

DIREKTYVOS

KOMISIJOS DIREKTYVA 2009/120/EB

2009 m. rugsėjo 14 d.

iš dalies keičianti Europos Parlamento ir Tarybos direktyvą 2001/83/EB dėl Bendrijos kodekso, reglamentuojančio žmonėms skirtus vaistus, dėl pažangiosios terapijos vaistų

(Tekstas svarbus EEE)

EUROPOS BENDRIJŲ KOMISIJA,

atsižvelgdama į Europos bendrijos steigimo sutartį,

atsižvelgdama į 2001 m. lapkričio 6 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyvą 2001/83/EB dėl Bendrijos kodekso, reglamentuojančio žmonėms skirtus vaistus ⁽¹⁾, ypač į jos 120 straipsnį,

kadangi:

- (1) Žmonėms skirtus vaistus galima pateikti rinkai tik tuo atveju, jeigu kompetentinga institucija suteikė rinkodaros leidimą, remdamasi paraiškos dokumentais, kuriuose pateikiami susijusių vaistų tyrimų ir bandymų rezultatai.
- (2) Direktyvos 2001/83/EB I priede nustatyti išsamūs moksliniai ir techniniai žmonėms skirtų vaistų tyrimų reikalavimai, pagal kuriuos turėtų būti vertinama vaistų kokybė, saugumas ir veiksmingumas. Šiuos išsamius mokslinius ir techninius reikalavimus reikėtų reguliariai atnaujinti, siekiant atsižvelgti į mokslo ir technikos pažangą.
- (3) Dėl mokslo ir technikos pažangos pažangiosios terapijos srityje, kaip nustatyta 2007 m. lapkričio 13 d. Europos Parlamento ir Tarybos reglamentu (EB) Nr. 1394/2007 dėl pažangiosios terapijos vaistinių preparatų, iš dalies keičiančiu Direktyvą 2001/83/EB ir Reglamentą (EB) Nr. 726/2004 ⁽²⁾, tikslinga pakeisti I priedą. Reikėtų pakeisti apibrėžtis ir išsamius mokslinius ir techninius reikalavimus, taikomus genų terapijos vaistams ir somatinių ląstelių terapijos vaistams. Be to, reikėtų nustatyti išsamius mokslinius ir techninius reikalavimus, taikomus audinių inžinerijos preparatams, pažangiosios terapijos vaistams, kuriuose yra prietaisų, ir sudėtiniam pažangiosios terapijos vaistams.

(4) Šioje direktyvoje numatytos priemonės atitinka Žmonėms skirtų vaistų nuolatinio komiteto nuomonę,

PRIĖMĖ ŠIĄ DIREKTYVĄ:

1 straipsnis

Direktyvos 2001/83/EB I priedo IV dalis pakeičiama šios direktyvos priedo tekstu.

2 straipsnis

1. Valstybės narės priima įstatymus ir kitus teisės aktus, kurie, įsigalioję ne vėliau kaip iki 2010 m. balandžio 5 d., įgyvendina šią direktyvą. Jos nedelsdamos pateikia Komisijai tų nuostatų tekstus bei tų nuostatų ir šios direktyvos atitikmenų lentelę.

Valstybės narės, priimdamos šias nuostatas, daro jose nuorodą į šią direktyvą arba tokia nuoroda daroma jas oficialiai skelbiant. Nuorodos darymo tvarką nustato valstybės narės.

2. Valstybės narės pateikia Komisijai šios direktyvos taikymo srityje priimtų pagrindinių nacionalinių teisės aktų nuostatų tekstus.

3 straipsnis

Ši direktyva įsigalioja dvidešimtą dieną nuo jos paskelbimo *Europos Sąjungos oficialiajame leidinyje*.

4 straipsnis

Ši direktyva skirta valstybėms narėms.

Priimta Briuselyje, 2009 m. rugsėjo 14 d.

Komisijos vardu

Günter VERHEUGEN

Pirmininko pavaduotojas

⁽¹⁾ OL L 311, 2001 11 28, p. 67.

⁽²⁾ OL L 324, 2007 12 10, p. 121.

PRIEDAS

„IV DALIS

PAŽANGIOSIOS TERAPIJOS VAISTAI

1. ĮVADAS

Rinkodaros leidimų paraiškos dėl pažangiosios terapijos vaistų, kaip apibrėžta Reglamento (EB) Nr. 1394/2007 2 straipsnio 1 dalies a punkte, turi atitikti formos reikalavimus (1, 2, 3, 4 ir 5 moduliai), aprašytus šio priedo I dalyje.

Taikomi 3, 4 ir 5 moduliuose nustatyti biologinių vaistų techniniai reikalavimai, aprašyti šio priedo I dalyje. Specialiuosiuose pažangiosios terapijos vaistų reikalavimuose, aprašytuose šios dalies 3, 4 ir 5 skyriuose, paaiškinama, kaip I dalies reikalavimai taikomi pažangiosios terapijos vaistams. Be to, atsižvelgiant į pažangiosios terapijos vaistų specifiskumą tam tikrais atvejais nustatyti papildomi reikalavimai.

Dėl ypatingo pažangiosios terapijos vaistų pobūdžio gali būti taikomas rizika grindžiamas metodas siekiant nustatyti, kokius kokybinius, neklinikinius ir klinikinius duomenis reikia nurodyti rinkodaros leidimo paraiškoje remiantis „Įvado ir bendrųjų principų“ 4 punkte nurodytomis mokslinėmis rekomendacijomis, susijusiomis su vaistų kokybe, saugumu ir veiksmingumu.

