettävien laatuvaatimusten on tarkoitus olla vastaavia kuin muissa EU –maissa ja niissä on tarkoitus ottaa huomioon toiminnan luonne. Valiokunta korostaa, että annettavissa määräyksissä tulee ottaa tasapainoisella tavalla huomioon mahdollisuudet lääketieteellisten hoitomenetelmien kehittämiseen sekä lääke- ja potilasturvallisuus. Valvontakustannusten ei tule olla kohtuuttomia ja laatutestauksia tulee tehdä kuhunkin terapiaan järkevästi soveltaen. Esimerkiksi pitkälle kehittyneessä yksilöllisessä terapiassa ei tule vaatia jokaisen valmistuserän testausta lääkkeiden teollisessa valmistuksessa edellytettävillä GMP –ohjeiston mukaisilla testeillä. Edellä olevan vuoksi ministeriö ei pidä tarkoituksenmukaisena, että ei-teolliseen valmistukseen tarkoitetuilta, yksittäisen potilaan yksilöllistä hoitoa varten valmistetuilta pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviltä lääkkeiltä edellytettäisiin kategorisesti samoja laatuvaatimuksia kuin teollisessa lääketuotannossa valmistetuilta lääkkeiltä.	Otettu huomioon määräystä valmisteltaessa; valmistajien edellytetään noudattavan GMP-ohjeiston periaatteita - ei siis ohjeiston vaatimuksia sellaisenaan. Valmisteilta edellytetään spesifikaatiota sekä mikrobiologista puhtautta. Näiden minimivaatimusten tulee täyttyä, jotta potilasturvallisuudesta voidaan riittävästi varmistua myös yksittäisiä potilaita hoidettaessa.
Sosiaali- ja terveysalan lupa- ja valvontavirasto (VALVIRA)	Koska pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävät lääkkeet ovat korkean riskin valmisteita, Lääkelaitoksessa valmisteltua määräysluonnosta pidetään lääke- ja potilasturvallisuuden varmistamisen kannalta erittäin tarpeellisena. Valviralla ei ole huomautettavaa määräysluonnoksesta, mutta Valvira ehdottaa geenitekniikkalakia (377/1995) koskevan lisäyksen tekemistä 1.2.1 Soveltamisalan rajoitukset –kohtaan. Valvira esittää määräykseen seuraavaa lisäystä: ”Jos lääkkeiden valmistuksessa käytetään tai lääke sisältää eläviä muuntogeenisiä organismeja (GMO), valmistuksen ja annettavan hoidon tulee noudattaa geenitekniikkalakia (377/1995). Geenitekniikkalailla ja sen nojalla annetuilla alemman asteisilla säännöksillä on pantu kansallisesti täytäntöön muuntogeenisten organismien käyttöä ja turvallisuutta koskevat yhteisösäännökset.” Lisäksi Valvira ehdottaa 1.2.1 kappaleen loppuun lisäystä geenitekniikkalain mukaisesta lupamenettelystä seuraavasti. ”Toimittaessa elävillä muuntogeenisillä organismeilla tulee tehdä geenitekniikkalain mukainen	**Viittaus geenitekniikkalainsäädännön soveltamiseen on lisätty määräykseen.** Valviran ja Geenitekniikkalautakunnan näkemyksistä on keskusteltu yhteistyökokouksessa 4.11.2009. **Käydyn keskustelun perusteella määräykseen on lisätty myös valmisteen ympäristövaikutusten arviointi, jos tämä valmisteen ominaisuudet huomioon ottaen voidaan katsoa perustelluksi (esim. geeniterapiavalmisteet).**

	hakemus tai ilmoitus geenitekniikkalautakunnalle.”	
Geenitekniikan lautakunta	Muuntogeenisten organismien käytön lupaviranomaisena geenitekniikan lautakunta on käsitellyt tapauksia, joissa potilaiden hoitoon käytetään muuntogeenisistä organismeista koostuvia valmisteita, joita ei ole valmistettu teollisesti. Geenitekniikan lautakunta pitää tärkeänä, että tällaisten lääkkeiden valmistamiseen tulee yksityiskohtaiset ohjeistukset ja lupamenettelyt lainsäädännön puolelta. Tällöin tulisi ottaa riittävästi huomioon muuntogeenisten organismien (virukset, bakteerit ja muuntogeeniset solut) erityspiirteet geeniterapiatuotteiden laatuvaatimuksia ja turvallisia tuotantotapoja määriteltäessä ja arvioitaessa. Seuraavia lisäyksiä ja täsmennyksiä esitetään: ”Kohtaan 1 ”Yleistä” olisi hyvä liittää maininta siitä, että muuntogeenisiä, eläviä geeniterapiatuotteita (itse tuotteita ja niiden valmistukseen käytettäviä tiloja) koskee myös geenitekniikkalaki (377/1995) esim. uuden otsikon ”Muut pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat lait” alla. Kohtaan 3.1.1, alakohtaan 2, ”Valmistekohtaiset laatuvaatimukset” esitetään lisättäväksi: 1) muuntogeenisen mikro-organismin tai solun ominaisuuksia tulee riskiarvioissa verrata vastaavaan muuntamattomaan 2) selvitys muuntogeenisissä organismeissa mahdollisesti olevien heterologisten (”vieraiden”) geenien horisontaalisesta siirtymisestä muihin organismeihin 3) heterologisten geenien mahdolliset vaikutukset muuntogeenisen mikrobin isäntäkirjoon ja kudostropismiin 4) muuntogeenisten mikro-organismien geneettinen stabiilius valmistusprosessin aikana, mukaan lukien replikaatiokyky (replikaatiokyvyn palautuminen, heikentyneen replikaatiokyvyn lisääntyminen tai muutokset virulenssiltaan heikennettyjen mikrobien ominaisuuksissa). Kohtaan ”Vaikuttavan aineen ja lopputuotteen testaus” esitetään lisättäväksi: ”Jos tuotetta valmistettaessa on käytetty geenitekniikkaa siten, että se muodostuu organismeista (mikro-organismeja tai soluja), jotka ovat replikaatiokyvyttömiä tai niiden replikaatiokyky ja/tai taudinaiheuttamiskyky on heikentynyt, näiden ominaisuuksien suhteen muuttuneiden organismien määrä tai puuttuminen valmisteessa on määritettävä. Kohdassa 5.2 todetaan, että turvallisuuskatsauksessa tulee esittää tiedot valmisteella hoidettujen potilaiden määrästä. Tehdäänkö kullekin potilaalle tarkoitetusta lääke-erästä hakemus erikseen vai voiko samalla hakemuksella hakea käyttöä useamman potilaan hoitoon? Geenitekniikan lautakunta pitää kohdassa 7 mainittua hakijan ohjausta ja neuvontaa hyvänä. Lautakunta pitää tärkeänä, että tähän toimintoon varataan riittävät resurssit. Geenitekniikkalain mukaiset ilmoitusmenettelyt koskevat jatkossakin muuntogeenisiä organismeja sisältäviä lääkevalmisteita.	**Viittaus geenitekniikkalainsäädännön soveltamiseen on lisätty määräykseen.** Valviran ja Geenitekniikkalautakunnan näkemyksistä on keskusteltu yhteistyökokouksessa 4.11.2009. **Käydyn keskustelun perusteella määräykseen on lisätty myös valmisteen ympäristövaikutusten arviointi, jos tämä valmisteen ominaisuudet huomioon ottaen voidaan katsoa perustelluksi (esim. geeniterapiavalmisteet).**

	Olisi toivottavaa, että yhteistyötä voidaan tällä alueella kehittää ja että lautakunta saisi aina tiedon näitä tuotteita koskevista Lääkelaitokselle jätetyistä valmistuslupahakemuksista.	
