

## DYREKTYWA KOMISJI 2003/63/WE

z dnia 25 czerwca 2003 r.

**zmieniająca dyrektywę 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi**

**(Tekst mający znaczenie dla EOG)**

KOMISJA WSPÓLNOT  
EUROPEJSKICH,

uwzględniając Traktat ustanawiający Wspólnotę Europejską,

uwzględniając dyrektywę 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi[1], ostatnio zmienioną dyrektywą 2002/98/WE[2], w szczególności jej art. 120,

a także mając na uwadze, co następuje:

(1) Na każdy produkt leczniczy stosowany u ludzi, który ma być wprowadzany do obrotu we Wspólnocie Europejskiej musi być udzielone pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane przez właściwy organ. W celu uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, należy przedłożyć dokumentację dołączaną do wniosku zawierającą dane szczegółowe i dokumenty odnoszące się do wyników badań i prób przeprowadzonych na danym produkcie leczniczym.

(2) Szczegółowe wymagania naukowe i techniczne załącznika I do dyrektywy 2001/83/WE wymagają dostosowania biorąc pod uwagę postęp naukowy i techniczny, w szczególności duży zestaw nowych wymogów wynikających z ostatniej legislacji. Prezentacja i zawartość dokumentacji dołączanej do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu musi być ulepszone w celu ułatwienia oceny i lepszego wykorzystania niektórych

części dokumentacji, które są wspólne dla kilku produktów leczniczych.

(3) W ramach Międzynarodowej Konferencji ds. harmonizacji (ICH) w 2000 r. osiągnięto porozumienie co do ustalenia zharmonizowanego formularza i terminologii dla Wspólnego Dokumentu Technicznego, dzięki któremu mogłaby być osiągnięta jednorodna organizacja i prezentacja dokumentacji dołączanej do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Dlatego, w celu wprowadzenia w życie Wspólnego Dokumentu Technicznego należy wprowadzić znormalizowaną dokumentację dołączaną do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

(4) Wymagania dotyczące znormalizowanej dokumentacji dołączanej do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (formularz zharmonizowany) powinny mieć zastosowanie do każdego rodzaju produktu leczniczego stosowanego u ludzi, niezależnie od procedury przyznawania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Niektóre produkty lecznicze charakteryzują się jednakże tak specyficznymi cechami, że nie wszystkie wymagania mogą zostać spełnione. Biorąc pod uwagę takie szczególne sytuacje należy przewidzieć uproszczoną prezentację dokumentacji.

(5) Bezpieczeństwo biologicznych produktów leczniczych polega na rygorystycznej kontroli ich materiałów wyjściowych. Wymagania dla

przydatności ludzkich dawców i badanie pobrań materiału wyjściowego produktów leczniczych pochodzących z osocza przewidziane są w dyrektywie 2002/98/WE ustanawiająca normy jakości i bezpiecznego pobierania, testowania, przetwarzania, przechowywania i dystrybucji krwi ludzkiej i składników krwi oraz zmieniająca dyrektywę 2001/83/WE. Zmieniono art. 109 dyrektywy 2001/83/WE. Produkty lecznicze pochodzące z osocza per se są biologicznymi produktami leczniczymi, których produkcja oparta jest na starannym posługiwaniu się ludzkim osoczem jako materiałem wyjściowym. Biorąc pod uwagę fakt, że ten sam materiał osocza jest stosowany w większości przypadkach dla kilku produktów leczniczych w wyniku czego podstawowa część dokumentacji dołączanej do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu może być wspólna dla dużej liczby innych dokumentacji dla całkowicie różnych produktów leczniczych pochodzących z osocza, właściwe jest ustanowienie nowego systemu zmierzającego do uproszczenia procedur dla obu zatwierdzeń i kolejnych zmian w produktach leczniczych pochodzących z osocza ludzkiego. W tym celu należy wprowadzić koncepcję głównego zbioru danych dotyczących osocza (PMF), w szczególności w celu umożliwienia zebrania krajowych ekspertyz i poprzez koordynację przez Europejską Agencję Oceny Produktów Leczniczych (EMA) pojedynczych ocen. PMF powinien służyć jako niezależny dokument, oddzielony od dokumentacji dołączanej do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu i poprzez który uzyskuje się zharmonizowaną kontrolę istotnych informacji dotyczących materiałów wyjściowych stosowanych w produkcji produktów leczniczych pochodzących z osocza. System PMF musi składać się z dwustopniowej oceny: pierwsza ocena PMF przeprowadzona na poziomie wspólnotowym, której wynikiem jest np. świadectwo zgodności z prawodawstwem

wspólnotowym dla każdego PMF który musi być brany pod uwagę przez każdy właściwy organ krajowy, zapobiegając w ten sposób jakimkolwiek kolejnym ponownym ocenom; druga ocena końcowego produktu leczniczego pochodzącego z osocza, zawierająca zmodyfikowaną część PMF (dwie podstawowe części zawartości, pochodzenie osocza i jakość-bezpieczeństwo osocza). Niniejsze należy do zadań właściwego organu, udzielającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych pochodzących z osocza.

(6) W przypadku szczepionek stosowanych u ludzi, ten sam antygen może być wspólny dla kilku produktów leczniczych (szczepionek) i jakakolwiek zmiana poszczególnego antygeny, ipso facto, może wpływać na kilka szczepionek zatwierdzonych różnymi procedurami. W celu uproszczenia istniejących procedur oceny takich szczepionek, zarówno w celu udzielenia pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jak i dla kolejnych w nich zmian z powodu zmian procesu produkcyjnego i badania poszczególnych antygenów włączonych do szczepionek skojarzonych, musi być wprowadzony nowy system oparty o koncepcję głównego zbioru danych dotyczących antygenów szczepionkowych (VAMF). VAMF umożliwi zebranie krajowych ekspertyz i poprzez koordynację przez EMA, pojedynczą ocenę danego antygeny szczepionkowego. VAMF powinien służyć jako niezależna część dokumentacji dołączanej do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu i dostarczać wszystkie istotne informacje o charakterze biologicznym i chemicznym związanym z jednym specyficznym antygenem, który tworzy jedną z substancji czynnych jednej lub kilku szczepionek skojarzonych.

(7) System VAMF składa się z dwustopniowej oceny: pierwsza ocena VAMF przeprowadzona na poziomie wspólnotowym, której wynikiem jest

świadczenie zgodności z prawodawstwem wspólnotowym dla każdego VAMF, musi być brany pod uwagę przez jakikolwiek właściwy organ krajowy, zapobiegając w ten sposób jakimkolwiek kolejnym ponownym ocenom; druga ocena końcowego produktu leczniczego (szczepionki skojarzonej), zawierająca zmodyfikowany antygen, która jest zadaniem właściwych organów udzielających pozwolenia na dopuszczenie do obrotu szczepionki skojarzonej.

(8) Ziołowe produkty lecznicze różnią się znacznie od konwencjonalnych produktów leczniczych tak dalece jak są nieodłącznie związane z bardzo szczególnym pojęciem substancji ziołowych i preparatów ziołowych. Dlatego właściwe jest ustalenie szczególnych wymagań w zakresie tych produktów w odniesieniu do znormalizowania wymagań pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

(9) Według nowego podejścia, koncepcja leczenia różnych nabytych i dziedzicznych patologicznych dysfunkcji u człowieka jest oparta na rozwoju technik biotechnologicznych. To ostatnie obejmuje wykorzystanie zaawansowanej terapii produktami leczniczymi opartej na procesach zogniskowanych na różnych biomolekułach wytworzonych przez przeniesienie genów (produkty lecznicze terapii genowej) i manipulowanie lub przetworzenie komórek (produkty lecznicze terapii komórkowej), jako substancji czynnych.

(10) Tak dalece jak osiąga ona swoje podstawowe działanie w rozumieniu metabolicznym, fizjologicznym i immunologicznym do odbudowy, poprawy lub zmiany funkcji fizjologicznych u człowieka, ta nowa grupa terapeutyczna reprezentuje nową kategorię biologicznych produktów leczniczych w rozumieniu art. 1 i 2 dyrektywy 2001/83/WE. Zasady ogólne już zastosowane do tych produktów muszą być określone z naukowo-technicznego punktu widzenia oraz muszą zostać

ustalone szczególne wymagania w odniesieniu do warunków znormalizowanego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

(11) W związku z powyższym dyrektywa 2001/83/WE powinna zostać odpowiednio zmieniona.

(12) Środki przewidziane w niniejszej dyrektywie są zgodne z opinią Stałego Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi,

PRZYJMUJE NINIEJSZĄ  
DYREKTYWĘ:

Artykuł 1

W dyrektywie 2001/83/WE wprowadza się następujące zmiany:

a) w art. 22 ustęp drugi wyrazy "część 4 (G)" zastępuje się wyrazami:

"Część II pkt 6";

b) załącznik I zastępuje się tekstem Załącznika do niniejszej dyrektywy.

Artykuł 2

Państwa Członkowskie wprowadzą w życie przepisy ustawowe, wykonawcze i administracyjne niezbędne do wykonania niniejszej dyrektywy najpóźniej przed dniem 31 października 2003 r. Państwa Członkowskie niezwłocznie powiadomią o tym Komisję.

Przepisy przyjęte przez Państwa Członkowskie zawierają odniesienie do niniejszej dyrektywy lub odniesienie to towarzyszy ich urzędowej publikacji. Sposoby dokonania takiego odniesienia określone są przez Państwa Członkowskie.

Niniejszą dyrektywę stosuje się od dnia 1 lipca 2003 r.

Artykuł 3

Niniejsza dyrektywa wchodzi w życie trzeciego dnia po jej opublikowaniu w Dzienniku Urzędowym Unii Europejskiej.

Artykuł 4

Niniejsza dyrektywa skierowana jest do Państw Członkowskich.

Sporządzono w Brukseli, dnia 25 czerwca 2003 r.

W imieniu Komisji

Erkki LIIKANEN

Członek Komisji

ZAŁĄCZNIK

Załącznik I do dyrektywy 2001/83/WE otrzymuje brzmienie:

"ZAŁĄCZNIK I

ANALITYCZNE,  
FARMAKOTOKSYKOLOGICZNE I  
KLINICZNE NORMY I PROTOKOŁY W  
ODNIESIENIU DO BADAŃ  
PRODUKTÓW LECZNICZYCH

SPIS TREŚCI

Wprowadzenie i zasady ogólne

Część I: Wymagania dla dokumentacji znormalizowanego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. Moduł 1: Informacje administracyjne

1.1. Spis treści

1.2. Formularz wniosku

1.3. Podsumowanie właściwości produktu, etykietowania i ulotki dołączone do opakowania

1.3.1. Podsumowanie właściwości produktu

1.3.2. Etykietowanie i ulotka dołączona do opakowania

1.3.3. Makiety i próbki

1.3.4. Podsumowanie właściwości produktu już zatwierdzonych w Państwach Członkowskich

1.4. Informacje na temat ekspertów

1.5. Szczególne wymagania dla różnego typu wniosków

1.6. Ocena ryzyka dla środowiska

2. Moduł 2: Podsumowania

2.1. Wyczerpujący spis treści

2.2. Wprowadzenie

2.3. Ogólne podsumowanie jakości

2.4. Przegląd niekliniczny

2.5. Przegląd kliniczny

2.6. Podsumowanie danych nieklinicznych

2.7. Podsumowanie kliniczne

3. Moduł 3: chemiczna, farmaceutyczna i biologiczna informacja o produktach leczniczych zawierających chemiczne i/lub biologiczne substancje czynne

3.1. Formularz i prezentacja

3.2. Zawartość: podstawowe zasady i wymagania

3.2.1. Substancje czynne

3.2.1.1. Ogólne informacje i informacje związane z wyjściowymi materiałami i surowcami

3.2.1.2. Proces produkcyjny substancji czynnych

3.2.1.3. Charakterystyka substancji czynnych

3.2.1.4. Kontrola substancji czynnych

- 3.2.1.5. Wzorce lub materiały odniesienia
  - 3.2.1.6. Opakowania i system zamykania substancji czynnych
  - 3.2.1.7. Trwałość substancji czynnych
  - 3.2.2. Gotowy produkt leczniczy
    - 3.2.2.1. Opis i skład gotowych produktów leczniczych
    - 3.2.2.2. Farmaceutyczny rozwój
    - 3.2.2.3. Proces produkcyjny gotowego produktu leczniczego
    - 3.2.2.4. Kontrola zaróbk
    - 3.2.2.5. Kontrola gotowego produktu leczniczego
    - 3.2.2.6. Wzorce lub materiały odniesienia
    - 3.2.2.7. Opakowanie i zamknięcie gotowego produktu leczniczego
    - 3.2.2.8. Trwałość gotowego produktu leczniczego
  - 4. Moduł 4: Sprawozdania z badań nieklinicznych
    - 4.1. Formularz i prezentacja
    - 4.2. Zawartość: podstawowe zasady i wymagania
      - 4.2.1. Farmakologia
      - 4.2.2. Farmakokinetyka
      - 4.2.3. Toksykologia
  - 5. Moduł 5: Sprawozdania z badań klinicznych
    - 5.1. Formularz i prezentacja
    - 5.2. Zawartość: podstawowe zasady i wymagania
      - 5.2.1. Sprawozdania z badań biofarmaceutycznych
      - 5.2.2. Sprawozdania z badań dotyczących farmakokinetyki z zastosowaniem biomateriałów pochodzenia ludzkiego
      - 5.2.3. Sprawozdania z badań farmakokinetycznych u ludzi
      - 5.2.4. Sprawozdania z badań farmakodynamicznych u ludzi
      - 5.2.5. Sprawozdania z badań skuteczności i bezpieczeństwa
        - 5.2.5.1. Sprawozdania z kontrolowanych klinicznie badań dotyczących wnioskowanego wskazania
        - 5.2.5.2. Sprawozdania z niekontrolowanych klinicznie badań sprawozdań analiz danych z więcej niż jednego badania i innych sprawozdań badań klinicznych
      - 5.2.6. Sprawozdania z doświadczeń po dopuszczeniu do obrotu
      - 5.2.7. Formularz sprawozdań przypadku i wykaz poszczególnych pacjentów
- Część II: Szczególna dokumentacja i wymagania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu
1. Ugruntowane zastosowanie medyczne
  2. Podstawowe podobne produkty lecznicze
  3. Dodatkowe dane wymagane w szczególnych sytuacjach
  4. Podobne biologicznie produkty lecznicze
  5. Ustalone połączenia produktów leczniczych
  6. Dokumentacja dla wniosków w wyjątkowych okolicznościach

7. Mieszane wnioski o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Część III: Szczególne produkty lecznicze

1. Biologiczne produkty lecznicze

1.1. Produkty lecznicze pochodzące z osocza

1.2. Szczepionki

2. Radiofarmaceutyki i prekursory do celów radioznakowania

2.1. Radiofarmaceutyki

2.2. Prekursory radiofarmaceutyków do celów radioznakowania

3. Homeopatyczne produkty lecznicze

4. Ziołowe produkty lecznicze

5. Sieroce produkty lecznicze

Część IV: Produkty lecznicze terapii zaawansowanej

1. Produkty lecznicze terapii genowej (ludzkie i ksenogenne)

1.1. Zróznicowanie produktów leczniczych terapii genowej

1.2. Szczególne wymagania dotyczące modułu 3

2. Produkty lecznicze terapii somatycznej terapii komórkowej (ludzkie i ksenogenne)

3. Szczególne wymagania dla produktów leczniczych terapii genowej i somatycznej terapii komórkowej (ludzkich i ksenogennych) dotyczące modułów 4 i 5

3.1. Moduł 4

3.2. Moduł 5

3.2.1. Farmakologia człowieka i skuteczność badań

3.2.2. Bezpieczeństwo

4. Szczególna deklaracja w sprawie ksenotransplantacyjnych produktów leczniczych

Wprowadzenie i zasady ogólne

1) Dane szczegółowe i dokumenty towarzyszące wnioskowi o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na podstawie art. 8 i art. 10 ust. 1 przedstawia się zgodnie z wymaganiami określonymi w niniejszym Załączniku i z uwzględnieniem wytycznych opublikowanych przez Komisję na temat zasad regulujących produkty lecznicze we Wspólnocie Europejskiej, tom 2 B, Uwagi dla wnioskodawców, produkty lecznicze stosowane u ludzi, prezentacja i zawartość dokumentacji, Wspólny Dokument Techniczny (CTD).

2) Dane szczegółowe i dokumenty przedstawione są w formie pięciu modułów: moduł 1 dostarcza Wspólnocie Europejskiej szczególne dane administracyjne; moduł 2 dostarcza podsumowanie jakości, podsumowanie danych nieklinicznych i podsumowanie kliniczne; moduł 3 dostarcza informacje chemiczne, farmaceutyczne i biologiczne; moduł 4 dostarcza sprawozdania z badań nieklinicznych i moduł 5 dostarcza sprawozdania z badań klinicznych. Niniejsza prezentacja zawiera wspólny formularz dla wszystkich regionów ICH[3] (Wspólnota Europejska, Stany Zjednoczone Ameryki, Japonia). Te pięć modułów będzie przedstawionych ściśle w zgodności z formularzem, zawartością i systemem numerowania zarysowanym szczegółowo w tomie 2 B Uwag zgłaszających wnioskodawców określonych powyżej.

3) Prezentacja CTD-Wspólnoty Europejskiej jest stosowana do wszystkich rodzajów wniosków o pozwolenie na

dopuszczenie do obrotu bez względu na zastosowaną procedurę (tj. scentralizowana, wzajemnie uznawana lub krajowa) i czy jest oparta na pełnym czy skróconym wniosku. Jest również stosowana do wszystkich rodzajów produktów zawierających nowe cząstki chemiczne (NCE), radiofarmaceutyków, pochodzących z osocza, szczepionek, ziołowych produktów leczniczych itd.

4) Gromadząc dokumentację dołączaną do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, wnioskodawca bierze także pod uwagę naukowe wytyczne odnoszące się do jakości, bezpieczeństwa i skuteczności produktów leczniczych stosowanych u ludzi, przyjęte przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Chronionych Patentem (CPMP) i opublikowanych przez Europejską Agencję ds. Oceny Produktów Leczniczych i inne farmaceutyczne wspólnotowe wytyczne publikowane przez Komisję w różnych tomach o zasadach rządzących produktami leczniczymi we Wspólnocie Europejskiej.

5) W odniesieniu do jakościowej części (chemicznej, farmaceutycznej i biologicznej) dokumentacji, stosuje się wszystkie monografie, zawierające monografie ogólne i rozdziały ogólne Farmakopei Europejskiej.

6) Proces produkcyjny spełnia wymagania dyrektywy Komisji 91/356/EWG ustanawiającej zasady i wytyczne dobrej praktyki wytwarzania produktów leczniczych przeznaczonych dla ludzi[4] oraz zasady i wytyczne dobrej praktyki wytwarzania opublikowane przez Komisję w zasadach rządzących produktami leczniczymi we Wspólnocie Europejskiej, tom 4.

7) Wszystkie informacje związane z oceną danego produktu leczniczego, dołącza się do wniosku, bez względu na to czy są korzystne, czy niekorzystne dla tego produktu. W szczególności muszą być podane wszystkie dane szczegółowe

związane z jakimkolwiek niedokończonym lub odrzuconym badaniem farmakotoksykologicznym lub klinicznym czy badaniem odnoszącym się do produktu leczniczego i/lub ukończonych badań dotyczących wskazań terapeutycznych nie objętych wnioskiem.

8) Wszystkie badania kliniczne przeprowadzone w obrębie Wspólnoty Europejskiej muszą być zgodne z wymaganiami dyrektywy 2001/20/WE Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych u człowieka[5]. W trakcie oceny należy wziąć pod uwagę badania kliniczne przeprowadzone poza Wspólnotą Europejską, które dotyczą produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania we Wspólnocie Europejskiej, zaplanowane, wdrożone i raportowane zgodnie z dobrą praktyką kliniczną i zasadami etycznymi ich dotyczącymi, na podstawie zasad równoważnych z przepisami dyrektywy 2001/20/WE. Muszą być one przeprowadzone zgodnie z zasadami etycznymi, które odzwierciedla na przykład Deklaracja Helsińska.

9) Badania niekliniczne (farmakotoksykologiczne) przeprowadzane są w zgodności z przepisami odnoszącymi się do dobrej praktyki laboratoryjnej ustanowionymi w dyrektywie Rady 87/18/EWG sprawie harmonizacji przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych odnoszących się do stosowania zasad dobrej praktyki laboratoryjnej i weryfikacji jej stosowania na potrzeby badań substancji chemicznych[6] i 88/320/EWG sprawie kontroli i weryfikacji dobrej praktyki laboratoryjnej (DPL)[7].

