



Pitkälle kehittyneitä terapiatuotteita koskevat säännökset

Asetus 1394/2007/EC pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävistä lääkkeistä (Advanced Therapy Products, ATP)

- solu- ja geeniterapiatuotteet (2001/83/EC) sekä kudostenmuokkaus- tuotteet luokitellaan lääkkeiksi
- em. tuotteilta edellytetään EU-alueella myyntilupa (keskitetty menettely)
- kansallinen lupamenettely ei-teolliselle ATP-tuotteiden valmistukselle (artikla 28)

ATP-tuotteen luokittelu

- ❖ valmisteen täytettävä lääkkeen määritelmän mukaiset kriteerit
 - käytetään sairauden hoitoon / ehkäisyyn tai diagnoosin tekemiseksi
 - tarkoituksena uudistaa / korjata / korvata fysiologinen toiminto
- ❖ valmisteen täytettävä biologisen lääkkeen kriteerit (vaikuttavan aineen oltava biomolekyyli ja/tai vaikuttavan aineen lähtömateriaalin oltava biologista alkuperää)
- ❖ valmisteen täytettävä ATP-asetuksen asettamat vaatimukset
 - soluterapia- ja kudosuokkaustuotteiden perustuttava muokattuihin soluihin tai kudoksiin:
 - solujen oltava enemmän kuin minimaalisesti manipuloituja (asetuksen liite 1: lista minimaalisista manipulaatioista, joiden perusteella soluvalmistetta ei luokitella lääkkeeksi)
 - heterologinen käyttö (esim. hematopoieettisten kantasolujen käyttö sydäninfarktin hoidossa)
 - geeniterapiatuote perustuu nukleiinihappomolekyyliin, joka suorassa yhteydessä terapeuttiseen vaikutukseen

ATP-tuotteiden valmistus ja käyttö

- myyntiluvallisten valmisteiden teollinen tuotanto ja kaupallinen käyttö
- kliiniset lääketutkimukset
- **pienimuotoinen ATP-tuotteiden valmistus ja käyttö kokeellisissa hoidoissa kansallisen valmistusluvan turvin**
- **solu- ja kudostransplantaatio (soluja ei manipuloitu / homologinen käyttö, kudoslaitosvalvonta)**

Artikla 28

”...valmistetaan muuten kuin rutiininomaisesti erityisten laatuvaatimusten mukaisesti ja käytetään samassa jäsenvaltiossa sairaalassa lääkärin yksinomaisen ammatillisen vastuun alaisuudessa, jotta noudatettaisiin yksittäiselle potilaalle annettua yksilölliseen käyttöön valmistetun tuotteen yksittäistä lääkemääräystä”.

- autologiset soluvalmisteet
- ennalta valmistetut tuotteet (allogeeniset soluvalmisteet, geeniterapia-tuotteet) pois valmistusluvan piiristä?
- yksilöllisten geeniterapiatuotteiden valmistus vain yhdelle potilaalle – mahdotonta?

- lain tulkinta joustava; kaikki kolme tuoteluokkaa valmistusluvan piiriin
- tuotantopaikkaa ei ole rajattu esim. sairaaloihin

Kansallinen, ei-teollinen ATP-tuotteiden valmistus edellyttää

- kansallisen viranomaisen valmistuslupaa
- lääketurvaseurantaa
- jäljitettävyyden seurantaa (rekisterit; valmistaja+käyttäjä)
- valmisteen laatuvaatimukset vastaavat yhteisön tasolla säädettyjä vaatimuksia

Läkelaki 15 c §

Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävistä lääkkeistä sekä direktiivin 2001/83/EY ja asetuksen (EY) N:o 726/2004 muuttamisesta annetussa Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksessa (EY) N:o 1394/2007 tarkoitettujen 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 soveltuvien osin, mitä lääkkeiden valmistuksesta tässä laissa tai sen nojalla säädetään. Lääkelaitos voi antaa tarkempia määräyksiä 1 momentissa tarkoitettun luvan hakemisesta ja hakemuksen sisällöstä, pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden muulle kuin teolliselle valmistukselle asetettavista laatuvaatimuksista sekä valmisteiden jäljitettävyydestä ja lääketurvatoiminnasta.

