

Tillaga til þingsályktunar

um innlenda framleiðslu innrennslisvökva til notkunar í lækningaskyni.

Flm.: Ólafur Þór Gunnarsson, Þuríður Backman, Sív Friðleifsdóttir,
Björn Valur Gíslason, Álfheiður Ingadóttir.

Alþingi ályktar að fela velferðarráðherra að kanna hagkvæmni þess að hefja að nýju framleiðslu innrennslisvökva hér á landi í lækningaskyni.

Greinargerð.

Tillaga sama efnis var áður flutt á 139. löggjafarþingi (294. mál).

Árið 2002 var hætt að framleiða innrennslisvökva hjá Lyfjaverslun Íslands. Fram til þess höfðu slíkir vökvar að mestu leyti verið framleiddir innan lands. Flóknari og sjaldgæfari lyfjasamsetningar voru hins vegar framleiddar erlendis og fluttar inn.

Í nóvember 2005 var birt skýrsla starfshóps á vegum Landspítala – háskólasjúkrahúss, „Álit starfshóps til undirbúnings framleiðslu innrennslislyfja á Landspítala – háskólasjúkrahúsi“ (sjá fylgiskjal). Í niðurstöðum hópsins kemur m.a. fram að innflutningur á vökvum vegna stofnana ríkisins hafi numið yfir 200.000 lítrum, þegar saman eru taldir innrennslisvökvar, skolvökvar og leysivökvar. Þá eru ótaldir yfir 100.000 lítrar skilunarvökva sem einnig eru fluttir inn. Í skýrslunni er einnig komið inn á þörfina á aukinni framleiðslu tiltekinnna vökva (allt að milljón lítrum) vegna mögulegra áfalla.

Eðli málsins samkvæmt er birgðahald vegna vökva erfitt, að minnsta kosti þegar horft er til þess að notkunarþörfin getur aukist mjög hratt við sérstök áföll. Þá er þess einnig að geta að við náttúruhamfarir, eins og þær sem komu upp á Suðurlandi síðastliðið vor, getur hæglega komið upp sú staða að alls ekki sé hægt að bregðast hratt við aukinni vökvaþörf.

Í skýrslunni er einnig rætt um kostnað, en þær tölur sem þar eru eiga tæplega við í dag, enda gengisforsendur allt aðrar nú en þá.

Með framleiðslu á innrennslisvökvum innan lands sparaðist einnig töluverður gjaldeyrir auk þess sem verðmæt störf mundu skapast. Mat skýrsluhöfunda er að störfin gætu orðið allt að 16 en þjóðhagslegur ávinningur yrði meiri en sem því næmi, þ.e. verulegar upphæðir spör- uðust í gjaldeyri. Nokkur stofnkostnaður yrði, en árið 2005 var stofnkostnaður aðeins metinn um fjórfaldur kostnaður af árlegum innflutningi. Eins og áður sagði hafa breyttar gengis- forsendur breytt þessum hlutföllum innlendri framleiðslu mjög í hag.

Á Íslandi hefur verið töluvert atvinnuleysi undanfarin ár og mikil þörf á störfum, ekki síst í heilbrigðistengdum greinum. Sjúkrahúsin í nágrenni Reykjavíkur gætu hæglega tekið við þessu verkefni og styrkst þannig með fjölbreyttari verkefnum. Það er ekki hvað síst mikilvægt nú þegar séð er fram á fækkun starfa á heilbrigðisstofnunum.

Markmið tillögunnar er að heilbrigðisráðuneytið láti fara fram athugun á því hvernig þessi framleiðsla kæmi út í öryggislegu, efnahagslegu og heilsufarslegu tilliti.

Fylgiskjal.

Álit starfshóps til undirbúnings framleiðslu innrennslislyfja á Landspítala – háskólasjúkrahúsi. (Nóvember 2005.)

Samantekt

Starfshópur til undirbúnings framleiðslu innrennslislyfja á LSH skilar hér álitni samkvæmt erindisbréfi.

Starfshópurinn komst að því að árlega er þörf á um 230.000 lítrum af innrennslislyfjum, leysivökvum og skolvökvum á heilbrigðisstofnunum ríkisins. Ef til alvarlegs influensufaraldurs kæmi má ætla að notkunin ykist verulega og allt að ferfalt í ákveðinn tíma. Einnig er þörf fyrir 120.000 lítra af skilunarvökvum árlega og þyrfti að vera hægt að framleiða þá ef til neyðar kæmi.

Gert var mat á tækjabörf, húsnæði og kostnaði þess að reisa verksmiðju með árlega grunnframleiðslu um 300.000 lítra og að hámarki 1.000.000 lítra. Gert er ráð fyrir þremur mismunandi framleiðslulínum; fyrir poka/flöskur, hettuglós og lykjur. Húsnæði sem þarf til framleiðslunnar er sérhæft og áætlað um 1.050 m² að stærð. Bent er á að til staðar er byggingaréttur fyrir verksmiðjuhúsi norðan við húsnæði LSH við Tunguháls 2 og er lagt til að verksmiðjan verði reist þar.

Leitað var eftir kostnaðarmati frá fjórum erlendum aðilum og er stofnkostnaður áætlaður 672 m.kr. Þegar tekið er tillit til byggingar húsnæðis, tækjabúnaðar og hönnunar. Árlegur rekstrarkostnaður er áætlaður 181 m.kr. án fjármagnskostnaðar sem ber að skoða í ljósi þess að árlega eru greiddar um 156 m.kr. fyrir þær vörur sem hér um ræðir. Reiknað er með 16 stöðugildum við framleiðslu og gæðaeftirlit.