Rizikos analizė gali apimti visą kūrimo etapą. Svarstyti rizikos veiksniai: ląstelių kilmė (autologinės, alogeninės, ksenogeninės), gebėjimas proliferuoti ir (arba) diferencijuotis ir sukelti imuninį atsaką, manipuliavimo ląstelėmis lygis, ląstelių ir biologiskai aktyvių molekulių ar struktūrinių medžiagų kombinavimas, genų terapijos vaistų pobūdis, *in vivo* naudojamų virusų arba mikroorganizmų gebėjimo replikuotis lygis, nukleorūgščių sekų arba genų įterpimo į genomą lygis, ilgalaikis funkcionalumas, onkogeniškumo rizika ir vartojimo ar naudojimo metodas.

Atliekant rizikos analizę taip pat galima atsižvelgti į turimus kitus susijusius neklinikinius ir klinikinius duomenis arba kitų susijusių pažangiosios terapijos vaistų kūrimo patirtį.

Bet kokie nukrypimai nuo šio priedo reikalavimų turi būti moksliskai pagrįsti paraiškos dokumentų 2 modulyje. Jeigu atliekama minėta rizikos analizė, ji taip pat nurodoma ir aprašoma 2 modulyje. Tokiu atveju aprašoma taikoma metodika, nustatytos rizikos pobūdis ir rizika grindžiamo metodo reikšmė kūrimo ir vertinimo programai bei bet kokie dėl rizikos analizės atsiradę nukrypimai nuo šio priedo reikalavimų.

2. SAŲOKŲ APIBRĖŽTYS

Šiame priede, be Reglamente (EB) Nr. 1394/2007 nustatytųjų, taikomos 2.1 ir 2.2 skirsniuose nustatytos apibrėžtys.

2.1. Genų terapijos vaistas

Genų terapijos vaistas – tai biologinis vaistas, turintis šių savybių:

- a) jame yra veikliosios medžiagos, kurioje yra arba kurią sudaro rekombinacinė nukleorūgštis, naudojama žmonių organizmuose arba žmonėms skiriama siekiant reguliuoti, ištaisyti, pakeisti, pridėti arba pašalinti genetinę seką;
- b) jo terapinis, profilaktinis arba diagnostinis poveikis tiesiogiai susijęs su jame esančia rekombinacinės nukleorūgšties seka arba su šios sekos genų ekspresijos produktu.

Genų terapijos vaistuose neturi būti vakcinų nuo užkrečiamųjų ligų.

2.2. Somatinių ląstelių terapijos vaistas

Somatinių ląstelių terapijos vaistas – tai biologinis vaistas, turintis šių savybių:

- a) jame yra ar jį sudaro ląstelės arba audiniai, su kuriais buvo atliktos esminės manipuliacijos ir dėl to pasikeitė biologinės savybės, fiziologinės funkcijos ar struktūrinės ypatybės, susijusios su numatoma klinikinio naudojimo paskirtimi, arba jame yra ar jį sudaro ląstelės arba audiniai, kurie neskirti naudoti tai (-oms) pačiai (-ioms) esminei (-ėms) funkcijai (-oms) recipiento ir donoro organizme atlikti;

- b) jis pateikiamas kaip turintis savybių, reikalingų ligų gydymui, prevencijai ar diagnozei vykstant farmakologiniams, imunologiniams arba metaboliniams procesams jo ląstelėse arba audiniuose, arba jis naudojamas žmonių organizmuose arba skiriamas žmonėms šiuo tikslu.

Taikant a punktą, Reglamento (EB) Nr. 1394/2007 I priede išvardytos manipuliacijos nelaikomos esminėmis manipuliacijomis.

3. SPECIALIEJI 3 MODULIO REIKALAVIMAI

3.1. **Specialieji reikalavimai, taikomi visiems pažangiosios terapijos vaistams**

Pateikiamas atsekamumo sistema, kurią rinkodaros leidimo turėtojas ketina sukurti ir palaikyti norėdamas užtikrinti, kad atskiras vaistas, jo pradinės medžiagos ir žaliavos, įskaitant visas medžiagas, turinčias sąlytį su ląstelėmis arba audiniais, kurių gali būti jo sudėtyje, gali būti atsektas kilmės, gamybos, pakavimo, saugojimo, transportavimo ir pristatymo į ligoninę, instituciją arba privačios praktikos įstaigą, kur vaistas naudojamas, etapais, aprašymas.

Atsekamumo sistema turi papildyti ir atitikti Europos Parlamento ir Tarybos direktyvos 2004/23/EB (*) reikalavimus dėl žmogaus audinių ir ląstelių, išskyrus kraujo ląsteles, ir Direktyvos 2002/98/EB reikalavimus dėl žmogaus kraujo ląstelių.

3.2. **Specialieji reikalavimai, taikomi genų terapijos vaistams**

3.2.1. *Įvadas: gatavas vaistas, veiklioji medžiaga ir pradinės medžiagos*

- 3.2.1.1. Genų terapijos vaistas, kuriame yra rekombinacinės nukleorūgšties seka (-ų) arba genetiškai modifikuotas (-ų) organizmas (-ų) arba virusas (-ų)

Gatavą vaistą turi sudaryti nukleorūgšties seka (-os) arba genetiškai modifikuotas (-i) organizmas (-ai) arba virusas (-ai), tiesiogiai išfasuoti į galutines pakuotes naudojimui pagal numatytą medicininę paskirtį. Gatavas vaistas gali būti kombinuojamas su medicinos prietaisu arba aktyviuoju implantuojamuoju medicinos prietaisu.

