

Föreskrift 19.12.2014  
Dnr 002646/00.01.00/2014

**5/2014**

**TILLVERKNING AV LÄKEMEDEL SOM AN-  
VÄNDS FÖR AVANCERAD TERAPI (ATMP)  
FÖR BEHANDLING AV EN ENSKILD PATIENT**

**Bemyndiganden**

15 c § 3 mom. i läkemedelslagen (395/1987) ändrad genom lagen 773/2009

**Målgrupper**

Enheter som tillverkar läkemedel för avancerad terapi för (ATMP)

**Giltighetstid**

Föreskriften träder i kraft 1.1.2015 och den gäller tills vidare.

**EU-lagstiftning som ska verkställas**

Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG (32001L0083) EGT L311, 28.11.2001, s. 67 ändrad genom Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1394/2007 (32007R1394) EUT L 324, 10.12.2007, s. 121.

# INNEHÅLLSFÖRTECKNING

1	ALLMÄNT .....	4	3.2.4	SPÅRBARHET .....	6
1.1	FÖRESKRIFTENS SYFTE .....	4	3.2.5	ÖVRIG LAGSTIFTNING SOM REGLERAR DEN NATIONELLA ATMP- TILLVERKNINGEN OCH ANVÄNDNINGEN .....	7
1.2	FÖRESKRIFTENS TILLÄMPNINGSOMRÅDE .....	4	4	ANSÖKNING AV NATIONELLT ATMP- TILLVERKNINGSTILLSTÅND OCH ÖVERVAKNING AV TILLSTÅNDSINNEHAVARNA.....	7
2	DEFINITIONER .....	4	5	HANDLEDNING OCH RÅDGIVNING .....	7
3	KRAV GÄLLANDE TILLVERKNING OCH ANVÄNDNING .....	4	6	GILTIGHETSTID .....	7
3.1	ALLMÄNNA KRAV .....	4		SÄNDLISTA.....	8
3.2	PREPARATSPECIFIKA KRAV .....	5		FÖR KÄNNEDOM .....	8
3.2.1	KVALITETSKRAV .....	5			
3.2.2	TILLVERKNING .....	6			
3.2.3	BIVERKNINGAR OCH RISKSITUATIONER.....	6			

# 1 ALLMÄNT

## 1.1 Föreskriftens syfte

I denna föreskrift utfärdas de närmare bestämmelser som avses i 15 c § 3 mom. i läkemedelslagen om annan än industriell tillverkning av sådana i avancerad terapi använda läkemedel som avses i Europaparlamentets och rådets förordning nr 1394/2007 (s.k. nationellt tillstånd för tillverkning av ATMP).

## 1.2 Föreskriftens tillämpningsområde

Denna föreskrift ska tillämpas på sådana läkemedel för avancerad terapi (ATMP-preparat = Advanced Therapy Medicinal Products) som tillverkas enligt ett icke-rutinmässigt förfarande och i enlighet med särskilda kvalitetsnormer och som används i samma medlemsstat på ett sjukhus under en läkares exklusiva yrkesmässiga ansvar och som har beretts för en specialpassad produkt för en enskild patient.

# 2 DEFINITIONER

I denna föreskrift avses med:

- 1) ATMP (Advanced Therapy Medicinal Product) läkemedel för avancerad terapi.
- 2) GMP (Good Manufacturing Practice) god tillverkningssed för läkemedel.
- 3) EMA (European Medicines Agency) Europeiska läkemedelsmyndigheten.
- 4) TSE (Transmissible spongiform encephalopathy) transmissibel spongiform encefalopati.

# 3 KRAV GÄLLANDE TILLVERKNING OCH ANVÄNDNING

## 3.1 Allmänna krav

Tillverkning av läkemedelspreparat som grundar sig på cell- eller genterapi eller vävnadsteknik och som används för avancerad terapi kräver tillstånd som beviljas av Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet, nedan Fimea. Ansökan om tillstånd ska innehålla informationen som anges i denna föreskrift och tillstånd ska ansökas på Fimeas blankett som utgör en bilaga till föreskriften eller med en ansökan som innehåller motsvarande information.