Starfshópurinn bendir á mikilvægi þess að skoðað verði nú þegar hvort til staðar séu lög eða reglugerðir sem heimili LSH að framleiða þá vökva og lyf sem um er rætt, annarsvegar framleiðslu til hefðbundinna nota LSH og annarra heilbrigðisstofnana ríkisins og hins vegar framleiðslu í neyð.

Starfshópurinn bendir á mikilvægi birgðahalds á dreypilyfjum og öðrum sæfðum vökvum ásamt tengdum rekstrarvörum og álitur þriggja mánaða birgðir hæfilegar ef framleiðsla verður hafin. Hinsvegar þarf að hyggja að því að birgðahald af hráefni og umbúðum nemi 12 mánaða framleiðslu. Ef ekki yrði af framleiðslu dreypilyfja og skyldra vökva hérlendis álitur starfshópurinn að auka þurfi birgðahald í magn sem svarar tólf mánaða notkun ef öryggi sjúklinga með tilliti til vökvameðferðar við heimsfaraldur influensu á að vera tryggt.

Þegar undan er skilinn útboðsferill má reikna með að um eitt ár taki að koma slíkri verksmiðju á laggirnar. Afgreiðslutími á sérhæfðum tækjabúnaði til framleiðslunnar er allt að níu mánuðir og með vali á hentugum byggingaraðferðum getur byggingartími á nýju húsnæði verið innan við eitt ár. Samtímis yrði unnið að gildingu og öðrum undirbúningi framleiðslu.

Inngangur

Eins og kunnugt er, var í framhaldi af samþykkt ríkisstjórnar Íslands og fundi í heilbrigðis- og tryggingamálaráðuneytinu (HTR), Landspítala – háskólasjúkrahúsi (LSH) falið að hefja undirbúning þess að á vegum spítalans verði komið upp framleiðslu á dreypilyfjum og einnig á öðrum sæfðum lyfjum og lausnum sem erfitt hefur reynst að útvega (sjá fylgiskjal 1, bréf frá HTR).

Forstjóri LSH skipaði þann 21. október 2005 starfshóp til undirbúnings framleiðslu innrennslislyfja til hefðbundinna nota á heilbrigðisstofnunum ríkisins og hefur hópurinn starfað samkvæmt erindisbréfi (fylgiskjal 2). Samkvæmt því voru verkefni hópsins þessi:

“-Að greina hvaða innrennslisvökva, vökva til blóðskilunar og kviðskilunar er þörf og í hversu miklu magni slíkt þyrfti að vera.
-Að gera áætlun um húsnæðisþörf, stærð þess, kaup á tækjabúnaði, nauðsynlegt birgðahald af aðföngum og stofnkostnað.
-Að greina rekstrarkostnað framleiðslunnar og gera rekstraráætlun fyrir starfseminna og greina helstu áhættuþætti í starfseminni”.

Starfshópurinn hefur víða leitað fanga og var farin skoðunarferð til Danmerkur þar sem meðal annars sjúkrahúsapótek höfuðborgarinnar (H:S Apotek) var heimsótt en það framleiðir vökva og lyf til eigin þarfa. Fundað hefur verið með erlendum ráðgjöfum á þessu sviði, einnig með sóttvarnalækni og leitað hefur verið álits ýmissa starfsmanna LSH svo dæmi séu nefnd. Í erindisbréfi var óskað eftir áliti fyrir lok nóvember og er því hér með komið á framfæri.

Tegundir og magn hugsanlegrar framleiðslu

Helstu dreypilyf og sæfðir vökvar

Varðandi tegundir og magn innrennslislyfja og annarra sæfðra vökva var stuðst við notkunartölur úr tölvukerfi sjúkrahúsapóteks LSH og voru höfð samráð við yfirlækna og deildarstjóra varðandi hvaða vökva og pakkningar nauðsynlegt er að hafa. Að langmestum hluta er um að ræða saltvatn (0.9% NaCl), sykurvatn (glúkósu) og sæft vatn í mismunandi pakkningum, ásamt algengasta innrennslislyfinu, Ringer – Acetat, eins og sjá má í töflu 1. Í töflunni er vökvunum skipt í innrennslislyf (dreypilyf) (ATC flokkur B05B), leysivökva (ATC flokkur V07A) og skolvökva (ATC flokkur B05C) og gerð grein fyrir árlegri notkun LSH og áætlaðri notkun á öllum heilbrigðisstofnunum ríkisins við hefðbundnar aðstæður. Könnuð var notkun Fjórðungssjúkrahússins á Akureyri á algengustu vökvunum og er hún um 10% af notkun LSH. Starfshópurinn ákvað að ganga út frá þeirri forsendu að notkun LSH sé um 80% af heildarnotkun heilbrigðisstofnana ríkisins.

Þá er og reynt að áætla notkun ef til alvarlegs influensufaraldurs kæmi og eru forsendur þeirra útreikninga raktar hér á eftir. Þetta er gert til að auðvelda mat á þörf á heildarframleiðslugetu hugsanlegrar vökvaverksmiðju. Einnig er í töflunni gefin upp 3ja mánaða notkun í ljósi samþykktar ríkisstjórnar Íslands um hald á 3ja mánaða öryggisbirgðum dreypilyfja. Þótt hér sé mest fjallað um influensufaraldur gæti mikil

aukning í notkun einnig orðið við atburði af völdum annarra sýkla, eitrefna, hópslys: eða náttúruhamfara.