Veikliąją medžiagą turi sudaryti nukleorūgšties seka (-os) arba genetiškai modifikuotas (-i) organizmas (-i) arba virusas (-ai).

- 3.2.1.2. Genų terapijos vaistas, kuriame yra genetiškai modifikuotų ląstelių

Gatavą vaistą turi sudaryti genetiškai modifikuotos ląstelės, tiesiogiai išfasuotos į galutines pakuotes naudojimui pagal numatytą medicininę paskirtį. Gatavas vaistas gali būti kombinuojamas su medicinos prietaisu arba aktyviuoju implantuojamuoju medicinos prietaisu.

Veikliąją medžiagą turi sudaryti ląstelės, genetiškai modifikuotos naudojant vieną iš 3.2.1.1 punkte aprašytų vaistų.

- 3.2.1.3. Jeigu vaistus sudaro virusai arba virusiniai vektoriai, pradinės medžiagos – tai tos sudedamosios dalys, iš kurių gaunamas virusinis vektorius, t. y. virusinio vektoriaus motininis kamienas arba plazmidės, naudojamos pakavimo ląstelių transfekcijai, ir motininis pakavimo ląstelių linijos bankas.

- 3.2.1.4. Jeigu tai vaistai, sudaryti iš plazmidžių, nevirusinių vektorių ir genetiškai modifikuoto (-ų) organizmo (-ų), išskyrus virusus arba virusinius vektorius, pradinės medžiagos – tai tos sudedamosios dalys, kurios naudojamos gamybinei ląstelei sukurti, t. y. plazmidė, bakterija šeimininkė ir motininis rekombinacinių mikrobų ląstelių bankas.

- 3.2.1.5. Jeigu tai genetiškai modifikuotos ląstelės, pradinės medžiagos – tai tos sudedamosios dalys, kurios naudojamos genetiškai modifikuotoms ląstelėms gauti, t. y. pradinės medžiagos, naudojamos vektoriui, vektoriui ir žmogaus arba gyvūnų ląstelėms gaminti. Taikomi tie patys geros gamybos principai kaip ir dirbant su banko sistema, kuri toliau naudojama vektoriui gaminti.

3.2.2. *Specialieji reikalavimai*

Be šio priedo I dalies 3.2.1 ir 3.2.2 punktuose nustatytų reikalavimų, taikomi šie reikalavimai.

- a) Pateikiama informacija apie visas pradines medžiagas, naudojamas gaminti veikliajai medžiagai, įskaitant medžiagas, reikalingas žmogaus ar gyvūnų ląstelėms genetiškai modifikuoti ir vėliau, tam tikrais atvejais, genetiškai modifikuotų ląstelių kultūrai inicijuoti ir palaikyti, atsižvelgiant į tai, kad gali nebūti gryninimo etapų.

- b) Jeigu tai vaistai, sudaryti iš mikroorganizmo ar viruso, pateikiama informacija apie genetinę modifikaciją, sekų analizę, virulentiškumo sumažėjimą, tropizmą atskiriems audiniams ir ląstelių rūšims, ląstelės ciklo priklausomumą nuo mikroorganizmo arba viruso, motininės padermės patogeniškumą ir savybes.
- c) Atitinkamuose dokumentų skirsniuose aprašomos su procesu susijusios priemonės ir su vaistu susijusios priemonės, o svarbiausia – galintys replikuotis pašaliniai virusai, jeigu vektorius negali replikuotis.
- d) Jeigu tai plazmidės, įvairios plazmidžių formos vertinamos kiekybiškai visą vaisto galiojimo laikotarpį.
- e) Jeigu tai genetiškai modifikuotos ląstelės, turi būti ištirtos ląstelių savybės prieš atliekant genetinę modifikaciją ir ją atlikus, taip pat prieš vėliau atliekant bet kokias užšaldymo / saugojimo procedūras ir po jų.

Be specialiųjų genų terapijos vaistams nustatytų reikalavimų, genetiškai modifikuotoms ląstelėms taikomi ir somatinių ląstelių terapijos vaistams bei audinių inžinerijos preparatams (žr. 3.3 punktą) nustatyti kokybės reikalavimai.

3.3. **Specialieji reikalavimai, taikomi somatinių ląstelių terapijos vaistams ir audinių inžinerijos preparatams**

3.3.1. *Įvadas: gatavas vaistas, veiklioji medžiaga ir pradinės medžiagos*

Gatavą vaistą turi sudaryti veiklioji medžiaga, tiesiogiai išfasuota į galutines pakuotes naudojimui pagal numatytą medicininę paskirtį ir galutinai užbaigta, kad būtų naudojama su sudėtiniais pažangiosios terapijos vaistais.

Veikliąją medžiagą turi sudaryti inžinerijos būdu gautos ląstelės ir (arba) audiniai.

Papildomos medžiagos (pvz., karkasai, matricos, prietaisai, biologinės medžiagos, biomolekulės ir (arba) kitos sudedamosios dalys), kurios kombinuojamos su ląstelėmis, su kuriomis buvo atlikta manipuliacija, ir kurios yra neatsiejama šių ląstelių dalis, laikomos pradinėmis medžiagomis, net jei jos nėra biologinės kilmės.

