

ДИРЕКТИВИ

ДИРЕКТИВА 2009/120/ЕО НА КОМИСИЯТА

от 14 септември 2009 година

за изменение на Директива 2001/83/ЕО на Европейския парламент и на Съвета за утвърждаване на кодекс на Общността относно лекарствени продукти за хуманна употреба по отношение на лекарствените продукти за модерна терапия

(текст от значение за ЕИП)

КОМИСИЯТА НА ЕВРОПЕЙСКИТЕ ОБЩНОСТИ,

като взе предвид Договора за създаване на Европейската общност,

като взе предвид Директива 2001/83/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 6 ноември 2001 г. за утвърждаване на кодекс на Общността относно лекарствени продукти за хуманна употреба ⁽¹⁾, и по-специално член 120 от нея,

като има предвид, че:

- (1) Лекарствените продукти за хуманна употреба могат да бъдат пускани на пазара единствено ако компетентен орган е издал за тях разрешение за търговия въз основа на документация към заявлението, съдържаща резултатите от тестовите и изпитванията, проведени за съответния продукт.
- (2) В приложение I към Директива 2001/83/ЕО се определят подробни научни и технически изисквания относно лекарствените продукти за хуманна употреба, в съответствие с които следва да се оценява качеството, безопасността и ефикасността на лекарствения продукт. Тези подробни научни и технически изисквания следва редовно да бъдат адаптирани с цел отчитане на научния и техническия напредък.
- (3) Вследствие на научния и техническия напредък в областта на модерните терапии, отразен в Регламент (ЕО) № 1394/2007 на Европейския парламент и на Съвета от 13 ноември 2007 г. относно лекарствените продукти за модерна терапия и за изменение на Директива 2001/83/ЕО и на Регламент (ЕО) № 726/2004 ⁽²⁾, е целесъобразно да бъде адаптирано приложение I. Определенията и подробните научни и технически изисквания за лекарствените продукти за генна терапия и терапия със соматични клетки следва да бъдат актуализирани. Освен това следва да бъдат определени подробни научни и технически изисквания за продуктите, получени чрез тъканно инженерство, както и за лекарствените продукти за модерна терапия, съдържащи медицински изделия, както и за комбинираните лекарствени продукти за модерна терапия.

- (4) Мерките, предвидени в настоящата директива, са в съответствие със становището на Постоянния комитет по лекарствените продукти за хуманна употреба,

ПРИЕ НАСТОЯЩАТА ДИРЕКТИВА:

Член 1

Приложение I, част IV към Директива 2001/83/ЕО се заменя с текста на приложението към настоящата директива.

Член 2

1. Държавите-членки въвеждат в сила законовите, подзаконовите и административните разпоредби, необходими за постигане на съответствие с настоящата директива, не по-късно от 5 април 2010 г. Те незабавно съобщават на Комисията текста на тези разпоредби и прилагат таблица на съответствието между разпоредбите и настоящата директива.

Когато държавите-членки приемат тези разпоредби, в тях се съдържа позоваване на настоящата директива или то се извършва при официалното им публикуване. Условието и редът на позоваване се определят от държавите-членки.

2. Държавите-членки съобщават на Комисията текста на основните разпоредби от националното законодателство, които те приемат в областта, уредена с настоящата директива.

Член 3

Настоящата директива влиза в сила на двадесетия ден след публикуването ѝ в *Официален вестник на Европейския съюз*.

Член 4

Адресати на настоящата директива са държавите-членки.

Съставено в Брюксел на 14 септември 2009 година.

За Комисията

Günter VERHEUGEN

Заместник-председател

⁽¹⁾ ОВ L 311, 28.11.2001 г., стр. 67.

⁽²⁾ ОВ L 324, 10.12.2007 г., стр. 121.

ПРИЛОЖЕНИЕ

„ЧАСТ IV

ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ ЗА МОДЕРНА ТЕРАПИЯ**1. ВЪВЕДЕНИЕ**

При разрешенията за търговия за лекарствени продукти за модерна терапия, по смисъла на определението от член 2, параграф 1, буква а) от Регламент (ЕО) № 1394/2007, се следват изискванията относно формата (модули 1, 2, 3, 4 и 5), описани в част I на настоящото приложение.