Tietosuojavaltuutetun toimisto	Tietosuojavaltuutetulla ei ole huomautettavaa määräysluonnoksesta.	Ei muutosta määräysluonnokseen.
Etelä-Suomen lääninhallitus	Luonnos määräykseksi on asianmukainen eikä lausunnossa esitetä siihen huomautettavaa.	Ei muutosta määräysluonnokseen.
Itä-Suomen lääninhallitus	Voimassa oleva kudoslaki, veripalvelulaki, henkilötietolaki sekä Euroopan komission erityyppiset ohjeet vaikuttavat riittäviltä sovellettavilta määräyksiltä. Vaikka asian juridinen puoli näyttääkin selkeältä, on edelleen pidettävä esillä arviointia ko. hoitojen kustannusvaikuttavuudesta, erikoishoitojen resurssoinnista ja rajoista sekä eettisistä kysymyksistä. Itä-Suomen lääninhallituksella ei ole huomautettavaa määräysluonnoksen sisällön suhteen.	**Valmistuslupahakemuksen liitteeksi on lisätty selvitys pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävällä lääkkeellä toteutettavan hoidon eettisyydestä.**
Länsi-Suomen lääninhallitus	Potilasturvallisuus vaikuttaa määräysluonnoksessa tekniseltä osin toteutuvan. Määräyksellä säädeltävä toiminta koskee pientä potilasryhmää. Potilaalla on oikeus laadultaan hyvään terveyden- ja sairaanhoitoon. Hänen hoitonsa on järjestettävä ja häntä on kohdeltava siten, ettei hänen ihmisarvoaan loukata ja että hänen vakaumustaan ja yksityisyyttään kunnioitetaan. Näitä lakisääteisiä periaatteita tulee noudattaa myös silloin, kun lääkkeitä valmistetaan potilaalle yksilöllisesti. Länsi-Suomen lääninhallitus esittää lausunnossaan, että valmistusluvan hakemisvaiheessa hakijan tulisi hakemuksessa esittää asiaan perehtyneen eettisen työryhmän lausunto toiminnan eettisestä näkökulmasta. Länsi-Suomen lääninhallitus korostaa lausunnossaan, että potilaalle annettavan informaation tulee olla riittävä ja potilasinformaation ja potilaan antaman suostumuksen tulee olla riittävästi dokumentoitu. Potilasturvallisuuden ja potilaan oikeuksien kannalta on tähdellistä korostaa potilaille riittävää informaatiota kyseessä olevista kokeellisista terapioista.	**Valmistuslupahakemuksen liitteeksi on lisätty selvitys pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävällä lääkkeellä toteutettavan hoidon eettisyydestä.**
Suomen Potilasliitto ry	Tavallista maallikkokansalaista ja terveyspalvelujen käyttäjää, yksittäistä potilasta kiinnostaa ennen kaikkea lääkeaineen turvallisuus sekä alkuperä. Kohdan 2 ”Valmistusluvan hakeminen” käsiteltävän listan yhteyteen voisi lisätä ponnen, jonka mukaan potilaalla olisi halutessaan mahdollisuus saada selvitys hänen hoidossaan käytettävän lääkkeen alkuperästä. Kohta 5.2 ”Lääketurvatoiminta ja vuosittain tehtävä turvallisuuskatsaus” huomioi tärkeän turvallisuusseurannan.Turvallisuuskatsausten tulisi olla julkisia ja ne tulisi julkaista säännöllisesti.	Valmistuksessa ja valmisteissa käytettävien lähtö- tai raaka-aineden, tuotteiden tai materiaalien jäljitettävyysvaatimukset on kirjattu määräysluonnoksen luvussa 6. Myös näiden valmisteiden osalta noudatetaan normaaleja lääketurvatoiminnan menettelytapoja.
Kuntaliitto	Kuntaliitolla ei ole tarvetta lausua varsinaisesta asiasta. Kuntaliitto kiinnittää tässä yhteydessä huomiota siihen, että lääke- ja potilasvahinkoasiat tulee olla järjestetty siten, että vakuutus kattaa myös tämän toiminnan asianmukaisesti.	Ei muutosta määräysluonnokseen.

Suomen Lääkäriliitto	Lääkäriliitto pitää ohjeistusta lyhyenä ja selkeänä. Kuitenkin se riittävästi ohjeistaa ja säätelee tämän osin vielä kokeellisen, mutta nopeasti kehittyvän terapiamuodon käyttöä. Ohjeistus antaa mahdollisuuden hoitojen käyttöön tilanteissa, joihin liittyy usein toisaalta suuria odotuksia mutta myös riskejä. Pitkälle kehitetyn terapian käyttäminen on hoitavan lääkärin ja potilaan yhteinen tietoinen päätös, joka ottaa huomioon riskit ja mahdolliset hyödyt. Tässä mielessä määräys on hyvin tekninen ja se ei sisällä asiaan liittyvää eettistä pohdintaa kuten ei EU –asetuskaan. EU –tasolla tätä funktiota toimittamaan ollaan muodostamassa erityinen komitea. Tämä menettely on ilmeisesti arvioitu riittäväksi ja päädytty antamaan määräys vain tuotteen mekaanisesta valmistamisesta. Asia on nyt tuotu kuulemismenettelyyn irrallaan tästä eettisestä ja lääketieteellisestä viitekehyksestä teknisenä asiana. Tässä tilanteessa kuultavat tahot joutuvat olettamaan, että asian eettiset näkökulmat ja suostumuksen määrittely on toteutettu muilla säädöksillä ja määräyksillä. Määräys toteuttaa EY:n antaman asetuksen henkeä ja on kokeellisten hoitojen toteuttajille varsin vaativa. Suurin osa määräyksestä vahvistaa tai soveltaa aikaisempia määräyksiä, joita ihmisille annettavien lääkevalmisteiden ja niiden tuotannon tulisi muutenkin noudattaa. Potilasturvallisuuden vuoksi näinkin kattavat säädökset ovat tarpeellisia. On mahdollista, että yksityiskohtaiset vaatimukset hankaloittavat joidenkin uudentyyppisten valmisteiden pääsyä kliinisiin kokeiluihin ja sovellettavaksi potilaiden hoitoon. Määräyksen toimivuutta on siksi syytä seurata myös käytännössä ja myöhemmin tarvittaessa tarkistaa nyt annettavia ohjeistuksia. Kokeellisiin hoitoihin liittyy eettisiä ja oikeudellisia näkökohtia. Niiden kohdalla on myös syytä korostaa riittävän tiedon ja informaation saatavuutta potilaille ja heidän läheisilleen ennen kokeellisten hoitojen aloittamista. Vaikka uusimpiakin hoitomuotoja tulisi voida soveltaa ja kokeilla vaikeasti sairailla potilailla, tulee voiranomaisen huolehtia omalta osaltaan potilaiden turvallisuudesta ja terveydenhuoltojärjestelmämme luotettavuudesta sekä koko hoitojärjestelmän läpinäkyvyydestä tämän luottamuksen pohjana. Nyt annettava määräys toteuttaa tätä periaatetta. Kokeellisen ja kehittyvän hoidon kehitystyötä ja käyttöä tulee ohjata ja säädellä, mutta sääntelyn tulee olla suhteessa käyttöindikaatioon, saavutettavaan mahdolliseen hyötyyn ja hoitovaihtoehtojen olemassaoloon. Kehitystyö edellyttää tiettyä kokeilua, riskinottoa ja myös mahdollisuutta epäonnistumiseen. Liiallinen varmuuteen pyrkiminen ei saa tehdä kehitystyötä mahdottomaksi. Viranomaismääräyksistä aiheutuvat kustannuspaineet hoitoja kohtaan tulee suhteuttaa vaatimusten kirjaimellisen noudattamisen tuottamaan hyötyyn. Toiminnassa tulee tunnistaa	Määräys ohjeistaa pitkälle kehittyneissä terapioissa käytettävien lääkkeiden eirutiininomaista valmistusta. Se tekee mahdolliseksi pienimuotoiset hoitokokeilut, mutta sitä ei ole tarkoitettu kliinisten tutkimusten ohitusväyläksi. Rutiininomainen valmistus ja käyttö edellyttävät myyntilupaa, jonka edellytyksenä ovat hyväksyttävä laatu, teho ja turvallisuus. Määräyksessä kuvattuja vaatimuksia ei voida pitää kohtuuttomina. Ne eivät yksinkertaisissa tapauksissa olennaisesti poikkea esimerkiksi luuydinsiirtojen yhteydessä sovellettavista vaatimuksista. **Valmistuslupahakemuksen liitteeksi on lisätty selvitys pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävällä lääkkellä toteutettavan hoidon eettisyydestä.** Otettu huomioon määräystä valmisteltaessa; valmistajien edellytetään noudattavan GMP-ohjeiston periaatteita - ei siis ohjeiston vaatimuksia sellaisenaan. Valmisteilta edellytetään spesifikaatiota sekä mikrobiologista puhtautta. Näiden minimivaatimusten tulee täyttyä, jotta potilasturvallisuudesta voidaan riittävästi varmistua myös yksittäisiä potilaita hoidettaessa.

