

## DIREKTĪVAS

## KOMISIJAS DIREKTĪVA 2009/120/EK

(2009. gada 14. septembris),

ar ko attiecībā uz jaunievietās terapijas zālēm groza Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvu 2001/83/EK par Kopienas kodeksu, kas attiecas uz cilvēkiem paredzētām zālēm

(Dokuments attiecas uz EEZ)

EIROPAS KOPIENU KOMISIJA,

ņemot vērā Eiropas Kopienas dibināšanas līgumu,

ņemot vērā Eiropas Parlamenta un Padomes 2001. gada 6. novembra Direktīvu 2001/83/EK par Kopienas kodeksu, kas attiecas uz cilvēkiem paredzētām zālēm <sup>(1)</sup>, un jo īpaši tās 120. pantu,

tā kā:

- (1) Cilvēkiem paredzētas zāles var laist tirgū tikai tad, ja kompetentā iestāde ir piešķirusi tirdzniecības atļauju, pamatojoties uz pieteikuma dokumentāciju, kurā iekļauti ar attiecīgajām zālēm veikto testu un izmēģinājumu rezultāti.
- (2) Direktīvas 2001/83/EK I pielikums nosaka sīki izstrādātas zinātniskās un tehniskās prasības cilvēkiem paredzētu zāļu testēšanai, uz kuru pamata novērtē zāļu kvalitāti, nekaitīgumu un efektivitāti. Minētās zinātniskās un tehniskās prasības regulāri ir jāpielāgo, ņemot vērā zinātnes un tehnikas attīstību.
- (3) Jaunievieto terapiju jomā ir notikusi zinātnes un tehnikas attīstība, un tas atspoguļots Eiropas Parlamenta un Padomes 2007. gada 13. novembra Regulā (EK) Nr. 1394/2007 par uzlabotas [jaunievietās] terapijas zālēm, un ar ko groza Direktīvu 2001/83/EK un Regulu (EK) Nr. 726/2004 <sup>(2)</sup>, tādēļ ir lietderīgi pielāgot I pielikumu. Ir jāatjaunina gēnu terapijas zāļu un somatisko šūnu terapijas zāļu definīcijas un sīki izstrādātas zinātniskās un tehniskās prasības attiecībā uz tām. Turklāt ir jāizstrādā precīzas zinātniskās un tehniskās prasības audu inženierijas ražojumiem un jaunievietās terapijas zālēm, kas ietver ierīces, un kombinētās jaunievietās terapijas zālēm.

(4) Šajā direktīvā paredzētie pasākumi ir saskaņā ar Cilvēkiem paredzētu zāļu pastāvīgās komitejas atzinumu,

IR PIENĒMUSI ŠO DIREKTĪVU.

## 1. pants

Direktīvas 2001/83/EK I pielikuma IV daļu aizstāj ar šīs direktīvas pielikuma tekstu.

## 2. pants

1. Dalībvalstīs stājas spēkā normatīvie un administratīvie akti, kas vajadzīgi, lai izpildītu šīs direktīvas prasības vēlākais līdz 2010. gada 5. aprīlim. Dalībvalstis tūlīt dara zināmus Komisijai minēto aktu tekstus un minēto aktu un šīs direktīvas atbilstības tabulu.

Kad dalībvalstis pieņem minētos noteikumus, tajos ietver atsauci uz šo direktīvu vai šādu atsauci pievieno to oficiālai publikācijai. Dalībvalstis nosaka to, kā izdarīt šādas atsauces.

2. Dalībvalstis dara zināmus Komisijai savu tiesību aktu galvenos noteikumus, ko tās pieņem jomā, uz kuru attiecas šī direktīva.

## 3. pants

Šī direktīva stājas spēkā divdesmitajā dienā pēc tās publicēšanas Eiropas Savienības Oficiālajā Vēstnesī.

## 4. pants

Šī direktīva ir adresēta dalībvalstīm.

Briselē, 2009. gada 14. septembrī

Komisijas vārdā –  
priekšsēdētāja vietnieks  
Günter VERHEUGEN

<sup>(1)</sup> OV L 311, 28.11.2001., 67. lpp.

<sup>(2)</sup> OV L 324, 10.12.2007., 121. lpp.

## PIELIKUMS

## "IV DAĻA

## JAUNIEVIESTĀS TERAPIJAS ZĀLES

## 1. IEVADS

Jaunievietās terapijas zāļu, kas definētas Regulas (EK) Nr. 1394/2007 2. panta 1. punkta a) apakšpunktā, tirdzniecības atļaujas pieteikumi jāaizpilda atbilstīgi šā pielikuma I daļā aprakstītajām prasībām (1., 2., 3., 4. un 5. modulis).

Attiecībā uz bioloģiskajām zālēm ir spēkā 3., 4. un 5. moduļa tehniskās prasības, un tās aprakstītas šā pielikuma I daļā. Šīs daļas 3., 4. un 5. iedaļā aprakstītas īpašās prasības attiecībā uz jaunievietās terapijas zālēm paskaidro, kā I daļas prasības piemēro jaunievietās terapijas zālēm. Turklāt, vajadzības gadījumā un ņemot vērā jaunievietās terapijas zāļu specifiskās īpašības, ir noteiktas papildu prasības.

