

PAULA SALMIKANGAS

FT, dosentti

Koordinoiva erikoistutkija, Fimea

Kehittyneiden terapiavalmisteiden KANSALLINEN VALMISTUS

Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden pienimuotoinen valmistus on mahdollista kansallisella valmistusluvalla. Lupaa haetaan Fimealta määräyksen 3/2009 mukaisesti, ja hakijoina voivat toimia kaikki tahot, joilla on valmistukseen tarvittavat tilat ja henkilökunta.

Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävät geeni- ja soluterapiatuotteet sekä kudosuokkaustuotteet (ns. ATMP-valmisteet) määriteltiin lääkkeiksi EU-komission ja parlamentin asetuksessa 1394/2007/EC, joka tuli voimaan vuoden 2008 alussa (Salmikangas 2011).

Tähän mennessä myyntiluvan EU:ssa on saanut neljä ATMP-valmistetta, joista kaksi on kondrosyyttivalmisteita polvinivelen rustovaurioiden hoitoon (ChondroCelet ja MACI), yksi geeniterapiavalmiste perinnöllisen lipoproteiiniilipaasin puutoksen hoitoon (Glybera) ja yksi somaattinen soluterapiavalmiste etäpesäkkeisen eturauhas-syövän hoitoon (Provenge).

ATMP-tuotteiden kansallinen valmistuslupa

Jo asetuksen valmisteluvaiheessa muutamissa jäsenmaissa oli kansallisilla markkinoilla ATMP-tuotteita (erityisesti kudosuokkaustuotteita), joille kyseiset jäsenmaat tavoittelivat kansallista myyntilupaa keskitetyn, Euroopan lääkeviraston johtaman myyntilupaprosessin sijaan. Osa jäsenmaista oli puhtaasti keskitetyn myyntiluvan kannalla, koska rinnakkaisten myyntilupakanavien pelättiin johtavan kahden standardin valmisteisiin ja valmistukseen.

Kompromissina päädyttiin asetuksen artiklaan 28, joka mahdollistaisi keskitetyllä prosessilla hyväksytyjen valmisteiden lisäksi myös pienimuotoisen ATMP-tuottei-

den valmistuksen ja käytön kansallisella valmistusluvalla. Tällä niin sanotulla hospital exemption -menettelyllä (HE) haluttiin turvata pienimuotoinen alkuvaiheen tuotekehittely erityisesti alueilla, joilla lääkkeiden tarve on suurin. Lisäksi toiveena oli mahdollistaa ATMP-tuotteiden valmistus erittäin harvinaisten sairauksien hoitoon, mikä kaupallisesti voisi olla kannattamatonta.

Asetuksen määritelmän mukaan kansallinen lupa koskee ATMP-tuotteita, jotka valmistetaan erityisten laatuvaatimusten mukaisesti ja muuten kuin rutiininomaisesti. Lisäksi tuotteita tulee käyttää yksilöllisesti, sairaalassa ja lääkärin vastuun alaisuudessa samassa jäsenvaltiossa.

Kansallisen valmistusluvnan hakeminen

Suomessa ATMP-tuotteiden valmistukseen on voinut hakea lupaa vuodesta 2009 alkaen, jolloin Fimea julkaisi lupamenettelyä koskevan määräyksen 3/2009. Hakijana voi toimia mikä tahansa taho, jolla on valmistukseen vaadittavat tilat ja valmistuksen osaava henkilökunta.

Määräyksessä on määritetty lupahakemukseen tarvittavat tiedot ja menettelyt koskien valmisteen tuotantoa, laatua ja jäljitettävyyttä sekä lääketurvaseurantaa. Valmistuksen tulee noudattaa lääkkeitä vaadittavia hyviä tuotantotapoja (Good Manufacturing Practice, GMP).

Tuotantopaikka tarkastetaan sekä ennen luvan myöntämistä että sen jälkeen määräajoin. Tarkastuksissa varmistetaan muun muassa tuotantotilojen ja -prosessin asianmukaisuus sekä henkilökunnan pätevyys ja ohjeistuksen riittävyys.

Kansallinen ATMP-valmistuslupa voi sisältää useampia tuotteita. Hakemuksessa on kuitenkin oltava määräyksen edellyttämät tiedot jokaisesta valmisteesta, jotta tuotekohtainen valvonta ja lääketurvaseuranta olisivat mahdollisia.

Suomessa arvioitu neljä kansallista valmistuslupahakemusta

Fimea on tähän mennessä arvioinut neljä kansallista valmistuslupahakemusta, joista kaksi on koskenut geeniterapiavalmisteiden, yksi soluterapiatuotteen ja yksi erilaisen kudosuokkaustuotteiden valmistusta.

