

## IRÁNYELVEK

## A BIZOTTSÁG 2009/120/EK IRÁNYELVE

(2009. szeptember 14.)

**a fejlett terápiás gyógyszerkészítmények tekintetében az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről szóló 2001/83/EK európai parlamenti és tanácsi irányelv módosításáról**

(EGT-vonatkozású szöveg)

AZ EURÓPAI KÖZÖSSÉGEK BIZOTTSÁGA,

tekintettel az Európai Közösséget létrehozó szerződésre,

tekintettel az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről szóló, 2001. november 6-i 2001/83/EK európai parlamenti és tanácsi irányelvre<sup>(1)</sup> és különösen annak 120. cikkére,

mivel:

- (1) Emberi felhasználásra szánt gyógyszereket csak akkor lehet forgalomba hozni, ha az illetékes hatóság az érintett készítményen elvégzett vizsgálatok és kísérletek eredményeit tartalmazó kérelmezési dokumentáció alapján forgalombahozatali engedélyt adott ki.
- (2) A 2001/83/EK irányelv I. melléklete leírja azokat az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek vizsgálataival szemben támasztott, részletes tudományos és műszaki követelményeket, amelyek alapján a gyógyszerkészítmény minőségét, biztonságosságát és hatékonyságát értékelni kell. Ezeket a részletes tudományos és műszaki követelményeket a tudományos és műszaki fejlődés fényében rendszeresen ki kell igazítani.
- (3) A fejlett terápiák terén tapasztalható tudományos és műszaki fejlődés miatt, amellyel a fejlett terápiás gyógyszerkészítményekről, valamint a 2001/83/EK irányelv és a 726/2004/EK rendelet módosításáról szóló, 2007. november 13-i 1394/2007/EK európai parlamenti és tanácsi rendelet<sup>(2)</sup> foglalkozik, az I. melléklet kiigazítása indokolt. A génterápiás és a szomatikus sejterápiás gyógyszerek fogalmmeghatározását, valamint a velük szemben támasztott részletes tudományos és műszaki követelményeket aktualizálni kell. Ezen túlmenően a módosított szöveg alapú készítmények, valamint az eszközöket tartalmazó fejlett terápiás gyógyszerkészítmények és a kombinált fejlett terápiás gyógyszerkészítmények tekintetében részletes tudományos és műszaki követelményeket kell megállapítani.

- (4) Az ezen irányelvben előírt intézkedések összhangban vannak az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek állandó bizottságának véleményével,

ELFOGADTA EZT AZ IRÁNYELVET:

## 1. cikk

A 2001/83/EK irányelv I. melléklete IV. részének helyébe ezen irányelv mellékletének szövege lép.

## 2. cikk

- (1) A tagállamok legkésőbb 2010. április 5-ig elfogadják és kihirdetik azokat a törvényi, rendeleti és közigazgatási rendelkezéseket, amelyek szükségesek ahhoz, hogy ezen irányelvnek megfeleljenek. E rendelkezések szövegét, valamint az e rendelkezések és az irányelv közötti megfelelést bemutató táblázatot haladéktalanul megküldik a Bizottságnak.

A tagállamok által elfogadott rendelkezéseknek hivatkozniuk kell erre az irányelvre, vagy hivatalos kihirdetésük alkalmával ilyen hivatkozással együtt kell megjelenniük. A hivatkozás módját a tagállamok határozzák meg.

- (2) A tagállamok megküldik a Bizottságnak nemzeti joguk azon főbb rendelkezéseinek szövegét, amelyeket az irányelv tárgykörében fogadnak el.

## 3. cikk

Ez az irányelv az Európai Unió Hivatalos Lapjában való kihirdetését követő huszadik napon lép hatályba.

## 4. cikk

Ennek az irányelvnek a tagállamok a címzettjei.

Kelt Brüsszelben, 2009. szeptember 14-én.

a Bizottság részéről

Günter VERHEUGEN

alelnök

(1) HL L 311., 2001.11.28., 67. o.

(2) HL L 324., 2007.12.10., 121. o.

## MELLÉKLET

## „IV. RÉSZ

## FEJLETT TERÁPIÁS GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK

## 1. BEVEZETÉS

Az 1394/2007/EK rendelet 2. cikke (1) bekezdésének a) pontjában meghatározott fejlett terápiás gyógyszerkészítmények forgalombahozatali engedélyére irányuló kérelmek az e melléklet I. részében leírt formai követelményeket (1., 2., 3., 4. és 5. modul) követik.

A biológiai gyógyszerkészítményekre az e melléklet I. részében leírt, a 3., 4. és 5. modulra vonatkozó műszaki követelmények alkalmazandók. Az ennek a résznek a 3., 4. és 5. szakaszában leírt, a fejlett terápiás gyógyszerkészítményekre vonatkozó különleges követelmények kifejtik, hogy az I. részben szereplő követelmények hogyan alkalmazandók a fejlett terápiás gyógyszerkészítményekre. Adott esetben és tekintettel a fejlett terápiás gyógyszerkészítmények sajátosságaira ezenkívül további követelményeket állapítottak meg.