10) Państwa Członkowskie zapewniają, że wszystkie badania na zwierzętach

przeprowadzane są zgodne z dyrektywą Rady 86/609/EWG z dnia 24 listopada 1986 r. w sprawie zbliżenia przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich dotyczących ochrony zwierząt wykorzystywanych do celów doświadczalnych i innych celów naukowych.

11) W celu monitorowania oceny korzyści/ryzyka, jakiegokolwiek nowe informacje nie zawarte w pierwotnym wniosku oraz wszystkie informacje dotyczące farmaceutycznego bezpieczeństwa leków przedkładane są właściwym organom. Po przyznaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jakiegokolwiek zmianę dokumentacji przedkłada się właściwym organom, zgodnie z wymogami rozporządzeń Komisji (WE) nr 1084/2003[8] i (WE) nr 1085/2003[9], lub jeśli właściwe, zgodnie z przepisami krajowymi jak również z wymaganiami z tomu 9 publikacji Komisji Zasady regulujące produkty lecznicze we Wspólnocie Europejskiej.

Niniejszy załącznik jest podzielony na cztery różne części:

- Część I opisuje formularz wniosku, podsumowanie właściwości produktu, etykietowanie, wymogi dotyczące ulotek i prezentacji dla standardowych wniosków (moduły 1-5).

- Część II wprowadza odstępstwo od "szczególnych wniosków", tj. "dobrze ugruntowanych zastosowań medycznych", istotnie podobnych produktów, ustalonych połączeń, podobnych produktów biologicznych, wyjątkowych okoliczności i wniosków mieszanych (część bibliograficzna i część badań własnych).

- Część III łączy się "poszczególnymi wymogami wniosku" dla biologicznych produktów leczniczych (Główny zbiór danych dotyczących osocza; główny zbiór danych dotyczących antygenów

szczepionkowych), radiofarmaceutyków, homeopatycznych produktów leczniczych, ziołowych produktów leczniczych i sierocych produktów leczniczych.

- Część IV łączy się z "produktami leczniczymi zaawansowanej terapii" i dotyczy szczególnych wymagań dla produktów leczniczych terapii genowej (przy użyciu ludzkiego systemu autologicznego, alogenicznego lub ksenogenego) i produktów leczniczych terapii komórkowej pochodzenia zarówno ludzkiego jak i zwierzęcego oraz produktów leczniczych transplantacji ksenogennej.

## CZĘŚĆ I

### WYMAGANIA DOKUMENTACJI DOŁĄCZONEJ DO ZNORMALIZOWANEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

#### 1. MODUŁ 1: INFORMACJE ADMINISTRACYJNE

##### 1.1. Spis treści

Należy przedstawić zupełny spis treści modułów 1-5 dokumentacji przedłożonej do celów wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

##### 1.2. Formularz wniosku

Produkt leczniczy, który jest przedmiotem wniosku, jest zidentyfikowany poprzez nazwę oraz nazwę substancji czynnej(-ych) łącznie z postacią farmaceutyczną, drogą podania oraz siłą i ostateczną prezentacją, włączając opakowanie.

Podana jest nazwa i adres wnioskodawcy oraz nazwa i adres wytwórców oraz miejsc zaangażowanych w różnych etapach wytwarzania produktu (łącznie z wytwórcami gotowego produktu oraz producentem(-ami) substancji czynnej), a



w przypadku gdy jest to właściwe, nazwa i adres importera.

Wnioskodawca musi określa rodzaj wniosku i wskazuje, które próbki, jeżeli są, także dostarcza.

Do danych administracyjnych załącza się kopie pozwolenie na wytwarzanie, jak określono w art. 40, razem z wykazem państw, w których udzielono takiego pozwolenia, kopie wszystkich podsumowań właściwości produktów zgodnie z art. 11 zatwierdzonych przez Państwa Członkowskie oraz wykaz państw, w których wniosek został przedłożony.

Jak podkreślono w formularzu wniosku, wnioskodawcy dostarczają, między innymi, szczegóły dotyczące produktu leczniczego będącego przedmiotem wniosku, legalne podstawy wniosku, proponowanego posiadacza lub wytwórcę pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, informacje o statusie sierocych produktów leczniczych, opinie naukowe oraz pediatryczny program rozwojowy.

1.3. Podsumowanie właściwości produktu, etykietowanie i ulotki dołączone do opakowania

1.3.1. Podsumowanie właściwości produktu

Wnioskodawca proponuje podsumowanie właściwości produktu, zgodnie z art. 11 niniejszej dyrektywy.

1.3.2. Etykietowanie i ulotka dołączona do opakowania

Należy dostarczyć proponowany tekst etykiety dla opakowania doraźnego i zewnętrznego jak również ulotkę dołączoną do opakowania. Muszą być one zgodne z wszystkimi obowiązkowymi pozycjami zamieszczonymi w tytule V w sprawie etykietowania produktów leczniczych stosowanych u ludzi (art. 63) i

w sprawie ulotki dołączonej do opakowania (art. 59).

1.3.3. Makiety i próbki

Wnioskodawca dostarcza próbkę i/lub makiety doraźnego i zewnętrznego opakowania, etykiety i ulotki dołączone do opakowania danego produktu leczniczego.

1.3.4. Podsumowanie właściwości produktów już zatwierdzonych w Państwach Członkowskich

Do danych administracyjnych formularza wniosku muszą być załączone kopie wszystkich podsumowań właściwości produktu zgodnie z art. 11 i art. 21 jakie zatwierdziły Państwa Członkowskie, gdzie stosowne, oraz wykaz krajów w których wniosek został złożony.

1.4. Informacje na temat ekspertów

Zgodnie z art. 12 ust. 2 eksperci muszą dostarczyć szczegółowe sprawozdania z ich uwag odnośnie do dokumentów i danych szczegółowych, które tworzą dokumentację pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, w szczególności dla modułów 3, 4 i 5 (dokumentacja chemiczna, farmaceutyczna i biologiczna, dokumentacja niekliniczna oraz dokumentacja kliniczna). Eksperti są zobowiązani do określenia uwag do punktów krytycznych związanych z jakością produktów leczniczych i badań przeprowadzonych na zwierzętach i ludziach oraz podania do wiadomości wszystkich danych związanych z oceną.

Wymagania powinny zostać spełnione przez dostarczenie ogólnego podsumowania jakości, przeglądu nieklinicznego (dane z badań przeprowadzonych na zwierzętach) i przeglądu klinicznego, które są zawarte w module 2 dokumentacji dołączonej do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Deklaracja podpisana przez ekspertów wraz z krótką informacją o ich

wykształceniu, szkoleniach i doświadczeniu zawodowym musi być przedstawiona w module 1. Eksperti mają odpowiednie techniczne lub zawodowe kwalifikacje. Musi być określony zawodowy stosunek eksperta do wnioskodawcy.

#### 1.5. Szczególne wymagania dla różnego rodzaju wniosków

Szczególne wymagania dla różnego rodzaju wniosków są zawarte w części II niniejszego załącznika.

#### 1.6. Ocena ryzyka dla środowiska

Gdzie właściwe, wnioski o pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zawierają ogólny zarys oceny ryzyka, oceniający możliwe zagrożenia dla środowiska z powodu użycia i/lub usuwania produktu leczniczego i przedstawia propozycję właściwych przepisów dotyczących etykietowania. W sprawie ryzyka dla środowiska związanego z uwalnianiem produktu leczniczego zawierającego lub składającego się z GMO (organizm genetycznie zmodyfikowany) należy się odnieść do art. 2 dyrektywy 2001/18/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 12 marca 2001 r. w sprawie zamierzonego uwalniania do środowiska organizmów zmodyfikowanych genetycznie i uchylająca dyrektywę Rady 90/220/EWG[10].

Informacje typowe dla ryzyka dla środowiska przedstawia się jako Dodatek do modułu 1.

Informacja zostaje przedstawiona zgodnie z przepisami dyrektywy 2001/18/WE, biorąc pod uwagę wszystkie przewodnie dokumenty opublikowane przez Komisję w połączeniu z wykonaniem omawianej dyrektywy.

Informacja składa się z:

- wprowadzenia;

- kopii pisemnej zgody na zamierzone uwolnienie do środowiska organizmów zmodyfikowanych genetycznie (GMO) do celów badawczo - rozwojowych zgodnie z częścią B dyrektywy 2001/18/WE;

- informacji wymaganych w załącznikach II-IV dyrektywy 2001/18/WE, włączając metody wykrywania i identyfikacji, jak również charakterystycznego kodu GMO, oraz wszelkie dodatkowe informacje dotyczące GMO lub produktu przydatnego do oceny ryzyka dla środowiska;

- oceny ryzyka dla środowiska przygotowanej na podstawie informacji wyszczególnionej w załącznikach III i IV dyrektywy 2001/18/WE i w zgodności z załącznikiem II do dyrektywy 2001/18/WE;

- uwzględniając powyższe informacje i ocenę ryzyka dla środowiska, wniosek proponujący strategię właściwego zarządzania ryzykiem, która zawiera, jeśli właściwe dla GMO i przedmiotowy produkt, plan monitorowania rynku po wprowadzeniu do obrotu i identyfikację wszelkich specjalnych danych szczegółowych, które muszą pojawić się w podsumowaniu właściwości produktu, przy etykietowaniu i na ulotce dołączonej do opakowania;

- właściwych środków w celu poinformowania opinii publicznej.

Musi być dołączony datowany podpis autora, informacja o jego wykształceniu, szkoleniach i posiadanym doświadczeniu zawodowym, oraz deklaracja autora o relacji łączących go z wnioskodawcą.

## 2. MODUŁ 2: PODSUMOWANIA

Niniejszy moduł ma na celu podsumowanie danych chemicznych, farmaceutycznych i biologicznych, nieklinicznych i klinicznych danych przedstawionych w modułach 3, 4 i 5 dokumentacji pozwolenia na dopuszczenie

do obrotu, i dostarczenie sprawozdań/przeeglądów opisanych w art. 12 niniejszej dyrektywy.

Krytyczne punkty muszą zostać określone i przeanalizowane. Dostarcza się podsumowania oparte na faktach, zawierające zestawienia tabelaryczne. Sprawozdania te zawierają odsyłacze do zestawień tabelarycznych lub do informacji zawartych w głównej dokumentacji przedstawionej w module 3 (dokumentacja chemiczna, farmaceutyczna i biologiczna), module 4 (dokumentacja niekliniczna) i module 5 (dokumentacja kliniczna).

Informacje zawarte w module 2 przedstawiane są zgodnie z formularzem, zawartością i systemem numerowania określonym w tomie 2 uwag dla wnioskodawców. Przeeglądy i podsumowania odpowiadają podstawowym zasadom i wymaganiom, jak niniejszym ustanowiono:

#### 2.1. Wyczerpujący spis treści

Moduł 2 musi zawierać spis treści dla naukowej dokumentacji przedłożonej w modułach 2-5.

#### 2.2. Wprowadzenie

Dostarczane są informacje na temat klasy farmakologicznej, sposobu działania i proponowanego klinicznego użycia produktu leczniczego, dla którego żądane jest pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

#### 2.3. Ogólne podsumowanie jakości

Przeegląd informacji związanej z danymi chemicznymi, farmaceutycznymi i biologicznymi przedstawiany jest w ogólnym podsumowaniu jakości.

Podkreśla się kluczowe krytyczne parametry i kwestie związane z aspektami jakościowymi, jak również uzasadnienie,

w przypadkach gdzie odpowiednie wytyczne nie były wykonane. Niniejszy dokument spełnia zakres i zarys odpowiadających szczegółowych danych przedstawionych w module 3.

#### 2.4. Przeegląd niekliniczny

Wymagana jest zintegrowana i krytyczna ocena nieklinicznego badania produktu leczniczego u zwierząt/in vitro. Dołączane są dyskusje i uzasadnienia strategii badań oraz odchyłeń od właściwych wytycznych.

Z wyjątkiem biologicznych produktów leczniczych, dołącza się ocenę zanieczyszczeń i produktów degradacji zgodnie z ich potencjalnym działaniem farmakologicznym i toksykologicznym. Omawiane są implikacje jakichkolwiek różnic w chiralności, postaci chemicznej i profilu zanieczyszczeń między składnikiem zastosowanym w badaniach nieklinicznych, a produktem, który ma być dopuszczony do obrotu.

Dla biologicznych produktów leczniczych, ocenia się porównywalność materiału zastosowanego w badaniach nieklinicznych, badaniach klinicznych i produktem leczniczym przeznaczonym do obrotu.

Jakakolwiek nowa zaróbka musi być poddana szczególnej ocenie bezpieczeństwa.

Określa się właściwości produktu leczniczego, jakie wykazano w badaniach nieklinicznych oraz omawia się implikacje danych uzyskanych dla bezpieczeństwa produktu leczniczego dla zamierzonego klinicznego zastosowania u ludzi.

#### 2.5. Przeegląd kliniczny

Celem klinicznego przeglądu jest otrzymanie krytycznej analizy danych klinicznych zawartych w klinicznym podsumowaniu i module 5. Wprowadza się podejście do klinicznego rozwoju produktu

lecniczego, włączając planowanie badań krytycznych, decyzje z nimi związane i wykonanie badań.

Dostarcza się krótki przegląd klinicznych wyników badań, włączając ważne ograniczenia jak również ocenę korzyści i zagrożeń opartą o wnioski z badań klinicznych. Wymagana jest interpretacja sposobu, skuteczności, bezpieczeństwa wyników badań uzasadniających proponowaną dawkę oraz wskazanie celów i ocenę, jak podsumowanie właściwości produktu i inne podejścia zoptymalizują korzyści i zarządzanie ryzykiem.

Wyjaśnia się kwestie skuteczności lub bezpieczeństwa napotkane w rozwoju oraz kwestie nierozwiązane.

## 2.6. Podsumowanie niekliniczne

Wyniki badań farmakologicznych, farmakokinetycznych i toksykologicznych przeprowadzonych na zwierzętach/in vitro muszą być dostarczone jako podsumowanie oparte na faktach i tabelaryczne, które musi być przedstawione w następującym porządku:

- Wstęp
- Pisemne podsumowanie farmakologiczne
- Stabelaryzowane Podsumowanie farmakologiczne
- Pisemne podsumowanie farmakokinetyczne
- Stabelaryzowane podsumowanie farmakokinetyczne
- Pisemne podsumowanie toksykologiczne
- Stabelaryzowane podsumowanie toksykologiczne.

## 2.7. Podsumowanie kliniczne

Dostarcza się szczegółowe, podsumowanie informacji klinicznych, oparte na faktach

na temat produktu leczniczego w module 5. Zawiera ono wyniki wszystkich badań biofarmaceutycznych, badań farmakologii klinicznej oraz badań klinicznych skuteczności i bezpieczeństwa. Wymagane jest streszczenie indywidualnych badań.

Podsumowane informacji klinicznych przedstawione jest w następującym porządku:

- Podsumowanie biofarmaceutycznych i związanych metod analitycznych
- Podsumowanie badań farmakologii klinicznej
- Podsumowanie skuteczności klinicznej
- Podsumowanie bezpieczeństwa klinicznego
- Streszczenie indywidualnych badań

## 3. MODUŁ 3: CHEMICZNE, FARMACEUTYCZNE I BIOLOGICZNE INFORMACJE DLA PRODUKTÓW LECZNICZYCH ZAWIERAJĄCYCH CHEMICZNE I/LUB BIOLOGICZNE SUBSTANCJE CZYNNNE

### 3.1. Formularz i prezentacja

Ogólny zarys modułu 3 jest następujący:

- Spis treści
- Ogół danych
- Substancja czynna

Informacje ogólne

- Nomenklatura
- Struktura
- Właściwości ogólne

Wytwarzanie

- Wytwórca:

- Opis procesu produkcyjnego i kontroli procesu

- Kontrola materiałów

- Kontrola etapów krytycznych i produktów pośrednich

- Zatwierdzenie procesu i/lub ocena

- Rozwój procesu produkcyjnego

Charakterystyka

- Wyjaśnienie struktury i innych właściwości

- Zanieczyszczenia

Kontrola substancji czynnych

- Specyfikacja

- Procedury analityczne

- Zatwierdzenie procedur analitycznych

- Analizy serii

- Uzasadnienie specyfikacji

Wzorce lub materiały odniesienia

System zamykania opakowania

Trwałość

- Podsumowanie trwałości i wnioski

- Protokół trwałości po zatwierdzeniu i zobowiązanie trwałości

- Dane trwałości

- Gotowy produkt leczniczy

Opis i skład produktu leczniczego

Rozwój farmaceutyczny

- Części składowe produktu leczniczego

- Substancja czynna

- Zaróbka

- Produkt leczniczy

- Rozwój składu

- Termin ważności

- Właściwości fizyko-chemiczne i biologiczne

- Rozwój procesu produkcyjnego

- System zamykania opakowania

- Cechy mikrobiologiczne

- Zgodność

Wytwarzanie

- Wytwórca (-y)

- Wzór serii

- Opis procesu produkcyjnego i kontroli procesu

- Kontrola etapów krytycznych i produktów pośrednich

- Zatwierdzenie procesu i/lub ocena

Kontrola zaróbek

- Specyfikacja

- Procedury analityczne

- Zatwierdzenie procedur analitycznych

- Uzasadnienie specyfikacji

- Zaróbki pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego

- Nowe zaróbki

Kontrola gotowego produktu leczniczego

- Specyfikacje

- Procedury analityczne

- Zatwierdzenie procedur analitycznych
- Analizy serii
- Scharakteryzowanie zanieczyszczeń
- Uzasadnienie specyfikacji

Wzorce lub materiały odniesienia

System zamykania opakowania

Trwałość

- Podsumowanie trwałości i wnioski

- Protokół trwałości po zatwierdzeniu i zobowiązanie trwałości

- Dane trwałości

- Dodatki

- Urządzenia i wyposażenie (tylko do biologicznych produktów leczniczych)

- Ocena bezpieczeństwa czynników ubocznych

- Zaróbki

- Informacje dodatkowe Wspólnoty Europejskiej

- System zatwierdzenia procesu dla produktu leczniczego

- Wyroby medyczne

- Świadectwo(-a) zgodności

- Produkty lecznicze zawierające lub stosujące w procesie produkcyjnym materiały pochodzenia zwierzęcego i/lub ludzkiego (procedura TSE)

- Odniesienia w literaturze

3.2. Zawartość: podstawowe zasady i wymagania

1) Dostarczane są dane chemiczne, farmaceutyczne i biologiczne, zawierające

dla substancji czynnej(-ych) i dla gotowego produktu leczniczego wszystkie istotne informacje na temat: rozwoju, procesu produkcyjnego, charakterystyki i właściwości, działań i wymagań dotyczących kontroli jakości, trwałości, jak również opisu składu i prezentacji gotowego produktu leczniczego.

2) Dostarczane są dwa główne zestawy informacji dotyczące odpowiednio substancji czynnej(-ych) i gotowego produktu leczniczego.

3) Niniejszy moduł dostarcza dodatkowo szczegółowe informacje na temat materiału wyjściowego i surowców używanych w trakcie działań wytwórczych substancji czynnej(-ych) i zaróbk wprowadzonych do składu gotowego produktu leczniczego.

4) Wszystkie procedury i metody stosowane do celów wytwarzania i kontroli substancji czynnej i gotowego produktu leczniczego są wystarczająco szczegółowo opisane w celu zapewnienia ich powtarzalności w badaniach kontrolnych, przeprowadzanych na żądanie właściwych organów. Wszystkie procedury badań odpowiadają aktualnemu postępowi wiedzy i są zatwierdzone. Dostarczane są wyniki zatwierdzonych badań. W przypadku procedury badania zawartej w Farmakopei Europejskiej, niniejszy opis zastępuje się odpowiednio szczegółowym odniesieniem do monografii i rozdziału(-ów) ogólnego(-ych).

5) Monografie Farmakopei Europejskiej mają zastosowanie do wszystkich substancji, preparatów i postaci farmaceutycznych w nich występujących. W odniesieniu do innych substancji każde Państwo Członkowskie może wymagać przestrzegania jego własnej krajowej farmakopei.

Jednakże jeżeli materiał w Farmakopei Europejskiej lub farmakopei jednego z Państw Członkowskich został przygotowany za pomocą metody, która

może pozostawić zanieczyszczenia, nie kontrolowane przez monografię farmakopealną, to należy zgłaszać te zanieczyszczenia oraz ich maksymalne granice tolerancji, jak również należy opisać odpowiednią procedurę badania. W przypadkach, gdy specyfikacja zawarta w monografii Farmakopei Europejskiej lub farmakopei krajowej Państwa Członkowskiego jest niewystarczająca do zapewnienia jakości substancji, właściwe władze mogą wymagać od posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, bardziej odpowiednich specyfikacji. Właściwe organy informują organy odpowiedzialne za daną farmakopeę. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dostarcza władzom tej farmakopei szczegóły rzekomej niewystarczalności oraz zastosowane dodatkowe specyfikacje.