Tā kā jaunievietās terapijas zālēm piemīt specifiskas īpašības, var izmantot uz risku balstītu pieeju, lai noteiktu kvalitātes, pirmsklīnisko un klīnisko datu apjomu, kas jāiekļauj tirdzniecības atļaujas pieteikumā, ņemot vērā zinātniskās pamatnostādnes, kas attiecas uz zāļu kvalitāti, nekaitīgumu un efektivitāti un ir minētas sadaļas "Ievads un vispārīgie principi" 4. punktā.

Riska analīze var attiekties uz visu izstrādes gaitu. Riska faktori, kas būtu jāapsver, var būt, piemēram, šūnu izcelsme (autologas, alogēnas, ksenogēnas), vairošanās un/vai diferencēšanās spēja, spēja izraisīt imūnreakciju, šūnu manipulācijas līmenis, šūnu kombinēšana ar bioaktīvajām molekulām vai struktūrmateriāliem, gēnu terapijas zāļu veids, *in vivo* lietotu vīrusu vai mikroorganismu replikācijas spēja, nukleīnskābju sekvences vai gēnu integrācijas pakāpe genomā, ilgtermiņa iedarbība, onkoģenēzes risks un ievadīšanas vai lietošanas veids.

Riska analīzē var ņemt vērā arī attiecīgos pieejamos pirmsklīniskos un klīniskos datus vai pieredzi ar citām saistītām jaunievietās terapijas zālēm.

Visas atkāpes no šajā pielikumā minētajām prasībām ir zinātniski jāpamato pieteikuma dokumentācijas 2. modulī. Ja piemēro iepriekš aprakstīto riska analīzi, tā jāiekļauj un jāapraksta 2. modulī. Šajā gadījumā norāda izmantoto metodiku, konstatēto risku veidu un apraksta uz risku balstītas pieejas ietekmi uz izstrādes un vērtēšanas programmu, kā arī norāda tās atkāpes no šajā pielikumā paredzētajām prasībām, kuras izraisījusi riska analīze.

## 2. DEFINĪCIJAS

Šajā pielikumā papildus Regulā (EK) Nr. 1394/2007 noteiktajām definīcijām izmanto definīcijas, kas minētas 2.1. un 2.2. iedaļā.

2.1. **Gēnu terapijas zāles**

Gēnu terapijas zāles ir bioloģiskas zāles, kurām raksturīgas šādas īpašības:

- a) to sastāvā ir aktīvā viela, kura satur rekombinēto nukleīnskābi vai sastāv no tās, kuru lieto vai ievada cilvēkiem, lai regulētu, labotu, aizstātu, pievienotu vai dzēstu gēnu sekveni;
- b) terapeitiskais, profilaktiskais vai diagnostikas efekts ir tieši saistīts ar tajās esošās rekombinētās nukleīnskābes sekveni vai šīs sekvences ģenētiskās ekspresijas produktu.

Vakcīnas pret infekcijas slimībām nav gēnu terapijas zāles.

2.2. **Somatisko šūnu terapijas zāles**

Somatisko šūnu terapijas zāles ir bioloģiskas zāles, kurām raksturīgas šādas īpašības:

- a) tās satur vai sastāv no šūnām vai audiem, ar kuriem ir veiktas būtiskas manipulācijas, lai mainītu bioloģiskos raksturlielumus, fizioloģiskās funkcijas vai struktūripašības, kas būtiskas saistībā ar paredzēto klīnisko izmantojumu, vai no šūnām un audiem, kurus nav paredzēts lietot tai(-tām) pašai(-ām) būtiskajai(-ām) funkcijai(-ām) saņēmēja un donora organismā;

b) tās tiek pozicionētas kā zāles, kurām piemīt tādas īpašības vai kuras lieto vai ievada cilvēkiem, slimības ārstēšanas, profilakses vai diagnostiskās nolūkā, izmantojot zāļu šūnu vai audu farmakoloģisku, imunoloģisku vai metabolisku iedarbību.

Būtiskās manipulācijas, kas minētas a) apakšpunktā, nav manipulācijas, kas uzskaitītas Regulas (EK) Nr. 1394/2007 I pielikumā.

### 3. ĪPAŠAS PRASĪBAS ATTIECĪBĀ UZ 3. MODULI

#### 3.1. Īpašas prasības attiecībā uz visām jaunievietās terapijas zālēm

Tirdzniecības atļaujas turētājs iesniedz aprakstu par izsekojamības sistēmu, kuru tas plāno izveidot un uzturēt, lai nodrošinātu atsevišķu zāļu un tā izejvielu un jēlvielu izsekojamību, tostarp visu vielu, kas nonāk saskarē ar šūnām vai audiem, ko tas var saturēt, izsekojamību iegūšanas, ražošanas, iepakojšanas, uzglabāšanas, pārvadāšanas un piegādes slimnīcai, iestādei vai privātpraksei, kur produkts tiek izmantots, laikā.

Izsekojamības sistēma papildina un ir saskaņā ar nosacījumiem, ko attiecībā uz cilvēka šūnām un audiem, kas nav asins šūnas, paredz Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīva 2004/23/EK (\*) un ko attiecībā uz cilvēka asins šūnām paredz Direktīva 2002/98/EK.