Annak meghatározására, hogy a forgalombahozatali engedélyre irányuló kérelemben mennyi minőséggel kapcsolatos, nem klinikai és klinikai adatot kell feltüntetni, a fejlett terápiás gyógyszerkészítmények sajátossága miatt kockázatalapú megközelítést lehetne alkalmazni, összhangban a »Bevezetés és általános elvek« 4. pontjában említett gyógyszerkészítmények minőségével, biztonságával és hatékonyságával kapcsolatos tudományos iránymutatásokkal.

A kockázatelemzés a fejlesztés teljes folyamatára kiterjedne. A figyelembe vehető kockázati tényezők a következők: a sejtek származása (autológ, allogén, xenogén), a szaporodó- és/vagy differenciálódásképesség és immunválasz kiváltásának képessége, a sejtmanipuláció szintje, a sejtek bioaktív molekulákkal vagy szerkezeti anyagokkal való kapcsolódása, a génterápiás gyógyszerek természete, az *in vivo* használt vírusok vagy mikroorganizmusok szaporodóképessége, a nukleinsav-szekvenciák vagy gének genomba való beépülésének szintje, a hosszú távú működőképesség, az onkogénitász kockázata és az alkalmazás vagy használat módja.

A kockázatelemzésben figyelembe lehetne venni továbbá a rendelkezésre álló releváns nem klinikai és klinikai adatokat vagy a más kapcsolódó fejlett terápiás gyógyszerkészítmény terén szerzett tapasztalatokat.

Az e melléklet követelményeitől való bármilyen eltérést a kérelmezési dokumentáció 2. moduljában tudományosan meg kell indokolni. Amikor a fent leírt kockázatelemzés alkalmazásra kerül, szintén be kell illeszteni a 2. modulba, és részletesen le is kell írni. Ebben az esetben az alkalmazott módszert, a felismert kockázatok természetét és a kockázatalapú megközelítés fejlesztési és értékelési programra vetített esetleges következményeit meg kell vitatni, és a kockázatelemzésből adódóan az e melléklet követelményeitől való bármilyen eltérést le kell írni.

## 2. FOGALOMMEGHATÁROZÁSOK

Az 1394/2007/EK rendeletben megállapított fogalom meghatározásokon túlmenően e melléklet alkalmazásában a 2.1. és 2.2. szakaszban leírt fogalom meghatározásokat kell alkalmazni.

## 2.1. Génterápiás gyógyszer

A génterápiás gyógyszer olyan biológiai gyógyszerkészítmény, amely a következő sajátosságokkal rendelkezik:

- olyan hatóanyagot tartalmaz, amely egy adott génszekvencia szabályozása, kijavítása, helyettesítése, hozzáadása vagy törlése céljából részben vagy teljes egészében emberi szervezetben használt vagy emberi szervezetbe bevitt rekombináns nukleinsavakból áll;
- terápiás, megelőző vagy diagnosztikai hatása közvetlenül a benne található nukleinsav-szekvenciához vagy a szekvencia által kifejezett genetikai információt tartalmazó készítményhez kötődik.

A génterápiás gyógyszerek között nincsenek fertőző betegségek elleni oltások.

## 2.2. Szomatikus sejterápiás gyógyszer

A szomatikus sejterápiás gyógyszerek olyan biológiai gyógyszerkészítmények, amelyek a következő tulajdonságokkal rendelkeznek:

- részben vagy teljes egészében jelentősen manipulált sejtekből vagy szövetekből állnak, amely következtében az eredeti klinikai használat szempontjából releváns biológiai sajátosságai, fiziológiai funkciói vagy szerkezeti tulajdonságai megváltoztak, vagy olyan sejtekből vagy szövetekből áll, amelyeket a recipiensben és a donorban nem ugyanazokra az alapvető funkció(k)ra való használatra szának;

b) tulajdonságaikból adódóan sejtjei vagy szövetei farmakológiai, immunológiai vagy metabolikus hatására egy adott betegség kezelésére, megelőzésére vagy diagnosztizálására alkalmas, vagy az emberi szervezetben ilyen céllal használják, vagy az emberi szervezetbe ilyen céllal kerül bevitelre.

Az a) pont alkalmazásában különösen az 1394/2007/EK rendelet I. mellékletében felsorolt manipulációk nem tekintendők jelentős manipulációknak.

### 3. A 3. MODULLAL KAPCSOLATOS KÜLÖNLEGES KÖVETELMÉNYEK

#### 3.1. A fejlett terápiás gyógyszerkészítmények mindegyikére vonatkozó különleges követelmények

Le kell írni a nyomonkövetési rendszert, amelyet a forgalombahozatali engedély jogosultja létre kíván hozni és fenn kíván tartani, és amely biztosítja, hogy az adott készítmény és alapanyagai, illetve nyersanyagai – beleértve minden olyan anyagot, amellyel a benne fellelhető szövetek és sejtek érintkezésbe kerülnek – a kinyerés, gyártás, csomagolás, tárolás, szállítás és a készítmény felhasználási helye szerinti kórháznak, intézménynek vagy magán-praxisnak történő átadása során nyomon követhetők legyenek.

A nyomonkövetési rendszer a vérsejteken kívüli emberi sejtek és szövetek tekintetében kiegészíti a 2004/23/EK európai parlamenti és tanácsi irányelv (\*) által előírt követelményeket, az emberi vérsejtek tekintetében pedig a 2002/98/EK irányelv által előírt követelményeket, és egyben összeegyeztethető velük.