Kansallinen valmistuslupa

- valtuuttaa toimijan tuottamaan hakemuksessa kuvaamiaan pitkälle kehittyneessä terapiassa käytettäviä lääkevalmisteita
- hakemuksessa kuvattava tuotantopaikka (tilat ja laitteet) ja tuotteen valmistus; tarkastus tarpeen vaatiessa
- hakijan esitettävä lääketurvatoiminnan järjestämistä sekä lääkkeiden jäljitettävyyttä koskevat toimet
- hakijan toimitettava riittävät farmaseuttis-kemialliset ja biologiset tiedot sekä riskiarvio valmistettavista tuotteista. Riskiarvion pohjalta pyritään asettamaan vaatimukset tuotteen riskitasoa vastaaviksi

Riskinarvio osana lupaprosessia

- ❖ pitkälle kehittyneet terapiatuotteet voivat olla hyvin yksinkertaisia, matalamman riskitason valmisteita tai hyvin kompleksisia, todella korkean riskin tuotteita
- samojen regulatoristen vaatimusten asettaminen kaikille ATP-tuotteille ei ole järkevää
- vaatimustason määrittely tuotteeseen liittyvien riskien perusteella

Riskitaso



Erilaistuneet solut,
ei kasvutekijöiden käyttöä
lyhyt solukasvatus
Potilaan omat solut

Autologinen keratinosyyttivalmiste
ihovaurioiden hoitoon

Riskitaso



Solujen kasvatus matriksiin,
interaktiot, eri erilaistumisvaiheessa
olevia soluja, kasvutekijöitä?
Solujen geneettinen muokkaus
Solupankin muodostaminen,
Useiden kuukausien solukasvatukset
Vieraan luovuttajan solut

Allogeeniset, geneettisesti
muokatut solut biohajoavassa
matriksissa haavaumien hoitoon

Riskianalyysin pohjaksi tunnetut riskitekijät

- infektiot
- immunogeenisyys
- tuumorigeenisyys / karsinogeenisyys
- solujen toimintakyvyn menetys
- virusten integraatio ja reassortaatio

Riskianalyysissä otettava huomioon esim. seuraavia seikkoja

- solujen alkuperä (autologinen vs. allogeeninen)
- solujen kyky jakautua / erilaistua
- solujen manipulaation taso (*in vitro* kasvatus/aktivaatio/ differentiaatio /geneettinen manipulaatio/pakastus)
- antotapa / reitti (topikaalinen/systeeminen/paikallinen)
- virusten replikaatiokyky ja infektiivisyys
- retro/lentivirusten mahdollinen integraatio genomiin

Kansallisessa valmistuksessa edellytettävät laatuvaatimukset valmisteesta ja sen riskitasosta riippuen

- GMP soveltuvin osin; kudoslaitoslupa, jos sellainen on
- keskittyvät valmisteen turvallisuuden ja oikean annoksen varmistamiseen

- Lähtömateriaalien testaus
 - luovuttajien testaus (soluvalmisteet, Dir. 2004/23/EC)
 - raaka-aineiden solveltavuus (erityisesti eläinperäisten materiaalien virus- ja TSE-turvallisuus)
 - ATP-valmisteiden komponenttien ja raaka-aineiden yhteensopivuus ja niiden testaus (matriksit, kasvutekijät, kasvatusmediat, entsyymit, jne.)

- Tuotantoprosessi
 - prosessin kuvaus
 - aseptisen prosessin validointi
 - tärkeimmät prosessikontrollit (mikrobiologinen kontrolli, solukasvatuksen kontrollointi)

- Vaikuttavan aineen / lopputuotteen kontrollointi
 - identiteettitesti
 - mikrobiologinen puhtaus / steriiliys
 - solujen viabiliteetti
 - annoksen määrittely ja testaus
 - geeniterapiatuotteet: replikaatiokykyiset virukset, infektiivisten virusten osuus koko populaatiosta (annos)
- Karakterisointitutkimukset
 - tuote riittävä karakterisointi siten, että identiteetin, annoksen ja turvallisuuden arviointi on mahdollista
 - toksiset / haitalliset epäpuhtaudet
 - kantasolujen ja pitkään kasvatettujen muidenkin solujen tuumorigeenisyys
 - lenti/retrovirusten mahdollinen integraatio genomiin

- Analyysimenetelmät
 - kaikista analyysimenetelmistä riittävä kuvaus
 - tärkeimmät menetelmät kvalifioitava
- Säilyvyys
 - jos valmistetta tarkoitus säilyttää pidempiä aikoja, selvitys valmisteen säilyvyydestä ehdotetulta kestoajalta tulisi esittää

Myyntiluvallisille ATP-valmisteille useita ohjeistoja

<http://www.ema.europa.eu/htms/human/humanguidelines/multidiscipline.htm>

Kiitos!