W przypadku procedur analitycznych zawartych w Farmakopei Europejskiej, niniejszy opis zastępuje się w każdej właściwej sekcji przez właściwe szczegółowe odniesienie do monografii i rozdziału(-ów) ogólnego(-ych).

6) W przypadku gdy materiały wyjściowe i surowce, substancja czynna(-e) lub zaróbka(-i) nie zostały opisane ani w Farmakopei Europejskiej ani w farmakopei Państwa Członkowskiego, akceptuje się zgodność z monografią farmakopealną państwa trzeciego. W takich przypadkach wnioskodawca przedkłada kopię monografii towarzyszącą zatwierdzeniu procedur analitycznych zawartych w monografii i przetłumaczonych, gdzie właściwe.

7) Jeżeli substancja czynna i/lub surowiec i materiał wyjściowy lub zaróbka(-i) są przedmiotem monografii Farmakopei Europejskiej, wnioskodawca składa wniosek o świadectwo zgodności, tak by po przyznaniu go przez dyrektoriat Europejski jakości leków, był przedstawiony w odpowiedniej sekcji niniejszego modułu. Świadectwa stosowności monografii Farmakopei

Europejskiej są uważane za zastępujące stosowne dane w odpowiadających sekcjach opisanych w niniejszym module. Producent potwierdza na piśmie wnioskodawcy, że nie zmodyfikuje procesu produkcyjnego od momentu przyznania świadectwa zgodności przez Europejski Dyrektoriat ds. Jakości Leków.

8) Dla wyraźnie określonej substancji czynnej, producent substancji czynnej lub wnioskodawca może ustalić

i) szczegółowy opis procesu produkcyjnego,

ii) kontrolę jakości w trakcie wytwarzania,

iii) zatwierdzenie procesu;

dostarczane w oddzielnym dokumencie bezpośrednio do właściwych organów przez producenta substancji czynnej, jako głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnej (ASMF).

W tym przypadku jednakże wytwórca dostarcza wnioskodawcy wszystkie dane, które mogą być dla niego niezbędne do wzięcia odpowiedzialności za produkt leczniczy. Wytwórca potwierdza na piśmie wnioskodawcy, że zapewni spójność każdej serii i nie zmieni procesu wytwórczego lub specyfikacji bez poinformowania o tym wnioskodawcy. Dokumenty i dane szczegółowe wspierające wniosek o taką zmianę dostarczane są właściwym organom; te dokumenty i dane szczegółowe dostarcza się także wnioskodawcy, gdy dotyczą otwartej części głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnych.

9) Szczególne środki dotyczące zapobiegania przenoszeniu zwierzęcych encefalopatii gąbczastych (materiał pochodzący od przeżuwaczy): na każdym etapie procesu wytwarzania, wnioskodawca musi wykazać zgodność użytych materiałów z Notą przewodnią w

sprawie minimalizowania ryzyka przenoszenia czynników zwierzęcej encefalopatii gąbczastej poprzez produkty lecznicze i jej aktualizacje, opublikowaną przez Komisję w Dzienniku Urzędowym Unii Europejskiej. Wykazania zgodności z powyższą Notą przewodnią dokonuje się przez dostarczanie albo zalecanego świadectwa zgodności do odpowiedniej monografii Farmakopei Europejskiej, przyznanego przez Europejski Dyrektoriat ds. Jakości Leków lub przez dostarczenie danych naukowych dowodzących niniejszej zgodności.

10) Dla czynników ubocznych, dostarcza się informację oceniającą ryzyko odnoszące się do potencjalnego zanieczyszczenia czynnikami ubocznymi, niezależnie od tego czy są one niewirusowe, czy wirusowe, jak ustanowiono w odpowiednich wytycznych, jak również w odpowiedniej ogólnej monografii i rozdziale ogólnym Farmakopei Europejskiej.

11) Jakiegokolwiek urządzenia i wyposażenie, używane na każdym etapie procesu wytwarzania i czynności kontrolne produktu leczniczego opisane są w odpowiednich szczegółach.

12) Tam gdzie właściwe i jeśli konieczne, dostarcza się oznaczenie WE wymagane przez prawodawstwo wspólnotowe dla urządzeń medycznych.

Należy zwrócić szczególną uwagę na następujące wybrane elementy.

### 3.2.1. Substancje czynne

#### 3.2.1.1. Ogólne informacje i informacje związane z materiałem wyjściowym i surowcami

a) Dostarcza się informacje na temat nomenklatury substancji czynnej, włączając zalecaną niezastrzeżoną nazwę międzynarodową (INN), nazwę Farmakopei Europejskiej jeśli właściwe,

oraz nazwa(-y) związku(-ów) chemicznego(-ych).

Dostarcza się wzór strukturalny, włączając względną i absolutną stereochemię, wzór cząsteczkowy i względną masę cząsteczkową. Dla biotechnologicznych produktów leczniczych, jeśli właściwe, schematyczną sekwencję aminokwasów i względną masę cząsteczkową.

Dostarcza się wykaz fizykochemicznych i innych powiązanych właściwości substancji czynnej, włączając aktywność biologiczną dla biologicznych produktów leczniczych.

b) Do celów niniejszego załącznika, pojęcie materiały wyjściowe oznaczają wszystkie materiały z których substancja czynna jest wytwarzana lub ekstrahowana.

Dla biologicznych produktów leczniczych materiały wyjściowe oznaczają jakiegokolwiek substancje pochodzenia biologicznego takie jak drobnoustroje, organy i tkanki, pochodzenia albo roślinnego albo zwierzęcego, komórki lub płyny (włączając krew lub osocze) pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego oraz biotechnologiczne konstrukcje komórkowe (substraty komórkowe, zarówno rekombinowane jak i nie, włączając komórki pierwotne).

Biologiczny produkt leczniczy to produkt, którego substancją czynną jest substancja biologiczna. Substancja biologiczna to substancja produkowana lub ekstrahowana ze źródła biologicznego i wymaga dla swojego scharakteryzowania i oznaczenia jakości, połączenia badań fizykochemiczno-biologicznych, wraz z procesem produkcyjnym i kontrolą. Następujące należy uznać za biologiczne produkty lecznicze: immunologiczne produkty lecznicze i produkty lecznicze pochodzące z ludzkiej krwi i ludzkiego osocza, zdefiniowane odpowiednio w art. 1 ust. 4 i 10; produkty lecznicze znajdujące się w obrębie zakresu części A Załącznika



do rozporządzenia (EWG) nr 2309/93; produkty lecznicze zaawansowanej terapii jak zdefiniowano w części IV niniejszego załącznika.

Jakiegokolwiek inne substancje używane do wytwarzania lub ekstrahowania substancji czynnej(-ych) lecz z których ta substancja nie pochodzi bezpośrednio, takie jak odczynniki, pożywki, płodowa surowica cieleca, dodatki, bufony stosowane w chromatografii itd. znane jako surowce.

### 3.2.1.2. Proces produkcyjny substancji czynnej(-ych)

a) Opis procesu wytwarzania substancji czynnej przedstawia wnioskodawca w porozumieniu z producentem substancji czynnej. Do właściwego opisu procesu wytwarzania i procesu kontroli, dostarcza się właściwe informacje jak ustanowiono w wytycznych opublikowanych przez Agencję.

b) Wymienia się w wykazie wszystkie materiały niezbędne do wytworzenia substancji czynnej(-ych), określając gdzie materiał jest użyty w procesie. Dostarcza się informacje o jakości i kontroli tych materiałów. Dostarcza się informacje wykazujące, że materiały spełniają normy właściwe do ich zamierzonego użycia.

Surowce wymienia się w wykazie na a ich jakość i kontrole muszą być także udokumentowane.

Dostarcza się nazwę, adres i odpowiedzialność każdego producenta, włączając kontrahentów, oraz każde proponowane miejsce produkcji lub urządzenia włączone do ich produkcji i badań.

c) Dla biologicznych produktów leczniczych stosuje się następujące dodatkowe wymagania.

Opisuje się i dokumentuje pochodzenie i historię materiałów wyjściowych.

Odnosnie szczególnych środków dotyczących zapobiegania przenoszeniu się encefalopatii gąbczastej, wnioskodawca musi wykazać, że substancja czynna spełnia wymagania Noty przewodniej w sprawie minimalizowania przenoszenia czynników encefalopatii gąbczastej poprzez produkty lecznicze oraz jej aktualizacji, opublikowanej przez Komisję w Dzienniku Urzędowym Unii Europejskiej.

W przypadku korzystania z banku komórek wskazuje się właściwości komórki aby wykazać, że pozostały nie zmienione na poziomie pasażowania stosowanym w produkcji i później.

Materiały posiewowe, banki komórek, zbiorniki surowicy lub osocza i inne materiały pochodzenia biologicznego oraz, w każdym przypadku, gdy będzie to możliwe, materiały z których zostały pozyskane, badane są na obecność czynników zewnątrzpochodnych.

Jeżeli obecność potencjalnie patogenicznych czynników ubocznych jest nieunikniona, materiał używany jest jedynie wtedy, gdy dalsze przetwarzanie zapewni ich usunięcie oraz/lub inaktywacji i musi to zostać zatwierdzone.

W każdym przypadku, gdy to możliwe, produkcja szczepionek opiera się na systemie serii posiewu oraz na ustanowionych bankach komórek. Dla szczepionek bakteryjnych i wirusowych, przedstawia się właściwości czynnika zakaźnego na posiewie. Dodatkowo dla żywych szczepionek, trwałość właściwości atenuowanych przedstawia się na posiewie; jeżeli ten dowód nie jest wystarczający, właściwości atenuowanych muszą być także przedstawione na etapie produkcyjnym.

Dla produktów leczniczych pochodzących z krwi ludzkiej lub osocza, opisane są kryteria i procedury gromadzenia, transportu i przechowywania materiału

wyjściowego, zgodnie z przepisami ustanowionymi w części III niniejszego załącznika.

Należy opisać urządzenia wytwórcze i wyposażenie.

d) Jeśli właściwe, dostarcza się badania i kryteria akceptacji przeprowadzane na każdym krytycznym etapie, informacje o jakości i kontroli produktów pośrednich oraz zatwierdzeniu procesu i/lub badaniach oceny.

e) Jeżeli obecność potencjalnie patogenicznych czynników ubocznych jest nieunikniona, materiał używany jest jedynie wtedy, gdy dalsze przetwarzanie zapewni ich usunięcie i/lub inaktywację i musi to zostać zatwierdzone.

f) Dostarcza się opis i uzasadnienie znaczących zmian dokonanych w procesie wytwarzania podczas rozwoju i/lub miejsca wytwarzania substancji czynnej.

#### 3.2.1.3. Charakterystyka substancji czynnej(-ych)

Dostarcza się dane naświetlające strukturę i inne właściwości substancji czynnej(-ych).

Dostarcza się potwierdzenie struktury substancji czynnej(-ych) oparte o jakiegokolwiek metody fizykochemiczne i/lub immunochemiczne i/lub biologiczne, jak również informacje o zanieczyszczeniach.

#### 3.2.1.4. Kontrola substancji czynnych

Dostarcza się szczegółowe informacje o specyfikacjach stosowanych w rutynowej kontroli substancji czynnych, uzasadnienie wyboru tych specyfikacji, metody analiz i ich zatwierdzenie.

Przedstawia się wyniki kontroli przeprowadzonych na poszczególnych seriach wyprodukowanych w trakcie rozwoju.

#### 3.2.1.5. Wzorce lub materiały odniesienia

Preparaty odniesienia i wzorce są identyfikowane i opisywane w szczegółach. Tam gdzie stosowne stosuje się chemiczny i biologiczny materiał odniesienia z Farmakopei Europejskiej.

#### 3.2.1.6. Opakowania i system zamykania substancji czynnych

Należy dostarczyć opis systemu(-ów) opakowania i ich specyfikację.

#### 3.2.1.7. Trwałość substancji czynnych

a) Podsumowuje się rodzaje przeprowadzonych badań, stosowane protokoły oraz wyniki badań

b) Szczegółowe wyniki badań trwałości, włączając informacje o stosowanych procedurach analitycznych używanych do generacji danych i zatwierdzenia tych procedur, przedstawiane są na właściwym formularzu

c) Dostarcza się protokół trwałości po dopuszczeniu do obrotu i zobowiązanie trwałości

#### 3.2.2. Gotowy produkt leczniczy

##### 3.2.2.1. Opis i skład gotowych produktów leczniczych

Należy dostarczyć opis gotowego produktu leczniczego i jego składu. Informacja zawiera opis postaci farmaceutycznej i składu ze wszystkimi składnikami gotowego produktu leczniczego, ich ilość na jednostkę podstawową, funkcje składników:

- substancji czynnej(-ch),

- składnika(-ów) zaróbek, niezależnie od ich charakteru lub użytej ilości, włączając substancje barwiące, konserwanty, adjuwanty, stabilizatory, zagęszczacze, emulsyfikatory, środki aromatyzujące i substancje aromatyczne itd.,

- składniki przeznaczone do przyjmowania lub w inny sposób podania pacjentowi, zewnętrzne pokrycie produktu leczniczego (twarde kapsułki, miękkie kapsułki, doodbytnicze czopki, powlekane tabletki, tabletki powlekane warstwą itp.),

- te dane szczegółowe są poparte wszystkimi związanymi danymi dotyczącymi opakowania, a jeśli właściwe, sposobu zamknięcia, wraz ze szczegółami dotyczącymi urządzenia, za pomocą którego produkt leczniczy będzie stosowany lub podawany oraz które jest dostarczane wraz z produktem leczniczym.

"Powszechna terminologia" stosowana przy opisywaniu składników produktów leczniczych, bez względu na zastosowania innych przepisów art. 8 ust. 3 lit. c), oznacza:

- w odniesieniu do substancji, które występują w Farmakopei Europejskiej, lub jeżeli to nie wystarczy, w farmakopei krajowej jednego z Państw Członkowskich, tytuł główny na początku danej monografii, z odniesieniem do danej farmakopei,

- w odniesieniu do innych substancji, niezastrzeżoną nazwą międzynarodową (INN), zalecaną przez Światową Organizację Zdrowia, której może towarzyszyć inna niezastrzeżona nazwa lub, w przypadku jej braku, dokładne naukowe oznaczenie; substancje które nie posiadają międzynarodowej niezastrzeżonej nazwy lub dokładnego naukowego oznaczenia są opisane, jak i z czego zostały przygotowane, a w przypadku gdy uzasadnione, uzupełnione, innymi istotnymi szczegółami,

- w odniesieniu do substancji barwiących, określenie za pomocą kodu "E" przypisanego im w dyrektywie Rady 78/25/EWG z dnia 12 grudnia 1977 r. w sprawie zbliżania ustawodawstw Państw Członkowskich dotyczących substancji barwiących, które mogą być dodawane do

produktów leczniczych[11] i/lub dyrektywie Parlamentu Europejskiego i Rady 94/36/WE z dnia 30 czerwca 1994 r. w sprawie barwników używanych w środkach spożywczych[12].

W celu podania "ilościowego składu" substancji czynnej(-ych) gotowego produktu leczniczego konieczne jest, w zależności od danej postaci farmakologicznej, podanie masy lub liczby jednostek aktywności biologicznej każdej substancji czynnej bądź na jednostkę dawki lub na jednostkę masy albo objętości każdej substancji czynnej.

Substancje czynne obecne w postaci związków lub pochodnych są opisane ilościowo przez ich masę całkowitą, a jeżeli niezbędne lub istotne, masą jednostki lub jednostek aktywnych w molekuły.

Dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną, która jest przedmiotem wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w którymkolwiek Państwie Członkowskim po raz pierwszy, określenie ilościowe substancji czynnej, która jest solą lub wodzianem jest systematycznie wyrażone masą jednostki lub jednostek aktywnych w molekuły. Wszystkie późniejsze produkty lecznicze dopuszczone w Państwach Członkowskich muszą posiadać skład ilościowy stwierdzony dla tej samej substancji czynnej w taki sam sposób.

Jednostki aktywności biologicznej są stosowane w odniesieniu do substancji, które nie mogą być określone cząsteczkowo. W przypadku gdy jednostka międzynarodowa aktywności biologicznej została określona przez Światową Organizację Zdrowia należy ją zastosować. W przypadku braku określenia tej jednostki międzynarodowej należy określić jednostki aktywności biologicznej w taki sposób, aby dostarczyć jednoznacznych informacji na temat aktywności substancji, stosując gdzie właściwe działy Farmakopei Europejskiej.

### 3.2.2.2. Rozwój farmaceutyczny

Niniejszy rozdział poświęcono informacjom o rozwoju badań prowadzonych w celu ustanowienia, że formy dawkowania, wzór chemiczny, proces wytwórczy, system zamykania opakowania, cechy mikrobiologiczne i instrukcje użytkowania są właściwe do zamierzonego użycia wyszczególnionego w dokumentacji dołączonej do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

Badania opisane w niniejszym rozdziale są odmienne od rutynowych badań kontrolnych prowadzonych zgodnie ze specyfikacją. Parametry krytyczne wzoru i cechy procesu, które wpływają na odtwarzalność serii, działanie produktu leczniczego i jakość produktu leczniczego muszą być zidentyfikowane i opisane. Dodatkowe dane wspierające, tam gdzie stosowne odnoszą się do odpowiednich rozdziałów modułu 4 (sprawozdania z badań nieklinicznych) i modułu 5 (sprawozdanie z badań klinicznych) dokumentacji dołączonej do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

a) Zgodność substancji czynnej z zaróbkami jak również kluczowe właściwości substancji czynnej, które wpływają na działanie gotowego produktu lub zgodność różnych substancji czynnych w przypadku łączenia produktów jest udokumentowana.

b) Wybór zaróbk, w szczególności związany z ich odnośnymi funkcjami jest udokumentowany.

c) Dostarcza się opis rozwoju produktu gotowego uwzględniając proponowaną drogę podania i użycia.

d) Okres ważności preparatu jest gwarantowany.

e) Tak dalece jak dotyczy to właściwości fizykochemicznych i biologicznych, jakkolwiek parametr istotny dla działania

produktu gotowego jest przedstawiony i udokumentowany.

f) Należy przedstawić wybór i optymalizację procesu wytwarzania jak również różnice między procesem wytwarzania stosowanym do produkcji głównych serii klinicznych a procesem stosowanym do produkcji proponowanego gotowego produktu leczniczego.

g) Zgodność opakowania i systemu zamykania stosowanego do przechowywania, wysyłania oraz użycie gotowego produktu musi być udokumentowana. Należy rozważyć możliwe oddziaływania produktu leczniczego z opakowaniem.

h) Cechy mikrobiologiczne postaci do dawkowania w zależności od produktu sterylnego i niesterylnego są zgodne z, i udokumentowane, jak opisano w Farmakopei Europejskiej.

i) W celu dostarczenia właściwej i wspierającej informacji do celów etykietowania, należy udokumentować zgodność gotowego produktu z rozcieńczalnikiem(-ami) odtworzonym lub urządzeniami dozującymi.

### 3.2.2.3. Proces wytwarzania gotowego produktu leczniczego

a) Opis metody wytwarzania, dołączony do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, na podstawie art. 8 ust. 3 lit. d) sporządzony jest w taki sposób, aby podać odpowiednie streszczenie charakteru zaangażowanych działań.

W tym celu zawiera on co najmniej:

- uwagi dotyczące różnych etapów wytwarzania włączając procesy kontroli i odpowiadające kryteria akceptacji, tak aby można było ocenić, czy proces zaangażowany przy produkcji postaci farmaceutycznej mógł doprowadzić do niepożądanych zmian w składnikach,

- w przypadku wytwarzania ciągłego, pełne szczegóły dotyczące środków ostrożności podjętych w celu zapewnienia homogeniczności gotowego produktu,

- badania eksperymentalne zatwierdzające proces wytwarzania, gdy jest stosowana niestandardowa metoda wytwarzania, lub gdy jest to krytyczne dla produktu,

- dla sterylnych produktów leczniczych, szczegóły procesu sterylizacji i/lub zastosowane procedur aseptycznych,

- szczegółowy wzór serii.

