

Määräys pp.kk.vvvv  
Dnro 002646/00.01.00/2014

**/2014**

**Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen määräys  
PITKÄLLE KEHITETYSSÄ TERAPIASSA KÄY-  
TETTÄVIEN LÄÄKKEIDEN (ATMP) VALMISTA-  
MINEN YKSITTÄISEN POTILAAN HOITOO**

**Valtuutussäännökset**

Lääkelaki (395/1987) 15 c §:n 3 momentti sellaisena kuin se on muutettu lailla 773/2009

**Kohderyhmät**

Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä valmistavat yksiköt

**Voimassaoloaika**

Määräys tulee voimaan 1.1.2015 ja se voimassa toistaiseksi.

**Täytäntöön pantava EU-lainsäädäntö**

Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2001/EY (32001L0083) EYVL L311, 28.11.2001, s. 67, sellaisena kuin se on muutettuna Euroopan parlamentin ja neuvosten asetuksella (EY) N:o 1394/2007 (32007R1394) EUVL L 324, 10.12.2007, s. 121.

## Sisällysluettelo

1	YLEISTÄ.....	4
1.1	Määräyksen tarkoitus.....	4
1.2	Määräyksen soveltamisala .....	4
2	MÄÄRITELMÄT .....	4
3	VAATIMUKSET VALMISTUKSELLE JA KÄYTÖLLE.....	4
3.1	Yleiset vaatimukset .....	4
3.2	Valmistekohtaiset vaatimukset .....	5
3.2.1	Laatuvaatimukset .....	5
3.2.2	Valmistus.....	6
3.2.3	Haittavaikutukset ja vaaratilanteet .....	6
3.2.4	Jäljitettävyys .....	7
3.2.5	Kansallista ATMP-valmistusta ja käyttöä säätelevä muu lainsäädäntö... 7	7
4	KANSALLISEN ATMP-VALMISTUSLUVAN HAKEMINEN JA LUVANHALTIJOIDEN VALVONTA.....	7
5	OHJAUS JA NEUVONTA.....	8
6	OHJAUS JA NEUVONTA.....	8
	JAKELU.....	8
	TIEDOKSI.....	8

# 1 YLEISTÄ

## 1.1 Määräyksen tarkoitus

Tässä määräyksessä annetaan lääkelain 15 c §:n 3 momentin tarkoittamat tarkemmat määräykset Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksessa N:o 1394/2007 tarkoitettujen pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden muulle kuin teolliselle valmistukselle (ns. kansallinen ATMP-valmistuslupa).

## 1.2 Määräyksen soveltamisala

Tätä määräystä sovelletaan sellaisiin pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviin lääkkeisiin (ATMP-valmisteet = Advanced Therapy Medicinal Products), joita valmistetaan muuten kuin rutiininomaisesti, erityisten laatuvaatimusten mukaisesti, ja joita käytetään lääkärin määräyksestä sairaalassa samassa jäsenvaltiossa lääkärin yksinomaisen ammatillisen vastuun alaisuudessa, ja jotka on valmistettu yksittäisen potilaan yksilölliseen hoitoon.

# 2 MÄÄRITELMÄT

Tässä määräyksessä tarkoitetaan:

- 1) ATMP:llä (Advanced Therapy Medicinal Product) pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä.
- 2) GMP:llä (Good Manufacturing Practice) lääkkeiden hyviä tuotantotapoja.
- 3) EMA:lla (European Medicines Agency) Euroopan lääkevirastoa.
- 4) TSE:llä (Transmissible spongiform encephalopathy) tarttuvaa spongiformista enkefalopatiaa

# 3 VAATIMUKSET VALMISTUKSELLE JA KÄYTÖLLE

## 3.1 Yleiset vaatimukset

Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien solu- tai geeniterapiaan tai kudostuokkaukseen perustuvien lääkevalmisteiden valmistaminen edellyttää Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen, jäljempänä Fimea, myöntämää lupaa. Lupahakemuksen tulee sisältää tässä määräyksessä esitetyt tiedot ja sitä tulee hakea tämän määräyksen liitteenä olevalla Fimean lomakkeella tai vastaavat tiedot sisältävällä hakemuksella.

