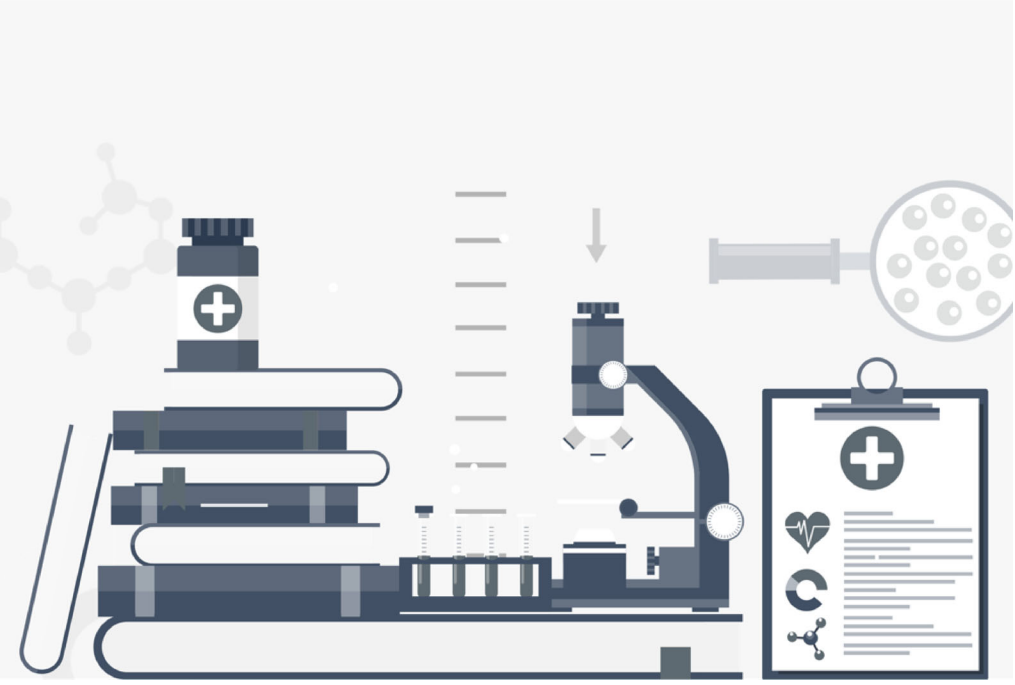
JULKAISTU NUMEROSSA 3/2011
LÄÄKEALAN TOIMIJOIDEN VALVONTA

Kansallinen valmistuslupa mahdollistaa pienimuotoiset kokeelliset hoidot ATMP-lääkkeillä

Marja Hedman, Anu Puomila



Edistyvät bioteknologiset menetelmät tuovat mukanaan yhä uusia pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä hoitomuotoja. ATMP-lääkkeiden luvallinen käyttö Euroopassa rajoittuu myyntiluvallisiin valmisteisiin, kliinisiin lääketutkimuksiin sekä kansallisella valmistusluvalla (hospital exemption) toteutettaviin hoitoihin.

ATMP-lääkkeitä kehitellään erilaisissa tutkimusympäristöissä sekä geeniteknologisiin että solupohjaisiin menetelmiin perustuen. Menetelmien kokeellisen luonteen vuoksi harppaus laboratoriosta kliiniseen tutkimukseen on suuri. Usein käy niin, että hoidon vaste kliinisessä käytössä jää huomattavasti laboratorio-olosuhteissa nähtävää vastetta vaatimattomammaksi. On tarve kokeilla uutta hoitoa räätälöidysti yksittäisillä potilailla ennen laajempaan käyttöön siirtymistä. Nykyinen lainsäädäntö mahdollistaa kansallisen valmistusluvan myötä näiden uusien hoitomuotojen kokeellisen käytön yksittäisille potilaille sairaaloissa.

Fimean määräyksessä 3/2009 on määritelty ehdot ATMP-lääkkeiden ei-teolliselle valmistamiselle Suomessa perustuen niin kutsuttuun ATMP-asetukseen (Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus N:o 1394/2007). Fimea myös ohjaa ja valvoo ATMP-lääkkeiden käyttöä (Lääkelaki 15 c §). Lainsäädännön tarkoituksena on varmistaa hoidollisiin tarkoituksiin käytettävien ATMP-lääkkeiden korkea laatu ja turvallisuus.

Kansallisella valmistusluvalla voidaan valmistaa pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä vain siinä jäsenvaltiossa, jossa tuote käytetään.

Kansallisella valmistusluvalla tuotettavista lääkkeistä vaaditaan huolellinen dokumentaatio

ATMP-läkkeiden valmistuksessa tulee noudattaa soveltuvin osin hyvien tuotantotapojen (GMP) periaatteita. Laatudokumentaation tulee sisältää sekä valmistusprosessia että itse valmistetta koskevat tiedot. Lisäksi tarvitaan valmistetta koskeva riskiarvio muun muassa lääkkeen mahdollisesta infektiivisyydestä, immunogeenisyydestä, tuumorigeenisyydestä, solujen toimintakyvyn muutoksista sekä viruskuljettimien osalta niiden integroitumiskyvystä genomiin. Myös mahdolliset ympäristövaikutukset ja eettiset näkökohdat tulee kuvata hakemuksessa.