Tafla 1. Helstu dreypilyf og vökvar í hugsanlegri framleiðslu LSH

Innrennsliislyf	Pakkning	Ársnotkun LSH	Ársnotkun á heilbrigðisst. ríkisins	3ja mán. notkun á heilbrigðisst. ríkisins	Notkun á landinu öllu við 3ja mán. influensu*
Ringer - Acetat	1000 ml	58.000	72.500	18.500	93.300
NaCl 0.9%	1000 ml	33.000	41.500	10.500	21.000
NaCl 0.9%	500 ml	16.000	20.000	5.000	10.000
Glúk. 5% m.el. 40 Na / 20 K	1000 ml	17.000	21.500	5.500	86.800
Glú 10% m.el. 40 Na / 20 K	1000 ml	400	500	125	250
Glúkósa 5%	1000 ml	4.000	5.000	1.250	2.500
Glúkósa 5%	500 ml	4.500	5.700	1.500	3.000
Glúkósa 10%	1000 ml	400	500	125	250
Glúkósa 10%	500 ml	1.700	2.200	550	1.100
Glúkósa 50% (hgl)	100 ml	1.300	1.700	425	850
Rehydrex	1000 ml	1.000	1.300	325	650
Natriumbikarbonat 50mg/ml	100 ml	1.500	1.900	475	950
Mannitól	500 ml	400	500	125	250
Samtals lítrar		125.500	157.500	39.500	212.100
Samtals einingar		139.200	175.000	44.400	220.900

* Forsendur: RA og Glúkósa 5% með 40 Na/20 K: 6000 sjúkl.x7 d.x2 l/d. + helmingur af venjulegri notkun, tvöföldun á öðrum vökvum

Tafla 1 (framhald)

Leysivökvar	Pakkning	Ársnotkun LSH	Ársnotkun á heilbrigðisst. ríkisins	3ja mán. notkun á heilbrst. ríkisins	Notkun á landinu öllu við 3ja mán. influensu**
Sæft vatn, lykjur, hettuglös	20 ml	13.500	16.900	4.300	12.900
Sæft vatn, hettuglös	50 ml	7.000	8.800	2.200	6.600
Sæft vatn, pokar	100 ml	5.700	7.200	1.800	5.400
Saltvatn 0.9%, lykjur	20 ml	49.000	61.500	15.400	46.200
Saltvatn 0.9%, hettuglös	50 ml	60.000	75.000	18.800	56.400
Saltvatn 0.9%, pokar	100 ml	57.000	71.500	17.900	53.700
Saltvatn 0.9%, pokar	250 ml	27.000	34.000	8.500	25.500
Glúkósa 5%	100 ml	8.500	10.700	2.700	8.100
Glúkósa 5%	250 ml	3.000	3.800	950	2.800
Samtals lítrar		19.300	24.200	6.100	18.300
Samtals einingar		230.700	288.400	72.500	217.500

**Forsendur: Notkun þrefaldast.

Tafla 1 (framhald)

Skolvökvar	Pakkning	Ársnotkun LSH	Ársnotkun á heilbrigðisst. ríkisins	3ja mán. notkun á heilbrigðisst. ríkisins	Notkun á landinu öllu við 3ja mán. influensu***
Saltvatn 0.9%	100 ml	10.000	12.500	3.200	6.400
Saltvatn 0.9%	120 ml	27.000	33.800	8.500	17.000
Saltvatn 0.9%	500 ml	1.500	1.900	475	950
Saltvatn 0.9%	1000 ml	4.000	5.000	1.250	2.500
Saltvatn 0.9%	3000 ml	2.500	3.200	800	1.600
Sæft vatn	120 ml	12.000	15.000	3.800	7.600
Sæftvatn	500 ml	4.100	5.200	1.300	2.600
Sæftvatn	1000 ml	4.800	6.000	1.500	3.000
Mannitól - etanól	3000 ml	2.200	2.800	700	1.400
Klórhexidín 0.2 mg/ml	120 ml	3.400	4.300	1.100	2.200
Klórhexidín 0.5 mg/ml	120 ml	2.300	2.900	800	1.600
Samtals lítrar		32.100	40.500	10.200	20.400
Samtals einingar		73.800	92.600	23.500	47.000

***Forsendur: Notkun tvöfaldast.

Áætluð notkun vegna influensufaraldurs

Starfshópurinn fundaði með sóttvarnalækni, til að ræða hugsanlegt umfang heimsfaraldurs influensu. Sóttvarnalæknir og Landlæknisembættið hafa sett upp þrjú mismunandi reiknilíkön með “bestu”, “miðlungs” og “verstu” útkomu, með tilliti til mismunandi sýkingatíðni, dánartíðni og innlagnatíðni, sjá töflu 2.

Tafla 2. Hugsanlegt umfang influensufaraldurs

Sýkingatíðni/dánartíðni	25%/0.3%	50%/1.5%	50%/2.8%
Fjöldi sjúkdómstílfella	73.323	146.646	146.646
Fjöldi innlagna	587	5.866	11.732
Fjöldi umfram dauðsfalla	220	2.200	4.106
Fjöldi læknisvitjana	14.665	43.994	58.658

Mönnum kemur saman um að ekki þurfi mikinn viðbúnað til að bregðast við influensu með “bestu útkomu”. Influensa með “verstu útkomu” líkist “spænsku veikinni” eins og hún gekk árið 1918. Umdeilanlegt er að ganga út frá verstu spám og forsendum við mat á framleiðslugetu verksmiðju eins og þeirrar sem um er rætt. Því ákvað nefndin í samráði við sóttvarnalækni og yfirlækni sóttvarna LSH að miða útreikninga á framleiðsluþörf við faraldur samkvæmt “miðlungslíkani”.