Beviljande av ett nationellt ATMP-tillverkningstillstånd förutsätter att läkemedlens kvalitet och säkerhet uppfyller de krav som fastställts för de olika preparaten. Tillverkningen ska till tillämpliga delar göras i enlighet med GMP. Det ska finnas förfaranden för uppföljning och rapportering av biverkningar och risksituationer och materialen som används ska vara spårbara.

Till ansökan ska bifogas en riskutvärdering som utgår från kända riskfaktorer (till exempel infektioner, immunogenicitet, tumorigenicitet, förlust av

cellernas funktionsförmåga, virus med replikationsförmåga som ingår i genterapipreparat och integration av virus i genomet). I riskutvärderingen ska presenteras information om icke-kliniska undersökningar och/eller klinisk användning av preparatet på basis av vilka preparatets säkerhet har utretts. Säkerhetsundersökningar kan vara nödvändiga speciellt för preparat som aldrig tidigare har använts på människor.

Om det är oklart huruvida det är möjligt att tillämpa bestämmelserna om avancerad terapi på preparatet, ska en begäran om Fimeas klassificering av preparatet göras innan ansökan om nationellt tillverkningstillstånd inlämnas.

## 3.2 Preparatspecifika krav

### 3.2.1 Kvalitetskrav

De preparatspecifika kvalitetskraven ska innehålla redogörelser över följande:

- Tillverkning enligt GMP
- Preparatets farmaceutisk-kemiska och biologiska egenskaper

I redogörelsen ska beaktas Europeiska unionens och EMA:s samt Europafarmakopéns krav. Preparatet ska karaktäriseras på ett sådant sätt att dess sammansättning, identitet och renhet kan utvärderas.

Kvalitetsdokumentationen ska innehålla minst följande information:

- testresultat för utgångsmaterialen eller tillverkarens analyscertifikat
- testning av givare
- materialens lämplighet (särskilt virus- och TSE-säkerheten hos animaliska material)
- kompatibiliteten hos kombinationspreparats icke-cellulära komponenter med cellerna och testning (matrix, tillväxtfaktorer etc.)
- beskrivning av produktionsprocessen och validering av den aseptiska processen
- de viktigaste processkontrollerna (mikrobiologisk kontroll, kontroll av cellodling)
- tillräckliga undersökningar av karaktärisering

Kvalitetskraven för den aktiva substansen och slutprodukten (specifikation-er) ska alltid presenteras. Vidare ska analysresultat för en eller flera satser bifogas. Testningen av det aktiva ämnet och slutprodukten ska omfatta minst följande parametrar:

- identitetstest
- mikrobiologisk renhet/sterilitet
- toxiska/skadliga orenheter
- definition och testning av en dos
- cellernas viabilitet
- bedömning av tumorigeniciteten hos stamceller och övriga celler som odlats länge
- genterapiprodukter: virus med replikationsförmåga och andelen infektiösa virus av hela viruspopulationen

En tillräcklig beskrivning ska ges av alla analysmetoder som används vid testning av preparaten och de viktigaste analysmetoderna ska valideras.

Om preparatet förvaras innan det administreras till patienten ska undersökningsresultat presenteras om hållbarheten i de föreslagna förvaringsförhållandena.

### 3.2.2 Tillverkning

I tillverkning och förpackning av ett läkemedel som tillverkas med ett nationellt ATMP-tillverkningstillstånd ska god tillverkningssed för läkemedel (GMP) iakttas vilken beskrivs mer exakt i EU:s GMP-guide "Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products". I märkningarna på förpackningarna ska kraven enligt bilaga III till förordningen (EG) nr 1394/2007 beaktas.

### 3.2.3 Biverkningar och risksituationer

Om mänskliga vävnader eller celler används i tillverkningen av ATMP-läkemedel ska i registreringen och behandlingen av risksituationer och biverkningar med anknytning till läkemedlens kvalitet och säkerhet samt i anmälan av allvarliga risksituationer och biverkningar iakttas lagen om användning av mänskliga organ, vävnader och celler för medicinska ändamål (101/2001), nedan vävnadslagen, och de föreskrifter som utfärdats med stöd av den.