#### 3.2. A génterápiás gyógyszerekre vonatkozó különleges követelmények

##### 3.2.1. Bevezetés: késztermék, hatóanyag és alapanyagok

##### 3.2.1.1. Rekombináns nukleinsav-szekvenciá(ka)t vagy genetikailag módosított mikroorganizmus(oka)t vagy vírus(oka)t tartalmazó génterápiás gyógyszer

A kész gyógyszerkészítmény a tervezett gyógyászati felhasználásra szolgáló végleges tégelyükben összeállított nukleinsav-szekvenciá(k)ból vagy genetikailag módosított mikroorganizmus(ok)ból vagy vírus(ok)ból áll. A kész gyógyszerkészítményhez orvostechikailag eszköz vagy aktív beültethető orvostechikailag eszköz adható.

A hatóanyag rekombináns nukleinsav-szekvenciá(k)ból vagy genetikailag módosított mikroorganizmus(ok)ból vagy vírus(ok)ból áll.

##### 3.2.1.2. Genetikailag módosított sejteket tartalmazó génterápiás gyógyszer

A kész gyógyszerkészítmény a tervezett gyógyászati felhasználásra szolgáló végleges tégelyben összeállított genetikailag módosított sejtekből áll. A kész gyógyszerkészítményhez orvostechikailag eszköz vagy aktív beültethető orvostechikailag eszköz adható.

A hatóanyag a fenti 3.2.1.1. szakaszban leírt készítmények egyike által genetikailag módosított sejtekből áll.

##### 3.2.1.3. A vírusokból vagy vírusvektorokból álló készítmények esetében az alapanyagok azok a komponensek, amelyekből a vírusvektor származik, azaz a vírusvektor-törzstenyészet vagy a stabil transzgenikus (packaging) sejtek és sejtvonal fő sejtbankjának transzfektálására használt plazmidok.

##### 3.2.1.4. A plazmidokból, nem-vírusvektorokból és vírusokon vagy vírusvektorokon kívüli genetikailag módosított mikroorganizmus(ok)ból álló készítmények esetében az alapanyagok a termelő sejt előállítására használt komponensek, azaz a plazmid, a befogadó baktériumok és a rekombináns mikrobiális sejtek fő sejtbankja.

##### 3.2.1.5. A genetikailag módosított sejtek esetében az alapanyagok a genetikailag módosított sejtek kinyeréséhez használt komponensek, azaz a vektor előállításához használt alapanyagok, a vektor és az emberi vagy állati sejtek. Egészen a használt bankrendszerrel a vektorok későbbi előállításáig a helyes gyártási gyakorlat elvei alkalmazandók.

#### 3.2.2. Különleges követelmények

Az e melléklet I. részének 3.2.1. és 3.2.2. szakaszában előírt követelményeken túl a következő követelmények alkalmazandók:

a) Tájékoztatni kell a hatóanyag gyártásához használt valamennyi alapanyagról, ideértve az emberi vagy állati sejtek genetikai módosításához szükséges készítményeket, és adott esetben a genetikailag módosított sejtek ezt követő kultúrájáról és tárolásáról, számításba véve a tisztítási lépések esetleges elmaradását.

- b) Mikroorganizmust vagy vírust tartalmazó készítmények esetében tájékoztatni kell a genetikai módosításról, a szekvenenciaanalízisről, a virulencia csökkentéséről, egyes szövetek és sejttípusok tropizmusáról, a mikroorganizmus vagy vírus sejtciklus-dependenciájáról, a patogenitásról és a szülői törzs tulajdonságairól.
- c) Az eljárással és a készítményekkel kapcsolatos szennyeződések a dokumentáció megfelelő részében le kell írni, különösen a szaporodóképes vírus szennyeződését, ha a vektor szaporodásra képtelenre van tervezve.
- d) A plazmidok esetében a készítmény felhasználhatósági ideje alatt meg kell számlálni a plazmidok különféle formáit.
- e) A genetikailag módosított sejtek esetében meg kell vizsgálni a sejtek genetikai módosítás előtti és utáni, valamint bármilyen későbbi fagyasztási/tárolási eljárás előtti és utáni tulajdonságait is.

A genetikailag módosított sejtek esetében a génterápiás gyógyszerekre vonatkozó különleges követelményeken túl a szomatikus sejterápiás gyógyszerekre és a módosított szövet alapú készítményekre vonatkozó minőségi követelmények (lásd a 3.3. szakaszt) is alkalmazandók.

### 3.3. **A szomatikus sejterápiás gyógyszerekre és a módosított szövet alapú készítményekre vonatkozó különleges követelmények**

#### 3.3.1. *Bevezetés: késztermék, hatóanyag és alapanyagok*

A kész gyógyszer a tervezett gyógyászati felhasználásra szolgáló végleges tégelyben összeállított hatóanyagból áll, a kombinált fejlett terápiás gyógyszerkészítményekhez szánt végleges összetételében.

A hatóanyag módosított sejtekből és/vagy szövetekből áll.