Þannig er gert ráð fyrir að í influensufaraldri yrðu innlagnir samtals um 5.866 á landinu öllu. Áætlað er að faraldurinn gangi yfir á um þremur mánuðum. Starfshópurinn hefur í samráði við ofangreinda aðila áætlað vökvapörf fyrir þessa u.þ.b. 6.000 sjúklinga í vikutíma: 2 lítra af Ringer-Acetati og 2 lítra af Glúkósu 5% með 40 Na/20 K per dag. Þá er reiknað með helmingi af hefðbundinni þörf fyrir þessa vökva að auki. Af öðrum innrennslisvökvum er reiknað með tvöföldun í ljósi þess að 6.000 sjúklingar í viku innlögn skapa 42.000 legudaga miðað við að legudagar á LSH voru um 60.000 á 3ja mánaða tímabili árið 2004. Reiknað er með þreföldun þarfar á

leysivökvum þar eð influensujúklingar þyrftu líklega hlutfallslega mikið af t.d. sýklalyfjum en reiknað er með tvöföldun á skolvökvum. Gera má ráð fyrir að notkunin og þar af leiðandi framleiðslan yrði einfölduð með fækkun tegunda og pakkningastærða ef til influensufaraldurs kæmi.

Skilunarvökvar

Í töflu 3 er sýnd notkun skilunarvökva sem er umtalsverð að magni eða um 120.000 lítrar á ári. Líklegt er að þessir vökvar verði áfram fluttir inn en mikilvægt er að birgðahald verði að lágmarki 3 mánuðir. Verksmiðjan þyrfti þó að geta hafið þessa framleiðslu ef til neyðarástands kæmi og ætti ekkert að vera því til fyrirstöðu þar eð þessi framleiðsla er af sama tagi og framleiðsla þeirra dreypilyfja sem að ofan greinir. Tryggja þarf að forskriftir liggja fyrir.

Tafla 3. Tegundir og notkun skilunarvökva

Kviðskilun	Pakkning	Ársnotkun á landinu öllu (l)	3ja mánaða notkun á landinu öllu (l)
Kviðskilunarvökvar glú 13,6 mg/ml	2-6000 ml	18.000	4.500
Kviðskilunarvökvar glú 22,7 mg/ml	2-6000 ml	8.000	2.000
Kviðskilunarvökvar 38.6 mg/ml	2-6000 ml	200	200
Extraneal (APD)	2500 ml	1.800	450
Extraneal DUO (CAPD)	2000 ml	4.000	1.000
Blóðskilun			
Bibag Fresenius 50 mg/ml	650 g	3.600	900
Natrium bikarbonat 50 mg/ml	100 ml	1.500	375
Acidic HD concentrat SW 196 A	6000 ml	1.900	570
Acidic HD concentrat SW 95 A	6000 ml	950	240
Acidic HD concentrat SW 380 A	6000 ml	200	50
Acidic HD concentrat SW 381 A	6000 ml	400	100
Samfelld blóðskilun (Prisma)			
Hemosol BO 5000 ml	5000 ml	1.350	340
Laktasol 5000 ml	5000 ml	1.200	300
Hemovex 4 (Prisma)	5000 ml	250	65
Hemovex 8 (Prisma)	5000 ml	30	8
Samtals lítrar		118.000	30.000
Samtals einingar		43.400	11.000

Önnur hugsanleg framleiðsla

Hér að ofan hefur ekki verið rætt um þykni salta (natríum, kalíum, magnesíum, fosfat og kalsíum) sem notuð eru til að bæta í vökva og næringarlausnir. Þar er um að ræða notkun á um 4.000 lykjum árlega (10-20 ml).

Loks eru ótalin lyf eins og til dæmis morfín sem auðveldlega mætti framleiða í verksmiðju sem þessari. Notaðar eru um 50.000 lykjur (ampúlur) af algengustu pakkningunni (10 mg/ml, 1 ml) af morfíni árlega og má ætla að notkun þess gæti aukist mjög við influensufaraldur eða hamfarir. Auk þess er þörf á ýmsum blöndum

morfins við sérhæfða verkjameðferð við krabbamein og eftir skurðaðgerðir og hefur oft reynst erfitt að útvega slíkt. Sem dæmi má nefna að árlega eru fluttir inn 1.500 pokar af mikilvægri en einfaldri blöndu lyfja (s.k. FBA dreypi) fyrir um 15 milljónir króna.

Íblöndun

Sérblönduð dreypilyf með mismunandi þéttni salta eins og 0.45% NaCl eða 3% NaCl getur þurft fyrir ákveðna sjúklingahópa. Notkunin er allt frá nokkrum tugum til nokkurra þúsunda eininga fyrir mismunandi lausnir og er því oft ekki hagkvæmt að setja hefðbundið framleiðsluferli af stað. Í staðinn er algengt að notaðar séu staðallausnir sem hægt er að blanda í eftir þörfum, svokölluð íblöndun (compounding). Æskilegt væri að góð aðstaða væri til slíkrar íblöndunar ef verksmiðja yrði byggð.