Medžiagos, naudojamos gaminant veikliąją medžiagą (pvz., kultūrų terpės, augimo faktoriai) ir neskirtos būti veikliosios medžiagos dalimi, laikomos žaliavomis.

3.3.2. *Specialieji reikalavimai*

Be šio priedo I dalies 3.2.1 ir 3.2.2 punktuose nustatytų reikalavimų, taikomi šie reikalavimai.

3.3.2.1. Pradinės medžiagos

- a) Pateikiama informacijos apie žmogaus audinių ir ląstelių, naudojamų kaip pradinės medžiagos, donorystę, įsigijimą ir ištirimą santrauka, parengta pagal Direktyvą 2004/23/EB. Jeigu kaip pradinės medžiagos naudojamos nesveikos ląstelės arba audiniai (pvz., vėžinis audinys), jų naudojimas pagrįdžiamas.
- b) Jeigu sumaišomos alogeninių ląstelių populiacijos, aprašomos sumaišymo strategijos ir atsekamumo užtikrinimo priemonės.
- c) Į galimą variantiškumą, atsiradusį dėl žmogaus ar gyvūnų ląstelių ir audinių, atsižvelgiama tvirtinant gamybos procesą, nustatant veikliosios medžiagos ir gatavo vaisto savybes, nustatant tyrimo būdus, specifikacijas ir stabilumo lygį.
- d) Jeigu tai ksenogeninių ląstelių pagrindo vaistai, pateikiama informacija apie gyvūnų kilmę (pvz., geografinė kilmė, gyvūno ūkis, amžius), specialiuosius priimtumo kriterijus, pirminių gyvūnų/gyvūnų donorų infekcijų prevencijos ir stebėsenos priemonės, gyvūnų tyrimus siekiant nustatyti užkrečiamųjų ligų sukėlėjus, įskaitant vertikaliuoju būdu plintančius mikroorganizmus ir virusus, ir dokumentai, pagrindžiantys gyvūnų laikymo patalpų tvarumą.
- e) Jeigu tai iš genetiškai modifikuotų gyvūnų gauti ląstelių pagrindo vaistai, aprašomos specifinės su genų modifikacija susijusių ląstelių savybės. Pateikiamas išsamus kūrimo metodo ir transgeninių gyvūnų savybių aprašymas.
- f) Genetiškai modifikuojant ląsteles, taikomi 3.2 skirsnyje nustatyti techniniai reikalavimai.

- g) Aprašoma ir pagrindžiama papildomų medžiagų (pvz., karkasų, matricų, prietaisų, biologinių medžiagų, biomolekulių ar kitų sudedamųjų dalių), kurios kombinuojamos su inžinerijos būdu gautomis ląstelėmis ir kurios yra neatsiejama jų dalis, tyrimų tvarką.
- h) Jeigu tai karkasai, matricos ir prietaisai, kurie atitinka medicinos prietaiso arba aktyviojo implantuojamojo medicinos prietaiso apibrėžtį, pateikiama 3.4 skirsnyje reikalaujama informacija, reikalinga sudėtiniams pažangiosios terapijos vaistams įvertinti.

3.3.2.2. Gamybos procesai

- a) Patvirtintas gamybos procesas, kad būtų užtikrintas partijų ir procesų nuoseklumas, ląstelių funkcinis integralumas visais gamybos ir transportavimo etapais iki pat naudojimo ar paskyrimo momento, ir tinkamas diferenciacijos lygis.
- b) Jeigu ląstelės auginamos tiesiogiai matricos, karkaso ar prietaiso viduje arba ant jų, pateikiama informacija apie ląstelių kultūros auginimo proceso patvirtinimą atsižvelgiant į ląstelių augimą, funkcijas ir gautos kombinacijos integralumą.

3.3.2.3. Savybių apibūdinimas ir kontrolės strategija

- a) Pateikiama reikiama informacija apie šias ląstelių populiacijos ar ląstelių mišinio ypatybes: tapatumą, grynumą (pvz., atsitiktines mikrobines medžiagas ir ląstelių priemaišas), gyvybingumą, aktyvumą, kariologines ypatybes, tumorigeniškumą ir tinkamumą naudoti pagal numatytą medicininę paskirtį. Įrodoma, kad ląstelės yra genetiškai stabilios.
- b) Pateikiama kokybinė ir, jeigu įmanoma, kiekybinė informacija apie su vaistu bei procesu susijusias priemaišas ir bet kokias medžiagas, dėl kurių gamybos metu gali susidaryti skilimo produktų. Pagrindžiamas priemaišų nustatymo lygio tikslumas.
- c) Jeigu galima atlikti ne veikliųjų medžiagų ar gatavų vaistų, o tik pagrindinių tarpinių vaistų tam tikrus tyrimus dėl išleidimo į apyvartą ir (arba) jeigu tyrimus galima atlikti tik gamybos metu, tai pagrindžiama.
- d) Jeigu yra biologiškai aktyvių molekulių (pvz., augimo faktorių, citokinų), kurios veikia kaip ląstelių pagrindo vaisto sudedamosios dalys, apibūdinamas jų poveikis ir sąveika su kitomis veikliosios medžiagos sudedamosiomis dalimis.
- e) Jeigu trimatė struktūra atlieka dalį numatytos funkcijos, apibūdinant šių ląstelių pagrindo vaistų savybes, pateikiama informacija ir apie diferenciacijos lygį, ląstelių struktūrinę bei funkcinę sandarą ir, jeigu taikoma, sukurtą tarpląstelinę matricą. Prireikus, atliekami neklinikiniai tyrimai, kuriais papildomas fizikinių ir cheminių savybių apibūdinimas.