#### 3.2. Īpašas prasības attiecībā uz gēnu terapijas zālēm

##### 3.2.1. Ievads. Gatavās zāles, aktīvā viela un izejvielas

##### 3.2.1.1. Gēnu terapijas zāles, kas satur rekombinētās nukleīnskābes sekvenci(-es) vai ģenētiski modificētu(-s) mikroorganismu(-s) vai vīrusu(-s).

Gatavās zāles sastāv no nukleīnskābes sekvences(-ēm) vai ģenētiski modificēta(-iem) mikroorganisma(-iem) vai vīrusa(-iem), un tās ir galīgajā tiešajā iepakojumā paredzētajai izmantošanai medicīnā. Gatavās zāles var kombinēt ar medicīnas ierīci vai aktīvu implantējamu medicīnas ierīci.

Aktīvā viela sastāv no nukleīnskābes sekvences(-ēm) vai ģenētiski modificēta(-iem) mikroorganisma(-iem) vai vīrusa(-iem).

##### 3.2.1.2. Gēnu terapijas zāles, kas satur ģenētiski modificētas šūnas

Gatavās zāles sastāv no ģenētiski modificētām šūnām, kas ir tiešajā iepakojumā paredzētajai izmantošanai medicīnā. Gatavās zāles var būt kombinētas ar medicīnas ierīci vai aktīvu implantējamu medicīnas ierīci.

Aktīvā viela sastāv no ģenētiski modificētām šūnām, kas modificētas ar kādu no 3.2.1.1. iedaļā minētajām zālēm.

##### 3.2.1.3. Ja zāles sastāv no virālajiem vektoriem, izejvielas ir komponenti, no kuriem iegūts virālais vektors, proti, pamatvīrusa vektora sēkla vai plazmīdas, ko izmanto iesaiņojumšūnu transfekcijai, un iesaiņojumšūnu līnijas pamatšūnu banka.

##### 3.2.1.4. Ja zāles sastāv no plazmīdām, nevirāliem vektoriem un ģenētiski modificēta(-iem) mikroorganisma(-iem), kas nav vīrusi vai virālie vektori, izejvielas ir komponenti, ko lieto vīrusu ražojošo šūnu izveidei, proti, plazmīda, saimniekbaktērijas un rekombinēto mikrobiālo šūnu pamatšūnu banka.

##### 3.2.1.5. Ģenētiski modificētu šūnu gadījumā izejvielas ir komponenti, ko izmanto, lai iegūtu ģenētiski modificētas šūnas, proti, izejvielas vektora ražošanai, vektors un cilvēku vai dzīvnieku šūnas. Labas ražošanas prakses principi ir spēkā no ražošanas etapa, kad bankas sistēmu izmanto, lai iegūtu vektoru.

##### 3.2.2. Īpašas prasības

Papildus šā pielikuma I daļas 3.2.1. un 3.2.2. iedaļā noteiktajām prasībām ir spēkā šādas prasības:

a) sniedz informāciju par visām izejvielām, ko izmanto aktīvās vielas ražošanā, tostarp produktiem, kas vajadzīgi cilvēku vai dzīvnieku šūnu ģenētiskajai modifikācijai un, vajadzības gadījumā, secīgai ģenētiski modificēto šūnu kultivēšanai un saglabāšanai, ņemot vērā to, ka attīrīšanas fāzes var nebūt;

- b) attiecībā uz zālēm, kas satur mikroorganismu vai vīrusu, sniedz datus par ģenētisko modifikāciju, sekvences analīzi, virulences vājināšanos, tropismu attiecībā uz specifiskiem audiem un šūnu tipiem, šūnu cikla atkarību no mikroorganisma vai vīrusa un vecāku celma patogenitāti un raksturlielumiem;
- c) dokumentācijas atbilstošajās iedaļās apraksta ar ražošanas procesu un zālēm saistītos piemaisījumus, jo īpaši replicēties spējīgu vīrusu piemaisījumus, ja vektors ir izveidots kā replicēties nespējīgs;
- d) attiecībā uz plazmīdām visa zāļu uzglabāšanas termiņa laikā veic dažādu plazmīdu veidu kvantifikāciju;
- e) attiecībā uz ģenētiski modificētām šūnām testē šūnu raksturlielumus pirms un pēc ģenētiskās modifikācijas, kā arī pirms un pēc tai sekojošas sasaldēšanas/uzglabāšanas procedūras.

Papildus īpašajām prasībām, kas attiecas uz gēnu terapijas zālēm, attiecībā uz ģenētiski modificētām šūnām ir spēkā kvalitātes prasības somatisko šūnu terapijas zālēm un audu inženierijas ražojumiem (skatīt 3.3. iedaļu).

### 3.3. **Īpašas prasības attiecībā uz somatisko šūnu terapijas zālēm un audu inženierijas ražojumiem**

#### 3.3.1. *Ievads. Gatavās zāles, aktīvā viela un izejvielas*

Gatavās zāles sastāv no aktīvās vielas, un tās ir tiešajā iepakojumā paredzētajai izmantošanai medicīnā un kombinēto jaunievietās terapijas zāļu gadījumā – to galīgajā kombinācijā.

Aktīvā viela sastāv no inženierijas šūnām un/vai audiem.

Papildu vielas (piemēram, celulārie karkasi, matricas, ierīces, biomateriāli, biomolekulas un/vai citi komponenti), ko kombinē ar šūnām, kurām veiktas manipulācijas un kuras ir šo šūnu sastāvdaļa, uzskata par izejvielām, pat ja tām nav bioloģiskas izcelsmes.