Прилагат се техническите изисквания за модули 3, 4 и 5 за биологичните лекарствени продукти, описани в част I на настоящото приложение. Специалните изисквания за лекарствените продукти за модерна терапия, описани в части 3, 4 и 5 на настоящата част, обясняват по какъв начин изискванията от част I се прилагат към лекарствените продукти за модерна терапия. В допълнение там, където това е целесъобразно, и с оглед на спецификата на лекарствените продукти за модерна терапия са определени и допълнителни изисквания.

Поради специфичното естество на лекарствените продукти за модерна терапия при определяне на степента, до която в заявлението за разрешение за търговия трябва да бъдат включени данни относно качеството, клинични и неклинични данни, може да се използва подход в зависимост от риска в съответствие с научните указания относно качеството, безопасността и ефикасността на лекарствените продукти, посочени в раздел 4 от „Въведение и общи принципи“.

Анализът на риска може да обхваща целия процес на разработка. Рисквите фактори, които могат да бъдат разглеждани, включват: произход на клетките (автоложни, алогенни, ксеногенни), способност на клетките да пролиферират и/или да се диференцират и да предизвикат имунна реакция, ниво на клетъчна манипулация, замърсяване на клетките с биоактивни молекули или структурни материали, естество на лекарствените продукти за генна терапия, степен на способност за репликация на вируси или микроорганизми, използвани *in vivo*, ниво на интеграция на секвенции от нуклеинови киселини или гени в генома, дългосрочна функционалност, риск от онкогенност и начин на приложение или употреба.

В анализа на риска под внимание могат да бъдат взети и други приложими налични неклинични и клинични данни или опит с други, свързани лекарствени продукти за модерна терапия.

Всяко едно отклонение от изискванията на настоящото приложение се обосновава научно в модул 2 от заявлението. Когато се прилага описаният по-горе анализ на риска, същият се включва и описва в модул 2. В такъв случай използваната методология, естеството на установените рискове и изводите от основания на риска подход спрямо програмата за разработване и оценка се обсъждат, като се описват всички отклонения от изискванията на настоящото приложение вследствие на анализа на риска.

2. ОПРЕДЕЛЕНИЯ

За целите на настоящото приложение освен определенията, съдържащи се в Регламент (ЕО) № 1394/2007, се прилагат и определенията от части 2.1 и 2.2.

2.1. Лекарствен продукт за генна терапия

Лекарствен продукт за генна терапия означава биологичен лекарствен продукт, който има следните характеристики:

- а) съдържа активно вещество, което съдържа или се състои от рекомбинантна нуклеинова киселина, използвана или прилагана на хора с цел регулиране, поправяне, заместване, добавяне или изтриване на генна секвенция;
- б) неговият терапевтичен, профилактичен или диагностичен ефект се свързва пряко със секвенция на рекомбинантна нуклеинова киселина, която той съдържа, или с продукт на генетичната експресия на тази секвенция.

Лекарствените продукти за генна терапия не включват ваксините срещу инфекциозни заболявания.

2.2. Лекарствени продукти за терапия със соматични клетки

Лекарствен продукт за терапия със соматични клетки означава биологичен лекарствен продукт, който има следните характеристики:

- а) съдържа или се състои от клетки или тъкани, които са били подложени на съществени манипулации, така че в тях са променени биологични характеристики, физиологични функции или структурни свойства, релевантни за предвиденото клинично приложение, или се състои от клетки или тъкани, които в реципиента и в донора не са предназначени да бъдат използвани за същата(ите) основна(и) функция(и);

- б) представя се като притежаващ свойства за лечение, предотвратяване или диагностициране на заболяване или се използва или прилага на хора с такава цел чрез фармакологичното, имунологичното или метаболитното действие на неговите клетки или тъкани.

За целите на буква а) манипулациите, изброени по-специално в приложение I към Регламент (ЕО) № 1394/2007, не се считат за съществени манипулации.

3. СПЕЦИАЛНИ ИЗИСКВАНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА МОДУЛ 3

3.1. Специални изисквания за всички лекарствени продукти за модерна терапия

Представя се описание на системата за проследимост, която титулярят на разрешението за търговия възнамерява да създаде и поддържа с цел да гарантира, че отделният продукт и неговите изходни материали и суровини, в т.ч. всички вещества, които влизат в контакт с клетките или тъканите, които може да се съдържат в него, могат да бъдат проследени по време на осигуряването на материалите, производството, опаковането, съхранението, транспортирането и доставянето до лечебното заведение, институцията или частния медицински кабинет, в които се използва продуктът.