	realistinen vaatimustaso, jonka saavuttaminen ei toisaalta kohtuuttomasti vaikeuta lääketieteellisesti perustellun hoidon toteuttamista ja jonka kiristäminen ei enää oleellisesti tuota lisähyötyä. Määräysluonnosta pidetään hieman teknispainotteisena ja eettiset, potilasturvallisuuteen liittyvät ja taloudelliset näkökulmat ovat jääneet vähemmälle huomiolle. Tulisi pyrkiä pidättäytymään vaarallisiksi ja haitallisiksi tiedetyistä hoidoista. Sen sijaan potilaan ja lääkärin yhteisesti hyväksymälle kokeilulle ja tietoiselle riskinotolle tulisi jäädä määräyksissäkin eettisesti hyväksyttävä sija. Alan nopea kehitys voi tehdä määräystekstin vanhanaikaiseksi hyvinkin nopeasti. Siksi päivittämiseksi ja tarkistamiseksi tulisi samassa yhteydessä määritellä asiantunteva ja riippumaton toimintatapa.	Valmistuslupa edellyttää valmisteen turvallisuuden seurantaa. Lupa voidaan antaa määräaikaisena, mikä mahdollistaa hoidosta mahdollisesti aiheutuvien haittojen uudelleenarvioinnin. Määräykset tarkistetaan tarvittaessa, mutta kuitenkin vähintään viiden vuoden välein.
Suomen Apteekkariliitto	Lupahakemuksessa on esitettävä määräyksessä esitetyt tiedot. Niistä ei kuitenkaan käy ilmi luvan haltijaa koskevat vaatimukset. Lausunnossa tulkitaan asiaa niin, että luvan ko. lääkkeiden valmistamiseen voi saada mikä tahansa taho tai henkilö, jos lupahakemuksessa vaadittavat tiedot on täytetty. Ehdotuksesta ei myöskään käy ilmi, voiko lupaharkintaan sisätyä valmistuksen ja valmistustilojen ennakkotarkastus. Kaikkea lääkevalmistusta tulisi potilasturvallisuuden varmistamiseksi säädellä samojen yleisperiaatteiden mukaisesti. Pitkälle kehitetyssä terapiassa puhutaan erilaisista riskeistä ja haittaprofiilista kuin perinteisessä lääkevalmistuksessa. Pienet innovatiiviset yksiköt, joissa hoitoja kehitetään, eivät välttämättä pysty resurssoimaan riittäviä suojatoimenpiteitä. Sen vuoksi toimintojen turvallinen toteuttaminen tulisi olla kansallisella taholla riittävän tarkasti säädelty ja ohjeistettu. Määräysluonnoksessa esitetyt luvan saamisen edellytykset eivät ole lausunnon mukaan riittäviä erityisesti luvan saajia koskevien vaatimusten osalta.	Otettu huomioon määräystä valmisteltaessa; valmistajien edellytetään noudattavan GMP-ohjeiston periaatteita.
Lääketeollisuus	Lääkevalmistusta koskevien vaatimusten tulee olla lähtökohtaisesti samat kaikille toimijoille, kuitenkin niin, että jokaisen lääkkeen erityispiirteet otetaan huomioon. Tämä periaate on esimerkiksi tutkimuslääkkeiden osalta toteutettu niin, että tehdaslupa- ja valmistusvaatimuksissa otetaan huomioon tutkimuksen vaihe ja lääkkeen ominaisuudet riskinhallinta-ajattelua noudattaen. Samaa periaatetta tulisi noudattaa myös pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden valmistuksessa yksittäisen potilaan hoitoon. Lääketeollisuudessa tai terveydenhuollossa toimivien asiantuntijoiden osaaminen tulee hyödyntää täysimääräisesti sekä toimilupia myönnettäessä että laatuun liittyviä yksityiskohtaisia vaatimuksia määriteltäessä lääkevalmistuksen osalta yleensä, mutta aivan erityisesti tutkimusvalmisteiden ja pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden osalta. Sosiaali- ja terveysvaliokunnan käsittelyssä 1.4.2009 todettiin (StVM 8/2009	Ei-teollinen valmistus tarkoittaa eirutiininomaista valmistusta yksittäiselle potilaalle. Määräys ei edellytä GMP-ohjeiston soveltamista sellaisenaan vaan nimenomaan ohjeiston periaatteiden soveltamista pienimuotoiseen valmistukseen. Lupa edellyttää riskinarviota ja sen mukaisia toimenpiteitä.

	vp), että esimerkiksi pitkälle kehittyneessä yksilöllisessä terapiassa ei tule vaatia jokaisen valmistuserän testausta teollisessa valmistuksessa edellytettävillä GMP-ohjeiston mukaisilla testeillä. Toteamuksen kirjaimellinen noudattaminen merkitsisi sitä, että yksilöllinen terapia olisi käytännössä mahdotonta toteuttaa. Tämä tuskin on potilaan edun mukaista. Hoidon edut ja haitat tulee siksi arvioida tapauskohtaisesti ja arviointi tulee tällöinkin tehdä potilaan näkökulmasta, ei ”teollinen vs. ei-teollinen” – valmistus –näkökulmasta. Viranomaisen tulee mielestämme käyttää harkintavaltaansa pitkälle kehittyneissä yksilöllisissä terapioissa luvanhakijaa kuullen eli menettelyyn tulee kuulua olennaisena osana vuorovaikutus hakijan ja viranomaisen välillä.	