Materiālus, ko izmanto aktīvās vielas ražošanā (piemēram, barotnes, augšanas faktori) un kuri neveido aktīvās vielas daļu, uzskata par jēlvielām.

#### 3.3.2. *Īpašas prasības*

Papildus šā pielikuma I daļas 3.2.1. un 3.2.2. iedaļā noteiktajām prasībām ir spēkā šādas prasības.

##### 3.3.2.1. Attiecībā uz izejvielām:

- a) sniedz kopsavilkumu par cilvēka audu un šūnu, kas izmantotas kā izejvielas, ziedošanu, iegūvi un testēšanu un to dara saskaņā ar Direktīvu 2004/23/EK. Ja izejmateriāli ir neveselas šūnas vai audi (piemēram, vēža audi), to lietošana ir jāpamato;
- b) ja apvieno alogēnu šūnu populācijas, apraksta apvienošanas stratēģijas un pasākumus izsekojamības nodrošināšanai;
- c) iespējamo mainīgumu, ko rada cilvēku vai dzīvnieku audi un šūnas, apraksta kā daļu no ražošanas procesa validācijas, sniedz aktīvās vielas un gatavo zāļu raksturojumu, izstrādā pārbaudes, nosakot specifiskājas un stabilitāti;
- d) attiecībā uz zālēm, kas veidotas uz ksenogēno šūnu bāzes, sniedz informāciju par dzīvnieku ieguves avotu (piemēram, ģeogrāfisko izcelsmi, lopkopību, vecumu), īpašiem atlasē kritērijiem, infekciju profilakses un uzraudzības pasākumiem avota/donora dzīvniekiem, dzīvnieku testēšanu attiecībā uz infekcijas izraisītājiem, tostarp vertikāli pārnestajiem mikroorganismiem un vīrusiem, kā arī par pierādījumiem attiecībā uz dzīvnieku izmantošanas aprikojuma piemērotību;
- e) attiecībā uz zālēm, kas izstrādātas uz ģenētiski modificētu dzīvnieku šūnu bāzes, apraksta šūnu specifiskos raksturlielumus, kas saistīti ar ģenētisko modificēšanu. Sniedz sīku izstrādes metodes aprakstu un transgēnā dzīvnieka raksturojumu;
- f) attiecībā uz šūnu ģenētisko modificēšanu, ir spēkā 3.2. iedaļā izklāstītās tehniskās prasības;

g) apraksta un pamato testēšanas režīmu visām papildu vielām (celulārajiem karkasiem, matricām, ierīcēm, biomateriāliem, biomolekulām vai citiem komponentiem), kurus kombinē ar inženierijas šūnām, kuru sastāvdaļa ir palīgvielas;

h) attiecībā uz celulārajiem karkasiem, matricām un ierīcēm, kuras atbilst aktīvas implantējamas medicīnas ierīces definīcijai, sniedz 3.4. iedaļā pieprasīto informāciju par kombinēto jaunievietās terapijas zāļu novērtējumu.

#### 3.3.2.2. Ražošanas process

a) Ražošanas procesu apstiprina, lai nodrošinātu partiju un procesa viendabīgumu, šūnu iedarbības integritāti ražošanas un transportēšanas procesa laikā līdz pat lietošanai vai ievadīšanai un atbilstošu šūnu diferencēšanās pakāpi.

b) Ja šūnas audzē tieši matricā, celulārajā karkasā vai ierīcē vai tieši uz tiem, sniedz informāciju par šūnu kultivēšanas procesa validēšanu saistībā ar šūnu augšanu, iedarbību un kombinācijas integritāti.

#### 3.3.2.3. Raksturojums un kontroles stratēģija

a) Sniedz būtisku informāciju par šūnu populācijas vai šūnu maisījuma raksturojumu, norādot identitāti, tīrību (piemēram, nejauši mikrobu pārnēsātāji un šūnu piemaisījumi), dzīvotspēju, iedarbīgumu, karioloģiju, tumoģenēzi un piemērotību paredzētajam izmantojumam medicīnā. Pierāda šūnu ģenētisko stabilitāti.

b) Sniedz kvalitatīvo un, ja iespējams, kvantitatīvo informāciju par piemaisījumiem, kas saistīti ar zālēm un ražošanas procesu, kā arī par visiem materiāliem, kas varētu radīt sabrukšanas produktus ražošanas gaitā. Pamato piemaisījumu noteikšanas pakāpi.

c) Ja aktīvajai vielai vai gatavajām zālēm nevar veikt dažus testus, ko veic pirms laišanas apgrozībā, taču tos veic svarīgākajiem starpproduktiem, un/vai testus veic ražošanas gaitā, šāda rīcība ir jāpamato.

d) Ja uz šūnu bāzes veidotās zālēs kā komponenti ir bioloģiski aktīvas molekulas (piemēram, augšanas faktori, citokīni), raksturo to ietekmi uz citiem aktīvās vielas komponentiem un mijiedarbību ar tiem.

e) Ja paredzētā iedarbība ietver 3-dimensionālu struktūru, tad kā daļu no raksturojuma norāda šūnas diferencēšanās pakāpi, šūnu strukturālo un iedarbības organizāciju un, ja nepieciešams, izveidoto ārpusšūnas matricu. Vajadzības gadījumā fizioloģisko raksturojumu papildina ar pirmsklīniskiem pētījumiem.