A manipulált sejtekhez kapcsolódó és egyben szerves részüket képező többi anyag (pl. vázfehérjék, mátrixfehérjék, eszközök, bioanyagok, biomolekulák és/vagy egyéb komponensek) alapanyagként tekintendő még akkor is, ha nem biológiai eredetű.

A hatóanyag gyártása során használt anyagok (pl. táptalajok, növekedésserkentők), amelyek nem képezik a hatóanyag részét, nyersanyagoknak tekintendők.

#### 3.3.2. *Különleges követelmények*

Az e melléklet I. részének 3.2.1. és 3.2.2. szakaszában előírt követelményeken túl a következő követelmények alkalmazandók:

##### 3.3.2.1. *Alapanyagok:*

- a) A 2004/23/EK irányelvvel összhangban az alapanyagként felhasznált emberi szövetek és sejtek adományozásáról, gyűjtéséről és vizsgálatáról összefoglaló tájékoztatást kell nyújtani. Ha alapanyagként nem egészséges sejteket vagy szöveteket (pl. rákos szövetet) használnak, használatukat meg kell indokolni.
- b) Ha allogén sejtpopulációt gyűjtöttek össze, le kell írni a gyűjtési stratégiát és a nyomon követést biztosító intézkedéseket.
- c) Az emberi vagy állati szövetek és sejtek által bevezetett potenciális variabilitást a gyártási eljárás validálásának, a hatóanyag és a késztermék tulajdonságainak, a próbák kialakításának, az előírások és a stabilitás meghatározásának részeként veszik számba.
- d) A xenogén sejt alapú készítmények esetében tájékoztatást kell nyújtani az állatok származásáról (pl. földrajzi származás, állattenyésztés, kor), a különleges átviteli kritériumokról, a forrás/donor állatokban előforduló fertőzések megelőzésére és figyelemmel kísérésére alkalmazott intézkedésekről, az állatok vizsgálatáról a fertőző ágensek tekintetében, ideértve a vertikálisan terjedő mikroorganizmusokat és vírusokat is, valamint az állattartó létesítmények alkalmasságának igazolásáról.
- e) A genetikailag módosított állatokból származó sejtalapú készítmények esetében le kell írni a genetikai módosításban érintett sejtek különleges tulajdonságait. Részletesen le kell írni a transzgenikus állat létrehozásának módszerét és tulajdonságait.
- f) A sejtek genetikai módosításához a 3.2. szakaszban előírt műszaki követelmények alkalmazandók.

- g) Le kell írni és igazolni kell minden olyan további anyag (vázfehérjék, mátrixfehérjék, eszközök, bioanyagok, biomolekulák vagy egyéb komponensek) vizsgálati sémáját, amely a módosított sejtekhez kapcsolódik, és egyben szerves részüket képezi.
- h) Olyan vázfehérjék, mátrixfehérjék és eszközök esetében, amelyek megfelelnek az orvostechikai eszköz vagy aktív beültethető orvostechikai eszköz fogalommeghatározásának, meg kell adni a kombinált fejlett terápiás gyógyszerkészítmény értékeléséhez a 3.4. szakaszban előírt információkat.

#### 3.3.2.2. Gyártási folyamat:

- a) Olyan gyártási folyamatot kell érvényesíteni, amely biztosítja a tétel és az eljárás következetességét, a gyártás során egészen az alkalmazás vagy bevitel pillanatáig a sejtek funkcionális integritását és a szállítást, valamint a megfelelő differenciálódási állapotot.
- b) Ha a sejtek közvetlenül egy mátrixfehérjében, vázfehérjében vagy eszközben vagy rajtuk növekednek, információt kell szolgáltatni a sejtenyészési folyamatról a sejtnövekedés, a funkció és a kombináció integritása tekintetében.

#### 3.3.2.3. A tulajdonságok leírása és az ellenőrzési stratégia

- a) Releváns információkat kell megadni a sejtpopuláció vagy a sejtkeverék tulajdonságairól, úgy mint azonosítás, tisztaság (pl. idegen mikrobiális ágensek és sejt szennyeződések), életképesség, potenciál, kromoszóma vizsgálat, tumorgenézis és alkalmasság a tervezett gyógyászati alkalmazásra. Bizonyítani kell a sejtek genetikai stabilitását.
- b) Minőségi és lehetőség szerint mennyiségi információkat kell nyújtani a készítménnyel vagy eljárással kapcsolatos szennyeződésekről, valamint minden olyan anyagról, amely az előállítás során bomlástermékeket tud bejuttatni. Igazolni kell a szennyeződések meghatározásának a mértékét.
- c) Ha a hatóanyagon vagy készterméken bizonyos oldási (release) vizsgálatokat nem lehet elvégezni, csak a kulcsfontosságú köztes anyagokon és/vagy gyártásközi vizsgálat keretében, mindezt igazolni kell.
- d) Ha a sejtalapú készítmény egyik komponenseként biológiailag aktív molekulák (pl. növekedésserkentők, citokininek) vannak jelen, jellemezni kell hatásukat és a hatóanyag más komponenseivel való kölcsönhatásukat.
- e) Ha a háromdimenziós szerkezet a tervezett funkció része, a sejtalapú készítmények jellemzése részeként meg kell adni a differenciálódási állapotot, a sejtek szerkezeti és funkcionális felépítését és adott esetben a generált extracelluláris mátrixot. Szükség esetén a fizikokémiai jellemzést nem klinikai vizsgálatokkal kell kiegészíteni.