Uuden hoitomuodon kyseessä ollessa tarvitaan erityisen huolellinen dokumentaatio hoitoa saaneiden potilaiden seurannasta sekä mahdollisten haittavaikutusten arvioinnista ja raportoinnista. Hoidetuilla potilailla ilmenevät vakavat haittavaikutukset tulisi ilmoittaa viipymättä Fimeaan. Lääkkeiden valmistamisesta ja käytöstä toimitetaan vuosittain turvallisuuskatsaus Fimeaan. Katsauksen tulee sisältää taulukossa 1 esitetyt tiedot.

Taulukko 1. Turvallisuuskatsauksen sisältö

1) yksilöivät tiedot valmistetusta lääkkeestä
2) lääkkeen valmistusmäärä
3) hoidettujen potilaiden määrä
4) tiedot hoitavasta lääkäristä
5) luettelo lääkkeen valmistamiseen liittyneistä vaaratilanteista
6) luettelo lääkkeestä aiheutuneista haittavaikutuksista tapausselostuksineen

Kudosvalvonta liittyy kansalliseen valmistuslupaan

Koska ATMP-lääkkeiden raaka-aineena käytetään usein ihmisperäisiä soluja ja kudoksia, säätelee lääkkeen valmistusta myös kudoslainsäädäntö. Ihmisperäisten solujen ja kudosten luovutuksen, hankinnan ja testauksen tulee noudattaa kudoslakia (101/2001). Jos taas lääkkeen valmistuksessa käytetään ihmisverta tai sen osia, tulee näiltä osin noudattaa veripalvelulakia (197/2005).

Kansallista valmistuslupaa haettaessa tulee ottaa huomioon myös kudosvalvonnan asettamat edellytykset lääkkeen valmistukselle. Perinteiseen kudosten siirtoon verrattuna ATMP-valmisteissa kudoksia ja soluja on käsitelty laboratoriossa tai niitä käytetään ihmisessä muuhun kuin kudosten ja solujen alkuperäiseen tarkoitukseen.

Tarkastukset ovat tärkeä osa sekä veri-, kudos- että ATMP-valvontaa. Fimea tekee tarkastuksia kansalliseen valmistuslupaan liittyen. Tarkastuksella arvioidaan kudosten käsittelyyn ja lääkkeiden valmistukseen käytettävien tilojen ja materiaalien asianmukaisuus, toimintaan osallistuvan henkilökunnan pätevyys ja koulutus sekä toiminnassa tapahtuneiden poikkeamien, vakavien vaaratilanteiden ja haittavaikutusten käsittely ja raportointi. Erityisen tärkeä arvioinnin kohde ovat toiminnassa käytettävät laatujärjestelmät. Ensimmäinen tarkastus tehdään yleensä jo ennen luvan myöntämistä. Luvan myöntämisen jälkeen tarkastuksien tehdään määrävälein.

Valvonta on moniammatillista asiantuntijatyötä

Monimuotoisuutensa takia ATMP-lääkkeet ovat haaste myös viranomaistoiminnalle. Lääkkeiden valmistukseen liittyy useita rajapintoja niin veri- ja kudosvalvonnan, lääketehdasvalvonnan kuin itse lääkkeen laatua koskevan valvonnan osalta. Tarvitaan osaajia eri aloilta.

Fimeassa kansallisen valmistusluvan käsittelyyn osallistuu useita eri asiantuntijoita. Lääkevalmisteen ja raaka-aineiden laatua arvioivan asiantuntijan lisäksi lääketuotannon hyvien toimintatapojen toteutumista arvioi GMP-tarkastaja. Veri- ja kudosvalvonnan osuudesta vastaavat omat asiantuntijansa. Lisäksi tarvitaan kliinistä asiantuntijaa ja tarvittaessa myös

muita osaajia. Haittavaikutusten seuranta toteutetaan yhdessä lääketurva-asiantuntijoiden kanssa.

Toimintaa valvovat Fimean lisäksi myös muut viranomaiset, kuten terveydenhuollon lupa- ja valvontavirasto Valvira, geenitekniikkalautakunta sekä aluehallintovirasto. Moniammatillinen arviointi antaa mahdollisuuden laajalle verkostoitumiselle ja mahdollistaa valvonnan korkean laadun.

Taulukko 2. Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat säännökset.

ATMP-asetus 1394/2007
Lääkelaki 395/1987
Fimean määräys Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden valmistaminen yksittäisen potilaan käyttöön 3/2009
Laki ihmisen elimien, kudoksen ja solujen lääketieteellisestä käytöstä (Kudoslaki) 101/2001
Veripalvelulaki 197/2005
Geenitekniikkalaki 1995/377
EudraLex Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice, Annex 1

Marja Hedman

LT, dosentti, kardiologian erikoislääkäri Ylilääkäri, Fimea

Anu Puomila

FT
Ylitarkastaja, Fimea

HYVÄ TIETÄÄ

- ATMP-valmisteelle voidaan hakea Fimealta kansallista valmistuslupaa (hospital exemption) silloin, kun
  - lääke valmistetaan muuten kuin rutiininomaisesti ja
  - lääke valmistetaan erityisten laatuvaatimusten mukaisesti ja
  - lääke käytetään sairaalassa lääkärin määräyksestä ja lääkärin ammatillisen vastuun alaisuudessa yksittäisen potilaan yksilölliseen hoitoon.