Системата за проследимост е комплементарна на изискванията, определени в Директива 2004/23/ЕО на Европейския парламент и на Съвета (*), и съвместима с тях, що се отнася до човешките клетки и тъкани, различни от кръвни клетки, и с онези, определени в Директива 2002/98/ЕО, що се отнася до човешките кръвни клетки.

3.2. Специални изисквания за лекарствените продукти за генна терапия

3.2.1. Въведение: краен продукт, активно вещество и изходни материали

3.2.1.1. Лекарствени продукти за генна терапия, съдържащи секвенция(и) на рекомбинантна нуклеинова киселина или генетично модифициран(и) микроорганизъм(изми) или вирус(и)

Крайният лекарствен продукт се състои от секвенция(и) на нуклеинова киселина или генетично модифициран(и) микроорганизъм(изми) или вирус(и), формулирани в техния краен непосредствен контейнер за предвиденото медицинско приложение. Крайният лекарствен продукт може да бъде комбиниран с медицинско изделие или с активно имплантируемо медицинско изделие.

Активното вещество се състои от секвенция(и) на рекомбинантна нуклеинова киселина или генетично модифициран(и) микроорганизъм(изми) или вирус(и).

3.2.1.2. Лекарствени продукти за генна терапия, съдържащи генетично модифицирани клетки

Крайният лекарствен продукт се състои от генетично модифицирани клетки, формулирани в крайния непосредствен контейнер за предвиденото медицинско приложение. Крайният лекарствен продукт може да бъде комбиниран с медицинско изделие или активно имплантируемо медицинско изделие.

Активното вещество се състои от клетки, генетично модифицирани с помощта на един от продуктите, описани в раздел 3.2.1.1 по-горе.

3.2.1.3. При продукти, състоящи се от вируси или вирусни вектори, изходни материали са компонентите, от които е получен вирусният вектор, т.е. основната култура за вирусния вектор или плазмидите, използвани за трансфекция на пакетажните клетки, и основната клетъчна банка за линията на пакетажните клетки.

3.2.1.4. При продукти, състоящи се от плаزمиди, невирусни вектори и генетично модифицирани организми, различни от вируси и вирусни вектори, изходни материали са компонентите, използвани за генериране на производителната клетка, т.е. плазмидът, бактерията гостоприемник и основната клетъчна банка от рекомбинантни бактериални клетки.

3.2.1.5. При генетично модифицирани клетки изходни материали са компонентите, използвани за получаване на генетично модифицираните клетки, т.е. изходните материали за получаване на вектора, самият вектор и човешките или животинските клетки. Принципите на добрата производствена практика се прилагат надолу по веригата, считано от системата от банки, използвана за производството на вектора.

3.2.2. Специални изисквания

Освен изискванията, определени в настоящото приложение, част I, точки 3.2.1 и 3.2.2, се прилагат и следните изисквания.

- а) Представя се информация за всички изходни материали, използвани за производството на активното вещество, включително за продуктите, необходими за генетичното модифициране на човешки или животински клетки и, доколкото е приложимо, за последващото култивиране и съхраняване на генетично модифицираните клетки, като се взема предвид евентуалното отсъствие на стъпки, свързани с пречистване.

- б) При продуктите, съдържащи микроорганизъм или вирус, се представят данни за генетичната модификация, анализа на секвенцията, атенюирането на вирулентността, тропизма по отношение на конкретни видове тъкани и клетки, зависимостта на микроорганизма или вируса от клетъчния цикъл, патогенността и характеристиките на изходния щам.
- в) Свързаните с процеса замърсявания и тези, свързани с продукта, се описват в съответните раздели на досието, като по-специално се описват способните на репликация вирусни замърсители, ако векторът е разработен като неспособен на репликация.
- г) За плазмидите се прави количествено определение на различните плазмидни форми за целия срок на годност на продукта.
- д) За генетично модифицираните клетки се изследват характеристиките на клетките преди и след генетичната модификация, както преди и след евентуални процедури на замразяване/съхранение.

За генетично модифицираните клетки в допълнение на специалните изисквания за лекарствените продукти за генна терапия се прилагат изискванията за лекарствени продукти за терапия със соматични клетки и за продуктите, получени чрез тъканно инженерство (вж. раздел 3.3).

3.3. Специални изисквания за лекарствените продукти за терапия със соматични клетки и за продуктите, получени чрез тъканно инженерство

3.3.1. Въведение: краен продукт, активно вещество и изходни материали

Крайният лекарствен продукт се състои от активното вещество, формулирано в неговия непосредствен контейнер за предвиденото медицинско приложение и в неговата окончателна комбинация за комбинираните лекарствени продукти за модерна терапия.