#### 3.3.2.4. Palīgvielas

Attiecībā uz palīgvielu(-ām) (piemēram, transportēšanas vides komponentiem), ko izmanto uz audu pamata izstrādātās zālēs, ir spēkā šā pielikuma I daļā noteiktās prasības jaunām palīgvielām, izņemot gadījumus, kad ir pieejami dati par šūnu vai audu un palīgvielu mijiedarbību.

#### 3.3.2.5. Izstrādes pētījumi

Izstrādes programmas aprakstā norāda materiālu un procesa izvēli. Konkrētāk, apraksta šūnu populācijas integritāti gatavajā preparātā.

#### 3.3.2.6. Atsauces materiāli

Dokumentē un raksturo atsauces standartu, kas attiecas un ir īpaši atbilstīgs aktīvajai vielai un/vai gatavajām zālēm.

### 3.4. Īpašas prasības attiecībā uz jaunievietās terapijas zālēm, kas ietver ierīces

#### 3.4.1. Jaunievietās terapijas zāles, kas ietver ierīces, kā minēts Regulas Nr. 1394/2007 7. pantā

Sniedz zāļu fizisko raksturojumu un izklāsta to iedarbību, kā arī apraksta to izstrādes metodes.

Apraksta gēnu, šūnu un/vai audu un strukturālo komponentu mijiedarbību un saderību.

3.4.2. *Kombinētas jaunievietās terapijas zāles, kas definētas Regulas (EK) Nr. 1394/2007 2. panta 1. punkta d) apakšpunktā*

Attiecībā uz šūnām vai audiem, kas ir daļa no kombinētām jaunievietās terapijas zālēm, ir spēkā 3.3. iedaļā minētās īpašās prasības somatisko šūnu terapijas zālēm un audu inženierijas ražojumiem un ģenētiski modificētu šūnu gadījumā – 3.2. iedaļā minētās īpašās prasības gēnu terapijas zālēm.

Medicīnas ierīce vai aktīva implantējama medicīnas ierīce var būt aktīvās vielas sastāvdaļa. Ja medicīnas ierīci vai aktīvu implantējamu medicīnas ierīci ražošanas, gatavo zāļu lietošanas vai ievadīšanas laikā kombinē ar šūnām, to uzskata par gatavo zāļu sastāvdaļu.

Sniedz tādu informāciju saistībā ar medicīnas ierīci vai aktīvu implantējamu medicīnas ierīci (kas ir aktīvās vielas vai gatavo zāļu sastāvdaļa), kas ir būtiska kombinēto jaunievietās terapijas zāļu novērtēšanas procesā. Šāda informācija ir:

- a) informācija par medicīnas ierīces vai implantējamas medicīnas ierīces izvēli un paredzēto iedarbību, kā arī pierādījumi par ierīces saderību ar citiem zāļu komponentiem;
- b) pierādījumi par medicīnas ierīces daļas atbilstību būtiskajām prasībām, kas noteiktas Padomes Direktīvas 93/42/EEK (\*\*) I pielikumā, vai par aktīvas implantējamas medicīnas ierīces daļas atbilstību būtiskajām prasībām, kas noteiktas Direktīvas 90/385/EEK (\*\*\*) I pielikumā;
- c) vajadzības gadījumā – pierādījumi par medicīnas ierīces vai implantējamas medicīnas ierīces atbilstību GSE/TSE prasībām, kas noteiktas Direktīvā 2003/32/EK (\*\*\*\*);
- d) medicīnas ierīces daļas vai aktīvas implantējamas medicīnas ierīces daļas novērtējuma rezultāti (ja tādi ir pieejami), ko saskaņā ar Direktīvu 93/42/EEK vai Direktīvu 90/385/EEK veikusi pilnvarotā iestāde.

Pilnvarotā iestāde, kura ir veikusi šīs iedaļas d) apakšpunktā minēto novērtējumu, pēc tās kompetentās iestādes pieprasījuma, kas vērtē pieteikumu, dara pieejamu visu informāciju, kas saistīta ar tā novērtējuma rezultātiem, kas veikts saskaņā ar Direktīvu 93/42/EEK vai Direktīvu 90/385/EEK. Tā var būt informācija un dokumenti, kas iekļauti attiecīgajā atbilstības novērtējuma pieteikumā, ja minētā informācija un dokumenti attiecas uz kombinēto jaunievietās terapijas zāļu novērtējumu kopumā.

4. ĪPAŠAS PRASĪBAS ATTIECĪBĀ UZ 4. MODULI

4.1. **Īpašās prasības attiecībā uz visām jaunievietās terapijas zālēm**

Ņemot vērā jaunievietās terapijas zāļu unikalitāti un to strukturālo un bioloģisko īpašību atšķirības, šā pielikuma I daļas 4. moduļa prasības attiecībā uz zāļu farmakoloģisko un toksikoloģisko testēšanu nav piemērojamas visos gadījumos. Tehniskās prasības, kas izklāstītas 4.1., 4.2. un 4.3. iedaļā, paskaidro šā pielikuma I daļas prasību piemērošanas kārtību jaunievietās terapijas zālēm. Vajadzības gadījumā un ņemot vērā jaunievietās terapijas zāļu specifiskās īpašības, ir noteiktas papildu prasības.