Rinnakkaislääketeollisuus	Esitetyillä muutoksilla ei ole suoranaista vaikutusta rinnakkaislääkeyritysten toimintaan eikä yhdistys ota kantaa ehdotettuihin muutoksiin.	Ei muutosta määräysluonnokseen.
Keski-Suomen sairaanhoitopiiri	Ottaen huomioon määräysluonnoksessa asetetut vaatimukset valmistusluvan hakemiselle, valmisteen laadulle ja turvallisuudelle, valmistukselle, haittavaikutuksiin tai vaaratilanteisiin liittyville menettelyille ja jäljitettävyydelle, Keski-Suomen keskussairaalan apteekilla ei ole resursseja tai osaamista pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden potilaskohtaiseen valmistamiseen. Lausunnossa ehdotetaan, että näitä lääkkeitä tarvitsevien potilaiden hoito ja lääkkeiden valmistus keskitettäisiin esimerkiksi yhteen yliopistosairaalaan.	Ei muutosta määräysluonnokseen.
Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri	Määräyksen vaatimukset on tarkoitettu näiden lääkkeiden muulle kuin teolliselle valmistukselle. Mainitut vaatimukset ovat lausunnon mukaan melko lähellä tehdasvaatimuksia ja näin ollen ainakaan Oulun yliopistollisessa sairaalassa näitä tuotteita ei pystytä valmistamaan sairaala-apteekissa, jos tämä määräys astuu voimaan. Tilat, osaaminen sekä henkilöresurssit koetaan haasteellisiksi valmistusluvan hakemisen ja valmistekohtaisten laatuvaatimusten selvittämisen näkökulmista. Uuden määräyksen arvioidaan vaikuttavan erityisesti kehityksen kohteena olevan geeni- tai soluterapian tutkimukseen. Käytännössä tutkijalähtöisen kokeellisen hoidon todetaan siirtyvän aina teollisuudelle, jolle ensisijaista on kaupallinen tuottavuus.	Otettu huomioon määräystä valmisteltaessa; valmistajien edellytetään noudattavan GMP-ohjeiston periaatteita - ei siis ohjeiston vaatimuksia sellaisenaan. Valmisteilta edellytetään spesifikaatioita sekä mikrobiologista puhtautta. Näiden minimivaatimusten tulee täyttyä, jotta potilasturvallisuudesta voidaan riittävästi varmistua myös yksittäisiä potilaita hoidettaessa. Vaatimustasoa voidaan verrata tällä hetkellä esimerkiksi luuydinsiirroissa sovellettaviin vaatimuksiin. Kliinisissä tutkimuksissa sovellettavat vaatimukset ovat tiukempia, koska tavoitteena on tutkimuslääkkeen rutiininomainen ja laaja käyttö.
Pohjois-Savon sairaanhoitopiiri	Yksittäisten potilaiden hoitoon tarkoitettuja pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä ei valmisteta tällä hetkellä KYS:in sairaala-apteekissa. Sairaala-apteekissa saatetaan käyttökuntoon lääkkeitä, joihin voi kuulua mm. geeniterapiatuotteita, mutta niiden varsinainen valmistaja on lääketehdas tai vastaava yritys. Siinä mielessä kyseessä oleva määräysluonnos ei suoraan liity sairaala-apteekin nykytoimintaan. Sairaala- apteekin resurssit eivät lausunnon mukaan riittäisi määräysluonnoksessa kuvattuun vaatimustasoon. Määräysluonnos todetaan sinänsä asialliseksi: siinä on kuvattu valmistusluvan hakuprosessi sekä valmistuk-	Otettu huomioon määräystä valmisteltaessa; valmistajien edellytetään noudattavan GMP-ohjeiston periaatteita - ei siis ohjeiston vaatimuksia sellaisenaan. Valmisteilta edellytetään spesifikaatiota sekä mikrobiologista puhtautta. Näiden minimivaatimusten tulee täyttyä, jotta potilasturvallisuudesta voidaan riittävästi varmistua myös yksittäisiä potilaita hoidettaessa.

	seen ja valmisteen turvallisuuteen liittyvät vaatimukset. Luonnoksessa esitetty vaatimustaso edellyttää valmistuslaboratoriolta korkealuokkaiset tilat ja erityisosaamista, mikä on tässä tapauksessa luonnollista. Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytetään uusia lääkkeitä ja lähestymistapoja, joista ei ole vielä kovinkaan paljon kokemusta, minkä vuoksi tuotteiden turvallisuuteen ja laadunvarmistukseen on kiinnitettävä erityistä huomiota.	
Pirkanmaan sairaanhoitopiiri	Määräys on tarpeellinen ja riittävän yksityiskohtainen. Vaikka määräyksessä puhutaan lääkkeistä, kyseessä olevat valmisteet tuskin tulevat ainakaan lähitulevaisuudessa – tai myöhemminkään – koskemaan sairaala-apteekkeja. Sairaala-apteekeissa geenilääkkeisiin liittyvä toiminta on lähinnä geeniteknologisten valmisteiden (virusvektorivalmisteita tms.) käyttökuntoon saattamista, jota tämän määräyksen ei arvella koskevan.	Ei muutosta määräysluonnokseen.
Vaasan sairaanhoitopiiri	Sanotaanko määräyksessä minkätyyppiset / -kokoiset sairaalat voivat valmistaa kyseisiä lääkkeitä. Määräys rajaa asettamillaan laatuvaatimuksilla osan toimijoista pois. Ilmeisesti lääkkeitä voidaan ostaa yksittäisissä tapauksissa toisesta sairaalasta, jolloin tarvittaneen potilaskohtainen lääkkeen luovutuslupa.	Valmistajien edellytetään noudattavan GMP-ohjeiston periaatteita.
Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri	Lausunnon mukaan luvanvaraisuus on vankka toimi lääketurvallisuuden varmistamisessa. Kohdassa 3.1.1 lueteltujen kaikkien vaatimusten täyttäminen edellyttää yksilölliseen terapiaan käytettävän valmisteen taustoissa kattavaa prosessia: kaikki lähtömateriaalit, mahdolliset kudosluovuttajat mukaan lukien on testattava, raaka-ainekomponenttien soveltuvuus ja yhteen sopiminen on testattava, tuotantoprosessi kuvattava ja aseptiset prosessit validoitava, tehtävä tärkeimmät prosessikontrollit ja riittävät karakterisointitutkimukset, laatuvaatimukset määriteltävä raaka-aineille ja lopputuotteelle. Lupa-anomusta varten on tehtävä vähintään yksi erä. Lupa-anomuksen edellyttämän aineiston koostaminen vaatii runsaasti resursseja ja aikaa. Määräysluonnoksessa ei ole määritelty minkä ajan kuluessa Lääkelaitos lupa-anomuksen arvioi, mutta siihenkin tarvitaan jokin aika. Kun on kysymyksessä yksittäisen potilaan yksilöllinen terapia, joka voi käsittää vain yhden yksittäisen hoitokerran, on edellä kuvattu kokonaisuus todella haasteellinen. Mikäli määräysluonnoksen teksti kohdan 3.1.1 osalta tulee sellaisenaan voimaan myös määräyksenä, tulevat pitkälle kehitetyssä terapiassa yksittäisen potilaan hoitoon käytetyt, ei-rutiininomaisesti valmistetut lääkkeet olemaan äärimmäisen harvinaisia. Lausunnossa on esitetty muutosehdotus: Luvan myöntämisen tulisi edellyttää yleisemmin kuvattua pitkälle kehitettyyn terapiaan käytettävien lääkkeiden ei-rutiininomaista valmistusta. Määräysluonnoksen kohdan 3.1.1 alakohtien 1. – 2. kirjaamat luvan anomisen edellyttämät selvitykset tulisi luonnoksessa kirjatusta poiketen edellyttää tehtävän solu- tai geeniterapiaan tai kudosmuokkaukseen perustuvien lääkevalmisteiden ”yleisen” valmistamisen perusteella, mutta ei kohden-	Otettu huomioon määräystä valmisteltaessa; valmistajien edellytetään noudattavan GMP-ohjeiston periaatteita - ei siis ohjeiston vaatimuksia sellaisenaan. Valmisteilta edellytetään spesifikaatiota sekä mikrobiologista puhtautta. Näiden minimivaatimusten tulee täyttyä, jotta potilasturvallisuudesta voidaan riittävästi varmistua myös yksittäisiä potilaita hoidettaessa.