Przedstawia się nazwę, adres i odpowiedzialność każdego producenta, włączając kontrahentów, oraz każde proponowane miejsce produkcji lub urządzenia włączone do ich wytwarzania i badania.

b) Dołączane są szczegółowe dane odnoszące się do badań kontrolnych produktu przeprowadzanych na etapie pośrednim procesu wytwarzania w celu zapewnienia zgodności procesu produkcyjnego.

Badania te są istotne dla sprawdzania zgodności produktu leczniczego z wzorem, gdy w drodze wyjątku, wnioskodawca proponuje analityczną metodę dla badania gotowego produktu, która nie obejmuje oznaczenia wszystkich substancji czynnych (lub wszystkich składników zaróbki, które podlegają tym samym wymaganiom jak substancje czynne).

To samo stosuje się do przypadku gdy kontrola jakości gotowego produktu zależy od badań kontrolnych podczas procesu, zwłaszcza, jeżeli produkt leczniczy jest zasadniczo określony metodą wytwarzania.

c) Dostarcza się opis, dokumentacja i wyniki badań zatwierdzających dla etapów krytycznych lub oznaczeń krytycznych stosowanych w procesie wytwarzania.

#### 3.2.2.4. Kontrola zaróbek

a) Wszystkie materiały potrzebne w celu wytworzenia zaróbki(-ek) wymienione są na wykazie określającym, gdzie każdy materiał jest używany w procesie. Dostarczone zostaną informacje o jakości i kontroli tych materiałów oraz informacje wykazujące, że materiały spełniają wymagania właściwych norm.

Substancje barwiące muszą spełniać we wszystkich przypadkach, wymagania dyrektywy Rady 78/25/EWG i/lub dyrektywy 94/36/WE. Dodatkowo substancje barwiące muszą spełniać kryteria czystości ustanowione w dyrektywie 95/45/WE, zmienionej.

b) Dla każdej zaróbki wyszczególnia się specyfikację oraz jej uzasadnienie. Procedury analityczne są opisane i należyście zatwierdzone.

c) Szczególną uwagę należy zwrócić na zaróbki pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego.

Odnosnie szczególnych środków mających na celu zapobieganie przenoszenia zwierzęcej encefalopatii gąbczastej, wnioskodawca musi wykazać, także dla zaróbek, że produkt leczniczy jest wytwarzany zgodnie z Notą przewodnią w sprawie minimalizowania ryzyka przenoszenia czynników encefalopatii gąbczastej poprzez produkty lecznicze i jej aktualizację, opublikowaną przez Komisję w Dzienniku Urzędowym Unii Europejskiej.

Wykazania zgodności ze wspomnianą Notą przewodnią dokonuje się przez przedłożenie albo, preferowane, świadectwa zgodności do odpowiedniej monografii na temat pasażowalnej encefalopatii gąbczastej Farmakopei Europejskiej, albo przez przedłożenie danych naukowych potwierdzających zgodność.

d) Nowe zaróbki:

Dla zaróbki(-ek) użytych po raz pierwszy w produkcji leczniczym lub przez nową drogę podania, dostarcza się zgodnie z opisanym uprzednio formularzem substancji czynnych, wszystkie dane szczegółowe wytwarzania, charakteryzację i kontrole, wraz z przekrojem odniesień wspierającym bezpieczeństwo danych zarówno nieklinicznych jak i klinicznych.

Przedstawia się dokument zawierający szczegółowe informacje chemiczne, farmaceutyczne i biologiczne. Niniejsze informacje muszą być formatowane w taki sam sposób jak w rozdziale poświęconym substancjom czynnym modułu 3.

Informacje na temat nowej zaróbki(-ek) mogą być przedstawiane jako samodzielny dokument spełniający formularz opisany w poprzednich akapitach. Gdy wnioskodawca jest innego zdania niż producent nowej zaróbki, omawiany samodzielny dokument jest udostępniony wnioskodawcy do celów przedłożenia go właściwym organom.

Dodatkowe informacje na temat badań toksyczności nowej zaróbki muszą być dostarczone w module 4 dokumentacji.

Badania kliniczne przedstawia się w module 5.

#### 3.2.2.5. Kontrola gotowego produktu leczniczego

Do kontroli produktu gotowego seria produktu gotowego zawiera wszystkie jednostki postaci farmakologicznej, które są wykonane z tej samej początkowej ilości materiału i które przeszły ten sam ciąg działań wytwórczych i/lub sterylizacyjnych lub, w przypadku produkcji ciągłej, wszystkie jednostki wytworzone w danym okresie czasu.

Jeżeli nie istnieje właściwe uzasadnienie, to maksymalne dopuszczalne odchylenie

od zawartości substancji czynnej w produkcie gotowym nie może przekraczać w momencie wytwarzania 5 %.

Dostarcza się szczegółowe informacje o specyfikacji (uwalnianie, dopuszczalny czas przechowywania) uzasadniający ich wybór, metody analiz i ich zatwierdzenie.

#### 3.2.2.6. Wzorce lub materiały odniesienia

Preparaty odniesienia i wzorce używane do badań gotowego produktu leczniczego określone są i szczegółowo opisywane, o ile uprzednio nie podano ich w sekcji związanej z substancją czynną.

#### 3.2.2.7. Opakowanie i zamknięcie gotowego produktu leczniczego

Dostarcza się opis opakowania i systemu(-ów) zamykania, włączając identyfikację każdego materiału opakowania pośredniego i jego specyfikację. Specyfikacje muszą zawierać opis i identyfikację. Gdzie właściwe, dołącza się metody niefarmakopealne (z zatwierdzeniem).

Dla niefunkcjonalnych opakowań zewnętrznych, dostarcza się tylko skrótowy opis. Dla funkcjonalnych opakowań zewnętrznych dodatkowo dostarcza się informacje o materiale.

#### 3.2.2.8. Trwałość gotowego produktu leczniczego

a) podsumowuje się wykonane rodzaje badań, użyte protokoły i wyniki badań;

b) szczegółowe wyniki badań trwałości, włączając informacje o procedurach analitycznych używanych do generowania danych i zatwierdzenia niniejszych procedur przedstawia się na właściwym formularzu; w przypadku szczepionek przedstawia się informacje o łącznej trwałości, w miarę potrzeb;

c) dostarcza się protokół trwałości po dopuszczeniu do obrotu i zobowiązanie trwałości.

#### 4. MODUŁ 4: SPRAWOZDANIA Z BADAŃ NIEKLINICZNYCH

##### 4.1. Formularz i prezentacja

Ogólny zarys modułu 4 jest następujący:

- Spis treści
- Sprawozdania z badań
- Farmakologia
- Pierwotna farmakodynamika
- Wtórna farmakodynamika
- Bezpieczeństwo farmakologiczne
- Wzajemne oddziaływania farmakodynamiczne
- Farmakokinetyka
- Metody analityczne i sprawozdania z zatwierdzenia
- Wchłanianie
- Dystrybucja
- Metabolizm
- Wydalanie
- Wzajemne oddziaływania farmakokinetyczne (niekliniczne)
- Inne badania farmakokinetyczne
- Toksykologia
- Toksyczność po podaniu jednorazowym
- Toksyczność po podaniu wielokrotnym
- Genotoksyczność
- In vitro

- In vivo (łącznie z oceną odpowiednich badań toksykokinetycznych)

- Rakotwórczość
- Badania długoterminowe
- Badania krótko- lub średnioterminowe
- Inne badania
- Toksyczność dla reprodukcji i rozwoju
- Płodność i wczesny rozwój zarodka
- Rozwój płodowy zarodka
- Rozwój przed - i pourodzeniowy
- Badania obejmujące podanie produktu leczniczego potomstwu (zwierzęta niedojrzałe) lub dalszą ocenę potomstwa
- Tolerancja miejscowa
- Inne badania toksyczności
- Antygenowość
- Immunotoksyczność
- Badania mechanizmu działania
- Uzależnienie
- Badania etabolitów
- Badania zanieczyszczenia
- Inne
- Odniesienia z literatury

##### 4.2. Zawartość: podstawowe zasady i wymagania

Zwraca się specjalną uwagę na następujące wybrane elementy.

1) Badania farmakologiczne i toksykologiczne muszą wykazać:

a) potencjalną toksyczność produktu leczniczego oraz każdy niebezpieczny lub niepożądany skutek, który może wystąpić w przypadku stosowania u ludzi przy zastosowaniu proponowanych warunków; powinno to być oceniane w odniesieniu do warunków patologicznych których dotyczy;

b) farmakologiczne właściwości produktu, w relacji zarówno jakościowej jak i ilościowej do proponowanego zastosowania na ludziach. Wszystkie wyniki muszą być wiarygodne i ogólnego zastosowania. Tam gdzie właściwe, przy planowaniu metod eksperymentalnych oraz przy ocenie wyników stosuje się procedury matematyczne i statystyczne.

Dodatkowo, konieczne jest podanie klinicystom informacji o terapeutycznym i toksykologicznym potencjale produktu.

2) Dla biologicznych produktów leczniczych takich jak immunologiczne produkty lecznicze i produkty lecznicze pochodzące z ludzkiej krwi i osocza, wymagania niniejszego modułu muszą być dostosowane do poszczególnych produktów, dlatego wnioskodawca uzasadnia przeprowadzany program badawczy.

W ustanawianiu programu badawczego, bierze się pod uwagę, co następuje:

wszystkie badania wymagające wielokrotnego podania produktu planowane są z uwzględnieniem możliwego wpływu, i zakłóceń przez przeciwciała;

uwzględnia się badanie funkcji reprodukcyjnej, toksyczności dla zarodka/płodu i toksyczności okołoporodowej, potencjału mutagennego i potencjału rakotwórczego. Tam gdzie składniki inne niż substancja czynna(-e) są obwiniane, zatwierdzenie ich usunięcia zastępuje badanie.

3) Badana jest toksykologia i farmakokinetyka zaróbki użytej po raz pierwszy na polu farmaceutycznym.

4) Tam gdzie jest możliwe istotne odstępstwo w trakcie przechowywania produktu leczniczego, należy rozważyć toksykologię produktów objętych odstępstwem.

#### 4.2.1. Farmakologia

Badanie farmakologiczne musi posiadać dwie wyraźne linie podejścia.

- Po pierwsze, działania odnoszące się do proponowanego użycia terapeutycznego są odpowiednio zbadane i opisane. Tam gdzie możliwe, stosuje się rozpoznane i zatwierdzone oznaczenia zarówno in vivo jak i in vitro. Nowoczesne techniki eksperymentalne muszą być opisane na tyle szczegółowo, by można je było powtórzyć. Wyniki muszą być wyrażone ilościowo, stosując na przykład krzywe podanie-skutek, krzywe czas-skutek itp. Gdzie możliwe, dokonuje się porównań z danymi odnoszącymi się do substancji o podobnym działaniu terapeutycznym.

- Po drugie, wnioskodawca bada potencjalne niepożądane skutki farmakodynamiczne substancji na funkcje fizjologiczne. Badania te prowadzi się przy ekspozycjach w przewidzianym terapeutycznie zakresie i powyżej. Techniki eksperymentalne, poza tymi które są procedurami standartowymi, muszą być opisane tak szczegółowo, by dały się powtórzyć, a badacz ustala ich ważność. Wszystkie podejrzane zmiany reakcji wynikające z wielokrotnego podania są badane.

Wzajemne oddziaływania farmakodynamiczne z produktem leczniczym mogą wskazać natychmiastowo, badania na połączenie substancji czynnych, przesłanki farmakologiczne albo wskazania skutku terapeutycznego. W pierwszym przypadku



badania farmakodynamiczne wykazują te wzajemne oddziaływania, które mogą dokonać połączenia wartości w użyciu terapeutycznym. W drugim przypadku, gdy uzasadnienie naukowe dla połączenia produktów leczniczych uzyskuje się poprzez eksperymenty terapeutyczne, badanie określa czy wyniki oczekiwane z połączenia mogą być wykazane na zwierzętach oraz, bada się ważność co najmniej wszystkich skutków pobocznych.

#### 4.2.2. Farmakokinetyka

Farmakokinetyka oznacza badania losu substancji czynnej, jej metabolitów w obrębie organizmu i obejmuje badania wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu (biotransformacji) i wydalania tych substancji.

Badania tych różnych faz prowadzone są głównie za pomocą metod fizycznych, chemicznych lub możliwie biologicznych, oraz przez obserwację rzeczywistego działania farmakodynamicznego samej substancji.

Informacja o dystrybucji i usuwaniu może być konieczna we wszystkich przypadkach, gdzie takie dane są niezbędne do określenia dawkowania dla ludzi, i w odniesieniu do substancji chemoterapeutycznych (antybiotyki itp.) oraz substancji których użycie zależy od ich niefarmakodynamicznego działania (na przykład liczne środki diagnostyczne itp.).

Badania in vitro także są prowadzone z korzyścią używania ludzkiego materiału dla porównania z materiałem zwierzęcym (to jest wiązanie białek, metabolizm, wzajemne oddziaływanie lek-lek).

Konieczne są badania farmakokinetyczne wszystkich substancjach czynnych farmakologicznie. W przypadku nowych połączeń znanych substancji, które badano zgodnie z przepisami niniejszej dyrektywy, badania farmakokinetyczne nie muszą być wymagane, jeżeli badania toksyczności i

eksperymentowanie terapeutyczne usprawiedliwiają ich opuszczenie.

Program farmakokinetyczny jest tak zaplanowany by umożliwić porównanie i ekstrapolacje między zwierzęciem a człowiekiem.

#### 4.2.3. Toksykologia

##### a) Toksyczność po podaniu jednorazowym

Badanie toksyczności po podaniu jednorazowym oznacza jakościowe i ilościowe badanie reakcji toksycznych powstałych po jednorazowym podaniu substancji czynnej lub substancji zawartych w produkcie leczniczym, w proporcjach i stanie fizykochemicznym, w którym są obecne w rzeczywistym produkcie.

Badanie toksyczności po podaniu jednorazowym musi być przeprowadzone zgodnie z odpowiednimi wytycznymi publikowanymi przez Agencję.

##### b) Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym zmierzają do ujawnienia wszelkich fizjologicznych i/lub anatomopatologicznych zmian wywołanych przez wielokrotne podanie substancji czynnej lub połączenie substancji czynnych badanych i ustalenia jak te zmiany są związane z podaniem.

Ogólnie, pożądane jest przeprowadzenie dwóch badań: jednego krótkoterminowego, trwającego od dwóch do czterech tygodni, drugiego długookresowego. Czas trwania tego ostatniego zależy od warunków klinicznego użycia. Jego celem jest opisanie potencjalnie niepożądanego działania, na które należy zwrócić uwagę w badaniach klinicznych. Czas trwania jest zdefiniowany w odpowiednich wytycznych publikowanych przez Agencję.

##### c) Genotoksyczność

Celem badania potencjału mutagennego i klastogennego jest ujawnienie zmian, które może powodować substancja w materiale genetycznym osobników albo komórek. Substancje mutagenne mogą stanowić niebezpieczeństwo dla zdrowia poprzez narażenie na mutagen noszący ryzyko powodowania mutacji germinalnej, z możliwością dziedzicznego zaburzenia i zagrożenia mutacjami somatycznymi włączając mutacje prowadzące do raka. Badania takie są obowiązkowe dla wszystkich nowych substancji.

#### d) Rakotwórczość

Badanie na ujawnienie skutków rakotwórczych zwykle są wymagane:

1. Badania są wykonywane dla wszystkich produktów leczniczych, dla których jest oczekiwane kliniczne użycie w przedłużonym okresie życia pacjenta albo w sposób ciągły albo wielokrotnie w sposób okresowy.

2. Badania te są zalecane dla kilku produktów leczniczych, jeżeli dotyczy to ich potencjału rakotwórczego, na przykład produktu tej samej klasy lub podobnej struktury, lub z dowodów w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym.

3. Badania z jednoznacznie genotoksycznymi związkami nie są potrzebne, jeśli istnieje domniemanie, że są międzygatunkowymi czynnikami rakotwórczymi stanowiącymi zagrożenie dla ludzi. Jeżeli taki produkt leczniczy zamierza się podawać przewlekłe ludziom, może być konieczne przeprowadzenie badań przewlekłego podawania w celu wykrycia wczesnych skutków nowotworowych.

#### e) Toksyczność dla reprodukcji i rozwoju

Należy przeprowadzić właściwe badania osłabienia funkcji reprodukcyjnych u samców i samic jak również szkodliwe działanie na potomstwo.

Badania te obejmują badania działania funkcji reprodukcyjnych na dorosłych samcach lub samicach, badania działań toksycznych i teratogennych na wszystkich etapach rozwoju od zapłodnienia do dojrzałości płciowej, jak również działania utajone, gdy badany produkt leczniczy podano samicy podczas ciąży.

Opuszczenie tych badań musi być właściwie uzasadnione.

W zależności od wskazanego użycia produktu leczniczego, dodatkowe badania skierowane na rozwój muszą być zagwarantowane, gdy podaje się produkt leczniczy potomstwu.

Badania toksyczności zarodka/płodu zwykle prowadzi się na dwóch gatunkach ssaków, z których jeden musi być różny od gryzoni. Badania okołoporodowe i postnatalne przeprowadza się przynajmniej na jednym gatunku. Jeżeli wiadomo że metabolizm produktu leczniczego poszczególnego gatunku jest podobny do metabolizmu człowieka, pożądanym jest byłą włączyć ten gatunek. Jest również pożądanym by jeden z gatunków był taki sam jak w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym.

Przy projektowaniu badań nad rakotwórczością oraz podczas oceny ich wyników należy brać pod uwagę stan wiedzy naukowej w momencie składania wniosku.

#### f) Tolerancja miejscowa

Celem badania tolerancji miejscowej jest stwierdzenie, czy produkty lecznicze (zarówno substancje czynne jak i zaróbki) są tolerowane w miejscach ciała, które wchodzi w kontakt z produktem leczniczym, jako wynik jego podania w użyciu klinicznym. Strategia badania jest taka, aby wszelkie skutki mechaniczne podania lub czysto fizykochemiczne działania produktu odróżniały się od

toksykologicznych lub farmakodynamicznych.

Badanie miejscowej tolerancji prowadzone jest z preparatem rozwijanym do celów stosowania u ludzi, używając podłoża i/lub zaróbki w badaniu grupy kontrolnej(-ych). Kontrole pozytywne/substancje odniesienia należy włączyć do badań, jeśli konieczne.

Zaplanowanie badań tolerancji miejscowej (wybór gatunków, czas trwania, częstotliwość i droga podania) zależy od problemu, jaki ma być zbadany i proponowanych warunków podania w użyciu klinicznym. Odwracalność miejscowych obrażeń jest wykonywana, gdzie właściwe.

Badania na zwierzętach można zastąpić zatwierdzonymi badaniami in vitro zapewniającymi, że wyniki badań są porównywalnej jakości i przydatności w celu oszacowania bezpieczeństwa.

Dla chemikaliów nanoszonych na skórę (np. skórnych, odbytniczych, pochwowych) należy ocenić zdolność uczulania w co najmniej jednym z bieżąco dostępnych systemów badań (oznaczenie na świnkach morskich lub miejscowe oznaczenie węzła chłonnego).