Pirmsklīniskās izpētes pārskatā iekļauj pirmsklīniskās izstrādes loģisko pamatojumu un apraksta un pamato atbilstošu sugu un modeļu (*in vitro* un *in vivo*) izvēles kritērijus. Izvēlētais(-ie) izpētes dzīvnieka(-u) modelis(-i) var būt dzīvnieks ar imūndeficītu, humanizēts dzīvnieks, inaktivēta gēna vai transgēna dzīvnieks. Var apsvērt homologo modeļu (piemēram, pelēm tiek analizētas peles šūnas) vai slimību imitējošu modeļu izmantošanu, jo īpaši attiecībā uz imūntoksiskuma pētījumiem.

Papildus I daļas prasībām apraksta visu strukturālo komponentu (piemēram, matricu, celulāro karkasu un ierīču) un visu papildu vielu (piemēram, šūnu produktu, biomolekulu, biovielu un ķīmisko vielu), kas ir gatavo zāļu sastāvā, nekaitīgumu, piemērotību un bioloģisko saderību. Ņem vērā to fiziskās, mehāniskās, ķīmiskās un bioloģiskās īpašības.

#### 4.2. Īpašas prasības attiecībā uz gēnu terapijas zālēm

Paredzot pirmsklīnisko pētījumu apjomu un veidu, kas vajadzīgi, lai noteiktu pietiekami stingras prasības pirmsklīniskajiem nekaitīguma datiem, ņem vērā gēnu terapijas zāļu izstrādes gaitu un veidu.

##### 4.2.1. Farmakoloģija

a) Nodrošina tādus *in vitro* un *in vivo* pētījumus attiecībā uz darbībām, kas saistītas ar paredzēto terapeitisko izmantojumu (proti, farmakodinamiskus pētījumus, lai pamatotu koncepcijas iedarbīgumu), izmantojot modeļus un atbilstīgas dzīvnieku sugas, kuri izstrādāti, lai pierādītu, ka nukleīnskābju sekvenca sasniedz paredzēto mērķi (mērķa orgānu vai šūnas) un nodrošina paredzēto iedarbību (ekspresijas līmeni un iedarbības aktivitāti). Norāda nukleīnskābes sekvences darbības ilgumu un paredzētos dozējuma režīmus, veicot klīnisko pētījumus.

b) Mērķa selektivitāte. Ja gēnu terapijas zāles ir paredzētas selektīvai vai ierobežota mērķa iedarbībai, apraksta pētījumus, kas apstiprina iedarbības un aktivitātes specifiskumu un ilgumu mērķa šūnās un audos.

##### 4.2.2. Farmakokinētika

a) Bioizkļiedes pētījumos iekļauj noturības, atstarpes un mobilizācijas pārbaudes. Bioizkļiedes pētījumi aplūko arī dzimumšūnas līnijas transmisijas risku.

b) Apraksta pētījumus par izplatīšanos un transmisijas risku uz trešiem organismiem, kā arī sniedz vides apdraudējuma novērtējumu, izņemot gadījumus, kad, ņemot vērā attiecīgo zāļu veidu, pieteikumā pienācīgi pamatoti to neveikšanas iemesli.

##### 4.2.3. Toksikoloģija

a) Novērtē gatavo gēnu terapijas zāļu toksiskumu. Turklāt atkarībā no zāļu veida ņem vērā aktīvās vielas un palīgvielu individuālu testēšanu un novērtē zāļu, kas saistītas ar nukleīnskābes sekvences ekspresiju un nav paredzētas fizioloģiskai iedarbībai, *in vivo* iedarbību.

b) Vienreizējās devas toksiskuma pētījumus var kombinēt ar nekaitīguma farmakoloģijas un farmakokinētikas pētījumiem, piemēram, noturības pētījumiem.

c) Atkārtotas devas toksiskuma pētījumus apraksta, ja cilvēkiem paredzēts lietot vairākas devas. Ievadīšanas veids un kārtība precīzi atspoguļo plānoto klīnisko dozējumu. Gadījumos, kad vienas devas ievadīšana cilvēkiem var radīt ilgstošu nukleīnskābju sekvences iedarbību, jāapsver atkārtoti toksiskuma pētījumi. Pētījumi var būt ilgāki nekā standarta toksiskuma pētījumi, ņemot vērā gēnu terapijas zāļu noturīgumu un paredzamos iespējamus riskus. Pētījumu ilgums ir jāpamato.

d) Veic genotoksiskuma pētījumus. Tomēr standarta genotoksiskuma pētījumus veic tikai gadījumos, kad tie ir vajadzīgi, lai testētu konkrētu piemaisījumu vai pārneses sistēmas komponentu.

e) Veic kancerogēniskuma pētījumus. Standarta kancerogēniskuma pētījumi grauzējiem mūža ilgumā nav nepieciešami. Tomēr atkarībā no zāļu veida novērtē tumorogēnētisko potenciālu attiecīgajiem *in vivo/in vitro* modeļiem.

f) Reproductīvais ontogēnēzes toksiskums. Veic pētījumus par ietekmi uz auglīgumu un vispārējo reproductīvo funkciju. Apraksta embriofetālā un perinātālā toksiskuma pētījumus un dzimumšūnas līnijas transmisijas pētījumus, izņemot gadījumus, kad, ņemot vērā zāļu veidu, pieteikumā pienācīgi pamatoti to neveikšanas iemesli.