	nettuna juuri tietylle yksittäiselle potilaalle esimerkiksi kudostyypiltään tai muilta parametreiltään soveltuvalla biologisella materiaalilla. Yksittäisten potilaiden toteutetut hoidot tulisivat sairaala-apteekeista raportoiduksi joka tapauksessa omavalmistuksen vuosiraporteissa. Muilla mahdollisilla valmistavilla tahoilla voisi olla samanlainen toteutuneiden omien valmistamisien määrävälein tehtävä raportointivelvollisuus, kuten on sairaala-apteekeilla. Määräysluonnoksen kohdan 1.2 viimeisestä lauseesta tulisi poistaa sana ”yksilöllinen” ja muuttaa lause muotoon ”yksittäisen potilaan sairaalassa tapahtuvaan hoitoon.” Tällöin lauseen teksti olisi harmoniassa määräysluonnoksen otsikkotekstin kanssa. Mikäli edellä kuvattu muutos toteutetaan, lupaa ei tarvitsisi hakea jokaista (yksilöllinen) potilasta varten erikseen. Sen sijaan lupaa haettaisiin erikseen soluterapiavalmisteille, geeniterapiavalmisteille ja kudosmuokkaukseen perustuville valmisteille, kukin toimija tarpeensa mukaan joko kaikille kolmelle valmistetyypille tai jollekin niistä. Lupa ja toimintavalmius olisivat olemassa, kun yksittäisen potilaan kliininen ongelmatilanne tulee esille. Tällöin päästäisiin potilaan kannalta viiveettä aloittamaan hänen terapiaansa liittyvät toimenpiteet, jotka näissä pitkälle kehitetyissä terapioissa joka tapauksessa vievät aikaa.	Solu- ja geeniterapia- sekä kudosmuokkaustuotteet ovat korkean riskin tuotteita. Niiden käyttö edellyttää tyypillisesti parenteraalista antoa ja tästä johtuen valmistuksen asianmukaisuudesta ja lopputuotteen puhtaudesta on erityisen tärkeää varmistua. Yksi lupa voi kattaa usean potilaan hoidon, mutta valmisteella hoidettavat potilaat on voitava yksilöidä hoitoja antavassa yksikössä. Valmiste on kyettävä kuvaamaan riittävällä tarkkuudella, jotta mahdolliset haittatapahtumat voidaan yhdistää oikeaan valmisteeseen. Luvan myöntäminen valmisteluokkakohtaisesti soluterapiavalmisteille, geeniterapiavalmisteille tai kudosmuokkaukseen perustuville valmisteille ei näin ollen täytä lain vaatimusta.
Helsingin yliopisto	Määräyksen todetaan noudattelevan lääkkeiden valmistukselle yleisesti asetettuja periaatteita ilman erityisiä myönnytyksiä. Valmistusluvan hakemista tai valmisteen laatuvaatimuksia koskeviin periaatteisiin ei esitetä erityistä huomautettavaa. Esityksen mukaan lääkkeen valmistuksen tulee noudattaa niitä hyvien tuotantotapojen periaatteita, jotka on esitetty EU:n komission direktiivissä 2003/94/EY. Koska kyseessä on yksittäisen potilaan hoitoon yksilöllisesti valmistettu valmiste, voi tämän määräyksen noudattaminen kaikilta osin osoittautua mahdottomaksi, mikäli toimintaympäristö ei ole lääketehdas tai vastaava sertifioitu laitos. Menettelytapojen yksilöllinen hyväksyntä voitaisiin määräyksessä tehdä mahdolliseksi ilman, että potilasturvallisuutta kohtuuttomasti vaarannetaan ottaen huomioon hoitoindikaatiot ja mahdolliset hoitovaihtoehdot. Valmistettaessa ja annettaessa pitkälle kehitettyjä yksilöllisiä hoitoja toiminnan olisi kuitenkin kaikilta osin olla läpinäkyvää ja jokaisen vaiheen valmistuksessa ja hoidossa tulisi olla jäljitettävissä. Uutta kokeileva hoito voi hyödyttää lääketiedettä ja potilaita vain, mikäli siitä saadut kokemukset on dokumentoitu niin, että niistä voidaan ottaa oppia hoitoa kehitettäessä. Kaikki tätä nykyä meneillään olevat hoidot eivät noudata näitä periaatteita, eivät sisällä kontrolliryhmiä eikä niitä julkaista alan lehdissä, jolloin on vaikeampi saada objektiivista käsitystä hoitojen hyödyistä ja haitoista verrattuna tavanomaisiin hoitoihin. Pahimmillaan avoimuuden ja jäljitettävyyden puute voi johtaa potilaiden taloudelliseen hyväksikäyttöön. Määräaikaisen valmistusluvan jatkami-	Otettu huomioon määräystä valmisteltaessa; valmistajien edellytetään noudattavan GMP-ohjeiston periaatteita - ei siis ohjeiston vaatimuksia sellaisenaan. Valmisteilta edellytetään spesifikaatiota sekä mikrobiologista puhtautta. Näiden minimivaatimusten tulee täyttyä, jotta potilasturvallisuudesta voidaan riittävästi varmistua myös yksittäisiä potilaita hoidettaessa. Nämä valmisteet ovat pääsääntöisesti korkean riskin tuotteita niiden luonteen (esim. elävät solut, virukset) perusteella. Määräys edellyttää vuosittaista raportointia muun muassa hoidettujen potilaiden määristä ja hoidon vaikutuksista. Määräystä sovelletaan pienimuotoiseen toimintaan, koska varsinainen tuotekehitys edellyttää kliinisiä lääketutkimuksia.

	sen edellytyksenä tulisi olla raportointi valvovalle viranomaiselle hoitojen sivuvaikutuksista ja hoitovasteista.	