3.3.2.4. Pagalbinės medžiagos

Jeigu tai pagalbinė (-ės) medžiaga (-os), naudojama (-os) ląstelių ar audinių pagrindo vaistuose, (pvz., transportavimo terpės sudedamosios dalys), taikomi šio priedo I dalyje naujoms pagalbinėms medžiagoms nustatyti reikalavimai, nebent turima duomenų apie ląstelių arba audinių sąveiką su pagalbinėmis medžiagomis.

3.3.2.5. Vaistų kūrimo tyrimai

Aprašant kūrimo programą pateikiama informacijos apie medžiagų ir procesų pasirinkimą. O svarbiausia, aptariamas ląstelių populiacijos vientisumas galutinės sandaros vaiste.

3.3.2.6. Papildoma medžiaga

Pateikiami dokumentai, kuriuose apibūdinamas pamatinis standartas, konkrečiai susijęs su veikliąja medžiaga ir (arba) gatavu vaistu.

3.4. Specialieji reikalavimai, taikomi pažangiosios terapijos vaistams, kuriuose yra prietaisų

3.4.1. Pažangiosios terapijos vaistai, kuriuose yra prietaisų, kaip nurodyta Reglamento (EB) Nr. 1394/2007 7 straipsnyje

Pateikiamas vaisto fizikinių savybių ir veikimo aprašymas bei jo kūrimo metodų aprašymas.

Aprašoma genų, ląstelių ir (arba) audinių ir struktūrinių sudedamųjų dalių sąveika ir suderinamumas.

3.4.2. *Sudėtinis pažangiosios terapijos vaistas, kaip apibrėžta Reglamento (EB) Nr. 1394/2007 2 straipsnio 1 dalies d punkte*

Jeigu tai sudėtinio pažangiosios terapijos vaisto dalis, sudaryta iš ląstelių arba audinių, taikomi 3.3 punkto specialieji reikalavimai, nustatyti somatinių ląstelių terapijos vaistams ir audinių inžinerijos preparatams, o jeigu tai genetiškai modifikuotos ląstelės, taikomi 3.2 punkto specialieji reikalavimai, nustatyti genų terapijos vaistams.

Medicinos prietaisas arba aktyvusis implantuojamasis medicinos prietaisas gali būti neatsiejama veikliosios medžiagos dalis. Jeigu medicinos prietaisas arba aktyvusis implantuojamasis medicinos prietaisas kombinuojamas su ląstelėmis gatavo vaisto gamybos, naudojimo ar paskyrimo metu, jie laikomi neatsiejama gatavo vaisto dalimi.

Pateikiama informacija apie medicinos prietaisą arba aktyvųjį implantuojamąjį medicinos prietaisą (kuris yra neatsiejama veikliosios medžiagos arba gatavo vaisto dalis), reikalinga sudėtiniam pažangiosios terapijos vaistui įvertinti. Pateikiama toliau nurodyta informacija.

- a) Informacija apie medicinos prietaiso arba implantuojamojo medicinos prietaiso pasirinkimą ir numatytas funkcijas ir apie įrodytą prietaiso suderinamumą su kitomis vaisto sudedamosiomis dalimis.
- b) Informacija, pagrindžianti medicinos prietaiso kaip dalies atitiktį Tarybos direktyvos 93/42/EEB (**) I priede nustatytiems esminiams reikalavimams arba aktyviojo implantuojamojo medicinos prietaiso kaip dalies atitiktį Tarybos direktyvos 90/385/EEB (***) I priede nustatytiems esminiams reikalavimams.
- c) Jeigu taikoma, informacija, pagrindžianti medicinos prietaiso arba implantuojamojo medicinos prietaiso atitiktį Komisijos direktyvoje 2003/32/EB (****) nustatytiems reikalavimams.
- d) Medicinos prietaiso kaip dalies arba aktyviojo implantuojamojo medicinos prietaiso kaip dalies vertinimo, kuri atliko paskelbtoji įstaiga pagal Direktyvą 93/42/EEB arba pagal Direktyvą 90/385/EEB, rezultatai, jeigu jų yra.

Paraišką vertinančiai kompetentingai institucijai paprašius, šio skirsnio d punkte nurodytą vertinimą atlikusi paskelbtoji įstaiga pateikia bet kokią informaciją apie vertinimo rezultatus pagal Direktyvą 93/42/EEB arba Direktyvą 90/385/EEB. Tai gali būti atitinkamoje atitikties vertinimo paraiškoje esanti informacija ir dokumentai, jeigu jie reikalingi visam sudėtiniam pažangiosios terapijos vaistui įvertinti.