#### 3.3.2.4. Segédanyagok

Ha a sejt vagy szövet alapú gyógyszerkészítményben segédanyag(oka)t (pl. a szállító közeg komponensei) alkalmaznak, e melléklet I. részében az új segédanyagokkal szemben támasztott követelmények alkalmazandók, hacsak nincsenek adatok a sejtek vagy szövetek és a segédanyagok közötti kölcsönhatásról.

#### 3.3.2.5. Fejlesztési vizsgálatok

A fejlesztési program leírásában fel kell tüntetni a választott anyagokat és eljárásokat. Különösen a végleges összetételben a sejtpopuláció integritására kell kitérni.

#### 3.3.2.6. Referenciaanyagok

A dokumentációban fel kell tüntetni a hatóanyag és/vagy a késztermék szempontjából releváns és specifikus referenciaszabványt, és jellemezni kell.

### 3.4. **Az eszközöket tartalmazó fejlett terápiás gyógyszerkészítményekre vonatkozó különleges követelmények**

#### 3.4.1. Az eszközöket tartalmazó fejlett terápiás gyógyszerkészítmények az 1394/2007/EK rendelet 7. cikke szerint

Le kell írni a készítmény fizikai tulajdonságait és teljesítményét, valamint a készítmény tervezési módszereit.

Le kell írni a gének, sejtek és/vagy szövetek, valamint a szerkezeti komponensek közötti kölcsönhatást és összeférhetőséget.

3.4.2. Az 1394/2007/EK rendelet 2. cikke (1) bekezdésének d) pontjában meghatározott kombinált fejlett terápiás gyógyszerkészítmények

A kombinált fejlett terápiás gyógyszerkészítmény sejtjes vagy szöveti része esetében a 3.3. szakaszban a szomatikus sejtterápiás gyógyszerekre és a módosított szövet alapú készítményekre meghatározott különleges követelmények alkalmazandók, a genetikailag módosított sejtek esetében pedig a 3.2. szakaszban a génterápiás gyógyszerekre meghatározott különleges követelmények alkalmazandók.

Az orvostechnikai eszköz vagy az aktív beültethető orvostechnikai eszköz a hatóanyag szerves része lehet. Ha a késztermék gyártása, alkalmazása vagy bevétele során az orvostechnikai eszköz vagy az aktív beültethető orvostechnikai eszköz a sejtekhez kapcsolódik, a késztermék szerves részének kell őket tekinteni.

Meg kell adni az orvostechnikai eszközzel vagy az aktív orvostechnikai eszközzel (amely a hatóanyag vagy a késztermék szerves részét képezi) kapcsolatos olyan információkat, amelyek relevánsak a kombinált fejlett terápiás gyógyszerkészítmény értékelése szempontjából. Ezek az információk a következők:

- a) információk a választott orvostechnikai eszközről vagy beültethető orvostechnikai eszközről és a tervezett funkciójukról, valamint annak bizonyítása, hogy az eszköz összeférhető a készítmény más komponenseivel;
- b) bizonyíték arra, hogy az orvostechnikai eszköz rész megfelel a 93/42/EGK tanácsi irányelv (\*\*) I. mellékletében előírt alapvető követelményeknek, az aktív beültethető eszköz rész pedig megfelel a 90/385/EGK tanácsi irányelv (\*\*\*) I. mellékletében előírt alapvető követelményeknek;
- c) adott esetben bizonyíték arra, hogy az orvostechnikai eszköz vagy a beültethető orvostechnikai eszköz megfelel a 2003/32/EK bizottsági irányelvben (\*\*\*\*) előírt BSE/TSE-követelményeknek;
- d) adott esetben az orvostechnikai eszköz részen vagy az aktív beültethető orvostechnikai eszköz részen a kijelölt szervezet által a 93/42/EGK vagy a 90/385/EGK irányelvvel összhangban végzett bármely értékelés eredményei.

A kijelölt szerv, amely az e szakasz d) pontjában említett értékelést végezte, a 93/42/EGK vagy a 90/385/EGK irányelvvel összhangban a kérelmet értékelő illetékes hatóság kérésére rendelkezésre bocsát minden olyan információt, amely az értékeléshez kapcsolódik. Ezek tartalmazhatják az érintett megfelelőségértékelési kérelemben található információkat és dokumentumokat, amennyiben szükségesek a kombinált fejlett terápiás gyógyszerkészítmény egészének értékeléséhez.

4. A 4. MODULLAL KAPCSOLATOS KÜLÖNLEGES KÖVETELMÉNYEK

4.1. A fejlett terápiás gyógyszerkészítmények mindegyikére vonatkozó különleges követelmények

A melléklet I. része 4. moduljának követelményei a gyógyszerkészítmények farmakológiai és toxikológiai vizsgálatáról a fejlett terápiás gyógyszerkészítmények egyedülálló és sokféle szerkezeti és biológiai tulajdonságai miatt nem mindig helyénvalók. A 4.1., 4.2. és 4.3. szakaszban szereplő műszaki követelmények elmagyarázzák, hogy az e melléklet I. részének követelményei hogyan alkalmazandók a fejlett terápiás gyógyszerkészítményekre. Adott esetben és figyelembe véve a fejlett terápiás gyógyszerkészítmények sajátosságait, további követelményeket állapítottak meg.