## 5. MODUŁ 5: SPRAWOZDANIA Z BADAŃ KLINICZNYCH

### 5.1. Formularz i prezentacja

Ogólny zarys modułu 5 jest następujący:

- Spis treści sprawozdań z badań klinicznych
- Tabelaryczny spis wszystkich badań klinicznych
- Sprawozdania z badań klinicznych
- Sprawozdania z badań biofarmaceutycznych

- Sprawozdania z badań biodostępności
- Sprawozdania z badań porównawczych biodostępności i biorównoważności
- Sprawozdania z badań korelacji in vitro - in vivo
- Sprawozdania z metod analitycznych i bioanalitycznych
- Sprawozdania z badań dotyczących farmakokinetyki z zastosowaniem biomateriałów pochodzenia ludzkiego
- Sprawozdania z badań wiązania z białkami osocza
- Sprawozdania z badań metabolizmu w wątrobie i wzajemnego oddziaływania z lekami
- Sprawozdania z badań z zastosowaniem innych biomateriałów pochodzenia ludzkiego
- Sprawozdania z badań farmakokinetycznych u ludzi
- Sprawozdania z badań farmakokinetyki i wstępne badania tolerancji u zdrowych osób
- Sprawozdania z badań farmakokinetyki i wstępne badania tolerancji u pacjentów
- Sprawozdania z badań farmakokinetyki, z uwzględnieniem czynników wewnętrznych
- Sprawozdania z badań farmakokinetyki, z uwzględnieniem czynników zewnętrznych
- Sprawozdania z badań farmakokinetyki populacyjnej
- Sprawozdanie z badań farmakodynamicznych u ludzi
- Sprawozdanie z badań farmakodynamicznych i farmakokinetycznych/farmakodynamicznych u osób zdrowych

- Sprawozdanie z badań farmakodynamicznych i farmakokinetycznych/farmakodynamicznych u pacjenta
- Sprawozdanie z badań skuteczności i bezpieczeństwa
- Sprawozdania z badań klinicznych kontrolowanych odpowiednich do wnioskowanego wskazania
- Sprawozdania z badań klinicznych niekontrolowanych
- Sprawozdania z analiz danych pochodzących z więcej niż jednego badania obejmujące każdą zbiorczą analizę, meta-analizę i analizę pomostową
- Sprawozdania z innych badań klinicznych
- Sprawozdanie z doświadczeń po wprowadzeniu do obrotu
- Odniesienia z literatury

## 5.2. Treść: podstawowe zasady i wymagania

Zwraca się specjalną uwagę na następujące wybrane elementy:

- a) Kliniczne dane szczegółowe, które mają być dostarczone na podstawie art. 8 ust. 3 i) i art. 10 ust. 1 muszą umożliwić sformułowanie wystarczająco uzasadnionej i naukowo potwierdzonej opinii czy produkt leczniczy spełnia kryteria regulujące przyznawanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. W konsekwencji zasadniczym wymogiem jest by wyniki wszystkich prób klinicznych, zarówno pomyślne jak i niepomyślne, były przekazane.
- b) Badania kliniczne muszą zawsze być poprzedzone przez odpowiednie badania farmakologiczne i toksykologiczne, przeprowadzone na zwierzętach zgodnie z wymaganiami modułu 4 niniejszego

załącznika. Badacz musi zapoznać się z wnioskami wyciągniętymi z badań farmakologicznych i toksykologicznych i odtąd wnioskodawca musi dostarczać jemu co najmniej broszurę badacza, składającą się ze wszystkich istotnych informacji znanych przed rozpoczęciem badania klinicznego, włączając dane chemiczne, farmaceutyczne i biologiczne, dane toksykologiczne, farmakokinetyczne i farmakodynamiczne z badań na zwierzętach i wyniki wcześniejszych badań klinicznych, z odpowiednimi danymi dla uzasadnienia istoty, skali i czasu trwania proponowanego badania; zakończone sprawozdania farmakologiczne i toksykologiczne dostarczane są na życzenie. Dla materiałów pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego muszą być zaangażowane wszystkie dostępne środki dla zapewnienia bezpieczeństwa przenoszenia czynnika zakaźnego przed rozpoczęciem próby.

c) posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu musi umówić się co do podstawowych dokumentów badania klinicznego (włączając formularze sprawozdania chorobowego) innych niż zbiory danych medycznych, by były przechowywane przez właścicieli danych:

- przez co najmniej 15 lat po zakończeniu lub przerwaniu badania,
- lub przez co najmniej dwa lata po przyznaniu ostatniego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we Wspólnocie Europejskiej i gdy nie ma nierozstrzygniętych lub rozważanych wniosków wprowadzenie do obrotu we Wspólnocie Europejskiej,
- lub co najmniej dwa lata po formalnym przerwaniu klinicznej ewolucji badanego produktu.

Przedmiotowe medyczne zbiory danych muszą zostać zachowane zgodnie z obowiązującym prawodawstwem i zgodnie z maksymalnym okresem czasu

dopuszczonym przez szpital, instytucje i prywatną praktykę.

Dokumenty mogą zostać zachowane przez dłuższy czas, jeśli wymagają tego stosowne wymagania rozporządzeń lub poprzez umowę ze sponsorem. Sponsor jest odpowiedzialny za poinformowanie szpitala, instytucji lub praktyki prywatnej, do kiedy dokumenty należy zachować.

Sponsor lub właściciel danych utrzymuje całą inną dokumentację typową dla badania tak długo jak produkt jest dopuszczony. Niniejsza dokumentacja obejmuje: Protokół obejmujący racjonalne, cele i plan statystyczny i metodologię badania, z warunkami zgodnie z którymi jest przeprowadzane i kierowane, oraz dane szczegółowe badanego produktu, referencyjne produkty lecznicze i/lub zastosowane placebo; standardowe procedury działania; wszystkie pisemne opinie do protokołu i procedur; broszura badacza; formularze przypadku chorobowego każdego badania; sprawozdanie końcowe; świadectwo(-a) audytu, jeśli dostępne. Sprawozdanie końcowe przechowywane jest przez sponsora lub następnego właściciela, przez okres pięciu lat po wygaśnięciu dopuszczenia produktu leczniczego.

Dodatkowo dla badań przeprowadzonych w obrębie Wspólnoty Europejskiej, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dokonuje wszystkich dodatkowych uzgodnień dotyczących archiwizacji dokumentów zgodnie z przepisami dyrektywy 2001/20/WE i wdrożonymi szczegółowymi wytycznymi.

Wszelka zmiana własności danych musi być udokumentowana.

Wszystkie dane i dokumenty zostają udostępnione na żądanie właściwych organów.

d) Dane szczegółowe każdego badania klinicznego muszą zawierać wystarczająco

dane szczegółowe pozwalające na wydanie obiektywnego orzeczenia:

- protokół obejmujący racjonalne, cele i plan statystyczny i metodologię badania, z warunkami zgodnie z którymi jest przeprowadzane i kierowane, oraz dane szczegółowe badanego produktu

- świadectwo audytu, jeżeli jest dostępne

- listę badaczy; każdy badacz podaje swoje nazwisko, adres, nominacje, kwalifikacje i obowiązki kliniczne, miejsce gdzie przeprowadzono badanie i zestaw informacji w odniesieniu do każdego pacjenta indywidualnie, włączając formularze przypadków chorobowych w każdym badaniu

- sprawozdanie końcowe podpisane przez badacza dla badań wielośrodkowych i podpisane przez wszystkich badaczy lub (głównego) koordynatora badania.

e) Dane szczegółowe określonych powyżej badań klinicznych przekazuje się do właściwych organów, jednakże za zgodą właściwych organów, wnioskodawca może opuścić część niniejszej informacji. Kompletna dokumentacja dostarczana jest niezwłocznie na żądanie.

Badacz powinien, w swoich wnioskach na temat dowodów doświadczalnych, wyrazić swoją opinię o bezpieczeństwie produktu w normalnych warunkach zastosowania, jego tolerancji, skuteczności i wszelkie użyteczne informacje odnoszące się do wskazań i przeciwwskazań, podania i średniego okresu czasu leczenia jak również wszystkich szczególnych środkach ostrożności, które należy podjąć w trakcie leczenia oraz o objawów klinicznych przy przedawkowaniu. W raportowaniu wyników wielośrodkowych badań, główny badacz musi, w swoich wnioskach, wyrazić opinię o bezpieczeństwie i skuteczności badanego produktu leczniczego w imieniu wszystkich ośrodków.

f) Obserwacje kliniczne dla każdego badania podsumowuje się, wskazując:

- 1) liczbę oraz płeć danych osobników;
- 2) wybór i zróżnicowanie wieku w grupach pacjentów podlegających badaniu oraz testy porównawcze;
- 3) liczbę pacjentów wycofanych z badań przed czasem i powody tego wycofania;
- 4) gdzie przeprowadzono kontrolowane badania na powyższych warunkach i czy kontrolna grupa:

- nie była leczona

- otrzymała placebo

- otrzymała inny produkt leczniczy o znanym działaniu

- poddana została innemu leczeniu niż terapia z użyciem produktów leczniczych

5) częstotliwość obserwowanych reakcji niepożądanych;

6) dane szczegółowe dotyczące pacjentów o podwyższonym ryzyku, np. ludzie starsi, dzieci, kobiety w ciąży lub w trakcie menstruacji, lub ci, których fizjologiczne lub patologiczne warunki wymagają szczególnego rozważenia;

7) parametry lub kryteria oceny skuteczności i wyniki w warunkach tych parametrów;

8) statystyczna ocena wyników, gdy jest to przywołane w projektach badań oraz objętych czynników zmiennych.

g) Dodatkowo, badacz musi zawsze wskazywać swoje uwagi na temat:

1) wszelkich oznak przyzwyczajenia, uzależnienia albo trudności w odstawieniu produktu leczniczego u pacjentów;

2) wszystkich wzajemnych oddziaływań zaobserwowanych z innymi produktami leczniczymi wspólnie podawanymi;

3) kryteria określające wykluczenie niektórych pacjentów z badań;

4) wszystkie zgony zaistniałe w trakcie badań lub w dalszym okresie.

h) Dane szczegółowe dotyczące nowego połączenia substancji leczniczych muszą być identyczne do tych wymaganych dla nowego produktu leczniczego i muszą udowodnić bezpieczeństwo i skuteczność połączenia.

i) Całkowite lub częściowe opuszczenie tych danych musi zostać wyjaśnione. W razie wystąpienia niespodziewanych skutków zachodzących w trakcie prowadzenia badania, należy dalej podjąć badania toksykologicznie i farmaceutycznie i dokonać przeglądu.

j) Jeżeli produkt leczniczy jest przeznaczony do długoterminowego podawania, należy podać szczegółowe dane wszystkich modyfikacji działania farmakologicznego następującej po podaniu wielokrotnym, jak również ustalone podawanie długoterminowe.

#### 5.2.1. Sprawozdania z badań biofarmaceutycznych

Dostarcza się sprawozdania z badań biodostępności i biorównoważności, sprawozdania z badań korelacji in vitro i in vivo, oraz metody bioanalityczne i analityczne.

Dodatkowo, dokonuje się oceny biodostępności jeśli jest konieczna do wykazania biorównoważności dla produktów leczniczych określonych w art. 10 ust. 1 lit. a).

#### 5.2.2. Sprawozdania z badań dotyczących farmakokinetyki z zastosowaniem biomateriałów pochodzenia ludzkiego

Do celów niniejszego załącznika, ludzkie biomateriały oznaczają wszystkie białka, komórki, tkanki i związane materiały pochodzące ze źródeł ludzkich, które są używane in vitro lub ex vivo dla oceny własności farmakokinetycznych leków.

W tym zakresie, dostarcza się sprawozdania z badań wiązania białek osocza, badań metabolizmu wątrobowego i badań wzajemnego oddziaływania substancji czynnych oraz badań przy użyciu innych ludzkich biomateriałów.

### 5.2.3. Sprawozdania z badań farmakokinetycznych u ludzi

a) Opisuje się następujące właściwości farmakokinetyczne:

- wchłanianie (współczynnik i rozpiętość),
- dystrybucja,
- metabolizm,
- wydalanie.

Opisuje się cechy o znaczeniu klinicznym włączając implikacje z danych kinetycznych dla reżimu podawania, szczególnie dla pacjentów zagrożonych i różnice między człowiekiem a gatunkami zwierząt użytych w badaniach przedklinicznych.

W uzupełnieniu standardowych, wielopróbkowych badań farmakokinetycznych badania farmakokinetyki populacyjnej na podstawie wybiórczych próbek zgromadzonych w trakcie badań klinicznych mogą się odnosić do wpływu czynników wewnętrznych i zewnętrznych na zmienność wzajemnych powiązań dawki, właściwości farmakokinetycznych i odpowiedzi. Dostarcza się sprawozdania z badań farmakokinetycznych i tolerancji wstępnej u zdrowych osobników i pacjentów, sprawozdania z badań farmakokinetycznych oceny działania

czynników wewnętrznych i zewnętrznych, oraz sprawozdania z badań farmakokinetyki populacyjnej.

b) Jeżeli produkt leczniczy jest zwykle podawany wspólnie z innymi produktami leczniczymi, podaje się dane szczegółowe z badań wspólnego podawania przeprowadzonego w celu wykazania możliwych zmian działania farmakologicznego.

Badane są farmakokinetyczne wzajemne oddziaływania między substancją czynną a innymi produktami leczniczymi lub substancjami.

### 5.2.4. Sprawozdania z badań farmakodynamicznych u ludzi

a) Działanie farmakodynamiczne współzależne ze skutecznością wykazuje się włączając:

- związek podanie - reakcja i czas jej trwania,
- uzasadnienie podania i warunki podania,
- rodzaj działania, jeśli możliwe.

Opisuje się działanie farmakodynamiczne niezwiązane ze skutecznością.

Wykazanie skutków farmakodynamicznych u ludzkich, samo w sobie nie jest wystarczające do wyjaśnienia wniosków dotyczących jakichkolwiek szczególnych potencjalnych skutków terapeutycznych.

b) Jeżeli produkt leczniczy jest zwykle podawany wspólnie z innymi produktami leczniczymi, podaje się szczegółowe dane z badań wspólnego podawania przeprowadzonego w celu wykazania możliwych zmian działania farmakologicznego.

Bada się farmakodynamicznie wzajemne oddziaływania między substancją czynną a

innymi produktami leczniczymi lub substancjami.

#### 5.2.5. Sprawozdania z badań skuteczności i bezpieczeństwa

##### 5.2.5.1. Sprawozdania z badań klinicznych kontrolowanych odpowiednich do wnioskowanego wskazania

W zasadzie, badania kliniczne należy wykonywać w miarę możliwości jako "kontrolowane badania kliniczne", dobrane losowo i, jeśli właściwe, względem placebo i względem ustanowionego produktu leczniczego o udowodnionej wartości terapeutycznej; wszystkie inne projekty są uzasadniane. Badanie grup kontrolnych różni się co do przypadku i zależy także od rozważań etycznych i obszaru terapeutycznego; w ten sposób, w kilku przypadkach jest bardziej trafne porównanie skuteczności nowego produktu leczniczego z tym ustalonym produktem leczniczym o udowodnionej wartości terapeutycznej niż w odniesieniu do zjawiska placebo.

1) Tak dalece jak to możliwe, w szczególności w badaniach gdzie skutek produktu nie może być obiektywnie zmierzony, należy podjąć kroki dla uniknięcia błędu bezstronności, włączając metody przypadkowo-losowe.

2) Protokół z badania musi zawierać przekrojowy opis metod statystycznych, które mają zostać zaangażowane, liczbę i przyczyny włączenia pacjentów (włączając obliczenia siły badania), zastosowanego poziomu znamienności, które mają być użyte oraz opis jednostki statystycznej. Środki podjęte w celu uniknięcia bezstronności, w szczególności metoda wyrzykowa, są udokumentowane. Włączenie bardzo dużej ilości osobników do badania, nie może być traktowane jako właściwy zamiennik prawidłowo kontrolowanego badania.

Dane bezpieczeństwa zostaną przejrane, biorąc pod uwagę wytyczne opublikowane przez Komisję, ze szczególną uwagą dla zdarzeń powodujących zmianę dawek lub potrzebę wspomagania leczenia, poważnych niepożądanych zdarzeń, zdarzeń skutkujących wycofaniem i zgony. Jakikolwiek pacjent lub grupa pacjentów o podwyższonym ryzyku są identyfikowani i zwraca się szczególną uwagą na potencjalnie wrażliwych pacjentów, którzy mogą występować w małych ilościach, np. dzieci, kobiety ciężarne, osoby starsze, ludzi z oznakami zaburzeń metabolizmu lub wydalania itp. Opisuje się skutki oceny bezpieczeństwa dla możliwego użycia produktu leczniczego.

##### 5.2.5.2 Sprawozdania z analiz danych pochodzących z więcej niż jednego badania obejmujące każdą zbiorczą analizę, meta-analizę i analizę pomostową

Sprawozdania te dostarcza się.

#### 5.2.6. Sprawozdania z doświadczeń po dopuszczeniu do obrotu

Jeżeli produkt leczniczy został już dopuszczony w państwach trzecich, podaje się informację w odniesieniu do niepożądanych reakcji danego produktu leczniczego i produktu leczniczego zawierającego tą samą substancję czynną(-e), jeżeli możliwe, w zależności od wskaźników użycia.

##### 5.2.7. Formularze przypadków chorobowych i lista poszczególnych pacjentów

Formularze przypadków chorobowych i lista danych poszczególnych pacjentów przedkładane zgodnie z odpowiednimi wytycznymi publikowanymi przez Agencję dostarcza się i przedstawia w tej samej kolejności co sprawozdania z badań klinicznych i indeksuje badaniami.

## CZEŚĆ II



## SZCZEGÓLNA DOKUMENTACJA DOŁĄCZONA DO WNIOSKU O POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I WYMAGANIA

Niektóre produkty lecznicze wykazują szczególne cechy, które są takie, iż wszystkie wymagania dokumentacji dołączonej do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, ustanowione w części I niniejszego załącznika, wymagają dostosowania. W celu uwzględnienia tych szczególnych sytuacji, następuje dostosowanie i prezentacja dokumentacji przez wnioskodawcę.

### 1. UGRUNTOWANE ZASTOSOWANIE MEDYCZNE

Dla produktów leczniczych, których substancja(-e) czynna(-e) ma "ugruntowane zastosowanie medyczne", określone w art. 10 ust. 1 lit. a) ii), o uznanej skuteczności i akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa, stosuje się następujące zasady szczególne.

Wnioskodawca przedkłada moduły 1, 2 i 3, tak jak zostało to opisane w części I niniejszego załącznika.

Dla modułów 4 i 5, szczegółowa naukowa bibliografia powinna wskazywać nie kliniczne i kliniczne właściwości.

Następujące szczególne zasady stosuje się, w celu wykazania ugruntowanego zastosowania medycznego:

a) Czynniki, jakie powinny być wzięte pod uwagę w celu uznania ugruntowanego zastosowania medycznego składników produktów leczniczych są następujące:

- od jak dawna dana substancja jest używana,

- ilościowy aspekt zastosowania danej substancji,

- stopień naukowego zainteresowania daną substancją (mający odzwierciedlenie w opublikowanej literaturze naukowej) oraz

- spójność naukowych ocen.

Dlatego też różne okresy czasu mogą być niezbędne do ustanowienia ugruntowanego zastosowania medycznego dla różnych substancji. W każdym przypadku jednakże czas wymagany do ustanowienia składnikom produktów leczniczych ugruntowanego zastosowania medycznego, nie może być krótszy niż jedna dekada od czasu pierwszego systematycznego i udokumentowanego użycia tej substancji jako produktu leczniczego we Wspólnocie.

b) Dokumentacja przedłożona przez wnioskodawcę powinna uwzględniać wszystkie aspekty oceny bezpieczeństwa i/lub skuteczności i musi zawierać lub odwoływać się do przeglądu właściwej literatury, uwzględniając badania przed i po wprowadzeniu do obrotu oraz opublikowaną literaturę naukową dotyczącą zdobytego doświadczenia, w formie badań epidemiologicznych w szczególności w formie porównawczych badań epidemiologicznych. Całość dokumentacji, zarówno korzystnej jak i niekorzystnej, musi zostać przedstawiona. Zgodnie z przepisami na temat "ugruntowanego zastosowania medycznego" szczególnie niezbędne jest wyjaśnienie, że "odniesienia do bibliografii" do innych źródeł dowodowych (badania po wprowadzeniu na rynek, badania epidemiologiczne itd.) a nie same tylko dane odnoszące się do testów i badań mogą służyć jako ważny dowód bezpieczeństwa i skuteczności produktu, jeżeli wniosek w sposób zadowalający wyjaśnia i uzasadnia wykorzystanie tych źródeł informacji.

c) Szczególna uwaga musi być zwrócona na każdą brakującą informację a także musi być przedłożone wyjaśnienie, dlaczego wykazanie akceptowalnego poziomu bezpieczeństwa i/lub

skuteczności może być podtrzymane pomimo braku niektórych badań.

d) Niekliniczne i/lub kliniczne przeglądy muszą wyjaśniać przydatność wszystkich przedłożonych danych, które dotyczą produktu innego niż produkt przeznaczony do wprowadzenia do obrotu. Musi zostać orzeczone czy produkt badany może być uznany za podobny do produktu, dla którego złożony został wniosek o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, pomimo istniejących różnic.

e) Doświadczenie zdobyte po wprowadzeniu do obrotu innych produktów zawierających te same składniki jest szczególnie ważne i wnioskodawca powinien położyć specjalny nacisk na tą kwestię.

## 2. ISTOTNIE PODOBNE PRODUKTY LECZNICZE

a) Wnioski zgodne z art. 10 ust. 1 lit. a) ppkt i) (istotnie podobne produkty) zawierają dane opisane w modułach 1, 2 i 3 części I niniejszego załącznika, pod warunkiem że wnioskodawca otrzymał zgodę od posiadacza pierwotnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na powoływanie się na zawartość jego modułów 4 i 5.

b) Wnioski zgodne z art. 10 ust. 1 lit. a) ppkt iii) (istotnie podobne produkty - generics) powinny zawierać dane opisane w modułach 1, 2 i 3 części I niniejszego załącznika razem z danymi pokazującymi biodostępność i biorównoważność z pierwotnym produktem leczniczym pod warunkiem że ten drugi nie jest biologicznym produktem leczniczym (patrz część II, 4 Podobne biologiczne produkty medyczne).