Kuopion yliopisto	Määräysluonnoksessa ei ole millään tavalla rajattu käyttöaluetta, joihin ko. valmisteita tultaisiin käyttämään. Onko terapia toistaiseksi avoin kaikkeen lääkehoitoon vai tulisiko sitä suunnata henkeä uhkaaviin tilanteisiin? Ehdotelma koskee ainoastaan valmisteen laatuun liittyviä seikkoja. Vaikka kysymyksessä olisikin ei-rutiininomaisesti tuotettava valmiste (mitä se sitten tarkoittaakaan; esimerkiksi vektoreita tehtaillaan rutiinisti, mutta konstruktit vaihtelevat tutkijan mielenkiinnon mukaisesti), tulisi ennen potilaalle antamista ko. valmisteesta olla selkeät ”proof of concept” ja varsin pitkälle menevä prekliininen turvallisuus (esim. biodistribuutio, pitkään viljeltyjen solujen pysyvyys/tuumorigeenisyys, solujen/vektoreiden pysyvyys aplikaatiopaikassa jne) ja sen pohjalta selkeä kannanotto tuotteen klinnisestä soveltuvuudesta ajateltuun hoitoon. Nyt esitetyssä versiossa nämä asiat on sivuutettu liian pintapuolisesti. Eettiset ja yhteiskuntavastuun sisältävät pohdinnat on jätetty kokonaan huomioimatta. Valmistuslupa hakemisessa ei ole mainittu mitään ”proof of concept” tai muista prekliinisistä perustiedoista tai näiden tietojen pohjalta laaditusta selvityksestä valmisteen soveltuvuudesta ajateltuun kliiniseen käyttöön; esimerkiksi selvitys kyseisen lääkkeen tiedetyistä tai oletetuista vaikutusmekanismeista ja haittavaikutuksista sekä selvitys kyseisten tietojen tähänastisista puutteista). Valmistekohtaisista laatuvaatimuksista analyysitulokset pitäisi olla useammasta kuin yhdestä erästä (esimerkiksi kolmesta). Jos valmistemäärät rajataan yhteen, on sattumalle tai tarkoitushakuisuudelle annettu liikaa mahdollisuuksia. Lisäksi tarvitaan eettisiä ja yhteiskuntavastuun edellyttämiä pohdintoja seuraavista -tarvitseeko lääkkeen antava lääkäri työnantajan ja eettisen toimikunnan luvan? -mikä on terveydenhuollon ja sairaaloiden apteekkitoimen osuus ja vastuu lääkkeen kulussa ja jäljitettävyydessä? -miten määritellään ja missä käsitellään vastuut, jos potilaalle aiheutuu merkittävä haittavaikutus -mitkä tahot ovat oikeutettuja kyseisestä lääkkeestä per potilas saatavaan myyntituloon, jos lääkkeen valmistaminen edellyttää solujen ja kudoksen saamista luovuttajilta? -miten kyseisen lääkkeen hinta per potilas määräytyy? -mitkä tahot voivat maksaa lääkkeen per potilas? -saako kyseistä lääkettä mainostaa yleisesti tai lääkäreille? -missä maissa kyseistä lääkettä saa valmistaa? -kuka lääkäri on jäävi antamaan hoitoa? -mitkä merkinnät tehdään ja dokumentit liitetään sairauskertomukseen?	**Valmistuslupahakemuksen liitteeksi on lisätty selvitys pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävällä lääkkeellä toteutettavan hoidon eettisyydestä.** Pitkälle kehittyneissä terapioissa käytettäviä lääkkeitä koskevan yhteisön asetuksen mukaan ei-teollisesti valmistettaville tuotteille voidaan myöntää kansallinen valmistuslupa varmistaen kuitenkin samalla, että yhteisön laatu- ja turvallisuusvaatimukset näiltä osin täyttyvät. Lääkelain 15 c §:n mukaan Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus voi antaa tarkempia määräyksiä luvan hakemisesta ja hakemuksen sisällöstä sekä muulle kuin teolliselle valmistukselle asetettavista laatuvaatimuksista, valmisteiden jäljitettävyydestä sekä lääketurvatoiminnasta. Pitkälle kehittyneissä terapioissa käytettävät lääkkeet ovat korkean riskin tuotteita. Valmistus voi olla vain pienimuotoista eikä se voi korvata normaalia lääkekehitystä. Määräyksessä kuvataan lupahakemuksen vaatimukset yleisellä tasolla. Tarkemmat laatu- ja turvallisuusvaatimukset määritellään tapauskohtaisesti riskiarvion perusteella.

HUS Apteekki	Määräys on tervetullut, sillä kyseisten lääkkeiden, kuten solu- ja geeniterapialääkkeiden sekä kudosmuokkaustuotteiden pienen mittakaavan valmistus ja valmistukseen liittyvät vaatimukset ovat olleet ainakin osittain epäselviä. Lääkelain mukainen pitkälle kehiteyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden muun kuin teollisen valmistuksen luvanvaraisuus on erinomainen asia. Lupaprosessissa tulisi hyödyntää määräysluonnoksessa esitettyjen tietojen lisäksi lääkettä valmistavan yksikön arviota ko. lääkkeiden valmistusmääristä ja mahdollisista potilasmääristä. Määräyksen soveltamisen selkeyttämiseksi tulisikin määritellä kuinka suurta potilasjoukkoa koskevat lääke-erät voidaan valmistaa lausuttavana olevan määräyksen mukaisesti. Luonnoksessa esitettyjen valmistekohtaisten laatuvaatimusten (GMP-vaatimukset, lopputuotteen ja vaikuttavan aineen spesifikaatiot jne.) korkea taso rajoittaa pitkälle kehitetyissä terapioissa käytettävien lääkkeiden valmistusta sairaanhoitopiireissä, sillä pienelle potilasmäärälle (yksittäinen potilas) tarkoitettujen valmisteiden valmistuskustannukset nousevat kohtuuttomiksi. Sairaanhoitopiirin apteekin näkökulmasta lupahakemuksessa olisi syytä painottaa kattavaa riskienarviointia ja GPP:n (terveydenhuollon yksiköille tarkoitettu hyvät valmistustavat –ohjeisto) noudattamista pienen mittakaavan valmistuksessa. GMP-vaatimuksien noudattaminen soveltuvin osin ei kuitenkaan saa vaarantaa potilasturvallisuutta. Kattavan riskienarvioinnin tekeminen edellyttää myös vastuuhenkilöiden riittävää pätevyyttä. Määräysluonnoksesta HUS Apteekki jäi kaipaamaan pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden käyttökuntoon saattamiseen liittyvää ohjeistusta. Erityisesti kysymys siitä, vaativatko ko. lääkeet aina erilliset tilat käyttökuntoon saattamisessa, olisi syytä ohjeistaa viranomaistaholla. HUS Apteekki katsoo lisäksi, että viranomaisyhteistyö Lääkelaitoksen ja Geenitekniikan lautakunnan (GTLK) välillä myös valmistuslupaprosessin aikana olisi suotavaa muuntogeenisten organismien osalta. GTLK arvioi mm. tilojen soveltuvuutta muuntogeenisten organismien käsittelyyn. Määräysluonnoksessa on määritelty tarkasti, miten valmistuslupa haetaan ja mitä vaatimuksia valmisteelle asetetaan. Määräyksessä olisi lisäksi syytä kuvata kuinka kauan luvan tai lisäselvityspyynnön saaminen Lääkelaitokselta kestää. Tämä on käytännön toiminnan kannalta erittäin tärkeää, sillä kysymyksessä on ennakkoon myönnettävä lupa. Lisäksi määräyksessä olisi hyvä kuvata lyhyesti mahdollinen tarkastustoiminta, jota Lääkelaitos ko. valmistuslupien osalta tulee tekemään.	Otettu huomioon määräystä valmisteltaessa; valmistajien edellytetään noudattavan GMP-ohjeiston periaatteita - ei siis ohjeiston vaatimuksia sellaisenaan. Valmisteilta edellytetään spesifikaatiota sekä mikrobiologista puhtautta. Näiden minimivaatimusten tulee täyttyä, jotta potilasturvallisuudesta voidaan riittävästi varmistua myös yksittäisiä potilaita hoidettaessa.
HUS, HYKS, Naisten ja lasten sairaalan kudoslaitostoiminta (homografti-pankki)	Määräysluonnos on asianmukainen eikä vaadi muutoksia.	Ei muutosta määräysluonnokseen.