Om mänskligt blod eller blodkomponenter används i tillverkningen av ATMP-läkemedel ska i registreringen och behandlingen av risksituationer och biverkningar med anknytning till läkemedlens kvalitet och säkerhet samt i anmälan av allvarliga risksituationer och biverkningar iakttas blodtjänstlagen (197/2005) och de föreskrifter som utfärdats med stöd av den.

Innehavaren av tillverkningstillståndet ska meddela Fimea om allvarliga risksituationer i samband med tillverkning och allvarliga biverkningar i samband med användning av läkemedlet inom 15 dygn.

Innehavaren av ett nationellt ATMP-tillverkningstillstånd ska till Fimea årligen lämna in en säkerhetsöversikt över det tillverkade läkemedlet, eventuella allvarliga risksituationer i samband med tillverkningen och biverkningar av läkemedlet före slutet av mars följande år. Översikten ska innehålla specificerande uppgifter om läkemedlet, tillverkningsmängderna, antalet patienter som behandlats med preparatet, läkaren som ordinerat läkemedlet och som svarar för behandlingarna samt om allvarliga risksituationer i samband med tillverkningen av läkemedlet och biverkningar av läkemedlet.

### 3.2.4 Spårbarhet

Om mänskliga vävnader eller celler används i tillverkningen av ATMP-läkemedel ska de uppfylla spårbarhetskraven i enlighet med vävnadslagen och de föreskrifter som utfärdats med stöd av den.

Om mänskligt blod eller blodkomponenter används i tillverkningen av ATMP-läkemedel ska de uppfylla spårbarhetskraven i enlighet med blodtjänstlagen och de föreskrifter som utfärdats med stöd av den.

Spårbarhetskravet gäller även andra utgångs- eller råmaterial, produkter eller material som används i tillverkningen av ATMP-läkemedel och som kan påverka läkemedlets kvalitet eller säkerhet.

### 3.2.5 Övrig lagstiftning som reglerar den nationella ATMP-tillverkningen och användningen

Om mänskliga vävnader eller celler används i tillverkningen av läkemedel, ska vävnadslagen iakttas vid överlåtelse, anskaffning och testning av dem.

Om mänskligt blod eller blodkomponenter används i tillverkningen av läkemedel, ska blodtjänstlagen iakttas vid överlåtelse, anskaffning och testning av blodet.

Om levande genetiskt modifierade organismer används i tillverkningen av läkemedel eller läkemedlet innehåller sådana ska gentekniklagen (377/1995) iakttas i tillverkningen och användningen av läkemedlet.

I behandlingen av personuppgifter ska iakttas personuppgiftslagen (523/1999).

## 4 ANSÖKNING AV NATIONELLT ATMP-TILLVERKNINGSTILLSTÅND OCH ÖVERVAKNING AV TILLSTÅNDSINNEHAVARNA

Ansökan om nationellt ATMP-tillverkningsstillstånd görs till Fimea på ansökningsblanketten som utgör bilaga till denna föreskrift och som även kan fyllas i på Fimeas webbplats i elektroniskt format. Behandlingen av ansökan omfattar kvalitetsbedömning av preparatet och kontroll av tillverkningsstället i syfte att konstatera att tillverkningen uppfyller GMP. I enlighet med 15 c § 1 mom. i läkemedelslagen kan tillståndet förenas med villkor och tillståndet kan beviljas för viss tid eller tills vidare.

Efter att tillverkningsstillstånd har beviljats inspekteras tillverkningsstället i enlighet med ett inspektionsprogram som baserar sig på Fimeas riskutvärdering.

## 5 HANDLEDNING OCH RÅDGIVNING

Fimea ger på begäran råd och handledning om tillämpandet av denna föreskrift.

## 6 GILTIGHETSTID

Denna föreskrift träder i kraft 1.1.2015 och gäller tills vidare.