Активното вещество се състои от клетките и/или тъканите, получени чрез клетъчно или тъканно инженерство.

Допълнителните вещества (напр. скелети, матрици, изделия, биоматериали, биомолекули и/или други компоненти), които са комбинирани с манипулирани клетки, от които те представляват неделима част, се считат за изходен материал, дори и да не са от биологичен произход.

Материалите, използвани по време на производството на активното вещество (напр. хранителна среда, растежни фактори), които не са предназначени да формират част от активното вещество, се считат за суровини.

3.3.2. Специални изисквания

Освен изискванията, определени в настоящото приложение, част I, раздели 3.2.1 и 3.2.2, се прилагат и следните изисквания.

3.3.2.1. Изходни материали:

- а) Представя се обобщена информация относно осъществените в съответствие с Директива 2004/23/ЕО даряване, осигуряване и изследване на използваните като изходни материали човешки тъкани и клетки. Ако като изходен материал се използват нездрави клетки или тъкани (напр. ракови тъкани), тяхната употреба се мотивира.
- б) Ако се оформят пулове от популации от алогенни клетки, се описват стратегиите за оформяне на пулове и мерките за осигуряване на проследимост.
- в) При валидирането на производствения процес, при характеризирането на активното вещество и на крайния продукт, разработването на анализи, определянето на спецификациите и на стабилността се обръща внимание на потенциалната варибилност, въведена чрез човешките или животинските тъкани и клетки.
- г) При продукти на основата на ксеногенни клетки се представя информация за произхода на животните (като географски произход, отглеждане, възраст), специалните критерии за приемане, мерките за предотвратяване и слеене на инфекциите в животните източници/донори, изследването на животните за инфекциозни агенти, в т.ч. вертикално предавани микроорганизми и вируси, и доказателства за това, че предвидените за животните помещения са подходящи.
- д) При продукти на основата на клетки, получени от генетично модифицирани животни, се описват специфичните характеристики на клетките, свързани с генетичната модификация. Дава се подробно описание на метода на създаване на трансгенното животно и на неговата характеристика.
- е) При генетичната модификация на клетките се прилагат техническите изисквания от раздел 3.2.

ж) Схемата на изследване на евентуалните допълнителни вещества (скелети, матрици, изделия, биоматериали, биомолекули или други компоненти), които са комбинирани с клетки, получени чрез клетъчно инженерство, и които представляват неделима част от тях, също се описва и мотивира.

з) При скелети, матрици, изделия, които попадат в определението за медицинско изделие или активно имплантируемо медицинско изделие, се представя информацията, изисквана съгласно раздел 3.4 за оценка на комбиниран лекарствен продукт за модерна терапия.

3.3.2.2. Производствен процес:

а) Производственият процес се валидира с цел гарантиране на повторимостта на партидите и на процеса, функционалната цялост на клетките по време на производството и транспортирането до момента на прилагане или използване, както и подходящията стайи на диференциация.

б) Ако клетките се отглеждат директно в/върху матрица, скелет или устройство, се представя информация относно валидирането на процеса на култивиране на клетките по отношение на клетъчния растеж, функцията и целостта на комбинацията.

3.3.2.3. Характеризиране и стратегия за контрол

а) Представя се релевантната информация за характеризирани на популацията от клетки или на сместа от клетки по отношение на тип, чистота (напр. случайно привнесени микробни агенти и клетъчни примеси), жизнеспособност, потенция, кариология, туморогенност и уместност за предвидената лекарствена употреба. Демонстрира се генетичната стабилност на клетките.

б) Представя се качествена и, където е възможно, количествена информация за свързаните с процеса замърсявания и за тези, свързани с продукта, както и за всеки материал, способен да въведе продукти на разграждането по време на производството. Степента на определяне на замърсяванията се мотивира.

в) Ако не е възможно да бъдат проведени някои проучвания по отношение на освобождаването с активното вещество или с крайния продукт, а такива са възможни само по отношение на основни междинни продукти и/или като изпитвания по време на производството, това се мотивира.

г) Когато биологично активни молекули (като растежни фактори, цитокини) присъстват като компоненти на продукта на основата на клетки, се характеризира тяхното въздействие и взаимодействие с другите компоненти на активното вещество.