##### g) Toksikuma papildpētījumi

— Integrācijas pētījumi. Visām gēnu terapijas zālēm veic integrācijas pētījumus, izņemot gadījumus, kad šādu pētījumu neveikšana ir zinātniski pamatota, piemēram, tāpēc, ka nukleīnskābes sekvences nevar iekļūt šūnas kodolā. Attiecībā uz gēnu terapijas zālēm, kurām nav paredzēta integrācijas spēja, integrācijas pētījumus veic tikai gadījumos, ja bioizkļiedes dati liecina par dzimumšūnas līnijas transmisijas risku.

— Imūnģenitāte un imūntoksiskums. Pēta potenciālo imūnģenitāti un imūntoksisko ietekmi.

#### 4.3. Īpašas prasības attiecībā uz somatisko šūnu terapijas zālēm un audu inženierijas ražojumiem

##### 4.3.1. Farmakoloģija

a) Sākotnējie farmakoloģiskie pētījumi ir tādi, kas pierāda koncepcijas patiesumu. Pēta uz šūnu bāzes izstrādātu zāļu un apkārtējo audu mijiedarbību.

- b) Nosaka vēlamās iedarbības panākšanai vajadzīgo zāļu daudzumu/iedarbīgo devu un atkarībā no zāļu veida – dozēšanas biežumu.
- c) Turpmākus farmakoloģiskus pētījumus ņem vērā, lai novērtētu iespējamo fizioloģisko iedarbību, kas nav saistīta ar somatisko šūnu terapijas zāļu un gēnu inženierijas ražojumu vai papildu vielu vēlamo terapeitisko iedarbību, jo var būt slēpta(-s) bioloģiski aktīva(-s) molekula(-s), kas nav vajadzīgais(-ie) proteīns(-i), vai vajadzīgais(-ie) proteīns(-i) var iedarboties uz nevēlamiem mērķiem.

#### 4.3.2. Farmakokinētika

- a) Tradicionālie farmakokinētikas pētījumi, kas aplūko uzsūkšanos, izkliedi, metabolismu un ekskrēciju, nav nepieciešami. Tomēr pēta tādus parametrus kā dzīvotspēja, dzīves ilgums, izkliede, augšana, diferencēšanās un migrācija, izņemot gadījumus, kad, ņemot vērā zāļu veidu, pieteikumā pienācīgi pamatoti pētījumu neveikšanas iemesli.
- b) Attiecībā uz somatisko šūnu terapijas zālēm un audu inženierijas ražojumiem, kas veido sistēmiski aktīvas biomolekulas, veic pētījumus par šo molekulu izkliedi, ilgumu un ekspresijas apjomu.

#### 4.3.3. Toksikoloģija

- a) Novērtē gatavo zāļu toksiskumu. Ņem vērā aktīvās(-o) vielas(-u), palīgvielu, papildu vielu un visu ar ražošanas procesu saistīto piemaisījumu individuālo testēšanu.
- b) Novērojumu ilgums var pārsniegt standarta toksiskuma pētījumu ilgumu, turklāt ņem vērā zāļu paredzēto mūža ilgumu un tā farmakodinamisko un farmakokinētisko raksturojumu. Pētījumu ilgums ir jāpamato.
- c) Tradicionālie kancerogēniskuma un genotoksiskuma pētījumi nav vajadzīgi, veic tikai zāļu tumorigenētiskā potenciāla pētījumu.
- d) Pēta potenciālo imūngenitāti un imūntoksisko iedarbību.
- e) Ja uz šūnu bāzes izstrādātas zāles satur dzīvnieku šūnas, apraksta saistītos īpašos nekaitīguma riskus, piemēram, ksenogēno patogēnu pārvešanu uz cilvēkiem.

### 5. ĪPAŠAS PRASĪBAS ATTIECĪBĀ UZ 5. MODULI

#### 5.1. Īpašas prasības attiecībā uz visām jaunievietās terapijas zālēm

- 5.1.1. Pielikuma IV daļas šajā iedaļā minētās īpašas prasības papildina šā pielikuma I daļas 5. moduli izklāstītās prasības.
- 5.1.2. Ja jaunievietās terapijas zāļu klīniskās lietošanas laikā ir vajadzīga īpaša līdztekus veikta terapija un tā ietver ķirurģiskas procedūras, izpēta un apraksta terapeitisko procedūru kopumā. Klīniskās izstrādes laikā sniedz informāciju par šo procedūru standartizāciju un optimizāciju.

Ja ķirurģisku procedūru laikā lietotas medicīnas ierīces, ko izmanto jaunievietās terapijas zāļu lietošanas, implantēšanas vai ievadīšanas mērķiem, var ietekmēt jaunievietās terapijas zāļu iedarbības efektivitāti vai nekaitīgumu, sniedz informāciju par šīm ierīcēm.

Definē īpašas prasmes un zināšanas, kas vajadzīgas, lai īstenotu lietošanas, implantēšanas, ievadīšanas vai kontroles pasākumus. Vajadzības gadījumā iesniedz veselības aprūpes speciālistu apmācību plānu par šo zāļu izmantošanas, lietošanas, implantēšanas vai ievadīšanas procedūrām.