Einstaklingsmiðuð íblöndun krabbameinslyfja og alnæringar er þegar fyrir hendi á LSH og eykst þörfin jafnt og þétt þannig að brátt þarf að bæta þá aðstöðu sem fyrir hendi er. Einnig skal bent á að þróunin erlendis er að blöndun lyfja, til dæmis sjúklalyfja, er að færast frá sjúkradeildum og í sjúkrahúsapótek. Best væri að verksmiðjuframleiðsla og þess konar íblöndun yrði sameinuð en ekki er þó ljóst að hve miklu leyti þetta gæti farið fram fjarri Landspítalalóðinni þar eð algengt er að sjúklingurinn bíði eftir lyfjablöndu á göngudeild.

Hugsanlegt samstarf við Dani

Í samtölum við starfsfólk H:S Apotek í Danmörku, þar á meðal framleiðslustjóra, kom fram vilji til samstarfs við starfsmenn LSH varðandi forskriftir og fleiri atriði sem tengjast framleiðslunni. Þetta þarf að ræða formlega á hærri stjórnunarstigum.

Framleiðslugeta

Eins og að ofan greinir er við eðlilegar aðstæður, árlega þörf fyrir u.þ.b 230.000 lítra af innrennslislyfjum, leysivökvum og skolvökvum á heilbrigðisstofnunum ríkisins á landinu öllu. Að auki eru skilunarvökvar um 120.000 lítrar en ekki er gert ráð fyrir framleiðslu þeirra nema til neyðar komi.

Gera verður ráð fyrir því að afkastageta verksmiðjunnar sé þannig að hún fullnægi venjulegri notkun en geti mætt verulegri aukningu framleiðsluþarfar. Bent skal á að nauðsynlegt er að hafa næga framleiðslu allt árið til að viðhalda þjálfun starfsfólks. Gert er ráð fyrir því að verksmiðjan starfi við eðlilegar aðstæður frá klukkan 08:00 – 16:00, fimm daga vikunnar í um 40 vikur árlega. Þannig er í kostnaðarmati hér fyrir neðan miðað við verksmiðju sem framleiðir um 300.000 lítra á ári að jafnaði (1.500 lítrar á dag miðað við 200 daga framleiðslu) og að hámarki 1.000.000 lítra á ári. Ef þörf verður fyrir framleiðsluaukningu yrði það gert annars vegar með lengingu á vinnutíma og hinsvegar með framleiðslu í stærri lotum. Við hugsanlegan inflúensufaraldur er hér reiknað með að þörf fyrir innrennslisvökva á þriggja mánaða tímabili verði um 250.000 lítrar eða um ársframleiðsla verksmiðjunnar. Því verður að vera hægt að auka framleiðsluna verulega til að mæta þörf ef til vár kemur.

Gera verður ráð fyrir þremur megin framleiðslulínum: einni fyrir vökva sem er pakkað í poka eða flöskur, einni fyrir hettuglös og einni fyrir lykjur (ampúlur) (sjá mynd 1). Meginhluti hefðbundinnar framleiðslu eða 210.000 lítrar yrði í pokum 250-3000 ml en um 20.000 lítrar í hettuglösnum 20 – 120 ml og innan við 100 lítrar í lykjum.

Framleiðsluferli og tækjabúnaður

Til framleiðslu á innrennislísyfjum er þessi tækjabúnaður helstur (sjá einnig mynd 1, bls.16):

Búnaður til framleiðslu og geymslu á hreinu og sæfðu vatni

Til þess að vatn sem notað er við framleiðsluna uppfylli kröfur um vatn sem ætlað er til inngjafar (“pyrogen free” “Water for Injection” (WFI)) er það fyrst sett í gegnum svokallaðan “reverse osmosis” búnað eða jónaskipti þaðan sem vatnið fer svo yfir í eimíngartæki, sem hitað er með gufu. Eimíngartækið skilar sæfðu, hreinu vatni, u.þ.b. 200 l/klukkustund og er því síðan safnað í tank (u.þ.b. 4-7 tonn) þar sem því er haldið um 85 gráðu heitu þar til því er dælt yfir í blöndunartankana.

Blöndunartankar fyrir framleiðsluvöru

Í blöndunartankinum er blandað saman vatni og þeim hráefnum sem nauðsynleg eru við framleiðslu tiltekinnar vöru. Til þess að hafa möguleika á mismunandi framleiðslumagni er nauðsynlegt að hafa mismunandi stærðir af blöndunartönkum (sá stærsti 2-3 tonn). Í tönkunum fer fram hin raunverulega framleiðsla þar sem 85 gráðu heitu vatni er blandað hráefnum. Framleiðslan er síðan kæld í blöndunartanknum í um 50 gráður og er þá tilbúin til áfyllingar.

Áfyllingar- og lokunarvélar, staðsettar undir jafnstreymisskyggni

Í áfyllingareiningunni eru vélar sem taka við framleiðsluvörunni og setja hana á poka eða í flöskur. Til þess að koma í veg fyrir mengun á framleiðslunni fer áfyllingin fram undir jafnstreymisskyggni (“laminar flow hood”). Þörf er fyrir mismunandi áfyllingarvélar til að fylla á poka, hettuglös og lykjur (ampúlur). Eftir áfyllingu má merkja vöruna. Ef það er gert verður að nota merkiáferð sem ekki skemmist við sæfingu.