A nem klinikai fejlesztés és a releváns fajok és modellek (*in vitro* vagy *in vivo*) kiválasztásához használt kritériumok indoklását a nem klinikai áttekintésben kell megvitatni és kiigazítani. A kiválasztott állatkísérleti modell(ek) károsodott immunrendszerű, knock out, humanizált vagy transzgenikus állatok is lehet(nek). Különösen az immunogenitási és immunotoxicitási vizsgálatokhoz homológ modellek (pl. egérben vizsgált egérsjtek) vagy betegséget okozó modellek alkalmazását veszik fontolóra.

Az I. rész követelményein túl meg kell adni a késztermékekben előforduló összes szerkezeti komponens (pl. mátrixok, vázfehérjék és eszközök) és bármely más további anyag (pl. sejt készítmények, biomolekulák és kémiai anyagok) biztonságát, alkalmasságát és biokompatibilitását. Figyelembe kell venni a fizikai, mechanikai, kémiai és biológiai tulajdonságokat is.

#### 4.2. A génterápiás gyógyszerekre vonatkozó különleges követelmények

A nem klinikai biztonsági adatok megfelelő szintjének meghatározására végzett nem klinikai vizsgálatok mértékének és típusának megállapításához figyelembe kell venni a génterápiás gyógyszer tervezését és típusát.

##### 4.2.1. Farmakológia

- a) A javasolt terápiás alkalmazással kapcsolatos hatásokat vizsgáló *in vitro* és *in vivo* vizsgálatokat (azaz farmakodinamikai »koncepcióhatékonysági« vizsgálatok) kell végezni olyan modellek és releváns állatfajok felhasználásával, amelyek igazolják, hogy a nukleinsav-szekvencia eléri a tervezett célt (célszerv vagy -sejt), és biztosítja a tervezett funkciót (expressziós szint és funkcionális aktivitás). A klinikai vizsgálatokban meg kell adni a nukleinsav-szekvencia működésének időtartamát és a javasolt adagolási sémát.
- b) A cél szelektivitása: ha a génterápiás gyógyszert úgy tervezik, hogy szelektív vagy korlátozott célú funkciója legyen, vizsgálatokat kell végezni a célsejtekben és -szövetekben a funkció és aktivitás specifikusságáról és időtartamáról.

##### 4.2.2. Farmakokinetika

- a) A biodisztribúciós vizsgálatoknak ki kell terjedniük a perzisztencia, a clearance és a mobilizáció vizsgálatára. A biodisztribúciós vizsgálatoknak továbbá ki kell térniük a csírasejtvonal-transzmisszió kockázatára.
- b) A szóródásról és a harmadik feleknek való átadás kockázatáról vizsgálatot kell végezni, hacsak az érintett készítmény típusa alapján a kérelemben az ellenkezője nem indokolt.

##### 4.2.3. Toxikológia

- a) Értékelni kell a kész génterápiás készítmény toxicitását. Ezen túlmenően a készítmény típusától függően fontolóra kell venni a hatóanyag és a segédanyagok külön vizsgálatát, és értékelni kell az olyan kifejezett nukleinsav-szekvenciával kapcsolatos készítmények *in vivo* hatását, amelyeket nem fiziológiai funkciók betöltésére terveztek.
- b) Az egyszeri adag esetén fellépő toxicitás vizsgálatával együtt pl. a perzisztencia vizsgálata céljából biztonsági farmakológiai és farmakokinetikai vizsgálatokat is lehet végezni.
- c) Amikor az emberi alanyok számára több adagot szánnak, az ismételt adag esetén fellépő toxicitásról is vizsgálatot kell végezni. Az alkalmazás módja és rendszere a tervezett klinikai adagolást megfelelően tükrözi. Olyan esetekben, amikor az egyszeri adagolás az emberekben a nukleinsav-szekvenciák hosszabb időtartamú működését eredményezi, fontolóra kell venni az ismételt toxicitási vizsgálatot. A génterápiás gyógyszer perzisztenciájától és a várható potenciális kockázatoktól függően a vizsgálatok időtartama hosszabb lehet, mint a standard toxicitási vizsgálatoké. Az időtartamot igazolni kell.
- d) Meg kell vizsgálni a genotoxicitást. A standard genotoxicitási vizsgálatokat csak akkor kell végezni, ha egy adott szennyeződést vagy az ellátórendszer egy komponensét hivatott vizsgálni.
- e) A karcinogenitást szintén meg kell vizsgálni. A rágcsálók standard, egész életen át tartó karcinogenitási vizsgálatára nincs szükség. A készítmény típusától függően azonban a releváns *in vivo/in vitro* modellekben a tumorgenikus potenciált értékelni kell.
- f) Reprodukciós és fejlődési toxicitás: vizsgálatot kell végezni a termékenységi és általános reprodukciós funkcióra kifejtett hatásról. Embrio-fötális és perinatális toxicitási és csírasejtvonal-transzmissziós vizsgálatokat kell végezni, hacsak az érintett készítmény típusa alapján a kérelemben az ellenkezője nem indokolt.
- g) További toxicitási vizsgálatok:
  - Integrációs vizsgálatok: mindegyik génterápiás gyógyszeren integrációs vizsgálatot kell végezni, hacsak nem indokolt az ilyenfajta vizsgálatok mellőzése pl. mert a nukleinsav-szekvenciák nem lépnek be a sejtmagba. Az olyan génterápiás gyógyszerek esetében, amelyek várhatóan nem képesek integrálódni, ha a biodisztribúciós adatok csírasejtvonal-transzmisszió kockázatát tárják fel, integrációs vizsgálatot kell végezni.
  - Immunogenicitás és immunotoxicitás: a potenciális immunogenikus és immunotoxikus hatásokat meg kell vizsgálni.