д) Когато 3–дименсионална структура е част от предвидената функция, стадият на диференциация, структурната и функционалната организация на клетките и, където е приложимо, генерираната извънклетъчна матрица се дават като част от характеристиката на съответните продукти на основата на клетки. Когато е необходимо, физико-химичната характеристика се допълва от неклинични изпитвания.

3.3.2.4. Помощни вещества

За помощните вещества, използвани в лекарствени продукти на основата на клетки или тъкани (напр. компоненти на транспортната среда), се прилагат изискванията за новите помощни вещества, определени в част I на настоящото приложение, освен ако има данни относно взаимодействията между клетките или тъканите и помощните вещества.

3.3.2.5. Анализ на разработването

Описанието на програмата за разработка се спира върху избора на материали и процеси. Засяга се, по-специално, целостта на клетъчната популация в крайното формулиране.

3.3.2.6. Референтни материали

Документира се и се характеризира референтен стандарт, приложим и специализиран за активното вещество и/или крайния продукт.

3.4. Специални изисквания за лекарствени продукти за модерна терапия, съдържащи изделия

3.4.1. Лекарствени продукти за модерна терапия, съдържащи медицински изделия в съответствие с разпоредбата на член 7 от Регламент (ЕО) № 1394/2007

Представя се описание на физическите характеристики, на действието на продукта и описание на методите за създаване на продукта.

Описва се взаимодействието и съвместимостта между гените, клетките и/или тъканите и структурните компоненти.

3.4.2. *Комбиниран лекарствен продукт за модерна терапия, съгласно определението от член 2, параграф 1, буква г) от Регламент (ЕО) № 1394/2007*

За клетъчната или тъканната част на комбинирания лекарствен продукт за модерна терапия се прилагат специалните изисквания за лекарствените продукти за терапия със соматични клетки и продукти на тъканното инженерство, посочени в раздел 3.3, а в случая на генетично модифицирани клетки — специалните изисквания за лекарствени продукти за генна терапия, посочени в раздел 3.2.

Медицинското изделие или активното имплантируемо медицинско изделие може да бъде неделима част от активното вещество. Когато медицинското изделие или активното имплантируемо медицинско изделие е комбинирано с клетките по време на производството си или при прилагането или въвеждането на крайния продукт, клетките се считат за неделима част от крайния продукт.

Представя се информация във връзка с медицинското изделие или активното имплантируемо медицинско изделие (което е неделима част от активното вещество или от крайния продукт), която е релевантна за оценката на комбинирания лекарствен продукт за модерна терапия. Тази информация включва:

- a) Информация относно избора и предвидената функция на медицинското изделие или имплантируемото медицинско изделие и демонстрация на съвместимостта на изделието с другите компоненти на продукта.
- b) Доказателства за съответствието на частта на медицинското изделие със съществените изисквания, определени в приложение I към Директива 93/42/ЕИО на Съвета (**), или за съответствието на частта на активното имплантируемо медицинско изделие със съществените изисквания, определени в приложение I към Директива 90/385/ЕИО на Съвета (***).
- b) Когато е приложимо, доказателства за съответствието на медицинското изделие или имплантируемото медицинско изделие с изискванията относно СЕГ/ТСЕ, определени в Директива 2003/32/ЕО на Комисията (****).
- г) Когато е приложимо, резултатите от евентуални оценки на частта на медицинското изделие или на частта на активното имплантируемо медицинско изделие от нотифициран орган в съответствие с Директива 93/42/ЕИО или Директива 90/385/ЕИО.

Нотифицираният орган, провел оценката, посочена в буква г) от настоящия раздел, представя при поискване на компетентния орган, оценяващ заявлението, всякаква информация, свързана с резултатите от оценката в съответствие с Директива 93/42/ЕИО или Директива 90/385/ЕИО. Това може да включва информация и документи, съдържащи се в съответната оценка на съответствието, когато такива са необходими за оценка на комбинирания лекарствен продукт за модерна терапия като цяло.

4. СПЕЦИАЛНИ ИЗИСКВАНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА МОДУЛ 4

4.1. Специални изисквания за всички лекарствени продукти за модерна терапия

Възможно е поради уникалните и разнообразни структурни и биологични свойства на лекарствените продукти за модерна терапия изискванията на част I, модул 4 от настоящото приложение относно фармакологичното и токсикологичното изследване на лекарствените продукти не винаги да бъдат уместни. Техническите изисквания от раздели 4.1, 4.2 и 4.3 по-долу обясняват по какъв начин изискванията на част I от настоящото приложение се прилагат към лекарствените продукти за модерна терапия. Там, където това е целесъобразно, и с оглед на спецификата на лекарствените продукти за модерна терапия са определени и допълнителни изисквания.