Överdirektör

Sinikka Rajaniemi

Överinspektör

Pirkko Puranen

## SÄNDLISTA

Enheter som tillverkar läkemedel för avancerad terapi av enskilda patienter

## FÖR KÄNNEDOM

Social- och hälsovårdsministeriet  
Tillstånds- och tillsynsverket för social- och hälsovården  
Institutet för hälsa och välfärd  
Gentekniknämnden  
Dataombudsmannens byrå  
Länsstyrelserna  
Ålands landskapsregering  
Finlands Patientförbund  
Finlands Kommunförbund  
Finlands Apotekareförbund  
Finlands Farmaciförbund  
Läkemedelsindustrin  
Generikaindustrin  
Sjukvårdsdistrikten  
Helsingfors universitets centralsjukhus  
Kuopio universitetssjukhus  
Uleåborg universitetssjukhus  
Tammerfors universitets centralsjukhus  
Åbo universitets centralsjukhus  
Universiteten  
Vävnadsinrättningar



### 1. Tillverkarens (tillståndssökandens) identifikationsuppgifter

1.1 Tillverkare (innehavare av tillstånd)	
1.2 Företag/organisationsform (bilaga) <input type="checkbox"/> företag <input type="checkbox"/> förening <input type="checkbox"/> övrig organisation	
1.3 Postadress	
1.4 Gatuadress	
1.5 Faktureringsadress (om annan än tillverkarens adress)	
1.6 Förnamn och efternamn för kontaktpersonen i ansökan	E-postadress <div style="text-align: right;">@</div>
Telefonnummer	Mobiltelefonnummer

### 2. Redogörelse över preparatet och dess säkerhet för patienten som behandlas

2.1 Preparatets klass <input type="checkbox"/> Genterapi <input type="checkbox"/> Cellterapi <input type="checkbox"/> Vävnadsteknik
2.2 Detaljerad beskrivning av preparatet och dess namn
2.3 Preparatets säkerhet (bilaga)
2.4 Tillverkning av preparatet i enlighet med principerna för god tillverkningssed (GMP) (bilaga)
2.5 Preparatets farmaceutisk-kemiska och biologiska egenskaper (bilaga)

### 3. Information om den som ordinerar läkemedlet och läkaren som ansvarar för behandlingen

3.1 Läkarens förnamn och efternamn	E-postadress <div style="text-align: right;">@</div>
3.2 Läkarens titel/specialområde	
3.3. Verksamhetställets namn	
3.4 Verksamhetsställets gatuadress (om annan än tillverkarens adress)	
Telefonnummer	Mobiltelefonnummer

#### 4. Redogörelse över tillverkningsprocessen

4.1 Beskrivning av tillverkningsprocessen (bilaga)
4.2 Förpackning av preparatet

#### 5. Ansvariga personer för tillverkningen

5.1 Förnamn och efternamn på personen som är ansvarig för tillverkningen	Examen/yrke (bilaga)
5.2 Förnamn och efternamn på personen som frisläpper preparatet	Examen/yrke
5.3 Övriga ansvariga personer för tillverkningen	Examen/yrke

#### 6. Personer som deltar i tillverkningen

Personens förnamn och efternamn	Examen/yrke (bilaga)
Personens förnamn och efternamn	Examen/yrke
Personens förnamn och efternamn	Examen/yrke
Personens förnamn och efternamn	Examen/yrke

#### 7. Kvalitetssystem

7.1 Allmän beskrivning av kvalitetssystemet
7.2 Instruktioner för kvalitetssystemet (bilaga)

#### 8. Tillverkningslokaler

8.1 Redogörelse över tillverkningslokalerna (bilaga)
--

#### 9. Utrustning och redskap som används i tillverkningen

9.1 Redogörelse över kritisk utrustning och redskap, uppföljning, service och underhåll av dem (bilaga)
---

#### 10. Spårbarhet

10.1 Redogörelse över förverkligandet av spårbarheten hos celler, mänskligt blod eller blodkomponenter, övriga utgångsmaterial eller råvaror som inverkar på kvaliteten och säkerheten (bilaga)
---