Starfshópurinn álitur að starfsfólk LSH kjósi frekar, ýmissa hluta vegna, að vinna með vökva í mjúkum pokum eins og nú eru í umferð, í stað stífra poka sem áður voru notaðir. Þá skal nefna að gera þyrfti breytingar á öllum lyfjaherbergjum spítalans ef breytt yrði um poka. Enn hefur ekki tekist að hafa uppi á fyrirtæki sem selur mjúka poka tilbúna til áfyllingar; algengara er að framleiðsla mjúkra poka sé hluti af framleiðslulínunni. Hinsvegar er auðvelt að útvega tilbúna, stífa poka til áfyllingar. Þetta þarf að athuga betur.

Dauðhreinsiofn (autoklaf)

Eftir áfyllingu er varan sett í þar til gerðar grindur sem síðan eru settar í dauðhreinsiofn. Dauðhreinsiofninn sem er af sérstakri gerð, svokallaður “thermal sterilizer” og getur dauðhreinsað bæði poka og flöskur. Einnig þarf að vera til staðar minni dauðhreinsiofn fyrir lykjur, verkfæri og ýmsa hluti sem notaðir eru við framleiðsluna

Pökkunar- og merkivélar

Eftir að varan hefur verið færð úr dauðhreinisiofnum fer hún í merkingu, lekaprófun og síðan í pökkun.

Tæki sem framleiða gufu og þrýstiloft

Þörf er fyrir gufu sem meðal annars er notuð til að hita blöndunartankinn og knýja eimingartækin. Þörf er einnig fyrir sæft og olíulaust þrýstiloft sem notað er m.a. til að þrýsta vökvanum úr blöndunartanknum yfir í áfyllingarvélina.

Ýmis annar búnaður: dælur, flæðimælur, síur (filterar), vogir, flutningsvagnar og færíbönd.

Gæðaeftirlit

Í reglugerð um framleiðslu lyfja nr. 893/2004 segir í 26. grein: "Sérhver handhafi framleiðsluleysis á að starfrækja gæðaeftirlitsdeild sem er sjálfstæð og óháð öðrum deildum fyrirtækisins. Gæðaeftirlit skal vera ofið inn í allt vinnsluferli lyfs auk þess að felast í prófunum á hráefnum, pökkunarvöru, millivöru og tilbúinni vöru".

Þannig er þörf fyrir strangt gæðaeftirlit bæði á vélbúnaði, framleiðsluferlum, framleiðslu og hráefnum. Stöðugt eftirlit þarf með aðkeyptum hráefnum sem sett eru á svokallaðan bannlager þar til þau hafa verið prófuð. Sama á við um fullnaða framleiðsluvöru, hún fer á bannlager og er þar þangað til hún hefur verið rannsökuð og merkt sem vara sem má fara í umferð. Þetta á einnig við um allt framleiðsluferlið. Skrá þarf hverja lotu, mæla samsetningu framleiðslunnar, magn í umbúðum, fylgjast með tækjabúnaðinum og fleira. Til þessa þarf aðstöðu og ýmis mælitæki og búnað.

Gildingar og góðir framleiðsluhættir

Framleiðsla og öll aðstaða fylgir ákvæðum reglugerðar um framleiðslu lyfja nr. 893/2004. Þau ákvæði sem snúa einkum að húsnæðisaðstöðu er að finna í GMP reglum (Good Manufacturing Practice - góðir framleiðsluhættir), þá kveður reglugerðin einnig á um að framkvæma skal gildingu á húsnæði og búnaði sem getur haft áhrif á gæði framleiðslunnar. Góður undirbúningur á allri aðstöðusköpun á að tryggja að gilding á framleiðslutækjum og húsnæði geti legið fyrir þegar uppsetningu þeirra er lokið og þá sé ekkert að vanbúnaði að hefja framleiðslu.

Húsnæði

Kannaðir hafa verið möguleikar á húsnæði fyrir starfseminna. Um er að ræða sérhæft húsnæði og er því mikilvægt að horft verði á lausnir til lengri tíma. Á Tunguhálsi 2 rekur LSH þvottahús, dauðhreinun og birgðastöð og norðan við það hús fylgir byggingarréttur að iðnaðarhúsnæði, um 3.500 m² að grunnfleti. Starfshópurinn leggur til að vökvaframleiðslunni verði komið fyrir í nýbyggingu á þeirri lóð og að gufuketill í þvottahúsi LSH verði samnýttur við lyfjaframleiðsluna auk þess að hægt verður að samnýta flutninga af Tunguhálsi inn á starfstaði LSH. Afgreiðslutími á sérhæfðum

tækjabúnaði til framleiðslunnar er allt að níu mánuðir og með vali á hentugum byggingaraðferðum getur byggingartími á nýju húsnæði verið innan við eitt ár.

Hér að ofan var tæpt á framleiðsluferli dreypilyfja og fæst þar einnig yfirlit yfir þá starfsemi sem koma þarf fyrir í sérhæfðri byggingu. Húsnæðisaðstöðu má skipta upp í eftirfarandi meginþætti og aðstöðupörf miðað við þá framleiðslugetu sem skilgreind er hér að ofan.

Tæknirými til framleiðslu á sæfðu vatni og þrýstilofti, áætlað um 80 m²

Framleiðsla þessi fer fram í lokuðum kerfum og því er ekki gerð sérstök krafa til rýmisins en aftur á móti þarf allur búnaður að fá gildingu. Hér er um sérhæfðan búnað að ræða sem er keyptur inn með gildingu frá viðkomandi framleiðsluaðila.