Dla tych produktów niekliniczne/kliniczne przeglądy/podsumowania są szczególnie skoncentrowane na następujących elementach:

- podstawy twierdzenia o istotnym podobieństwie;

- podsumowanie dotyczące zawartości zanieczyszczeń w seriach substancji czynnej jak również w gotowym produkcie leczniczym (i tam gdzie ma to znaczenie, w produktach rozkładu pojawiających się podczas przechowywania) jakie zaproponowano dla produktu, który ma być włączony do obiegu, razem z oceną tych zanieczyszczeń;

- ocenę badań biorównoważności lub wyjaśnienie dlaczego badania takie nie zostały przeprowadzone, w odniesieniu do wskazówek w "Badania biodostępności i biorównoważności";

- aktualizację publikowanej literatury odnoszącej się do substancji i jej obecnego stosowania. Przyjmuje się że dla artykułów w czasopismach zamieszczających podobne przeglądy że będą one w tym celu, podane w przypisach;

- każde twierdzenie w posumowaniu właściwości produktu, nie znane z, lub nie wnioskowane z właściwości produktu medycznego i/lub jego grupy terapeutycznej powinno być przedyskutowane w nieklinicznych/klinicznych przeglądach/podsumowaniach i uzasadnione przez publikację i/lub dodatkowe badania;

- jeśli właściwe, dodatkowe dane w celu przedstawienia dowodów na równoważność lub bezpieczeństwo i skuteczność własności różnych soli, estrów lub pochodnych dopuszczonej substancji czynnej powinny być dostarczone przez wnioskodawcę, gdy twierdzi on o istotnym podobieństwie.

## 3. DODATKOWE DANE WYMAGANE W SZCZEGÓLNYCH SYTUACJACH

Gdy substancja czynna istotnie podobnego produktu medycznego zawiera tą samą

terapeutyczną część cząsteczki co pierwotnie dopuszczony produkt, któremu towarzyszą różne sole/estry złożone/pochodne przedstawia się dowody na to, że nie ma żadnej zmiany w farmakokinetyce tej części cząsteczki, farmakodynamice i/lub toksyczności, która mogłaby zmienić profil bezpieczeństwo/skuteczność. W każdym innym przypadku, takie związki towarzyszące należy traktować jako nowe substancje czynne.

Gdy produkt medyczny jest przeznaczony do różnego terapeutycznego użycia lub przedstawiony w różnych farmaceutycznych postaciach lub ma być podany różnymi drogami lub w różnych dawkach lub z różną pozologią, dostarcza się wyniki właściwych badań toksykologicznych i farmakologicznych i/lub badań klinicznych.

#### 4. PODOBNE BIOLOGICZNE PRODUKTY LECZNICZE

Przepisy art. 10 ust. 1 lit. a) ppkt iii) mogą być niewystarczające w przypadku biologicznych produktów leczniczych. Jeżeli informacja wymagana w przypadku istotnie podobnych produktów (rodzajów) nie pozwala na wykazanie podobnej charakteru dwóch biologicznych produktów leczniczych, dostarcza się dodatkowe dane, w szczególności profil kliniczny i toksykologiczny.

Gdy biologiczny produkt leczniczy zdefiniowany w części I ppkt 3.2 niniejszego załącznika, który odnosi się do pierwotnego produktu leczniczego, któremu zostało przyznane pozwolenie na dopuszczenie do obrotu we Wspólnocie, jest przedłożony do otrzymania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przez niezależnego wnioskodawcę po wygaśnięciu okresu ochrony danych, stosuje się następujące podejście.

- Informacja, która ma zostać dostarczona, nie powinna ograniczać się do modułu 1, 2

i 3 (dane farmaceutyczne, chemiczne i biologiczne), uzupełniona danymi o biorównoważności i biodostępności. Rodzaj i ilość dodatkowych danych (takiej jak toksykologiczne i inne niekliniczne i właściwe kliniczne dane) ustala się osobno dla konkretnych przypadków zgodnie z odpowiednimi wytycznymi naukowymi.

- Z powodu różnorodności biologicznych produktów leczniczych, wymagana jest przez właściwy organ potrzeba określenia badań przewidzianych w module 4 i 5 uwzględniająca szczególne właściwości każdego pojedynczego produktu leczniczego.

Zasady ogólne, jakie mają być stosowane są wymienione w wytycznej uwzględniającej właściwości rozpatrywanego biologicznego produktu leczniczego publikowanej przez Agencję. W przypadku gdy pierwotnie dopuszczonego produkt leczniczy ma więcej niż jedno wskazanie, skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego zgłoszonego jako podobny, musi być uzasadnione lub, jeśli konieczne, wykazane oddzielnie dla każdego żadanego wskazania.

#### 5. USTALONE POŁĄCZENIA PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Wnioski oparte na art. 10 ust. 1 lit. b), odnoszą się do nowych produktów leczniczych zrobionych z przynajmniej dwóch substancji czynnych do tej pory nie dopuszczonych jako ustalone połączenie produktów leczniczych.

Dla tych wniosków dostarcza się pełną dokumentację (moduły 1-5) do celów ustalonego połączenia produktów leczniczych. Gdzie właściwe, dostarcza się informacje dotyczące miejsc wytwarzania i przypadkowych czynników oraz ocena bezpieczeństwa.

## 6. DOKUMENTACJA DLA WNOSKÓW W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH

Gdy, jak je przewidziano w art. 22, wnioskodawca może wykazać, że nie jest w stanie dostarczyć wyczerpujących danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa dla normalnych warunków stosowania, ponieważ:

- wskazania, dla których produkt leczniczy jest przewidziany występują tak rzadko, że nie można racjonalnie oczekiwać, że wnioskodawca może przedstawić wyczerpujące dowody;

- przy obecnym stanie wiedzy naukowej nie można przedstawić wyczerpujących informacji;

- byłoby sprzeczne z ogólnie przyjętymi zasadami etyki lekarskiej zbieranie takich informacji,

może zostać przyznane pozwolenie na dopuszczenie do obrotu z zastrzeżeniem pewnych szczególnych zobowiązań.

Zobowiązania mogą zawierać, co następuje:

- wnioskodawca kończy określony program badań, w czasie określonym przez właściwe organy, których wynik tworzą podstawy ponownej oceny profilu korzyści i ryzyka,

- przedmiotowy produkt leczniczy może być wydany jedynie na podstawie lekarskiej recepty i może w niektórych przypadkach, być podany jedynie pod ścisłym nadzorem lekarskim możliwym w szpitalu i, w przypadku leczenia radiofarmaceutycznego, przez osobę uprawnioną,

- ulotka dołączona do opakowania oraz wszystkie inne informacje zwracają uwagę praktykującego lekarza na fakt, że pod niektórymi szczególnymi względami,

dostępne szczegółowe dane odnoszące się do danego produktu leczniczego, są jeszcze niedostateczne w tym względzie.

## 7. MIESZANE WNIOSKI O POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mieszane wnioski o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu oznaczają dokumentację pozwolenia o dopuszczenie do obrotu, gdzie moduł 4 i/lub 5 zawiera połączenie sprawozdań na temat ograniczonych nieklinicznych i/lub klinicznych badań przeprowadzonych przez wnioskodawcę oraz bibliograficzne odniesienia. Wszystkie inne moduły są zgodne ze strukturą opisaną w części I niniejszego załącznika. Właściwy organ akceptuje zaproponowany przez wnioskodawcę sposób przedstawienia danych, rozpatrując każdy wniosek indywidualnie.

### CZĘŚĆ III

#### SZCZEGÓLNE PRODUKTY LECZNICZE

Niniejsza część ustanawia szczególne wymagania odnoszące się do charakteru określonych produktów leczniczych.

#### 1. BIOLOGICZNE PRODUKTY LECZNICZE

##### 1.1. Produkty lecznicze pochodzące z osocza

Dla produktów leczniczych pochodzących z krwi człowieka lub osocza i na zasadzie odstępstwa od przepisów modułu 3, wymagania dotyczące dokumentacji wymienione w "Informacjach odnoszących się do materiałów wyjściowych i surowców", dla wyjściowych materiałów zrobionych z ludzkiej krwi/osocza mogą być zastąpione przez główny zbiór danych dotyczących osocza poświadczony zgodnie z niniejszą częścią.

## a) Zasady

Do celów niniejszego załącznika:

- Główny zbiór danych dotyczący osocza oznacza samodzielną dokumentację, oddzieloną od dokumentacji pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, która zawiera wszystkie właściwe, szczegółowe informacje na temat właściwości ludzkiego osocza używanego jako materiał wyjściowy i/lub jako surowiec do wytwarzania podfrakcji/frakcji pośrednich, elementów zaróbki i substancji czynnej(-ych), stanowiące część produktów leczniczych lub wyrobów medycznych określonych w dyrektywie 2000/70/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 listopada 2000 r. zmieniającej dyrektywę Rady 93/42/WE w odniesieniu do wyrobów medycznych zawierających trwałe pochodne krwi ludzkiej lub osocza ludzkiego[13].

- Każdy ośrodek lub zakład wykonujący frakcjonowanie/przetwarzanie ludzkiego osocza ma przygotować i przechowywać uaktualniony zestaw szczegółowych istotnych informacji określonych w głównym zbiorze danych dotyczących osocza.

- Główny zbiór danych dotyczący osocza przedkłada się Agencji lub właściwemu organowi przez wnioskodawcę o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Gdy wnioskodawca lub posiadacz takiego pozwolenia nie są posiadaczami głównego zbioru danych dotyczących osocza, główny zbiór danych dotyczący osocza zostaje udostępniony wnioskodawcy o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub posiadaczowi takiego pozwolenia w celu przedłożenia właściwemu organowi. W każdym przypadku, wnioskodawca lub posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu biorą odpowiedzialność za produkt leczniczy.

- Właściwy organ, który ocenia pozwolenie na dopuszczenie do obrotu musi zaczekać na wydanie świadectwa przez Agencję przed podjęciem decyzji dotyczącej wniosku.

- Jakakolwiek dokumentacja pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zawierająca elementy pochodzące z ludzkiego osocza odnosi się do głównego zbioru danych dotyczących osocza użytego jako materiał wyjściowy/surowiec.

## b) Zawartość

Zgodnie z przepisami art. 109, zmienionej dyrektywą 2002/98/WE, która odnosi się do wymagań stawianych dawcom i badaniom pobranego od dawcy materiału, główny zbiór danych dotyczących osocza zawiera informacje na temat osocza użytego jako materiał wyjściowy/surowiec, w szczególności:

### 1) Pochodzenie osocza

i) Informacja na temat ośrodków lub zakładów, w których przeprowadzane jest pobieranie krwi/osocza, zawierająca dane dotyczące kontroli, zatwierdzenia oraz dane epidemiologiczne o infekcjach przenoszonych przez krew.

ii) Informacja na temat ośrodków lub zakładów, w których przeprowadzane jest badanie pobranego od dawcy materiału i zbiorników osocza, zawierająca status kontroli i zatwierdzenia.

iii) Kryteria selekcji i wykluczenia dawców krwi i osocza.

iv) System, jaki zastosowano, aby umożliwić prześledzenie dla każdego dawcy drogi od zakładu pobierającego krew/osocze, aż do gotowego wyrobu, i w drugą stronę.

### 2) Jakość i bezpieczeństwo osocza

i) Zgodność z monografią Farmakopei Europejskiej.

ii) Badanie pobranej krwi/osocza i zbiorników na czynniki zakaźne, włączając informację o metodach badania i, w przypadku zbiorników na osocze, datę ważności dla zastosowanych badań.

iii) Techniczne właściwości torebek na pobranie krwi i osocza, włączając informację o zastosowanych antykoagulantach.

iv) Warunki przechowywania i transportowania osocza.

v) Procedury dotyczące trzymania zapasów i/lub okresu kwarantanny.

vi) Charakterystyka zbiorników osocza.

3) System, jaki ustalono między producentem produktów leczniczych pochodzących z osocza i/lub podmiotu dokonującego przetwarzania/frakcjonowania z jednej strony, a ośrodkami i zakładami pobierającymi krew/osocze z drugiej strony, który określa warunki ich współpracy i uzgodnione między nimi specyfikacje.

Dodatkowo, główny zbiór danych dotyczących osocza zawiera wykaz produktów leczniczych, dla których ten główny zbiór danych dotyczących osocza jest ważny, zarówno jeśli chodzi o produkty lecznicze którym przyznano pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jak i te, które są w trakcie przyznawania takiego pozwolenia, włączając produkty lecznicze przywołane w art. 2 dyrektywy 2001/20/WE Parlamentu Europejskiego i Rady, odnoszącym się do wdrożenia dobrej klinicznej praktyki w przeprowadzaniu badań klinicznych na produktach leczniczych stosowanych u ludzi.

c) Ocena i certyfikacja

- Dla produktów leczniczych jeszcze niedopuszczonych, wnioskodawca

wnioskujący o pozwolenie przedkłada właściwemu organowi pełną dokumentację, której towarzyszyć będzie osobny główny zbiór danych dotyczących osocza, jeżeli takowy już istnieje.

- Główny zbiór danych dotyczących osocza poddany jest naukowo - technicznej ocenie przeprowadzanej przez Agencję. Wynikiem pozytywnej oceny jest świadectwo zgodności z prawodawstwem wspólnotowym przyznane dla głównego zbioru danych dotyczących osocza, któremu towarzyszy sprawozdanie z oceny. Wydane świadectwo jest stosowane w całej Wspólnocie.

- Główny zbiór danych dotyczących osocza jest aktualizowany i ponownie poświadczany co roku.

- Zmiany wprowadzone później do warunków głównego zbioru danych dotyczących osocza muszą być zgodne z procedurą oceny ustanowioną w rozporządzeniu Komisji (WE) nr 542/95[14] dotyczącym badania zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wchodzących w zakres rozporządzenia Rady (EWG) nr 2309/93 z dnia 22 lipca 1993 r. ustanawiającego wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiające Europejską Agencję ds. Oceny Produktów Leczniczych[15]. Warunki oceny takich zmian zostały ustanowione w rozporządzeniu (WE) nr 1085/2003.

- Jako drugi krok do przepisów w tiret pierwszym, drugim, trzecim i czwartym, właściwy organ, który ma przyznać pozwolenie lub już przyznał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, powinien brać pod uwagę certyfikacje, ponowną certyfikację lub zmianę głównego zbioru danych dotyczących osocza rozważanego(-ych) produktu(-ów) leczniczego(-ych).

- Na zasadzie odstępstwa od przepisów tiret drugiego niniejszego punktu (ocena i certyfikacja), tam gdzie główny zbiór danych dotyczących osocza odnosi się tylko do produktów leczniczych pochodzących z krwi/osocza, dla których pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest ograniczone do pojedynczego Państwa Członkowskiego, naukowo - techniczna ocena danego głównego zbioru danych dotyczących osocza jest przeprowadzona przez właściwy organ krajowe tego Państwa Członkowskiego.

## 1.2. Szczepionki

Dla szczepionek stosowanych u ludzi i na drodze odstępstwa od ustaleń modułu 3 na temat "Substancji czynnych", stosuje się następujące wymagania bazujące na stosowaniu systemu głównego zbioru danych dotyczących antygeny szczepionkowego.

Dokumentacja dołączona do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu szczepionki innej niż ludzkie szczepionki przeciw grypowe, wymaga włączenia głównego zbioru danych dotyczącego antygeny szczepionkowego który jest substancją czynną tej szczepionki.

### a) Zasady

Do celów niniejszego załącznika:

- Główny zbiór danych dotyczący antygeny szczepionkowego oznacza samodzielną część wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu szczepionki, która zawiera wszystkie istotne informacje o biologicznej, farmaceutycznym i chemicznym charakterze każdej substancje czynnej, jaka jest częścią tego produktu leczniczego. Ta samodzielna część może być wspólna dla jednej lub więcej pojedynczych i/lub złożonych szczepionek przedstawionych przez wnioskodawcę lub przez posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

- Szczepionka może zawierać jeden lub więcej różnych antygenów szczepionkowych. Jest tyle substancji czynnych w szczepionce ile obecnych jest w antygenów szczepionkowych.

- Skojarzona szczepionka zawiera co najmniej dwa różne antygeny szczepionkowe ukierunkowane na zapobieganie jednej lub wielu chorobom zakaźnym.

- Pojedyncza szczepionka jest szczepionką, która zawiera jeden antygen szczepionkowy ukierunkowany na zapobieganie jednej chorobie zakaźnej.

### b) Zawartość

Główny zbiór danych dotyczących antygeny szczepionkowego zawiera następujące informacje pochodzące z odpowiedniej części (substancje czynne) modułu 3 o "danych jakościowych", tak jak zostały one opisane w części I niniejszego załącznika:

Substancje czynne:

1. Ogólna informacja obejmująca zgodność z odpowiednią(-mi) monografią(-mi) Farmakopei Europejskiej.
2. Informacja o wytwarzaniu substancji czynnej: ta pozycja musi obejmować proces wytwarzania, informacje o materiałach wyjściowych i surowcach, szczególne środki dotyczące TSE i ocenę bezpieczeństwa czynników ubocznych oraz ułatwienia i wyposażenie.
3. Charakterystyka substancji czynnej
4. Kontrola jakości substancji czynnej
5. Wzorzec odniesienia i materiały
6. Opakowanie i system zamknięcia substancji czynnej
7. Trwałość substancji czynnej.

### c) Ocena i certyfikacja

- Dla nowych szczepionek, które zawierają nowe antygeny szczepionkowe, wnioskodawca przedstawia właściwemu organowi pełną dokumentację pozwolenia na dopuszczenie do obrotu włączając wszystkie główne zbiory danych dotyczących antygeny szczepionkowego odnoszące się do każdego pojedynczego antygeny szczepionkowego, który jest częścią tej nowej szczepionki jeżeli żaden taki zbiór danych dla pojedynczego antygeny szczepionkowego jeszcze nie istnieje. Główny zbiór danych dotyczących antygeny szczepionkowego poddany jest naukowo-technicznej ocenie przeprowadzanej przez Agencję. Wynikiem pozytywnej oceny jest świadectwo zgodności z prawodawstwem wspólnotowym przyznawane dla głównego zbioru danych dotyczących antygeny szczepionkowego, któremu towarzyszy sprawozdanie z oceny. Wydane świadectwo stosowane jest w całej Wspólnocie.

- Przepisy w tiret pierwszym mają również zastosowanie do każdej szczepionki, która składa się z nowego połączenia antygenów szczepionkowych, niezależnie od tego czy jeden lub więcej tych antygenów szczepionkowych jest częścią szczepionek już dopuszczonych do obrotu we Wspólnocie czy też nie.

- Zmiany wprowadzone do zawartości głównego zbioru danych dotyczących antygeny szczepionkowego dla szczepionki dopuszczonej we Wspólnocie poddane są naukowo-technicznej ocenie przeprowadzonej przez Agencję zgodnie procedurą ustanowioną w rozporządzeniu Komisji (WE) nr 1085/2003. W przypadku pozytywnej oceny Agencja wydaje świadectwo zgodności z prawodawstwem wspólnotowym dla głównego zbioru danych dotyczących antygeny szczepionkowego. Wydane świadectwo jest stosowane w całej Wspólnocie.

- Na zasadzie odstępstwa od przepisów tiret pierwszego, drugiego i trzeciego niniejszego punktu (ocena i certyfikacja), tam gdzie główny zbiór danych dotyczących antygeny szczepionkowego odnosi się tylko do szczepionki, która jest przedmiotem dopuszczenia do obrotu, które nie było/nie będzie przyznane zgodnie z procedurą wspólnotową, i pod warunkiem że ta dopuszczona do obrotu szczepionka zawiera antygeny szczepionkowe, które nie były oceniane zgodnie procedurą wspólnotową, ocena naukowo-techniczna głównego zbioru danych dotyczących antygeny szczepionkowego i jego późniejszych zmian, przeprowadzana jest przez właściwy organ krajowy państwa, które wydało pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

- Jako następny krok do przepisów w tiret pierwszego, drugiego, trzeciego i czwartego, właściwy organ, który ma przyznać pozwolenie lub już przyznał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, powinien brać pod uwagę certyfikację, ponowną certyfikację lub zmianę głównego zbioru danych dotyczących antygeny szczepionkowego dla rozważanego danego produktu leczniczego.