Kansallisen ATMP-valmistusluvan myöntäminen edellyttää, että lääkkeiden laatu ja turvallisuus täyttävät valmistekohtaisesti määritellyt vaatimukset. Valmistus tulee tehdä soveltuvin osin GMP:n mukaisesti. Haittavaikutusten ja vaaratilanteiden seurantaan ja raportointiin tulee olla menettelyt ja käytetyt materiaalit tulee voida jäljittää.

Hakemukseen tulee liittää valmistetta koskeva riskinarvio, jonka pohjana ovat tunnetut riskitekijät (esimerkiksi infektiot, immunogeenisyys, tumorigeenisyys, solujen toimintakyvyn menetys, geeniterapiavalmisteiden sisältämät replikaatiokykyiset virukset ja virusten integraatio genomiin). Riskinarviossa tulee esittää tiedot non-kliinisistä tutkimuksista ja/tai valmisteen kliinisestä käytöstä, joiden perusteella valmisteen turvallisuutta on selvitetty. Erityisesti turvallisuustutkimuksia voidaan tarvita valmisteille, joita ei ole koskaan aiemmin käytetty ihmisillä.

Mikäli on epäselvää, voidaanko valmisteeseen soveltaa pitkälle kehitetyn terapian säännöksiä, tulee pyytää valmistelle Fimean luokittelua ennen kansallisen valmistuslupahakemuksen jättämistä.

## 3.2 Valmistekohtaiset vaatimukset

### 3.2.1 Laatuvaatimukset

Valmistekohtaisten laatuvaatimusten tulee sisältää selvitykset seuraavista asioista:

- GMP:n mukainen valmistus
- Valmisteen farmaseuttis-kemialliset ja biologiset ominaisuudet

Selvityksessä tulee ottaa huomioon Euroopan unionin ja EMA:n sekä Euroopan farmakopean vaatimukset. Valmiste tulee karakterisoida niin, että valmisteen koostumus, identiteetti ja puhtaus ovat arvioitavissa.

Laatudokumentaation tulee sisältää vähintään seuraavat tiedot:

- lähtömateriaalien testaustulokset tai valmistajan analyysierifikaatti
- 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 parametrit:

- identiteettitesti
- mikrobiologinen puhtaus / steriiliys
- toksiset / haitalliset epäpuhtaudet
- annoksen määrittely ja testaus
- solujen viabiliteetti
- kantasolujen ja pitkään kasvatettujen muiden solujen tuomorigeenisyyden arviointi
- geeniterapiatuotteet: replikaatiokykyiset virukset ja infektiivisten virusten osuus koko viruspopulaatiosta

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.

### **3.2.2 Valmistus**

Kansallisella ATMP-valmistusluvalla valmistettavan lääkkeen valmistuksessa ja pakkaamisessa tulee noudattaa lääkkeiden hyviä tuotantotapoja (GMP), jotka on tarkemmin kuvattu EU:n GMP oppaassa "Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products. Pakkausten päälyllymerkinnoissa tulee ottaa huomioon asetuksen (EY) N:o 1394/2007 liitteen III vaatimukset.

### **3.2.3 Haittavaikutukset ja vaaratilanteet**

Jos ATMP-lääkkeen valmistuksessa käytetään ihmiskudoksia tai -soluja, niiden laatuun ja turvallisuuteen liittyvien vaaratilanteiden ja haittavaikutusten kirjaamisessa ja käsittelyssä sekä vakavien vaaratilanteiden ja haittavaikutusten ilmoittamisessa tulee noudattaa ihmisen elimien, kudoksien ja solujen lääketieteellisestä käytöstä annettua lakia (101/2001), jäljempänä kudoslaki, ja sen nojalla annettuja säädöksiä.

Jos ATMP-lääkkeen valmistuksessa käytetään ihmisverta tai sen osia, niiden laatuun ja turvallisuuteen liittyvien vaaratilanteiden ja haittavaikutusten kirjaamisessa ja käsittelyssä sekä vakavien vaaratilanteiden ja haittavaikutusten ilmoittamisessa tulee noudattaa veripalvelulakia (197/2005) ja sen nojalla annettuja säädöksiä.