Aðstöðupörf fyrir blöndun og áfyllingu, áætlað um 150m²

Miklar kröfur eru gerðar um hreinleika rýmisins og skv. GMP reglum skal hér vera flokkur C (Class C) sem þýðir að fjöldi agna sem eru stærri en 0.5 µm, má ekki vera meiri en 350.000 á m³ af kyrru lofti í húsnæðinu, og að jafnaði skulu vera um 20 loftskipti á klukkutíma. Þar að auki skal komið fyrir "laminar air flow" þaki yfir áfyllingarvélum til að tryggja enn frekari hreinleika á áfyllingarsvæði. Hér er gengið út frá því að notuð verði útfærslan "hús í húsi" ("house in house"), þ.e. að þessi hluti starfseminnar verði byggður upp sérstaklega inni í framleiðslubyggingunni.

Stoðrymi við blöndunar- og áfyllingarrymi, áætlað um 350 m²

Hér er um að ræða móttöku efna, skrifstofur, rannsóknarstofur, búningaástöðu, frágang, pökkun og gæðaeftirlit

Lagerrymi fyrir framleiðsluna er áætlað um 350 m²

Önnur rými, loftræsing og fleira er áætlað um 120 m²

Hér er miðað við að verksmiðjan verði reist á lóð LSH að Tunguhálsi og að gufuketill í þvottahúsi LSH verði samnýttur til gufuframleiðslu við framleiðslu á sæfðu vatni.

Heildarstærð húsnæðis til framleiðslu á sæfðum lyfjum samkvæmt ofangreindri sundurlíðun er því um **1050 m²**.

Eins og áður er vikið að þarf að bæta aðstöðu til einstaklingsmiðaðrar íblöndunar við sjúkrahúsapótek LSH. Starfshópnum vannst ekki tími til að kanna nákvæmlega hver áætluð þörf verður og að hve miklu leyti slíkt getur verið fjarri Landspítalalóðinni.

Stofnkostnaður

Starfshópurinn leitaði á óformlegan hátt eftir kostnaðarmati frá fjórum erlendum aðilum á sviði ráðgjafar og framleiðslu búnaðar fyrir sambærilegar verksmiðjur. Í töflu 4 er að finna kostnaðarmat sem starfshópurinn byggir á upplýsingum frá þeim aðilum og er heildarkostnaður þar metinn um 700 milljónir. Bent skal á að þetta er áætlun þar sem hönnun og endanlegt val á tækjabúnaði hefur ekki verið gerð.

Tafla 4. Kostnaður við húsnæði og tækjabúnað til framleiðslu og þökkunar á dreypifyfjum og öðrum sæfðum vökvum

	Ein	m.kr
Húsnæði án sérhæfðs búnaðar	1050 m ²	180
Innrétting á framleiðsueiningu f. blöndun og áfyllingu	150 m ²	45
Framleiðsla á sæfðu vatni, blöndun og dauðhreinsun	heild	200
Áfyllingarvélar, LAF skápar og sértækur búnaður	heild	55
Húsbúnaður og önnur almenn tæki	heild	20
Samtals		500
Hönnun og umsjón	12%	60
Ófyrirséð	20%	112
Samtals		672

Rekstrarkostnaður

Mat á árlegum rekstrarkostnaði verksmiðunnar er að finna í töflu 5.

Tafla 5. Árlegur rekstrarkostnaður

Kostnaðarliðir:	m.kr.
Hráefni og umbúðir	25.0
Laun og launatengd gjöld	93.0
Rekstrarkostnaður húsnæðis	10.0
Annar rekstrarkostnaður	10.0
Afskriftir	43.0
Samtals	181.0

Annar kostnaður innifelur almennan rekstrarkostnað, svo sem tölvubúnað, einnota fatnað ásamt þvotti og dauðhreinsun á fatnaði. Afskriftargrunnurinn er áætlaður útfrá stofnkostnaði sem er 672 m.kr., endingartími tækja og áhalda er 5-15 ár og afskriftartími húsnæðis 30 ár. Í töflu 5 hefur ekki verið tekið tillit til fjármagnskostnaðar. Rekstrarkostnað ber að skoða í ljósi þess að árlega greiðir LSH 125 m.kr. fyrir þá vökva sem um er fjallað og má því ætla að kostnaður á heilbrigðisstofnunum ríkisins í heild sé 156 m.kr.

Áætlaður mannaflí sem er nauðsynlegur til reksturs verksmiðunnar eru 16 stöðugildi svo sem lesa má í töflu 6. Gert er ráð fyrir stuðningi vegna veikinda og þess háttar frá sjúkrahúsapóteki LSH.

Tafla 6. Mat á mönnunarþörf

Mannafli:	Fjöldi
<i>Framleiðsla:</i>	
Lyfjafræðingur	1
Tæknimaður	1
Lyfjataeknar	3
Starfsfólk við dauðhreinsunarofn	2
Starfsfólk við frágang og merkingu	3
Starfsmaður á lager	1
Ræstitæknir	1
<i>Gæðaeftirlit:</i>	
Lyfjafræðingar	2
Aðstoðarfólk	2
Alls	16

Áhættuþættir

Framleiðsluþættir við gerð innrennslislyfja eru ljósir og byggjast á sérhæfðum, en mjög þekktum tæknibúnaði. Gott viðhald og umsjón tækja á því að geta tryggt gott rekstraröryggi auk þess að í forsendum er gert ráð fyrir að verksmiðjan sé einungis keyrd á dagvöktum fimm daga vikunnar í almennri framleiðslu. Segja má að helstu áhættuþættir í rekstrinum snúi einkum að aðföngum, það er að nægjanlegt magn mismunandi þátta umbúða og hráefnis sé alltaf fyrir hendi. Þá má nefna þörfina fyrir sérhæft starfsfólk. Á tímum farsóttu getur þetta verið viðkvæmur þáttur en með því að tengja starfseminu við starfsemi apóteks LSH gefst sá möguleiki að bæta þennan öryggisþátt hvað varðar sérþekkingu. Ekki er litið á vatnsöflun sem áhættuþátt því dagleg notkun vatns eru einungis nokkrir m³ vatns á dag og ávallt á að vera hægt að tryggja gæði þess þó veitustofnar bregðist.