## 2. RADIOFARMACEUTYKI I PREKURSORY

### 2.1. Radiofarmaceutyki

Do celów niniejszego rozdziału, wnioski oparte na art. 6 ust. 2 i art. 9 wprowadzają pełną dokumentację, w której muszą być zawarte określone szczegóły:

#### Moduł 3

a) W kontekście zestawu radiofarmaceutycznego, który jest radioznacznikiem po dostarczeniu przez producenta, substancja czynna jest rozważana jako część wzoru, która ma przenosić lub wiązać radionuklid. Opis



metody wytwarzania zestawu radiogarmaceutycznego zawiera dane szczegółowe wytwarzania zestawu i szczegóły jego zalecanego końcowego przetworzenia dla wyprodukowania radioaktywnego produktu leczniczego. Konieczne specyfikacje radionuklidu opisane są zgodnie, gdzie stosowne, z ogólną monografią lub odpowiednimi monografiami Farmakopei Europejskiej. Dodatkowo opisuje się wszystkie związki podstawowe dla radioznakowania. Struktura radioznakowanego związku również jest opisana.

Dla radionuklidów muszą być przedyskutowane zachodzące reakcje jądrowe.

W generatorze, zarówno radionuklidy macierzyste, jak i wtórne uznaje się za substancje czynne.

b) Dostarcza się dane szczegółowe charakteru radionuklidów, identyfikację izotopów, prawdopodobne zanieczyszczenia, nośnik i szczególną aktywność.

c) Materiały wyjściowe włączając materiały tarczowe do napromieniania.

d) Przeprowadza się rozważania czystości chemicznej/radiochemicznej i jej zależności od biorozmieszczenia.

e) Opisuje się czystość radionuklidu, czystość radiochemiczną i aktywność właściwą.

f) Dla generatorów, wymagane są dane szczegółowe badań radionuklidów macierzystych i wtórnych. Dla eluatów z generatorów dostarcza się badania dla radionuklidów macierzystych i wtórnych oraz dla innych składowych systemu generującego.

g) Wymaganie wyrażenia zawartości substancji czynnych w warunkach masy aktywnych jednostek należy stosować

jedynie do zestawu radiofarmaceutycznego. Dla radionuklidów, radioaktywność musi być wyrażona w bekerelach w danym czasie i jeśli konieczne w czasie z odniesieniem do strefy czasowej. Rodzaj promieniowania jest wskazany.

h) Dla zestawów, specyfikacje gotowego produktu zawierają badania wydajności produktów po radioznakowaniu. Włącza się właściwe kontrole czystości radiochemicznej i radionuklidowej związków radioznakowanych. Każdy materiał podstawowy dla radioznakowania jest zidentyfikowany i oznaczony.

i) Podaje się informację o trwałości generatorów radionuklidów, zestawów radionuklidów i produktów radioznakowanych. Trwałość w trakcie użycia radiofarmaceutyków w wielodawkowych fiolkach musi być udokumentowana.

#### Moduł 4

Ocenia się, że toksyczność można powiązać z dawką napromieniania. W diagnostyce jest to konsekwencją użycia radiofarmaceutyków; w terapii jest właściwością pożądaną. Oszacowanie bezpieczeństwa i skuteczności radiofarmaceutyków skierowuje wymagania do produktu leczniczego i na aspekty dozymetrii promieniowania. Napromienianie organu/tkanki jest udokumentowane. Ocena pochłoniętej dawki radiacyjnej szacowana jest zgodnie z wyszczególnionym międzynarodowo uznanym systemem dla poszczególnych dróg podania.

#### Moduł 5

Wyniki badań klinicznych dostarczają, gdzie to stosowne inne uzasadnienia przeglądów klinicznych.

2.2. Prekursory radiofarmaceutyków do celów radioznakowania

W konkretnym przypadku radiofarmaceutycznego prekursora przeznaczonego wyłącznie do celów radioznakowania, głównym celem jest przedstawienie informacji dotyczących możliwych konsekwencji słabej wydajności radioznakowania lub dysocjacji in vivo radioznakowanego sprzężenia, tj. pytania związane ze skutkami u pacjenta działania wolnego radionuklidu. Dodatkowo jest także konieczne przedstawienie istotnych informacji związanych z ryzykiem zawodowym tj. narażeniem na promieniowanie personelu szpitala i środowiska.

W szczególności dostarcza się, gdzie stosowne, następujące informacje:

#### Moduł 3

Przepisy modułu 3 stosuje się do rejestracji prekursorów radiofarmaceutycznych jak zdefiniowano powyżej (lit. a)-i)), gdzie stosowne.

#### Moduł 4

Wyniki badań dotyczące toksyczności po podaniu jednorazowym i wielokrotnym przeprowadzone w zgodności z przepisami związanymi z dobrą praktyką laboratoryjną ustanowioną w dyrektywie Rady 87/18/EWG i 88/320/EWG dostarcza się, chyba że ustanowiono inaczej.

Badania mutagenności z użyciem radionuklidów nie są rozważane jako użyteczne w niniejszym szczególnym przypadku.

Przedstawia się informacje związane z chemiczną toksycznością i rozmieszczeniem stosownego "zimnego" nuklidu.

#### Moduł 5

Informacja kliniczna uzyskana z badań klinicznych z użyciem samych

prekursorów nie jest rozważana jako stosowna w konkretnym przypadku radiofarmaceutycznego prekursora przeznaczonego wyłącznie do celów radioznakowania.

Jednakże przedstawia się informacje wykazujące kliniczną użyteczność radiofarmaceutycznego prekursora, jeżeli dołączony jest do odpowiedniego nośnika cząsteczki.

### 3. HOMEOPATYCZNE PRODUKTY LECZNICZE

Niniejsza sekcja ustanawia przepisy szczególne w sprawie stosowania modułów 3 i 4 do homeopatycznych produktów leczniczych jak zdefiniowano w art. 1 ust. 5.

#### Moduł 3

Przepisy modułu 3 stosuje się do dokumentów przedłożonych zgodnie z art. 15 uproszczonej rejestracji homeopatycznych produktów leczniczych, określonych w art. 14 ust. 1, jak również do dokumentów dla dopuszczenia innych homeopatycznych produktów leczniczych określonych w art. 16 ust. 1 z następującymi zmianami.

##### a) Terminologia

Łacińska nazwa produktu homeopatycznego opisana w dokumentacji dołączonej do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu musi być zgodna z łacińskim tytułem w Farmakopei Europejskiej lub przy jej braku w urzędowej farmakopei Państwa Członkowskiego. Tam gdzie stosowne podaje się nazwę zwyczajową w każdym Państwie Członkowskim.

##### b) Kontrola materiałów wyjściowych

Dane szczegółowe i dokumenty na temat materiałów wyjściowych, tj. wszystkich materiałów używanych, włączając surowce

i produkty pośrednie do końcowego rozcieńczenia włączonego w gotowy produkt leczniczy, towarzyszące zastosowaniu, są uzupełniane dodatkowymi danymi na temat wyjściowych materiałów homeopatycznych.

Ogólne wymogi jakości należy zastosować do wszystkich materiałów wyjściowych i surowców jak również do wszystkich etapów pośrednich procesu wytwarzania do końcowego rozcieńczenia włączonego w gotowy produkt leczniczy. Jeżeli możliwe, wymagane jest oznaczenie, jeśli są obecne toksyczne części i jeżeli jakość nie może być skontrolowana w końcowym rozcieńczeniu z powodu wysokiego stopnia rozcieńczenia. Każdy etap procesu wytwarzania od materiału wyjściowego do końcowego rozcieńczenia włączonego do gotowego produktu leczniczego musi być w pełni opisany.

W przypadku gdy są włączone rozcieńczenia, etap rozcieńczenia musi być wykonany zgodnie z metodami homeopatycznego wytwarzania ustanowionymi w odpowiedniej monografii Farmakopei Europejskiej lub wobec jej braku, w urzędowych farmakopei Państw Członkowskich.

#### c) Badanie kontrolne gotowego produktu leczniczego

Stosuje się ogólne wymogi jakości do gotowych homeopatycznych produktów leczniczych, wszystkie wyjątki wymagają należytego uzasadnienia wnioskodawcy.

Przeprowadza się identyfikację i oznaczenie wszystkich odpowiednich składników. Jeżeli da się uzasadnić, że identyfikacja i/lub oznaczenie wszystkich odpowiednich składników toksykologicznych nie jest możliwe, np. z powodu ich rozcieńczenia w gotowym produkcie leczniczym, jakość wykazuje się przez zakończone zatwierdzenie procesu wytwarzania i rozcieńczania.

#### d) Badania trwałości

Trwałość gotowego produktu leczniczego musi zostać wykazana. Dane trwałości wyjściowego produktu homeopatycznego można, ogólnie biorąc przenosić na produkt rozcieńczony/sproszkowany, z niego uzyskany. Jeżeli niemożliwe jest zidentyfikowanie i oznaczenie substancji czynnych z powodu rozcieńczenia, należy rozważyć dane trwałości formy farmaceutycznej.

#### Moduł 4

Przepisy modułu 4 stosuje się do uproszczonej rejestracji homeopatycznego produktu leczniczego określonego w art. 14 ust. 1 z kolejnymi specyfikacjami.

Wszelkie brakujące informacje muszą być uzasadnione. Trzeba np. podać uzasadnienie dlaczego wykazanie dopuszczalnego poziomu bezpieczeństwa jest podtrzymywane, chociaż brakuje niektórych badań.

#### 4. ZIOŁOWE PRODUKTY LECZNICZE

Wnioski dla ziołowych produktów leczniczych dostarczają pełną dokumentację, w której zawarte są następujące dane szczegółowe.

#### Moduł 3

Przepisy modułu 3, włączając zgodność z monografią(-ami) Farmakopei Europejskiej, stosuje się do dopuszczenia ziołowych produktów leczniczych. Bierze się pod uwagę bieżący stan wiedzy naukowej w momencie przedkładania wniosku.

Rozważa się następujące aspekty właściwe dla ziołowych produktów leczniczych:

##### 1) Ziołowe substancje i ziołowe preparaty

Do celów niniejszego załącznika termin "ziołowe substancje i ziołowe preparaty" uznaje się za równoważne terminowi

"tabletki ziołowe i tabletki z preparatów ziołowych" jak zdefiniowano w Farmakopei Europejskiej.

Odnosnie nomenklatury substancji ziołowej, należy dostarczyć dwumianową nazwę naukową rośliny (rodzaj, gatunek, odmiana i autor), oraz chemotyp (gdy stosowne), części roślin, definicję substancji ziołowej, inne nazwy (synonimy wspomniane w innych farmakopeach) i kod laboratoryjny.

Odnosnie nomenklatury preparatu ziołowego, dostarcza się dwumianową nazwę naukową rośliny (rodzaj, gatunek, odmiana i autor), oraz chemotyp (gdy stosowne), części roślin, definicję substancji ziołowej, proporcje substancji ziołowej do preparatu ziołowego, substancję(-e) rozpuszczającą(-e), inne nazwy (synonimy wspomniane w innych farmakopeach) oraz kod laboratoryjny.

Dla udokumentowania sekcji dotyczącej struktury substancji ziołowej(-ych) i preparatu(-ów) ziołowego(-ych), gdzie to stosowne, podaje się postać fizyczną, opis składników o znanym działaniu terapeutycznym lub znaczniki (wzór cząsteczkowy, względna masa cząsteczkowa, wzór strukturalny, włączając względną i absolutną stereochemię) jak również inny składnik (-i).

Aby udokumentować sekcję dotyczącą producenta substancji ziołowej, dostarcza się, gdzie stosowne, nazwę, adres i zakres odpowiedzialności każdego dostawcy, włączając kontrahentów i każde proponowane miejsce lub urządzenie objęte produkcją/zestawianiem i badaniem substancji ziołowej.

Aby udokumentować sekcję dotyczącą wytwórcy preparatu ziołowego, dostarcza się, gdzie stosowne, nazwę, adres i zakres odpowiedzialności każdego dostawcy, włączając kontrahentów i każde proponowane miejsce lub urządzenie

objęte produkcją i badaniem preparatu ziołowego.

W odniesieniu do opisu procesu produkcyjnego i kontroli procesu dla substancji ziołowej, informację dostarcza się w stosownym opisie produkcji roślin i ich zbierania, włączając źródło geograficzne rośliny lekarskiej i uprawy, zbioru, suszenia i warunki przechowywania.

W odniesieniu do opisu procesu produkcyjnego i kontroli procesu dla preparatu ziołowego, informacje dostarcza się w stosownym opisie produkcji preparatu ziołowego, włączając opis obróbki, rozpuszczalniki i odczynniki, etapy oczyszczania i normalizacji.

W odniesieniu do ewolucji procesu wytwarzania, należy dostarczyć krótkie podsumowanie rozwoju substancji ziołowej(-ych) i preparatu ziołowego(-ych), tam gdzie stosowne, rozważając proponowane drogi podania i użycia. Tam, gdzie stosowne rozważa się wyniki porównujące skład fitochemiczny substancji ziołowych i preparatów ziołowych, używając na poparcie dane bibliograficzne oraz, tam gdzie stosowne substancje ziołowe i preparaty ziołowe zawarte jako substancja czynna(-e) w ziołowych produktach leczniczych.

W odniesieniu do wyjaśnienia struktury i innych właściwości substancji ziołowej, dostarcza się informacje o charakterystyce botanicznej, makroskopowej, mikroskopowej, fitochemicznej i aktywności biologicznej, jeżeli konieczne.

W odniesieniu do wyjaśnienia struktury i innych właściwości preparatu ziołowego, dostarcza się informacje o charakterystyce botanicznej, makroskopowej, mikroskopowej, fitochemicznej i aktywności biologicznej, jeżeli konieczne.

Gdzie właściwe, dostarcza się specyfikacje dla substancji ziołowej(-ych) i preparatu ziołowego(-ych).

Tam gdzie stosowne, dostarcza się procedury analityczne używane do badania substancji ziołowej(-ych) i preparatu(-ów) ziołowego(-ych).

W odniesieniu do zatwierdzania procedur analitycznych, dostarcza się, gdzie stosowne, informacje o zatwierdzeniu procedur analitycznych stosowanych do badania substancji ziołowych i preparatów ziołowych, włączając dane doświadczalne.

W odniesieniu do analiz serii, opis serii i wyników analizy serii dla substancji ziołowych i preparatów ziołowych, tam gdzie stosowne, dostarcza się, włączając te dla substancji farmakopealnych.

Podaje się uzasadnienie, tam gdzie stosowne, dla specyfikacji substancji ziołowych i preparatów ziołowych.

Tam gdzie stosowne, podaje się informacje o wzorcach i materiałach odniesienia używanych dla badań substancji ziołowych i preparatów.

Tam gdzie substancja ziołowa lub preparat ziołowy jest przedmiotem monografii, wnioskodawca zwraca się o świadectwo zgodności, przyznany przez Europejską Dyрекcję ds. Jakości Leków.

## 2) Ziołowe produkty lecznicze

W odniesieniu do ewolucji receptury, dostarcza się krótkie podsumowanie opisujące rozwój ziołowego produktu leczniczego, przyjmując do rozważań proponowane drogi podania i użycia. Wyniki porównawcze składu fitochemicznego stosowanego produktu oparte o dane bibliograficzne oraz zastosowanego ziołowego produktu leczniczego są rozważane, tam gdzie stosowne.

## 5. SIEROCE PRODUKTY LECZNICZE

- W przypadku sierocych produktów leczniczych w rozumieniu rozporządzenia (WE) nr 141/2000, stosuje się przepisy ogólne części II-6 (wyjątkowe okoliczności). Wnioskodawca musi zatem usprawiedliwić w podsumowaniach nieklinicznych i klinicznych, przyczyny dla których nie jest możliwe dostarczenie kompletnej informacji o równowadze korzyści/ryzyka dla danego sierociego produktu leczniczego.

- Jeżeli wnioskodawca wnioskujący o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla sierociego produktu leczniczego przywołuje przepisy art. 10 ust. 1 lit. a) ii) i części II-1 niniejszego załącznika (ugruntowane pozycja w leczeniu), systematyczne i udokumentowane użycie odnośnej substancji odnosi się - w drodze uchylenia - do użycia tej substancji zgodnie z przepisami art. 5 niniejszej dyrektywy.

## CZĘŚĆ IV

### PRODUKTY LECZNICZE TERAPII ZAAWANSOWANEJ

Produkty lecznicze terapii zaawansowanej są oparte na procesach wytwarzania zogniskowanych na różnych biomolekułach wytworzonych przez przeniesienie genów i/lub biologicznie zaawansowanej terapii zmodyfikowanymi komórkami jako substancjami czynnymi lub częścią substancji czynnej.

Dla tych produktów leczniczych prezentacja dokumentacji dołączonej do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu spełnia wymagania opisane w części I niniejszego załącznika.

Stosuje się moduły 1-5. Dla organizmów genetycznie zmodyfikowanych świadomie uwalnianych do środowiska naturalnego, zwraca się uwagę na trwałość organizmu genetycznie zmodyfikowanego u biorcy i możliwą replikację i/lub modyfikację

organizmu genetycznie zmodyfikowanego po uwolnieniu do środowiska naturalnego. Informacje dotyczące ryzyka dla środowiska umieszczone są w załączniku do modułu 1.

## 1. PRODUKTY LECZNICZE TERAPII GENOWEJ (LUDZKIE I KSENOGENNE)

Do celów niniejszego załącznika, produkt leczniczy terapii genowej, oznacza produkt uzyskany poprzez zestaw procesów wytwarzania w celu przeniesienia dla wykonania albo in vivo albo ex vivo profilaktycznego, diagnostycznego lub terapeutycznego genu (to jest fragmentu kwasu nukleinowego) do komórek ludzkich/zwierzęcych i jego kolejne wyrażenie in vivo. Przeniesienie genu włącza system wyrażania zawartego w systemie dostawy znanego jako wektor, będący pochodzenia wirusowego lub niewirusowego. Wektor może być włączony także do komórki ludzkiej lub zwierzęcej.

### 1.1. Zróżnicowanie produktów leczniczych terapii genowej

a) Produkty lecznicze terapii genowej oparte na alogenicznych lub ksenogennych komórkach

Wektor jest gotowy - przygotowany i przechowywany przed jego przeniesieniem do komórek gospodarza.

Komórki zostały uzyskane uprzednio i zostały przetworzone jako komórki banku (zbiór banku lub bank ustanowiony z nabywania pierwotnych komórek) o ograniczonej zdolności do przeżycia.

Komórki genetycznie zmodyfikowane przez wektor reprezentują substancję czynną.

Dodatkowe kroki mogą być przeprowadzone w celu uzyskania gotowego produktu. W istocie taki produkt

lecniczy jest przeznaczony do podania pewnej liczbie pacjentów.

b) Produkty lecznicze terapii genowej z zastosowaniem ludzkich autologicznych komórek

Substancją czynną jest seria gotowego wektora przechowywanego przed przeniesieniem do komórek autologicznych.

Dodatkowe kroki mogą być przeprowadzone w celu uzyskania gotowego produktu leczniczego.

Te produkty przygotowywane są z komórek uzyskanych od indywidualnego pacjenta. Komórki są następnie modyfikowane genetycznie, przy zastosowaniu gotowego wektora, zawierającego właściwy gen., który przygotowano wcześniej i który tworzy substancję czynną. Preparat jest na powrót wstrzykiwany pacjentowi i z definicji jest przeznaczony dla pojedynczego pacjenta. Cały proces wytwarzania od pobrania komórek od pacjenta do ponownego wstrzyknięcia go pacjentowi uważa się za jedną interwencję.

c) Podanie gotowych wektorów z dodanym (profilaktycznym, diagnostycznym lub terapeutycznym) materiałem genowym

Substancją czynną jest seria gotowego wektora.

Dodatkowe kroki mogą być przeprowadzone w celu uzyskania gotowego produktu leczniczego. Niniejszy rodzaj produktu leczniczego jest przeznaczony do podania kilku pacjentom.

Przeniesienie materiału genetycznego może być przeprowadzone bezpośrednio przez wstrzyknięcie gotowego wektora biorcy.

### 1.2. Szczególne wymagania dotyczące modułu 3

Produkty lecznicze terapii genowej obejmują:

- nieosłonięty kwas nukleinowy
- złożony kwas nukleinowy lub wektory niewirusowe
- wektory wirusowe
- genetycznie zmodyfikowane komórki

Jak i dla innych produktów leczniczych, można określić trzy główne elementy procesu produkcyjnego, to jest:

- materiały wyjściowe: materiały z których wytwarzana jest substancja czynna, taka jak, interesujący gen., ekspresja plazmidów, banki komórek i zasoby wirusa lub niewirusowy wektor;
- substancja czynna: wektor rekombinowany, wirus, nieosłonięte lub złożone plazmidy, komórki produkujące wirus, komórki zmodyfikowane genetycznie *in vitro*;
- gotowy produkt leczniczy: substancja czynna utworzona w swojej gotowej postaci w opakowaniu pośrednim przeznaczonym do zastosowania medycznego. W zależności od rodzaju produktu leczniczego terapii genowej, drogi podania i warunków użycia, może wystąpić konieczność traktowania *ex vivo* komórek pacjenta (patrz ppkt 1.1.b).