Kainuun maakunta –kuntayhtymä, Naistentautien tulosyksikön kudoslaitostoiminta (sukusolujen käsittely)	Määräysluonnokseen ei ole huomautettavaa. Naistentautien tulosyksikön kudoslaitostoimilupa ei toisaalta sisälläkään määräysluonnoksen mukaista toimintaa.	Ei muutosta määräysluonnokseen.
Lapin sairaanhoitopiiri, Lapin keskussairaalan kudoslaitostoiminta (luupankki)	Lapin keskussairaalan luupankin toiminta ei sisällä pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä. Toiminta ei anna aihetta lausuntoon.	Ei muutosta määräysluonnokseen.
Satakunnan keskussairaalan kudoslaitostoiminta (sukusolujen käsittely)	Määräysluonnos on valmisteltu EU:ssa noudatettavien periaatteiden mukaisesti. Ei erityistä kommentoitavaa.	Ei muutosta määräysluonnokseen.
Solu- ja kudosteknologiakeskus Regea	Määräyksestä ilmi käyvät keskeiset periaatteet ovat hyviä. Valmistekohtaisissa laatuvaatimuksissa edellytetään selvitystä valmisteen hyvien tuotantotapojen (GMP) mukaisesta valmistuksesta. Luvussa 4 edellytetään, että valmistuksen tulee noudattaa lääkkeiden hyvien tuotantotapojen periaatteita eli ei hyviä tuotantotapoja sellaisenaan. Kohdat ovat keskenään ristiriitaisia ja jää epäselväksi, mitä luvun 3.1.1 vaatimus käytännössä tarkoittaa. Valmistekohtaisissa laatuvaatimuksissa edellytetään lähtömateriaalien testaustuloksia tai valmistajan analyysisertifikaattia. Regean soluhoidoissa lähtömateriaalina käytettävää autologista seerumia tai rasvakudosta ei pystytä valmistusprosessiin käytettävän ajan lyhyydestä johtuen testaamaan (esimerkiksi) mikrobiologisen puhtauden osalta ennen valmistusprosessin alkamista. Puhtaus kuitenkin testataan valmistusprosessin aikana ja ensimmäisen prosessikontrollitestin osalta tulokset saadaan ennen tuotteen vapauttamista. Tämä toimintatapa tulisi mahdollistaa myös määräysluonnoksen testin puitteissa. Vaikuttavan aineen ja lopputuotteen testaukseen liittyen määräyksessä edellytetään tiettyjen laatuparametrien tutkimista. Regea ei katso ko. listan sisällyttämistä määräykseen perustelluksi, sillä vaatimukset eivät sellaisenaan sovi esimerkiksi räätälöityihin soluhoitoihin. Esimerkiksi annoksen tarkka määrittely etukäteen ei ole mahdollista. Regea esittää, että kyseessä oleva listaus joko esitetään esimerkillisessä tarkoituksessa tai vaihtoehtoisesti poistetaan kokonaan. Mikäli se poistetaan kokonaan, jää samaan kappaleeseen kuitenkin vielä vaatimus tuotteen karakterisoinnista siten, että valmisteen koostumus, identiteetti ja puhtaus ovat arvioitavissa. Tämä vaatimus on täytettävissä, joskin sillä edellytyksellä, että selvennetään mitä identiteettitestaus tarkoittaa solujen osalta ja että se on mahdollista toteuttaa. Listauksesta ei myöskään käy ilmi, onko kyseessä ajateltu olevan nimenomaan tuotteen vapautuskriteerit. Regeassa valmistettavien solutuotteiden osalta kaikkia lopputuotteen testejä ei ole mahdollista tehdä ennen tuotteen vapautusta.	**Valmistekohtaisiin laatuvaatimuksiin korjattu viittaukseksi hyvien tuotantotapojen (GMP) periaatteet.**
Suomen Punainen Risti, Veripalvelu	Määräysluonnos todetaan loogiseksi, hyvin toteutettavaksi ja yhdenmukaiseksi lääke-, kudos- ja veripalvelutoimintaa koskevien määräysten kanssa. Se selkiyttää säätelyympäristöä alan toimijoille. Valmistusluvan hakeminen: Uusien pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden käyttöön liittyy runsaasti mahdollisuuk-	

	sia, mutta myös riskejä. Siksi on erittäin tärkeää, että jokaisesta hoidetusta potilaasta saadaan tutkimustietoa yleiseen käyttöön. Näkemyksemme on, että näitä lääkkeitä tulisi käyttää tässä vaiheessa vain asianmukaiset arviointiprosessit läpikäyneissä kliinisissä tutkimushankkeissa, jolloin myös valmistuslupa haettaisiin kliiniseen tutkimukseen kuuluvalle potilasryhmälle eikä jokaisen potilaan kohdalla erikseen. Tämä varmistaisi samalla, että lääkettä käytettäisiin ympäristössä jossa a) tutkimushanke on käsitelty eettisessä toimikunnassa; b) siitä on tehty tutkimusilmoitus Lääkelaitokselle; c) lääkkeelle on haettu valmistuslupa Lääkelaitokselta. Määräyksen ei siis tulisi rohkaista käyttämään näitä valmisteita kliinisten tutkimusten ulkopuolella, vaikka lakisääteisesti katsoen lääkärin valtuudet tämän mahdollistavatkin yksittäisen potilaan hoidossa. Edellisestä johtuen määräyksen kohdan 2 alakohdaksi 3 esitetään lisättäväksi: Kliinisen tutkimuksen vastuuhenkilön ja hoidosta vastaavien lääkäreiden tiedot. ”Yksittäisen potilaan hoitoon” –ilmaisu tulisi korvata useimmissa kohdissa ilmaisulla ”Ei teollinen valmistus”. Lausunnossa todetaan, että kudos- ja veriturvatoiminnan ilmoitusmenettelyt soveltuvat näihin tuotteisiin lääketurvatoiminnan menettelyjä paremmin. Alan kehittymisen ja potilaiden edun mukaista olisi hoitaa potilassarja samalla prosessilla tuotetulla valmisteella osana kliinistä tutkimusta tai vakiintuneena hoitomuotona. Lausunnossa ehdotetaan, että hoidettavien potilaiden lukumäärä jätetään toistaiseksi tarkemmin määrittelemättä ja että valvova viranomainen määrittelee nämä rajat toimintansa kautta valmistuslupia myöntäessään alan kehittyessä. Käsite ”ei-teollinen / ei-rutiininomainen valmistus” on tarpeen määritellä tarkemmin. Usein tultaneen hakemaan valmistuslupaa prosessille, jossa tuotetaan pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävää lääkevalmistetta useammalle potilaalle samalla prosessilla; määrittelyn tulisikin kattaa seuraavat mahdollisuudet: -yhdeltä henkilöltä peräisin oleva valmiste annettuna yhdelle potilaalle (autologinen tai allogeeninen) -yhdeltä henkilöltä peräisin oleva valmiste annettuna usealle potilaalle (allogeeninen) -usealta henkilöltä peräisin oleva valmiste annettuna usealle potilaalle (allogeeninen) -kokeellinen hoito -vakiintunut hoitomuoto ao. tautitilassa Kyseeseen tulevat soluvalmisteet tulevat olemaan yksilöllisiä ja luonteeltaan lähempänä kudos- ja verivalmisteita kuin yleiseen käyttöön tarkoitettuja klassisia lääkkeitä. Koska kyseessä on GMP:n mukainen valmistus, ne tuotetaan kuitenkin vakioidulla, ”rutiininomaisella” prosessilla. GMP edellyttää, että testit tehdään validoiduilla menetelmillä. Kohdassa 3.1.1 sanotaan: tärkeimipien analyysimenetelmien toimivuus ja luotettavuus on osoitettava	