Мотивацията за неклинична разработка и критериите, използвани за избор на съответните видове и модели (*in vitro* и *in vivo*), се представят и обосновават в неклиничния преглед. Избраният(ите) модел(и) на организми могат да включват животни, които са имунокомпрометирани, нокаутни, хуманизирани или трансгенетични. Разглежда се използването на хомоложни модели (напр. клетки на мишки, анализирани у мишки) и модели, имитиращи заболявания, особено при проучване на имуногенността и имунотоксичността.

Освен изискванията от част I се представя безопасността, уместността и биосъвместимостта на всички структурни компоненти (като матрици, скелети и изделия) и на допълнителните вещества (като клетъчни продукти, биомолекули, биоматериали и химически вещества), съдържащи се в крайния продукт. Взема се предвид техните физични, механични, химични и биологични свойства.

4.2. Специални изисквания за лекарствените продукти за генна терапия

С цел определяне на степента и вида на неклиничните изпитвания, необходими за определяне на уместното ниво на неклиничните данни за безопасност, трябва да се отчитат изработката и типът на лекарствения продукт за генна терапия.

4.2.1. Фармакология

- a) Представят се проучвания *in vitro* и *in vivo* във връзка с предлаганата терапевтична употреба (напр. проучвания на фармакодинамиката от типа „доказване на концепцията“), в които са използвани модели и съответните животински видове с цел да се покаже, че секвенцията от нуклеинова киселина достига до предвидената цел (прицелен орган или прицелни клетки) и изпълнява своята предвидена функция (степен на експресия и функционална активност). Дава се продължителността на функцията на секвенцията от нуклеинова киселина и предлаганата схема на дозиране в клиничните изпитвания.
- b) Целева чувствителност: Когато лекарственият продукт за генна терапия е предназначен да има селективна или целево ограничена функционалност, се представят проучвания, които да потвърдят спецификата и продължителността на функционалността и действието в прицелните клетки и тъкани.

4.2.2. Фармакокинетика

- a) Проучванията на биоразпределението включват анализи на персистенцията, клирънса и мобилизацията. Проучванията на биоразпределението освен това се занимават и с риска от предаване на зародишната линия.
- b) Заедно с оценката на риска за околната среда се провеждат анализи на вирусотделянето и риска от предаване на трети страни, освен ако непровеждането им е надлежно обосновано в заявлението въз основа на типа на съответния продукт.

4.2.3. Токсикология

- a) Оценява се токсичността на крайния лекарствен продукт за генна терапия. Освен това в зависимост от вида на продукта се вземат предвид индивидуалните анализи на активни вещества и помощни вещества и се оценява ефектът *in vivo* на продуктите, свързани със секвенция на експресирана нуклеинова киселина, които нямат предназначение по отношение на физиологичната функция.
 - b) Проучванията за токсичност на единичната доза могат да бъдат съчетавани с фармакологични и фармакокинетични проучвания за безопасност, напр. за анализ на персистенцията.
 - v) Когато се предвижда продуктът да бъде прилаган на човека в множество дози, се представят проучвания за токсичност при многократен прием. Начинът и схемата на приложение отразяват в голяма степен планираната клинична дозировка. В случаите, когато единичната доза може да доведе до продължителна функционалност на секвенцията на нуклеинова киселина у човека, като вариант се разглеждат проучванията за токсичност при многократен прием. Продължителността на проучванията може да бъде по-голяма от тази на стандартните проучвания за токсичност в зависимост от персистенцията на лекарствения продукт за генна терапия и очакваните възможни рискове. Представя се обосновка на продължителността.
 - г) Проучва се генотоксичността. Стандартните изпитвания за генотоксичност обаче се провеждат само когато такива са необходими за изследването на конкретен замърсител или компонент на системата за доставка.
 - д) Проучва се канцерогенността. Не се изискват стандартните проучвания за канцерогенност при гризачи в течение на целия им живот. В зависимост от вида на продукта обаче при съответните *in vivo/in vitro* модели се оценява туморогенният потенциал.
 - e) Репродуктивна токсичност и токсичност за развитието: Представят се проучванията на ефектите върху фертилитета и общата репродуктивна функция. В зависимост от вида на продукта се представят проучвания на ембрио-феталната и перинаталната токсичност и проучвания на предаването на зародишната линия, освен ако непровеждането им е надлежно обосновано в заявлението въз основа на типа на съответния продукт.
- ж) Допълнителни проучвания за токсичност
- Проучвания на интеграцията: За всеки лекарствен продукт за генна терапия се представят проучвания на интеграцията, освен ако отсъствието на такива проучвания не е научно оправдано, напр. поради това, че секвенциите на нуклеинова киселина няма да проникнат в ядрата на клетките. При лекарствените продукти за генна терапия, за които не се очаква да са способни да се интегрират, не се провеждат интеграционни проучвания, ако данните за биоразпределението сочат риск от предаване на зародишната линия.
 - Имуногенност и имунотоксичност: Проучват се потенциалните ефекти на имуногенност и имунотоксичност.