Koska kyseessä on uusien lääkevalmisteiden ensimmäinen käyttö ihmisille, valmisteiden laatu- ynnä muut vaatimukset asetettiin samalle tasolle kuin 1-vaiheen kliinisissä tutkimuksissa (first in man -tutkimukset). Valmisteen turvallisuusvaatimukset arvioidaan tapauskohtaisesti.

Valmistusluvan haltijoilta edellytetään toiminnasta vuosittaista raportointia. Vakavista haittavaikutuksista on ilmoitettava Fimealle välittömästi.

Fimea ylläpitää verkkosivuillaan rekisteriä kansallisten ATMP-valmistuslupien haltijoista. Tällä hetkellä voimassa on kaksi valmistuslupaa, toinen SPR Veripalvelun solutuotantokeskuksella Helsingissä ja toinen Tampereen yliopistoon kuuluvalla kudospankilla ja solukeskuksella Regealla.

ATMP-asetuksen vaikutukset: tarvitaanko lainsäädäntöön muutoksia?

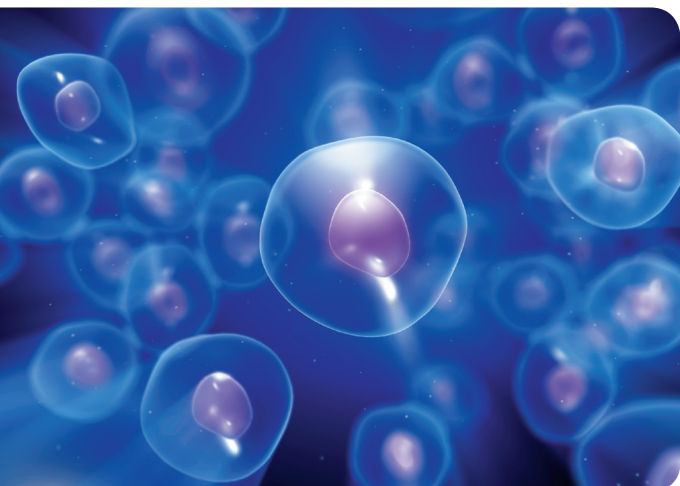
Euroopan komissio järjesti ATMP-asetuksen osalta ulkoisen konsultaation vuosina 2012–2013. Sen tarkoituksena oli koota tietoa ATMP-asetuksen toimivuudesta ja lainsäädännön mahdollisesti aiheuttamista ongelmista sen voimaantulon jälkeen.

Konsultaation tuloksissa eniten kommentoiduksi kohteeksi nousi artikla 28 ja sen kansallinen täytäntöönpano. Se, että kyseisen artiklan myötä kansallisella valmistusluvalla tuotetut ATMP-valmisteet ovat lääkedirektiivin vaatimusten ulkopuolella, mahdollistaa kansallisia tulkintoja lainsäädännöstä. Tämä puolestaan on johtanut hyvin kirjaviin käytäntöihin. Joissakin jäsenvaltioissa kyseisellä luvalla saa valmistaa jopa samanlaisia valmisteita, joita on jo myyntiluvallisina EU:ssa suhteellisen laajassa mittakaavassa. Tämä on selvästi vaikeuttanut myyntiluvallisten valmisteiden pääsyä markkinoille.

Komissio julkaisi 1.4.2014 ATMP-asetusta koskevas- ta konsultaatiosta raportin, joka enteilee ATMP-lainsäädännön pikaista päivitystä ja erityisesti kansallisen tuotantoluvan yhteisten pelisääntöjen luomista. Raportin mukaan kansallista tuotantolupaa on kuitenkin pidetty tärkeänä mahdollisuutena viedä uusia innovaatioita perustutkimuksista eteenpäin, ja se tulee säilymään jossain muodossa myös lainsäädäntöuudistuksen jälkeen. ■

Kirjallisuutta

Salmikangas P. Pitkälle kehitetyistä terapiosta uutta toivoo sairauksien ja kudolvaurioiden hoitoon. Sic! 2011; 1(3): 4–8.



©ISTOCK/HENRIK5000

Fimean verkkosivuilla on valmistusluvan hakua koskevien ohjeiden lisäksi ajantasainen lista valmistusluvan haltijoista:

www.fimea.fi > Valvonta > Kudos- ja verivalvonta > ATMP-valmistusluvut

Euroopan komission raportti ATMP-asetusta koskevasta konsultaatiosta:

<http://ec.europa.eu/health> > Medicinal products for human use > Advanced Therapies > Major developments