#### 4.3. A szomatikus sejterápiás gyógyszerekre és a módosított szövet alapú készítményekre vonatkozó különleges követelmények

##### 4.3.1. Farmakológia

- a) Az elsődleges farmakológiai vizsgálatoknak megfelelőnek kell lenniük a koncepcióhatékonyság igazolására. Meg kell vizsgálni a sejtalapú készítmények kölcsönhatását a környező szövettel.

- b) Meg kell határozni a készítménynek a kívánt hatás/a hatékony dózis eléréséhez szükséges mennyiségét, valamint a készítmény típusától függően az adagolás gyakoriságát.
- c) A másodlagos farmakológiai vizsgálatokat az olyan potenciális fiziológiai hatás értékeléséhez kell számításba venni, amely nem kapcsolódik a szomatikus sejterápiás gyógyszer, a módosított szövet alapú készítmény vagy a további anyagok kívánt terápiás hatásához, mivel a szóban forgó fehérjé(ke)n kívüli biológiailag aktív molekulák kiválasztódhatnak, vagy a szóban forgó fehérjének nem kívánt célhelyei lehetnek.

#### 4.3.2. Farmakokinetika

- a) Az abszorpció, a disztribúció, a metabolizmus és a kiválasztódás vizsgálatára irányuló hagyományos farmakokinetikai vizsgálatok nem szükségesek. Az olyan paramétereket azonban, mint pl. az életképesség, az élettartam, a disztribúció, a növekedés, a differenciálódás és a kioldódás, meg kell vizsgálni, hacsak az érintett készítmény típusa alapján a kérelemben az ellenkezője nem indokolt.
- b) A szomatikus sejterápiás gyógyszerek és módosított szövet alapú készítmények esetében, amelyek szisztematikusan aktív biomolekulákat állítanak elő, meg kell vizsgálni ezeknek a molekuláknak a disztribúcióját, expressziójuk időtartamát és mennyiségét.

#### 4.3.3. Toxikológia

- a) Értékelni kell a kész gyógyszer toxicitását. Meg kell fontolni a hatóanyag(ok), segédanyagok, további anyagok és az eljárással kapcsolatos bármilyen szennyeződés egyenkénti vizsgálatát.
- b) A megfigyelések időtartama hosszabb lehet, mint a standard toxicitási vizsgálatok esetében, és figyelembe kell venni a gyógyszerkészítmény várható élettartamát, farmakodinamikai és farmakokinetikai adottságaival együtt. Az időtartamot igazolni kell.
- c) A hagyományos karcinogenitási és genotoxicitási vizsgálatok nem szükségesek, kivéve a készítmény tumorgenikus potenciálja tekintetében.
- d) A potenciális immunogénikus és immunotoxikus hatásokat meg kell vizsgálni.
- e) Az állati sejteket tartalmazó sejtalapú készítmények esetében meg kell vizsgálni a velük járó különleges biztonsági aggályokat, mint pl. a xenogén kórokozók emberre való áttérjedését.

### 5. AZ 5. MODULLAL KAPCSOLATOS KÜLÖNLEGES KÖVETELMÉNYEK

#### 5.1. A fejlett terápiás gyógyszerkészítmények mindegyikére vonatkozó különleges követelmények

- 5.1.1. A IV. rész e szakaszának különleges követelményei az e melléklet I. részének 5. moduljában meghatározott követelményeket egészítik ki.
- 5.1.2. Ha a fejlett terápiás gyógyszerkészítmény klinikai alkalmazása különleges kísérő terápiát és sebészeti beavatkozásokat igényel, meg kell vizsgálni és le kell írni a teljes terápiás eljárást. Tájékoztatni kell a klinikai fejlesztés alatti eljárások standardizálásáról és optimalizálásáról is.

Ha a sebészeti beavatkozás során a fejlett terápiás gyógyszerkészítmény alkalmazásához, beültetéséhez vagy beviteléhez használt orvostechikai eszközök befolyásolhatják a fejlett terápiás készítmény hatékonyságát vagy biztonságát, ezekről az eszközökről is tájékoztatást kell nyújtani.

Le kell írni az alkalmazáshoz, a beültetéshez, a bevitelhez vagy a nyomonkövetési tevékenységekhez szükséges különleges szakértelmet. Adott esetben az egészségügyi szakembereknek a készítmények használatáról, alkalmazásáról, beültetéséről vagy beviteli eljárásairól szóló képzési tervét is rendelkezésre kell bocsátani.