4.3. Специални изисквания за лекарствените продукти за терапия със соматични клетки и за продуктите, получени чрез тъканно инженерство

4.3.1. Фармакология

- a) Първичните фармакологични проучвания са достатъчни за доказване на концепцията. Проучва се взаимодействието на продуктите на основата на клетки с обкръжаващата ги тъкан.

- б) Определя се количеството продукт, необходимо за постигане на желаните ефект/ефективна доза, и в зависимост от вида на продукта, честотата на дозиране.
- в) Вторичните фармакологични проучвания се вземат предвид с цел оценка на потенциалните физиологични ефекти, които не са свързани с желаните терапевтични ефекти на лекарствения продукт за терапия със соматични клетки и на продукта, получен чрез тъканно инженерство, или на допълнителните вещества, тъй като освен представляващите интерес протеини могат да бъдат секретирани и биологично активни молекули или представляващите интерес протеини могат да имат нежелани целеви местоположения.

4.3.2. Фармакокинетика

- а) Не се изискват конвенционалните фармакокинетични проучвания за анализ на абсорбцията, разпределението, метаболизма и екскрецията. Параметри като жизнеспособност, продължителност на живот, разпределение, растеж, диференциация и миграция обаче се изследват, освен ако неизследването им е надлежно обосновано в заявлението въз основа на типа на съответния продукт.
- б) При лекарствени продукти за терапия със соматични клетки и продуктите, получени чрез тъканно инженерство, които системно произвеждат биоактивни молекули, се изследва разпределението, продължителността и количеството на експресията.

4.3.3. Токсикология

- а) Оценява се токсичността на крайния продукт. Взема се предвид индивидуалното изследване на активните вещества, помощни вещества, допълнителни вещества и на евентуалните свързани с процеса замърсявания.
- б) Продължителността на наблюденията може да бъде по-голяма, отколкото при стандартните проучвания за токсичност, а очакваният жизнен цикъл на лекарствения продукт, заедно с неговия фармакодинамичен и фармакокинетичен профил се взема предвид. Представя се обосновка на продължителността.
- в) Конвенционалните проучвания за канцерогенност и генотоксичност не се изискват, освен по отношение на туморогенния потенциал на продукта.
- г) Проучват се потенциалните ефекти за имуногенност и имунотоксичност.
- д) При продукти на основата на клетки, които съдържат животински клетки, се разглеждат и свързаните с тях специални проблеми на безопасността като предаване на човека на ксеногенни патогени.

5. СПЕЦИАЛНИ ИЗИСКВАНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА МОДУЛ 5

5.1. Специални изисквания за всички лекарствени продукти за модерна терапия

- 5.1.1. Специалните изисквания на настоящия раздел на част IV са в допълнение на изискванията, определени в част I, модул 5 от настоящото приложение.
- 5.1.2. Когато клиничното приложение на лекарствени продукти за модерна терапия изисква специална съпътстваща терапия и предполага хирургически манипулации, се анализира и описва терапевтичната процедура като цяло. Представя се информация относно стандартизирането и оптимизирането на тези процедури по време на клиничното им разработване.

Когато медицински изделия, използвани по време на хирургични манипулации за прилагане, имплантиране или поставяне на лекарствения продукт за модерна терапия могат да окажат въздействие върху ефикасността или безопасността на същия, се представя информация за тези изделия.

Определят се специализираните експертни познания, необходими за извършване на дейностите по прилагане, имплантиране, поставяне и последващите дейности. Когато е необходимо, се представя планът за обучение на медицинските специалисти по процедурите на употреба, прилагане, имплантиране или поставяне на тези продукти.