Framleiðsla á mjög sérhæfðum vökvum svo sem skilunarvökvum gæti reynst ómöguleg ef ekki fást leyfi til framleiðslunnar (forskriftir) frá viðkomandi leyfishöfum.

Lagaleg atriði

Starfshópurinn bendir á mikilvægi þess að skoðað verði nú þegar hvort til staðar séu lög- eða reglugerðir sem heimili LSH að framleiða þá vökva og lyf sem um er rætt og ef svo er ekki þarf að skapa slíkri framleiðslu stöð í lögum eða reglugerð. Annarsvegar er um að ræða framleiðslu LSH til hefðbundinna eigin nota og fyrir aðrar heilbrigðisstofnanir ríkisins og hins vegar framleiðslu í neyð en um það hefur ríkisstjórn Íslands ályktað þann 7. október s.l: “Mikilvægt er að sett verði ákvæði í lög um möguleika á neyðarráðstöfunum vegna lyfjaframleiðslu”.

Benda má á að varðandi starfsumhverfi þá er framleiðsla sem þessi vel þekkt í Danmörku og því þarf að ganga frá lagaumhverfi fyrir þessa starfsemi hér á landi á sambærilegan hátt og þar er gert.

Birgðahald

Birgðahald er afar mikilvægt atriði þar eð influensufaraldur gæti haft mislangan aðdraganda, annars vegar mætti hugsa sér hægan stíganda með tíma til undirbúnings en hinsvegar hraðan og óvæntan gang þar sem birgðir væru lykilatriði við aukningu í notkun. Þegar hefur verið nefnd ályktun ríkisstjórnar Íslands um hald á 3ja mánaða öryggisbirgðum af dreypilyfjum og álitur starfshópurinn að það eigi einnig við þótt framleiðsla sú sem hér um ræðir verði hafin. Einnig þarf að huga að því að í verksmiðju eins og hér um ræðir verði haldnar nægar birgðir af hráefni og umbúðum. Starfshópurinn telur að til að vera við heimsfaraldri búin þyrftu birgðir umbúða og hráefnis að duga til ársframleiðslu.

Nú er í gildi samningur, eftir útboð á dreypilyfjum, þar sem innflytjandi skal halda tveggja mánaða birgðir. Hópurinn telur nauðsynlegt að byrjað verði á því að auka birgðir í landinu í samsvarandi þriggja mánaða notkun og er í því samhengi rétt að skoða ábyrgð markaðsleyfishafa. Ef ekki yrði af byggingu dreypilyfjaverksmiðju telur starfshópurinn rétt að birgðahald nemi 12 mánaða notkun ef öryggi almennings á að vera nokkuð tryggt með tilliti til vökvameðferðar ef til heimsfaraldurs kæmi. Hópurinn vill einnig benda á að nauðsynlegt er að skoða birgðir þeirra rekstrarvara sem tengjast notkun dreypilyfja svo og annarra lyfja sem aukin þörf verður fyrir í hugsanlegum influensufaraldri.

Verktími

Þegar undan er skilinn útboðsferill má reikna með að það taki um eitt ár að koma slíkri verksmiðju á laggirnar. Afgreiðslutími á sérhæfðum tækjabúnaði til framleiðslunnar er allt að níu mánuðir og með vali á hentugum byggingaraðferðum getur byggingartími á nýju húsnæði verið innan við eitt ár. Eins og áður er vikið að ætti vandaður undirbúningur á allri aðstöðusköpun að tryggja að gilding á framleiðslutækjum og húsnæði geti legið fyrir þegar uppsetningu þeirra er lokið og þá sé ekkert að vanbúnaði að hefja framleiðslu. Hinsvegar þarf að athuga að tíma getur tekið þar til verksmiðjan starfar á fullum afköstum og að hægt verði að nota framleiðsluna vegna vottunar og mats með tilliti til fyrningatíma.

Lokaorð

Hér að ofan hafa verið rakin helstu atriði í sambandi við hugsanlega framleiðslu þeirra innrennslislyfja og annarra sæfðra vökva sem nauðsynlegir eru í starfsemi heilbrigðisstofnana ríkisins. Starfshópurinn býr yfir ítarlegri upplýsingum en þeim sem hér er unnt að miðla og er fús til viðræðna og frekari útskýringa ef þess er óskað. Starfshópurinn telur sig hafa lokið störfum miðað við verkefni sem tilgreind voru í erindisbréfi og þakkar forstjóra LSH fyrir traustið.

Reykjavík, 30 nóvember 2005

Aðalsteinn Pálsson, sviðsstjóri

Alma D. Möller, yfirlæknir

Gyða Baldursdóttir, hjúkrunarfræðingur

Inga J. Arnardóttir, yfirlyfjafræðingur

Kristján Antonsson, tæknifræðingur

Styrkár Hjálmarsson, viðskiptafræðingur

Þór Oddsson, lyfjafræðingur