- 5.1.3. Jaunievietās terapijas zāļu raksturlielumi ir tādi, ka to ražošanas process var mainīties klīniskās izstrādes gaitā, tāpēc var būt vajadzīgi papildu pētījumi, lai pierādītu salīdzināmību.
- 5.1.4. Klīniskās izstrādes laikā cenšas novērst riskus, ko rada potenciāli infekcijas pārnēsātāji vai no dzīvniekiem iegūtu vielu izmantošana, un apraksta šāda veida risku mazināšanas pasākumus.
- 5.1.5. Devas izvēli un lietošanas biežumu nosaka, veicot devas noteikšanas pētījumus.



- 5.1.6. Efektivitāti attiecībā uz paredzētajām indikācijām pamato ar attiecīgiem klīnisko pētījumu rezultātiem, izmantojot klīniski pamatotus raksturlielumus attiecībā uz paredzēto lietojumu. Dažu klīnisko stāvokļu gadījumā ir vajadzīgi pierādījumi par ilgtermiņa efektivitāti. Izstrādā stratēģiju ilgtermiņa efektivitātes novērtēšanai.
- 5.1.7. Riska pārvaldības plānā iekļauj stratēģiju nekaitīguma un efektivitātes ilgtermiņa kontroles pasākumiem.
- 5.1.8. Izstrādā nekaitīguma un efektivitātes pētījumus kombinētajām jaunievietās terapijas zālēm, un tos veic kombinētajām zālēm kā vienam veselumam.
- 5.2. **Īpašas prasības attiecībā uz gēnu terapijas zālēm**
- 5.2.1. *Farmakokinētikas pētījumi cilvēkiem*  
Farmakokinētikas pētījumi cilvēkiem ietver šādus aspektus:
- izplatīšanās pētījumus, kas aplūko gēnu terapijas zāļu ekskrēciju;
  - bioizkliedes pētījumi;
  - zāļu un gēnu ekspresijas funkcionālo grupu farmakokinētikas pētījumi (piemēram, izteiktie proteīni vai genomu signatūra).
- 5.2.2. *Farmakodinamikas pētījumi cilvēkiem*  
Farmakodinamikas pētījumi cilvēkiem aplūko nukleīnskābes sekvenču ekspresiju un iedarbību pēc gēnu terapijas zāļu ievadīšanas.
- 5.2.3. *Nekaitīguma pētījumi*  
Nekaitīguma pētījumi aplūko šādus aspektus:
- replicēties spējīga vektora attīstību;
  - jaunu celmu attīstību;
  - esošo genomu sekvenču jauno izkārtojumu;
  - ļaudabīgu augšanu, ko izraisa insercijas mutaģenēze.
- 5.3. **Īpašas prasības attiecībā uz somatisko šūnu terapijas zālēm**
- 5.3.1. *Somatisko šūnu terapijas zāles ir zāles, kuru iedarbības veids balstīts uz noteiktu aktīvo biomolekulu ražošanu.*  
Attiecībā uz somatisko šūnu zālēm, kuru iedarbības veids ir balstīts uz noteiktas(-u) aktīvas(-o) biomolekulas(-u) ražošanu, pētījumos aplūko šo molekulu farmakokinētisko raksturojumu (jo īpaši izkliedi, ilgumu un ekspresijas apjomu).
- 5.3.2. *Bioizkliede, noturība un ilgtermiņa saikne ar somatisko šūnu terapijas zāļu komponentiem*  
Klīniskās izstrādes laikā aplūko bioizkliedi, noturību un ilgtermiņa saikni ar somatisko šūnu terapijas zāļu komponentiem.
- 5.3.3. *Nekaitīguma pētījumi*  
Nekaitīguma pētījumi aplūko šādus aspektus:
- izkliedi un saikni ar zāļu komponentiem pēc ievadīšanas;
  - ektopisko saistību;
  - onkoģenētisko transformāciju un šūnu/audu reprodukcijas precizitāti.

#### 5.4. Īpašas prasības attiecībā uz audu inženierijas produktiem

##### 5.4.1. Farmakokinētikas pētījumi

Ja audu inženierijas ražojumiem nav jāveic tradicionālie farmakokinētikas pētījumi, klīniskās izstrādes pētījumos aplūko audu inženierijas ražojuma komponentu bioizkliedi, noturību un sabrukšanu.

##### 5.4.2. Farmakodinamikas pētījumi

Farmakodinamikas pētījumi ir izstrādāti un pielāgoti audu inženierijas ražojumu specifiskajām īpašībām. Iesniedz koncepcijas patiesuma pierādījumus, un pierāda ražojuma kinētiku paredzētās reģenerācijas, labošanas vai aizstāšanas panākšanai. Ņem vērā piemērotus farmakodinamiskos marķierus, kas saistīti ar paredzēto iedarbību(-ām) un struktūru.

##### 5.4.3. Nekaitīguma pētījumi

Piemēro 5.3.3. iedaļu.

---

(\*) OV L 102, 7.4.2004., 48. lpp.

(\*\*) OV L 169, 12.7.1993., 1. lpp.

(\*\*\*) OV L 189, 20.7.1990., 17. lpp.

(\*\*\*\*) OV L 105, 26.4.2003., 18. lpp.”

---