- 5.1.3. Mivel a fejlett terápiás gyógyszerkészítmények természetéből adódóan gyártási folyamatuk a klinikai fejlesztés során változhat, az összehasonlíthatóságról további vizsgálatok válhatnak szükségessé.
- 5.1.4. A klinikai fejlesztés során a potenciálisan fertőző ágensekből vagy az állati forrásokból származó anyagok használatából adódó kockázatokat és a csökkentésükre hozott intézkedéseket meg kell vizsgálni.
- 5.1.5. Az adag kiválasztását és az alkalmazás időzítését az adagolás megállapítására irányuló vizsgálatok segítségével kell meghatározni.



- 5.1.6. A javallatok hatékonyságát a klinikai vizsgálatok releváns eredményeivel kell alátámasztani a tervezett alkalmazásra klinikailag releváns végpontok felhasználásával. Bizonyos klinikai helyzetekben a hosszú távú hatékonyságot is be kell bizonyítani. Meg kell adni a hosszú távú hatékonyság értékelésének stratégiáját.
- 5.1.7. A biztonság és a hatékonyság hosszú távú nyomon követésének stratégiáját be kell vonni a kockázatkezelési tervbe.
- 5.1.8. A kombinált fejlett terápiás gyógyszerkészítmények esetében a biztonsági és hatékonysági vizsgálatokat meg kell tervezni, és a kombinált készítmények egészén el kell végezni.
- 5.2. **A génterápiás gyógyszerekre vonatkozó különleges követelmények**
- 5.2.1. *Humán farmakokinetikai vizsgálatok*  
A humán farmakokinetikai vizsgálatoknak a következő szempontokat kell figyelembe venniük:
- a) szóródási vizsgálatok a génterápiás gyógyszerek kiválasztódásának vizsgálatára;
  - b) biodisztribúciós vizsgálatok;
  - c) a gyógyszerkészítmény és a génexpressziós funkcionális csoportok (pl. kifejeződő fehérjék vagy genomikus szignatúra) farmakokinetikai vizsgálatai.
- 5.2.2. *Humán farmakodinamikai vizsgálatok*  
A humán farmakodinamikai vizsgálatok a génterápiás gyógyszer bevétele után a nukleinsav-szekvencia expressziójával és funkciójával foglalkoznak.
- 5.2.3. *Biztonsági vizsgálatok*  
A biztonsági vizsgálatok a következő szempontokkal foglalkoznak:
- a) szaporodóképes vektor megjelenése;
  - b) új törzsek megjelenése;
  - c) a meglévő genomikus szekvenciák kombinálódása;
  - d) az inszerció mutagenézisből adódó daganatsejt-proliferáció.
- 5.3. **A szomatikus sejterápiás gyógyszerekre vonatkozó különleges követelmények**
- 5.3.1. *Szomatikus sejterápiás gyógyszerek, amelyek esetében az eljárás módja a meghatározott aktív biomolekula/biomolekulák előállításán alapul*  
A szomatikus sejterápiás gyógyszerek esetében, ha az eljárás módja meghatározott aktív biomolekula/biomolekulák előállításán alapul, ezeknek a molekuláknak a farmakokinetikai tulajdonságait (különösen a disztribúciót, az expresszió időtartamát és mennyiségét) lehetőség szerint meg kell adni.
- 5.3.2. *A szomatikus sejterápiás gyógyszerek komponenseinek biodisztribúciója, perzisztenciája és hosszú távon sikeres beültetése*  
A szomatikus sejterápiás gyógyszerek komponenseinek biodisztribúciójával, perzisztenciájával és hosszú távon sikeres beültetésével a klinikai fejlesztés során kell foglalkozni.
- 5.3.3. *Biztonsági vizsgálatok*  
A biztonsági vizsgálatok a következő szempontokkal foglalkoznak:
- a) a bevitel utáni disztribúció és sikeres beültetés;
  - b) ektopikus beültetés;
  - c) onkogenikus transzformáció és sejt/szövetvonal megtartása.

#### 5.4. A módosított szövet alapú készítményekre vonatkozó különös követelmények

##### 5.4.1. Farmakokinetikai vizsgálatok

Ha a hagyományos farmakokinetikai vizsgálatok a módosított szövet alapú készítmények szempontjából nem relevánsak, a módosított szövet alapú készítmény komponenseinek biodisztribúciójával, perzisztenciájával és bomlásával a klinikai fejlesztés során kell foglalkozni.

##### 5.4.2. Farmakodinamikai vizsgálatok

A farmakodinamikai vizsgálatokat a módosított szövet alapú készítmények sajátosságaihoz kell igazítani. Igazolni kell a tervezett regeneráció, helyreállítás vagy helyettesítés eléréséhez szükséges koncepcióhatékonyságot és a készítmény kinetikáját. Számításba kell venni a tervezett funkcióval/funkciókkal és a szerkezettel kapcsolatos megfelelő farmakodinamikai markereket.

##### 5.4.3. Biztonsági vizsgálatok

Az 5.3.3. szakaszt kell alkalmazni.

---

(\*) HL L 102., 2004.4.7., 48. o.  
(\*\*) HL L 169., 1993.7.12., 1. o.  
(\*\*\*) HL L 189., 1990.7.20., 17. o.  
(\*\*\*\*) HL L 105., 2003.4.26., 18. o.”