

Miten ATMP ja GMP löytävät toisensa

Sirkku Saarela, Pirkko Puranen



Kaikilta lääkevalmisteilta vaaditaan hyvien tuotantotapojen (good manufacturing practice, GMP) mukaista valmistusta. Miten soveltaa GMP:tä kun ATMP-valmistus poikkeaa melkoisesti tavanomaisesta lääkevalmistuksesta?

ATMP-valmistuksessa jokainen tuotantoprosessi ja tuote ovat yksilöllisiä. Valmistaja on tuotteensa paras tuntija ja voi siten arvioida prosessiin liittyvät riskit ja määrittellä, miten varmistetaan lopputuotteen turvallisuudesta potilaan kannalta.

Teollisen ja kliinisiin tutkimuksiin tarkoitetun valmistuksen lisäksi ATMP-tuotteita voidaan valmistaa kansallisen valmistusluvan puitteissa. Tällöin valmistus on pienimuotoista ja tarkoitettu yksittäisten potilaiden hoitoon. Potilaskohtaista ATMP-valmistusta ei useinkaan tehdä lääketehaan tiloissa vaan sairaalassa tai tutkimuslaitoksessa.

Validoinnin vaikeus

Ihmisestä saatu aines, kuten plasma tai solut, on erityisen arvokasta lähtömateriaalia lääkevalmisteille. Kun tällaista materiaalia käsitellään, on tarkkaan harkittava, miten paljon on tarpeeksi esimerkiksi prosessivalidoinneissa.

Prosessit tyypillisesti validoidaan terveistä ihmisistä saadulla soluilla. Soluvalmistetta saavat potilaat saattavat olla esilääkittyjä, mikä saattaa muuttaa solujen toimintaa. Sairaiden ihmisten solut saattavat poiketa ominaisuuksiltaan terveistä soluista esimerkiksi tarttumisominaisuuksiltaan, jolloin terveillä toimivaksi osoitettu menetelmä ei välttämättä tuota haluttua hoidollista tulosta. Tällä saattaa olla merkitystä myös annoksen valintaan potilaalle.

Kontaminaation esto ja jäljitettävyys tärkeitä soluvalmisteilla

Solumateriaali on herkästi kontaminoituvaa ainesta. Siksi aseptinen valmistus on ehdoton edellytys soluvalmisteiden turvallisuudelle. Soluja ei voi steriloida tavanomaisin keinoin. Aseptisuuden varmistamiseksi monissa valmistuspaikoissa on otettu käyttöön isolaattorit.

Jäljitettävyyteen tulee ATMP-valmistuksessa kiinnittää erityisesti huomiota. Otettu solunäyte on pystyttävä jäljittämään luovuttajasta valmistuksen kaikkien vaiheiden kautta vastaanottajaan, on kyseessä sitten autologinen tai allogeeninen valmiste.

Lähtöaineiden laadun on oltava hyvä

Soluvalmisteiden valmistuksessa käytetyt raaka-aineet saattavat jäädä valmisteeseen. Tämä voi olla ongelmallista etenkin reagenssien suhteen. GMP:n mukaan lopputuotteen valmistuksessa käytettävien raaka- ja apuaineiden tulee olla farmakopean laatua. Farmakopeassa ei toistaiseksi ole kaikille ATMP-valmistuksessa käytettäville reagensseille omaa monografiaa. Siksi valmistajien tulee käyttää laadultaan parhaita saatavilla olevia reagensseja. Raaka-aineille tulee määritellä spesifikaatiot ja toimittajien luotettavuus on varmistettava. Erityistä huomiota on kiinnitettävä mahdollisiin eläinperäisiin raaka-aineisiin.

Sirkku Saarela

FT, Proviisori
Vanhempi erikoistutkija, Fimea

Pirkko Puranen

FT
Ylitarkastaja, Fimea

HYVÄ TIETÄÄ

ATMP-lopputuotteen vapauttaa käyttöön nimetty henkilö, jolla on riittävä pätevyys ja tietämys valmisteesta. EU GMP Guiden Annex 2, joka käsittelee biologisten valmisteiden hyviä tuotantotapoja, on parhaillaan uudistettavana. Uuden version odotetaan valmistuvan vuoden 2011 aikana.