## 11. Allvarliga risksituationer

11.1 Redogörelse över förfaranden för hantering av allvarliga risksituationer inom tillverkningen (bilaga)

## 12. Säkerhetsövervakning av läkemedel

12.1 Redogörelse över hantering och rapportering av biverkningar och allvarliga biverkningar (bilaga)

## 13. Dataskydd och konfidentialitet

13.1 Behandling av personuppgifter, registerbeskrivning (bilaga)

## 14. Etiska aspekter

14.1 Redogörelse över behandlingens etiska aspekter

14.2 Tillstånd av etiska kommittén eller motsvarande organ (om ansökts) (bilaga)

## 15. Miljöverknningar

15.1 Redogörelse över preparatets miljöverknningar (om relevant)

## 16. Den ansvariga personens underskrift

Ort och datum	
Underskrift	
Namnförtydligande	

**Ansökningarna inklusive bilagor skickas till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas registratorskontor till adressen:**

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet  
Registratorskontor  
PB 55 (Mannerheimvägen 103 b)  
00034 FIMEA

## Bilagor till ansökan

### 1. Tillverkarens identifikationsuppgifter

- om sökanden är ett bolag, en kopia av bolagsordningen och av ett handelsregisterutdrag
- om sökanden är en förening, en kopia av föreningens stadgar och av ett föreningsregisterutdrag
- om sökanden är en organisation, en kopia av organisationens stadgar

### 2. Redogörelse över preparatet och dess säkerhet för patienten

- 2.2  redogörelse över preparatet och dess säkerhet för patienten som behandlas
- 2.3  redogörelse över tillverkning av preparatet i enlighet med principerna för god tillverkningssed
- 2.4  preparatets farmaceutisk-kemiska och biologiska egenskaper

### 3. Information om läkaren som ansvarar för behandlingen

- redogörelse över den ansvariga läkarens kompetens och arbetsbeskrivning, matrikelutdrag eller kopia av examensbetyg

### 4. Redogörelse över tillverkningsprocessen

- 4.1  beskrivning av tillverkningsprocessen

### 5. Ansvariga personer för tillverkningen

- 5.1  redogörelse över kompetensen hos personen som ansvarar för tillverkningen, matrikelutdrag eller kopia av examensbetyg

### 6. Personal som deltar i tillverkningen

- 6.1  förteckning över personer som deltar i tillverkningen och deras kompetens och ansvarsområden

### 7. Kvalitetssystem

- 7.2  förteckning över instruktioner
- Kopior av följande instruktioner:
- säkerställande av spårbarhet
- hantering av allvarliga risksituationer
- förfaranden för säkerhetsövervakning av läkemedel

### 8. Tillverkningslokaler

- 8.1  tillverkningslokaler, planritningar inklusive klassificering av lokalerna

### 9. Utrustning och redskap

- 9.1  förteckning över kritisk utrustning och redskap i tillverkningsprocessen

### 10. Spårbarhet

- 10.1  redogörelse över förverkligandet av spårbarheten hos celler, mänskligt blod eller blodkomponenter, övriga utgångsmaterial eller råvaror som inverkar på kvaliteten och säkerheten

### 11. Allvarliga risksituationer

- 11.1  redogörelse över förfaranden för hantering av allvarliga risksituationer inom tillverkningen

### 12. Säkerhetsövervakning av läkemedel

- 12.1  redogörelse över behandling och rapportering av biverkningar och allvarliga biverkningar

### 13. Dataskydd och konfidentialitet

- 13.1  behandling av personuppgifter, registerbeskrivning

### 14. Etiska aspekter

- 14.2  kopia av etiska nämndens tillstånd

Eventuella övriga bilagor (till exempel övriga tillstånd som beviljats av myndighet)

Föreskrift  
ISSN-L 1798-6567  
ISSN 1798-6567



Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus | Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet | Finnish Medicines Agency  
PB 55, 00034 FIMEA | Tfn 029 522 3341 | kirjaamo@fimea.fi | www.fimea.fi | FO-nummer 0921536-6