- 5.1.3. Като се има предвид че поради естеството на лекарствени продукти за модерна терапия процесът на тяхното производство може да се промени по време на клиничното разработване, могат да бъдат изисквани допълнителни проучвания за доказване на съпоставимостта.
- 5.1.4. По време на клиничното разработване се прави необходимото по отношение на рисковете, възникващи от потенциални инфекциозни причинители или от използването на материал, получен от животински източници, и на мерките, предприети за тяхното намаляване.
- 5.1.5. Чрез проучвания за установяване на дозата се определя изборът на доза и схемата на употреба.

- 5.1.6. Ефикасността на предлаганите индикации се подкрепя с подходящи резултати от клинични изпитвания, използващи клинично значими крайни точки за целевата употреба. При някои клинични състояния може да бъдат изисквани доказателства за дългосрочната ефикасност. Представя се стратегията за оценка на дългосрочната ефикасност.
- 5.1.7. В плана за управление на риска се включва стратегия за дългосрочното последващо проследяване на безопасността и ефикасността.
- 5.1.8. При комбинираните лекарствени продукти за модерна терапия проучванията за безопасност и ефикасност се проектират за комбинирания продукт като цяло и се извършват с него.
- 5.2. **Специални изисквания за лекарствени продукти за генна терапия**
- 5.2.1. *Проучвания на фармакокинетиката у човека*
Проучванията на фармакокинетиката у човека съдържат следните аспекти:
- а) проучвания на вирусоотделянето с цел информация относно екскрецията на лекарствения продукт за генна терапия;
 - б) проучвания на биоразпределението;
 - в) фармакокинетични проучвания на лекарствения продукт и на частите на генетичната експресия (напр. експресирани протеини или геномни подписи).
- 5.2.2. *Проучвания на фармакодинамиката у човека*
Проучванията на фармакодинамиката у човека се занимават с експресията и функцията на секвенцията на нуклеинова киселина след прилагане на лекарствения продукт за генна терапия.
- 5.2.3. *Проучвания за безопасност*
Проучванията за безопасност се занимават със следните аспекти:
- а) поява на способни на репликация вектори;
 - б) поява на нови щамове;
 - в) пресортиране на съществуващи геномни секвенции;
 - г) неоплазмена пролиферация вследствие на инсерционна мутагенност.
- 5.3. **Специални изисквания относно лекарствени продукти за терапия със соматични клетки**
- 5.3.1. *Лекарствени продукти за терапия със соматични клетки, при които механизмът на действие е на основата на производството на дефинирани активни биомолекули*
При лекарствените продукти за терапия със соматични клетки, при които начинът на действие е на основата на производството на дефинирани активни биомолекули, се представя фармакокинетичният профил (по-специално разпределение, продължителност и количество на експресия) на тези молекули, ако това е подходящо.
- 5.3.2. *Биоразпределение, персистенция и дългосрочно прикрепване на компонентите на лекарствения продукт за терапия със соматични клетки*
По време на клиничното разработване се отделя внимание на биоразпределението, персистенцията и дългосрочното прикрепване на лекарствените продукти за терапия със соматични клетки.
- 5.3.3. *Проучвания за безопасност*
Проучванията за безопасност се занимават със следните аспекти:
- а) разпределение и прикрепване след приложение;
 - б) ектопичното прикрепване;
 - в) онкогенна трансформация и достоверност на клетъчните/тъканните линии.

5.4. Специални изисквания за продуктите, получени чрез тъканно инженерство**5.4.1. Фармакокинетични проучвания**

Когато конвенционалните фармакокинетични проучвания не са релевантни за продуктите, получени чрез тъканно инженерство, по време на клиничното разработване се разглеждат биоразпределението, персистенцията и разграждането на компонентите на получения чрез тъканно инженерство продукт.

5.4.2. Фармакодинамични проучвания

Фармакодинамичните проучвания се разработват и адаптират според спецификата на получените чрез тъканно инженерство продукти. Представят се доказателства за доказване на концепцията и кинетиката на продукта за получаване на целевата регенерация, възстановяване или замяна. Вземат се предвид подходящите фармакодинамични маркери, свързани с целевата функция(и) и структура.

5.4.3. Проучвания за безопасност

Прилага се раздел 5.3.3.

(*) ОВ L 102, 7.4.2004 г., стр. 48.

(**) ОВ L 169, 12.7.1993 г., стр. 1.

(***) ОВ L 189, 20.7.1990 г., стр. 17.

(****) ОВ L 105, 26.4.2003 г., стр. 18.“