Valmistusluvan haltijan tulee ilmoittaa Fimeaan valmistukseen liittyvistä vakavista vaaratilanteista ja lääkkeen käyttöön liittyneistä vakavista haittavaikutuksista 15 vuorokauden kuluessa.

Kansallisen ATMP-valmistusluvan haltijan tulee tehdä Fimealle vuosittain turvallisuuskatsaus valmistamastaan lääkkeestä, valmistukseen mahdollisesti liittyneistä vakavista vaaratilanteista ja siitä aiheutuneista haittavaikutuksista seuraavan vuoden maaliskuun loppuun mennessä. Katsauksen tulee sisältää yksilöivät tiedot lääkkeestä, sen valmistusmääristä, valmisteella hoidettujen potilaiden määristä, lääkkeen määränneestä ja hoidoista vastaavasta lääkäristä sekä lääkkeen valmistukseen liittyneistä vakavista vaaratilanteista ja lääkkeestä aiheutuneista haittavaikutuksista.

### 3.2.4 Jäljitettävyys

Jos ATMP-lääkkeen valmistuksessa käytetään ihmiskudoksia tai -soluja, niiden tulee täyttää kudoslain ja sen nojalla annettujen säädösten jäljitettävyysvaatimukset.

Jos ATMP-lääkkeen valmistuksessa käytetään ihmisverta tai sen osia, niiden tulee täyttää veripalvelulain ja sen nojalla annettujen säädösten jäljitettävyysvaatimukset.

Jäljitettävyysvaatimus koskee myös ATMP-lääkkeen valmistuksessa käytettäviä muista lähtö- tai raaka-aineita, tuotteita tai materiaaleja, jotka voivat vaikuttaa lääkkeen laatuun tai turvallisuuteen.

### 3.2.5 Kansallista ATMP-valmistusta ja käyttöä säätelevä muu lainsäädäntö

Jos lääkkeiden valmistuksessa käytetään ihmiskudoksia tai -soluja, niiden luovutuksessa, hankinnassa ja testauksessa on noudatettava kudoslakia.

Jos lääkkeiden valmistuksessa käytetään ihmisverta tai sen osia, veren luovutuksessa, hankinnassa ja testauksessa on noudatettava veripalvelulakia.

Jos lääkkeiden valmistuksessa käytetään tai lääke sisältää eläviä muunto-geenisiä organismeja, lääkkeen valmistuksessa ja käytössä on noudatettava geenitekniikkalakia (377/1995).

## 4 KANSALLISEN ATMP-VALMISTUSLUVAN HAKEMINEN JA LUVANHALTIJOIDEN VALVONTA

Kansallista ATMP-valmistuslupaa haetaan Fimeasta hakemuslomakkeella, joka on tämän määräyksen liitteenä ja saatavana Fimean verkkosivuilla sähköisesti täytettävänä versiona. Hakemuksen käsittelyyn sisältyy valmisteen laatuarviointi ja valmistuspaikan tarkastus valmistuksen GMP:n mukaisuuden toteamiseksi. Lääkelain 15 c § 1:n momentin perusteella lupaan voidaan liittää ehtoja ja lupa voidaan myöntää määräaikaisena tai toistaiseksi voimassaolevana.

Valmistusluvan myöntämisen jälkeen valmistuspaikka tarkastetaan Fimean riskinarvion perustuvan tarkastusohjelman mukaisesti.

## 5 OHJAUS JA NEUVONTA

Fimea ohjaa ja neuvoo pyynnöstä tämän määräyksen soveltamisessa.

## 6 OHJAUS JA NEUVONTA

Tämä määräys tulee voimaan 1.1.2015 ja on voimassa toistaiseksi.

Ylijohtaja

Sinikka Rajaniemi

Ylitarkastaja

Pirkko Puranen

JAKELU

Tähän jakelutiedot

TIEDOKSI

Tähän tiedoksisajaajat