4. SPECIALIEJI 4 MODULIO REIKALAVIMAI

4.1. Specialieji reikalavimai, taikomi visiems pažangiosios terapijos vaistams

Dėl išskirtinių ir įvairių struktūrinių ir biologinių pažangiosios terapijos vaistų savybių ne visada gali būti tikslinga laikytis šio priedo 4 modulio I dalyje nustatytų reikalavimų dėl farmakologinių ir toksikologinių vaistų tyrimų. Toliau 4.1, 4.2 ir 4.3 skirsniuose pateikiamuose techniniuose reikalavimuose paaiškinama, kaip šio priedo I dalies reikalavimai taikomi pažangiosios terapijos vaistams. Atsižvelgiant į pažangiosios terapijos vaistų specifiskumą tam tikrais atvejais nustatyti papildomi reikalavimai.

Ikiklinikinių aspektų apžvalgoje aptariamas vaistų kūrimo ikiklinikiniu etapu loginis pagrindas ir taikomi gyvūnų rūšių bei modelių (*in vitro* ir *in vivo*) pasirinkimo kriterijai bei pagrindžiamas jų tinkamumas. Gali būti pasirinktas (-i) modelis (-iai), naudojant šiuos gyvūnus: susilpnėjusio imuniteto gyvūnus, gyvūnus su inaktyvuotu genu, humanizuotus ar transgeninius gyvūnus. Atsižvelgiama į homologinių modelių (pvz., pelių ląstelės tiriamos pelėse) arba ligos imitavimo modelių naudojimą, ypač atliekant imunogeniškumo ir imunotoksiškumo tyrimams.

Be I dalies reikalavimų, pateikiama informacija apie visų struktūrinių sudedamųjų dalių (pvz., matricų, karkasų ir prietaisų) ir papildomų medžiagų (pvz., ląstelių produktų, biomolekulių, biologinių ir cheminių medžiagų), kurių yra gatavame vaiste, saugumą, tinkamumą ir biologinį suderinamumą. Atsižvelgiama į jų fizikines, mechanines, chemines ir biologines savybes.

4.2. Specialieji reikalavimai, taikomi genų terapijos vaistams

Siekiant nustatyti ikiklinikinių tyrimų, reikalingų tinkamam ikiklinikinio etapo saugumo duomenų lygiui apibrėžti, apimtį ir rūšį, atsižvelgiama į genų terapijos vaistų tipą ir kūrimo modelį.

4.2.1. Farmakologija

a) Pateikiami su siūlomu terapiniu naudojimu susijusių veikslių *in vivo* ir *in vitro* tyrimai (pvz., pirminiai farmakodinaminiai veiksmingumo tyrimai), atlikti taikant modelius ir naudojant atitinkamų rūšių gyvūnus ir skirti parodyti, kad nukleorūgšties seka pasiekia numatytą taikinį (tikslinį organą ar ląsteles) ir atlieka numatytą funkciją (ekspresijos ir funkcinio veikimo lygis). Nurodoma nukleorūgšties sekos funkcijos atlikimo trukmė ir siūlomas dozavimo režimas atliekant klinikinius tyrimus.

b) Tikslinis atrankumas. Jeigu numatoma, kad genų terapijos vaistas atliks funkcijas selektyviai arba jo funkcijos bus susijusios tik su taikiniu, pateikiami tyrimai, patvirtinantys funkcijų ir veikslių specifiskumą bei trukmę tikslinėse ląstelėse ir audiniuose.

4.2.2. Farmakokinetika

a) Atliekant biologinio pasiskirstymo tyrimus nagrinėjama persistencija, klirensas ir mobilizacija. Atliekant biologinio pasiskirstymo tyrimus taip pat nagrinėjama gonocitų linijos perdavimo rizika.

b) Pateikiami patogenų plitimo ir perdavimo trečiosioms šalims rizikos tyrimai ir rizikos aplinkai vertinimas, nebent remiantis susijusio vaisto tipu paraiškoje tinkamai pagrindžiama, kad tai nebūtina.

4.2.3. Toksikologija

a) Įvertinamas gatavo genų terapijos vaisto toksiškumas. Be to, priklausomai nuo vaisto tipo, atsižvelgiama į atskirus veikliųjų ir pagalbinių medžiagų tyrimus, įvertinamas su ekspresuota nukleorūgšties seka susijusių vaistų, kurie neskirti fiziologinėms funkcijoms atlikti, *in vivo* poveikis.

b) Vienos dozės toksiškumo tyrimai gali būti derinami su farmakologiniais saugumo ir farmakokinetiniais tyrimais, pvz., siekiant ištirti persistenciją.

c) Kartotinių dozių toksiškumo tyrimai pateikiami, kai žmonėms ketinama skirti kartotines dozes. Skyrimo būdas ir planas parenkamas visapusiškai atsižvelgiant į suplanuotą dozavimą gydymo metu. Tais atvejais, kai paskyrus vieną dozę žmonėms nukleorūgšties seka ilgiau išlieka funkcionali, atsižvelgiama į kartotinio toksiškumo tyrimus. Priklausomai nuo genų terapijos vaisto persistencijos ir numatomos galimos rizikos, šie tyrimai gali trukti ilgiau nei standartiniai toksiškumo tyrimai. Pateikiama tyrimų trukmę pagrindžianti informacija.

d) Ištiriamas genotoksiškumas. Tačiau standartiniai genotoksiškumo tyrimai atliekami tik kai jie reikalingi specifinėms priemonėms arba tiekimo sistemos sudedamosioms dalims ištirti.

e) Ištiriamas kancerogeniškumas. Standartinių graužikų gyvenimo trukmės kancerogeniškumo tyrimų nereikia atlikti. Tačiau priklausomai nuo vaisto tipo, pagal atitinkamus *in vivo/in vitro* modelius įvertinamas tumorogeniškumas.

f) Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi. Pateikiami poveikio vaisingumui ir bendrai reprodukcinei funkcijai tyrimai. Pateikiami toksinio poveikio gemalui/vaisiui ir toksinio poveikio perinataliniu laikotarpiu bei gonocitų linijos perdavimo tyrimai, nebent remiantis susijusio vaisto tipu paraiškoje tinkamai pagrindžiama, kad tai nebūtina.

g) Papildomi toksiškumo tyrimai

— Integracijos tyrimai. Pateikiami integracijos tyrimai apie kiekvieną genų terapijos vaistą, nebent galima moksliai pagrįsti, kodėl tokie tyrimai nebuvo atlikti, pvz., todėl, kad nukleorūgščių sekos nepateks į ląstelės branduolį. Kai nesitikima, kad genų terapijos vaistų integracija yra įmanoma, integracijos tyrimai atliekami, jeigu biologinio pasiskirstymo duomenys rodo gonocitų linijos perdavimo riziką.

— Imunogeniškumas ir imunotoksiškumas. Ištiriamas galimas imunogeninis ir imunotoksinis poveikis.

4.3. Specialieji reikalavimai, taikomi somatinių ląstelių terapijos vaistams ir audinių inžinerijos preparatams

4.3.1. Farmakologija

a) Pirminiais farmakologiniais tyrimais tinkamai įrodomas vaisto veiksmingumas. Ištiriama ląstelių pagrindo vaistų sąveika su gretimu audiniu.

- b) Nustatomas norimam poveikiui pasiekti reikalingas vaisto kiekis ir (arba) veiksmingoji dozė ir, priklausomai nuo vaisto tipo, dozavimo dažnumas.
- c) Atsižvelgiama į antrinius farmakologinius tyrimus siekiant įvertinti galimą fiziologinį poveikį, kuris nėra susijęs su somatinių ląstelių terapijos vaisto, audinių inžinerijos preparato arba papildomų medžiagų pageidaujama terapiniu poveikiu, nes be tiriamo (-ų) baltymo (-ų) sekrecijos gali vykti ir biologiškai aktyvių molekulių sekrecija arba tiriamas (-i) baltymas (-ai) gali veikti nepageidaujamas paskirties vietas.

4.3.2. Farmakokinetika

- a) Nereikalaujama atlikti įprastinių farmakokinetinių tyrimų, skirtų absorbcijai, pasiskirstymui, metabolizmui ir ekskrecijai iširti. Tačiau ištiriami šie parametrai: gyvybingumas, ilgaamžiškumas, pasiskirstymas, augimas, diferenciacija ir migracija, nebent remiantis susijusio vaisto tipu paraiškoje tinkamai pagrindžiama, kad tai nebūtina.
- b) Jeigu tai somatinių ląstelių terapijos vaistai ir audinių inžinerijos preparatai, gaminantys sisteminei aktyvias biomolekules, tiriamas šių molekulių pasiskirstymas, ekspresijos trukmė ir lygis.

4.3.3. Toksikologija

- a) Įvertinamas gatavo vaisto toksiškumas. Atsižvelgiama į atskiros (-ų) veikliosios (-ių) medžiagos (-ų), pagalbinių ir papildomų medžiagų bei bet kokių su procesu susijusių priemonių tyrimus.
- b) Stebėjimo trukmė gali būti ilgesnė nei atliekant standartinius toksiškumo tyrimus. Atsižvelgiama į vaisto numatomą veikimo trukmę ir farmakodinamines bei farmakokinetines ypatybes. Pagrindžiama stebėjimo trukmė.
- c) Nereikalaujama atlikti įprastinių kancerogeniškumo ir genotoksiškumo tyrimų, atliekami tik vaisto tumorigeniškumo tyrimai.
- d) Ištiriamas galimas imunogeninis ir imunitetinis poveikis.
- e) Jeigu tai ląstelių pagrindo vaistai, kuriuose yra gyvūninių ląstelių, sprendžiami susiję specifiniai saugumo klausimai, pvz., ksenogeninių patogenų perdavimas žmonėms.

5. SPECIALIEJI 5 MODULIO REIKALAVIMAI

5.1. Specialieji reikalavimai, taikomi visiems pažangiosios terapijos vaistams

5.1.1. Šiame IV dalies skyriuje pateikiami specialieji reikalavimai, papildantys nustatytuosius šio priedo I dalies 5 modulyje.

5.1.2. Kai gydymui naudojant pažangiosios terapijos vaistus tuo pačiu metu reikia atlikti specialią terapiją ir chirurgines procedūras, ištiriama ir aprašomos visos terapinės procedūros. Pateikiama informacija apie šių procedūrų standartizavimą ir optimizavimą kuriant vaistus klinikinio būdu.

Kai siekiant taikyti, implantuoti ar skirti pažangiosios terapijos vaistą atliekamos chirurginės operacijos, kurių metu naudojami medicinos prietaisai gali turėti poveikio pažangiosios terapijos vaisto veiksmingumui ar saugumui, pateikiama informacija apie šiuos prietaisus.

Apibrėžiama specifinė kompetencija, reikalinga vaistui taikyti, implantuoti ir skirti bei vėlesniems veiksmams atlikti. Prireikus pateikiamas sveikatos priežiūros specialistų mokymo planas dėl šių vaistų naudojimo, taikymo, implantavimo ar administracinių procedūrų.