	kvalifiointitutkimuksilla. Muutosehdotus: tärkeimpien analyysimenetelmien on oltava käyttötarkoitukseensa validoituja. Tämän määräyksen asettama vaatimustaso pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä tuottaville yksiköille on huomattavan korkea. Tämä on perusteltavissa sillä, että laadulle täytyy asettaa tiukat vaatimukset altistettaessa potilaita näille uusille kokeellisille valmisteille. Samassa yhteydessä on kuitenkin syytä tiedostaa, että määräyksen täyttäminen uusien soluhoitovalmisteiden osalta edellyttää huomattavia investointeja tilojen ja laatujärjestelmien pystyttämiseen. Tämä siirtää valmisteiden tuottamisen sairaaloiden (myös yliopistosairaaloiden) ulottumattomiin siihen erikoituneisiin kudoslaitoksiin. Lausunnossa ehdotetaan, että Lääkelaitos järjestäisi kuulemistilaisuuden ennen määräysluonnoksen lopullista hyväksymistä.	Määräys sallii pienimuotoiset hoitokokeilut, mutta ei ole tarkoitettu vaihtoehdoksi kliinisille lääketutkimuksille. Valmistajien edellytetään noudattavan GMP –ohjeiston periaatteita – ei siis ohjeiston vaatimuksia sellaisenaan. **Tarkoituksena on järjestää toimijoille keskustelutilaisuus vuoden 2010 alussa.**
Docrates Klinikka	Suomalaisen syöpätutkimuksen ja kansallisen edun kannalta olisi erityisen tärkeää, että eduskunnan valiokuntakäsittelyssäkin kirjatun kannanoton mukaisesti huolehdittaisiin, että valvontakustannusten ei tule olla kohtuuttomia ja laatutestauksia tulee tehdä kuhunkin hoitomuotoon järkevästi soveltaen. Esimerkiksi pitkälle kehittyneessä yksilöllisessä terapiassa ei tule vaatia jokaisen valmituserän testausta lääkkeiden teollisessa valmistuksessa edellytettävillä GMP-ohjeiston mukaisilla testeillä. Määräysluonnoksessa ei ole tätä potilas- ja hoitonäkökulmaa selkeästi huomioitu. Nyt esillä oleva määräysluonnos GMP –vaatimuksineen eväisi käytännössä suomalaisilta syöpäpotilailta mahdollisuuden päästä kokeelliseen syöpähoitoon huikeiden kustannusvaikutusten vuoksi. Oleellisinta olisi kuitenkin huolehtia yksittäisten syöpäpotilaiden turvallisuudesta ja tiedon saannista sekä tietoisuudesta hoitojen kokeellisesta luonteesta ja niihin mahdollisesti liittyvistä riskitekijöistä. Samaan tapaan kuin kliinisissä tutkimuksissa ei yksilöllisissä kehittyneissä terapioissakaan tulisi evätä syöpäpotilailta mahdollisesti hyvinkin merkittävää hyötyä hoitoon liittyvien oletettujen riskien takia syöpäsairauden kuolemanvakavuus huomioiden. Tärkeintä olisi varmistaa, että yksittäinen kokeelliseen hoitoon osallistumista harkitseva syöpäpoptilas saisi myös lääkevalmistukseen liittyvistä riskitekijöistä asianmukaisen tiedon ja että hän voisi omasta vapaasta tahdostaan harkiten päättää mahdollisesta riskien hyväksymisestä tai hyväksymättä jättämisestä tietoisen suostumuksen (informed consent) muodossa. Näin menetellään käytännössä tälläkin hetkellä. Määräysluonnoksne kohdan 2 luetteloon olisikin hyvä lisätä lupahakemuksessa vaadittava selvitys menettelytavasta potilaan tiedottamiselle hoitoon sekä valmisteen ei-teolliseen valmistukseen liittyvistä riskeistä (informed consent).	Otettu huomioon määräystä valmisteltaessa; valmistajien edellytetään noudattavan GMP-ohjeiston periaatteita - ei siis ohjeiston vaatimuksia sellaisenaan. Valmisteilta edellytetään spesifikaatiota sekä mikrobiologista puhtautta. Näiden minimivaatimusten tulee täyttyä, jotta potilasturvallisuudesta voidaan riittävästi varmistua myös yksittäisiä potilaita hoidettaessa.
Cancer Gene Therapy Group University of Helsinki, Akseli Hemminki	Pitkälle kehitettyjen lääkkeiden valmistuksen luvanvaraisuus on kannatettava asia. Valmistusta ei kuitenkaan tulisi tehdä liian kalliiksi; muuten potilaskohtaisten hoitojen toteuttaminen käy mahdottomaksi. Onkolyyt-	Otettu huomioon määräystä valmisteltaessa; valmistajien edellytetään noudattavan GMP:n periaatteita eikä siis GMP –vaatimuksia sellaisenaan. Tarkemmat vaatimukset määräytyvät riskiarvion perusteella.

	tisen viruksen potilaskohtainen GMP-valmistus ei ole mahdollista, sillä hinta potilaalle / kunnalle / vakuutusyhtiölle tulisi liian kalliiksi. Määräysluonnokseen on esitetty seuraavia muutoksia: -kohta 3.1.1 /1 ”Selvitys valmisteen hyvien tuotantotapojen (GMP) mukaisesta valmistuksesta” tulisi olla ”Selvitys valmistuksesta” -kohta 3.1.1 /2 ”Selvityksissä tulee ottaa huomioon Euroopan yhteisöjen komission sekä Euroopan lääkeviraston (EMEA/CHMP) ohjeistot sekä Euroopan farmakopean vaatimukset” tulisi olla lisäys ”soveltuvin osin” -kohta 4.1 ”yksittäisen potilaan hoitoon tarkoitetun pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän lääkkeen valmistuksen tulee noudattaa lääkkeiden hyvien tuotantotapojen periaatteita” tulisi lisätä ”soveltuvin osin” -kohta 4.1.1 ”pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden pakkaamisessa tulee noudattaa lääkkeiden hyvien tuotantotapojen periaatteita” tulisi lisätä ”soveltuvin osin”. Täyden GMP:n edellyttäminen potilaskohtaisilta hoidoilta katsotaan olevan vastoin sosiaali- ja terveysvaliokunnan sekä eduskunnan päätöksiä. Se olisi myös EU-asetuksen vastaista, sillä asetuksessa korostetaan eiteollisen ja teollisen tuotannon eroja; GMP on teollisen tuotannon standardi. Lausunnossa ovat liitteinä -Eduskunnan sosiaali- ja terveysvaliokunnalle 21.3.2009 annettu lausunto -Sosiaali- ja terveysvaliokunnan mietintö 8/2009 -Sosiaali- ja terveysvaliokunnan päätös 1.4.2009 -Eduskunnan 1. ja 2. käsittelyn asiakirjoja -sekä lisäksi kaksi salaista käsikirjoitusta hoitojen tehosta ja turvallisuudesta	Pitkälle kehittyneiden terapioiden lääkkeitä koskevan asetuksen mukaan viranomaisen on huolehdittava siitä, että yhteisön laatu- ja turvallisuusvaatimukset täyttyvät.