Zwraca się szczególną uwagę na następujące pozycje:

a) Dostarcza się informacje na temat stosownych właściwości produktu leczniczego terapii genowej, włączając jego wyrażenie w populacji docelowych komórek. Dostarcza się informacje dotyczące źródła, budowy, charakterystyki i weryfikacji całkowitości i trwałości sekwencji kodującej genu. Oprócz genu terapeutycznego, należy dostarczyć całkowitą sekwencję innych genów, składniki regulacyjne i spiralę wektora.

b) Dostarcza się informacje dotyczące charakterystyki wektora stosowanego do przeniesienia i dostawy genu. Muszą one zawierać charakterystykę fizykochemiczną i/lub charakterystykę biologiczno/immunologiczną.

Dla produktów leczniczych, które wykorzystują drobnoustroje takie jak bakterie lub wirusy dla ułatwienia przenoszenia genu (przenoszenie biologiczne genu), dostarcza się dane o patogenie macierzystego szczepu i jego tropizmie dla specyficznych tkanek i rodzajów komórek, jak również zależności cyklu komórkowej interakcji.

Dla produktów leczniczych, które wykorzystują środki niebiologiczne do ułatwienia przenoszenia genu, dostarcza się właściwości fizyczno-chemiczne składników pojedynczych oraz w połączeniu.

c) Ustanowione zasady gromadzenia komórek lub serii nasiennej i ich charakterystykę stosuje się do produktów leczniczych z przeniesieniem genu, jeśli właściwe.

d) Dostarcza się źródło komórek gospodarza wektora rekombinowanego.

Udokumentowane są właściwości ludzkiego źródła takie jak wiek, płeć, wyniki badań mikrobiologicznych i wirusowych, kryteria wykluczenia i kraj pochodzenia.

Dla komórek pochodzenia zwierzęcego dostarcza się następujące grupy szczegółowych informacji związanych z:

- Źródłem dostawy zwierząt
- Hodowlą zwierząt i opieka
- Zwierzętami transgenicznymi (metody hodowli, charakterystykę komórek transgenicznych, charakter dodanego genu)

- Środkami w celu zapobiegania i nadzorowania infekcji w źródle/dawcy zwierzęcego

- Badaniami czynników zakaźnych

- Urządzeniami

- Kontrolą materiałów wyjściowych i surowców.

Opis metodologii gromadzenia komórek włączając położenie, rodzaj tkanki, proces działania, przemieszczanie, przechowywanie i możliwość śledzenia, jak również kontrole przeprowadzone w trakcie procesu gromadzenia muszą być udokumentowane.

e) Ocena bezpieczeństwa wirusowego jak również możliwość śledzenia produktów od dawców do gotowego produktu leczniczego, są podstawową częścią dostarczonej dokumentacji. Na przykład występowanie replikacji właściwego wirusa w materiale wyjściowym niereplikującego się wektora wirusa właściwego musi być wykluczona.

## 2. PRODUKTY LECZNICZE SOMATYCZNEJ TERAPII KOMÓRKOWEJ (LUDZKIE I KSENOGENNE)

Do celów niniejszego załącznika produkty lecznicze somatycznej terapii komórkowej oznaczają stosowanie u człowieka autologicznych (emanowanych przez samego pacjenta), alogenicznych (pochodzących z innej istoty ludzkiej) lub ksenogennych (pochodzących od zwierząt) żywych komórek somatycznych, których właściwości biologiczne zostały podstawowo zmienione w wyniku ich manipulacji dla uzyskania działania terapeutycznego, diagnostycznego lub zapobiegawczego poprzez środki metaboliczne, farmakologiczne i immunologiczne. Niniejsza manipulacja włącza rozszerzenie lub aktywację populacji autologicznej komórki ex vivo

(na przykład terapia odporności adoptywnej), użycie alogenicznych i ksenogennych komórek związanych z wyrobami medycznymi stosowanymi ex vivo lub in vivo (na przykład mikrokapsułki, wewnętrzne uformowane kształtki, biodegradowalne lub nie).

Szczególne wymagania produktów leczniczych terapii komórkowej dotyczące modułu 3

Produkty lecznicze somatycznej terapii komórkowej obejmują:

- komórki manipulowane do celów zmodyfikowania ich immunologicznych, metabolicznych i innych właściwości funkcjonalnych w aspektach jakościowym lub ilościowym;

- sortowane komórki, wybierane, manipulowane i kolejno poddane procesowi wytwarzania w celu uzyskania gotowego produktu leczniczego;

- komórki manipulowane i połączone z niekomórkowymi składnikami (na przykład z biologiczną lub obojętną matrycą lub wyrobami medycznymi) i wywierające zasadnicze zamierzone działanie w produkcie gotowym;

- pochodne komórek autologicznych wyrażone in vitro we właściwych warunkach kultury;

- komórki genetycznie zmodyfikowane lub inaczej zmodyfikowane dla wyrażenia uprzednio niewyrażonych właściwości funkcjonalnych homologicznych i niehomologicznych.

Cały proces wytwarzania od pobrania komórek od pacjenta (sytuacja autologiczna) do ponownego wstrzyknięcia pacjentowi, należy traktować jako pojedynczą interwencję.



Tak, jak dla innych produktów leczniczych, identyfikuje się trzy elementy procesu wytwarzania:

- materiały wyjściowe: materiały, z których wytworzono substancję czynną, to jest organy, tkanki, płyny ustrojowe lub komórki;

- substancja czynna: manipulowane komórki, lizaty komórkowe, rozmnażające komórki i komórki użyte w koniunkcji z matrycami obojętnymi i wyroby medyczne;

- gotowe produkty lecznicze: substancja czynna przekształcona do swej końcowej postaci w opakowaniu pośrednim przeznaczonym do użytku medycznego.

a) Ogólna informacja o substancji czynnej(-ych)

Substancje czynne produktów leczniczych terapii komórkowej składają się z komórek, które w wyniku przetworzenia in vitro przejawiają właściwości profilaktyczne, diagnostyczne i terapeutyczne różne od ich pierwotnych własności fizjologicznych i biologicznych.

Niniejsza sekcja opisuje rodzaje komórek i dane kultury. Tkanki, organy lub płyny ustrojowe z których pozyskiwane są komórki jak również charakter autologiczny, alogeniczny, lub ksenogenny dawców i ich pochodzenie geograficzne są udokumentowane. Gromadzenie komórek, pobieranie próbek i przechowywanie przed dalszym przetwarzaniem jest wyszczególnione. W przypadku komórek alogenicznych, zwraca się szczególną uwagę na pierwszy etap procesu, który obejmuje selekcję dawców. Dostarcza się rodzaj przeprowadzanych manipulacji i fizjologiczne funkcje komórek używanych jako substancja czynna.

b) Informacje dotyczące materiałów wyjściowych substancji czynnej(-ych)

## 1. Ludzkie komórki somatyczne

Produkty lecznicze somatycznej terapii komórkowej są wykonywane z określonej liczby (puli) komórek zdolnych do przeżycia, które są otrzymywane z procesu wytwarzania rozpoczynającego się od poziomu organów lub tkanek pobranych od człowieka, lub od poziomu dobrze zdefiniowanego systemu banku komórek, gdzie pula komórek pozostaje w ciągłej linii niniejszego rozdziału, substancja czynna oznacza nasienną pulę ludzkich komórek, a gotowy produkt leczniczy oznacza pulę nasienną przetworzonych ludzkich komórek przeznaczoną do użytku medycznego.

Materiały wyjściowe i każdy etap procesu wytwarzania jest w pełni udokumentowany włączając aspekty bezpieczeństwa wirusowego.

1) Organy, tkanki, płyny ustrojowe i komórki pochodzenia ludzkiego

Należy udokumentować właściwości ludzkiego źródła, takie jak wiek, płeć, wyniki badań mikrobiologicznych i wirusowych, kryteria wykluczenia i kraj pochodzenia.

Opis pobierania próbek włączając miejsce, rodzaj, proces działania, pulę, przemieszczanie, przechowywanie i możliwość śledzenia jak również kontrole przeprowadzone w trakcie pobierania próbek muszą być udokumentowane.

2) Systemy gromadzenia w bankach komórek

Stosowne wymagania przedstawione w części I należy stosować dla przygotowania i kontroli jakości systemów gromadzenia w bankach komórek. Niniejsze ma zastosowanie w przypadku komórek alogenicznych i ksenogennych.

3) Materiały pomocnicze lub pomocnicze wyroby medyczne

Dostarcza się informacji o użyciu jakichkolwiek surowców (na przykład cytokinin, czynników wzrostu, pożywkach) lub o pomocniczych produktach i wyrobach medycznych, na przykład urządzeniach sortujących komórki, polimerach biokompatybilnych, matrycach, włóknach, złożach w warunkach biokompatybilności, funkcjonalności jak również narażenia na czynniki zakaźne.

## 2. Zwierzęce komórki somatyczne (ksenogenne)

Dostarcza się szczegółowe informacje związane z następującymi pozycjami:

- Źródło dostawy zwierząt
- Hodowla zwierząt i opieka
- Zwierzęta genetycznie zmodyfikowane (metody hodowli, charakterystyka komórek transgenicznych, charakter dodanych lub usuniętych (wybitych) genów)
- Środki zapobiegania i monitorowania infekcji u źródła/dawcy zwierząt
- Test na czynniki zakaźne włączając pionowo przenoszone drobnoustroje (także retro wirusy endogeniczne)
- Urządzenia
- Systemy gromadzenia w bankach komórek
- Kontrola materiałów wyjściowych i surowców.

a) Informacje na temat procesu wytwarzania substancji czynnej(-ych) i produktu gotowego

Należy udokumentować różne etapy procesu wytwarzania takie jak oddzielenie organu/tkanki, wybór potrzebnej populacji komórek, kulturę komórek in vitro, przenoszenie komórek środkami

fizykochemicznymi lub przeniesieniem genu.

b) Charakteryzacja substancji czynnej(-ych)

Dostarcza się wszystkich istotnych informacji na temat charakterystyki będącej przedmiotem zainteresowania populacji komórek w warunkach identyczności (gatunek pochodzenia, cytogenetyki wstępowej, analiz morfologicznych), czystości (ubocznych środków drobnoustrojowych i zanieczyszczeń komórkowych), potencji (określona czynność biologiczna), i przydatności (badania kariologiczne i dotyczące rakotwórczości) dla zamierzonego zastosowania medycznego.

c) Farmaceutyczny rozwój gotowego produktu leczniczego

Oprócz szczególnych metod podania (infuzja dożylna, miejscowa iniekcja, chirurgia transplantacyjna), należy również dostarczyć informacji o możliwym użyciu pomocniczych wyrobów medycznych (biokompatybilne polimery, matryce, włókna, złoża) w warunkach biokompatybilności i trwałości.

d) Możliwość śledzenia

Dostarczany jest szczegółowy przebieg procesu, zapewniający możliwość śledzenia produktu od dawcy do gotowego produktu leczniczego.

## 3. SZCZEGÓLNE WYMAGANIA DLA TERAPII GENOWEJ I SOMATYCZNEJ TERAPII KOMÓRKOWEJ (LUDZKIE I KSENOGENNE) PRODUKTY LECZNICZE DOTYCZĄCE MODUŁÓW 4 i 5

### 3.1. Moduł 4

Dla produktów leczniczych somatycznej terapii komórkowej lub terapii genowej, uznano, że konwencjonalne wymagania jak

ustanowiono w module 4 dla badań nieklinicznych produktów leczniczych, nie zawsze są odpowiednie z powodu wyjątkowych i różnorodnych strukturalnie i biologicznie właściwości omawianego produktu, włączając wysoki stopień wyspecjalizowania gatunków, wyspecjalizowania osobników, barier immunologicznych i różnic w pleitropicznych reakcjach.

Racjonalne uzasadnienie podtrzymujące rozwój niekliniczny i kryteria doboru właściwych gatunków muszą być właściwie zatytułowane w module 2.

Może być konieczne zidentyfikowanie lub opracowanie nowych modeli zwierzęcych w celu uczestniczenia w ekstrapolacji szczególnych danych na temat funkcjonalnych punktów końcowych i toksyczności dla aktywności *in vivo* tych produktów dla istot ludzkich. Dostarcza się uzasadnienie użycia tych zwierzęcych modeli choroby dla poparcia i udowodnienia pojęcia skuteczności.

### 3.2. Moduł 5

Skuteczność produktów leczniczych terapii zaawansowanej musi być wykazana jak opisano w module 5. Dla niektórych produktów i niektórych wskazań terapeutycznych, może nie być możliwe przeprowadzenie konwencjonalnych badań klinicznych. Wszystkie odchylenia od istniejących wytycznych muszą być uzasadnione w module 2.

Rozwój kliniczny produktów leczniczych terapii zaawansowanej posiada kilka szczególnych własności z powodu złożonego i zmiennego charakteru substancji czynnych. Wymaga to dodatkowych rozważań z powodu zagadnień związanych ze zdolnością do przeżycia, rozmnażania, migracji i zróżnicowania komórek (somatyczna terapia komórkowa), z powodu szczególnych warunków klinicznych, gdzie stosuje się produkt lub z powodu

szczególnego rodzaju działania wyrażonego poprzez geny (somatyczna terapia genowa).

Szczególne ryzyko związane z produktami powstającymi z potencjalnych zanieczyszczeń czynnikami zakaźnymi musi być zamieszczone we wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych terapii zaawansowanej. Szczególny nacisk należy położyć zarówno na wczesne etapy rozwoju z jednej strony, włączając wybór dawców w przypadku produktów leczniczych terapii komórkowej i z drugiej strony, terapeutyczną interwencję jako całość, włączając, prawidłowe operowanie i podawanie produktu.

Ponadto moduł 5 wniosku musi zawierać, jeśli stosowne, dane pomiarów przeżycia i kontroli funkcji i rozwoju żywych komórek biorcy, by zapobiec przenoszeniu czynników zakaźnych do biorcy i zminimalizowania wszystkich potencjalnych zagrożeń dla zdrowia publicznego.

#### 3.2.1. Farmakologia człowieka i badania skuteczności

Badania farmakologii człowieka powinny udzielić informacji o oczekiwanym rodzaju działania, oczekiwanej skuteczności opartej na uzasadnionych punktach końcowych, biorozmieszczeniu, stosownej dawce, schemacie i metodach podania lub modalności pożądanego użycia do badań skuteczności.

Konwencjonalne badania farmakokinetyczne nie są właściwe dla niektórych produktów terapii zaawansowanej. Czasami badania na zdrowych ochotnikach nie są możliwe i ustalenie dozowania i kinetyki jest trudne w badaniach klinicznych. Konieczne jest, jednakże zbadanie rozkładu i zachowania *in vivo* produktu, włączając mnożenie komórek i funkcje długookresowe, jak również rozpiętość, rozkład produktu

genowego i okresu żądanego wyrażenia genu. Stosuje się właściwe badania i jeśli konieczne rozwija do celów śledzenia produktów komórki lub komórki wyrażającej żądany gen. w ciele ludzkim do celów monitorowania funkcji komórek, które zostały podane lub transfekowane.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego terapii zaawansowanej musi zawierać staranny opis i wyznaczenie procedury terapeutycznej jako całości, włączając szczególne drogi podania (takie jak transfekcja komórek ex vivo, manipulacje in vitro lub użycie technik interwencyjnych), oraz badania możliwych połączonych trybów (włączając traktowanie immunosupresyjne, antywirusowe i cytotoksyczne).

Cała procedura musi być zbadana w badaniach klinicznych i opisana w informacji o produkcie.

### 3.2.2. Bezpieczeństwo

Rozważane są problemy bezpieczeństwa powstające z odpornościowej reakcji na produkty lecznicze lub białka, odrzuceniu odporności, immunosupresji, uszkodzeniu mechanizmów bariery immunologicznej.

Niektóre produkty lecznicze zaawansowanej terapii genowej i somatycznej terapii komórkowej (na przykład terapia komórkami ksenogennymi i niektóre produkty przeniesienia genów) zawierają cząsteczki replikacji wydolnej i/lub czynniki zakaźne. Pacjent musi być monitorowany na rozwój możliwych infekcji i/lub ich patologicznych następstw podczas, przed i/lub po fazie zatwierdzenia; nadzór może być rozszerzony na bliskie kontakty pacjenta włączając pracowników służby zdrowia.

Ryzyko zanieczyszczenia potencjalnie przenaszalnymi czynnikami nie może być całkowicie wyeliminowane przy zastosowaniu niektórych produktów

leczniczych somatycznej terapii komórkowej i niektórymi produktami leczniczymi przenoszenia genów. Zagrożenie jednakże należy minimalizować właściwymi środkami opisanymi w module 3.

Środki włączone do procesu produkcyjnego muszą być uzupełnione towarzyszącymi metodami badań, procesami kontroli jakości i właściwymi metodami nadzorowania, które muszą być opisane w module 5.

Użycie niektórych produktów leczniczych zaawansowanej, somatycznej terapii komórkowej musi być ograniczone tymczasowo lub stale, do czasu ustanowienia udokumentowanych ekspertyz i urzędzeń zabezpieczających stale bezpieczeństwo pacjentów. Proste podejście jest stosowne dla pewnych produktów leczniczych terapii genowej związanych z potencjalnym ryzykiem replikacji właściwych czynników zakaźnych.

Aspekty długoterminowego monitorowania rozwoju opóźnionych powikłań są także rozważane i skierowane do wykonania, gdzie stosowne.

Gdzie stosowne, wnioskodawca musi przedłożyć szczegółowy plan zarządzania ryzykiem obejmujący dane kliniczne i laboratoryjne pacjenta, wyłaniające dane epidemiologiczne, i jeśli stosowne dane z archiwum próbek tkanek od dawcy i biorcy. Taki system jest wymagany dla zapewnienia możliwości śledzenia produktu leczniczego i szybkiej reakcji na podejrzone objawy niepożądanych zdarzeń.

## 4. SZCZEGÓLNA DEKLARACJA W SPRAWIE KSENOTRANSPLANTACYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Do celów niniejszego załącznika ksenotransplantacja oznacza każdą

procedurę obejmującą transplantację, implantację lub infuzję do ludzkiego biorcy albo żywych tkanek lub organów pobranych od zwierząt, albo ludzkich płynów ustrojowych, komórek, tkanek lub organów, które poddano ex vivo kontaktowi z żywymi komórkami pochodzenia zwierzęcego, tkankami lub organami.

Szczególny nacisk kładzie się na materiały wyjściowe.

W tym względzie, szczegółowe informacje związane z następującymi pozycjami dostarcza się zgodnie z właściwymi wytycznymi:

- Źródło dostawy zwierząt
- Hodowla zwierząt i opieka
- Zwierzęta genetycznie zmodyfikowane (metody hodowli, charakterystyka komórek transgenicznych, charakter dodanych lub usuniętych (wybitych) genów)
- Środki zapobiegania i monitorowania infekcji u źródła/dawcy zwierząt
- Badania czynników zakaźnych
- Urządzenia
- Kontrola materiałów wyjściowych i surowców
- Możliwość śledzenia."

[1] Dz.U. L 311 z 28.11.2001, str. 67.

[2] Dz.U. L 33 z 8.2.2003, str. 30.

[3] Międzynarodowa konferencja w sprawie harmonizacji wymagań technicznych dla rejestracji środków leczniczych stosowanych u ludzi.

[4] Dz.U. L 193 z 17.7.1991, str. 30.

[5] Dz.U. L 121 z 1.5.2001, str. 34.

[6] Dz.U. L 15 z 17.1.1987, str. 29.

[7] Dz.U. L 145 z 11.6.1988, str. 35.

[8] Dz.U. L 159 z 27.6.2003, str. 1.

[9] Dz.U. L 159 z 27.6.2003, str. 24.

[10] Dz.U. L 106 z 17.4.2001, str. 1.

[11] Dz.U. L 11 z 14.1.1978, str. 18.

[12] Dz.U. L 237 z 10.9.1994, str. 13.

[13] Dz.U. L 313 z 13.12.2000, str. 22.

[14] Dz.U. L 55 z 11.3.1995, str. 15.

[15] Dz.U. L 214 z 24.8.1993, str. 1.