5.1.3. Atsižvelgiant į tai, kad klinikinio būdu kuriant pažangiosios terapijos vaistus dėl jų pobūdžio gali pasikeisti jų gamybos procesas, gali prireikti papildomų tyrimų panašumui įrodyti.

5.1.4. Klinikinio būdu kuriant vaistus atsižvelgiama į riziką, kylančią dėl galimų užkrečiamųjų ligų sukėlėjų ar dėl naudojamų gyvūninės kilmės medžiagų ir tokios rizikos mažinimo priemonių.

5.1.5. Dozės parenkamos ir naudojimo grafikas sudaromas atliekant dozės nustatymo tyrimus.

5.1.6. Vaistų veiksmingumas juos naudojant pagal siūlomas indikacijas pagrindžiamas tinkamais klinikinių tyrimų rezultatais, kai vaistus naudojant pagal numatytą paskirtį vadovaujamasi klinikiniu požiūriu reikšmingomis tyrimo baigtimis. Esant tam tikriems klinikiams susirgimams gali prireikti įrodyti ilgalaikį veiksmingumą. Pateikiama ilgalaikio veiksmingumo vertinimo strategija.

5.1.7. Į rizikos valdymo planą įtraukiama ilgalaikio saugumo ir veiksmingumo užtikrinimo strategija.

5.1.8. Jeigu tai sudėtiniai pažangiosios terapijos vaistai, nustatomi ir atliekami viso sudėtinio vaisto saugumo ir veiksmingumo tyrimai.

5.2. Specialieji reikalavimai, taikomi genų terapijos vaistams

5.2.1. Žmogaus farmakokinetiniai tyrimai

Žmogaus farmakokinetiniai tyrimai apima šiuos tyrimus;

- a) patogenų plitimo tyrimai, kuriais tiriama genų terapijos vaistų ekskrecija;
- b) biologinio pasiskirstymo tyrimai;
- c) farmakokinetiniai vaistų ir genų ekspresijos profilio (pvz., ekspresuotų baltymų ir genomų parašų) tyrimai.

5.2.2. Žmogaus farmakodinaminiai tyrimai

Farmakodinaminių žmogaus tyrimų objektas – nukleorūgšties sekos ekspresija ir funkcijos po genų terapijos vaisto paskyrimo.

5.2.3. Saugumo tyrimai

Atliekant saugumo tyrimus, tiriami šie aspektai:

- a) replikuotis galinčių vektorių atsiradimas;
- b) naujų padermių atsiradimas;
- c) esamų genominių sekų pasikeitimas;
- d) neoplazminė proliferacija dėl įterpiamosios mutagenezės.

5.3. Specialieji reikalavimai, taikomi somatinių ląstelių terapijos vaistams

5.3.1. Somatinių ląstelių terapijos vaistai, kai veikimo būdas pagrįstas nustatytos (-ų) veikliosios (-ų) biomolekulės (-ių) gamyba

Jeigu tai somatinių ląstelių terapijos vaistai, kai veikimo būdas pagrįstas nustatytos (-ų) veikliosios (-ų) biomolekulės (-ių) gamyba, atsižvelgiama į farmakokinetines šių molekulių ypatybes (visų pirma, pasiskirstymą, ekspresijos trukmę ir lygį), tais atvejais, kai tai įmanoma.

5.3.2. Somatinių ląstelių terapijos vaistų sudedamųjų dalių biologinis pasiskirstymas, persistencija ir ilgalaikis įsitvirtinimas

Klinikiniu būdu kuriant somatinių ląstelių terapijos vaistus atsižvelgiama į jų sudedamųjų dalių biologinį pasiskirstymą, persistenciją ir ilgalaikį įsitvirtinimą.

5.3.3. Saugumo tyrimai

Atliekant saugumo tyrimus, tiriami šie aspektai:

- a) pasiskirstymas ir įsitvirtinimas po vaistų vartojimo;
- b) ektopinis įsitvirtinimas;
- c) onkogeninė transformacija ir ląstelių / audinių linijos pastovumas.

5.4. **Specialieji reikalavimai, taikomi audinių inžinerijos preparatams**

5.4.1. *Farmakokinetiniai tyrimai*

Jeigu įprastiniai farmakokinetiniai tyrimai netaikomi audinių inžinerijos preparatams, klinikiu būdu kuriant audinių inžinerijos preparatus atsižvelgiama į jų sudedamųjų dalių biologinį pasiskirstymą, persistenciją ir skilimą.

5.4.2. *Farmakokinetiniai tyrimai*

Farmakokinetiniai tyrimai nustatomi ir parengiami atsižvelgiant į audinių inžinerijos preparatų specifiskumą. Pagrindžiamas vaisto veiksmingumas ir kinetika, užtikrinanti regeneraciją, atstatymą arba pakeitimą. Atsižvelgiama į tinkamus farmakodinaminis žymenis, susijusius su numatoma (-omis) funkcija (-omis) ir struktūra.

5.4.3. *Saugumo tyrimai*

Taikomas 5.3.3 skirsnis.

(*) OL L 102, 2004 4 7, p. 48.
(**) OL L 169, 1993 7 12, p. 1.
(***) OL L 189, 1990 7 20, p. 17.
(****) OL L 105, 2003 4 26, p. 18."
