

DYREKTYWY

DYREKTYWA KOMISJI 2009/120/WE

z dnia 14 września 2009 r.

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

(Tekst mający znaczenie dla EOG)

KOMISJA WSPÓLNOT EUROPEJSKICH,

uwzględniając Traktat ustanawiający Wspólnotę Europejską,

uwzględniając dyrektywę 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi ⁽¹⁾, w szczególności jej art. 120,

a także mając na uwadze, co następuje:

- (1) Produkty lecznicze przeznaczone dla ludzi mogą być wprowadzane do obrotu wyłącznie wówczas, jeśli właściwy organ wydał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na podstawie wniosku zawierającego wyniki prób i badań przeprowadzonych na danych produktach leczniczych.
- (2) Załącznik I do dyrektywy 2001/83/WE ustanawia szczegółowe wymogi naukowe i techniczne dotyczące badań produktów leczniczych stosowanych u ludzi, zgodnie z którymi należy oceniać jakość, bezpieczeństwo i skuteczność produktu leczniczego. Te szczególne wymagania naukowe i techniczne powinny być regularnie dostosowywane, aby uwzględnić postęp naukowy i techniczny.
- (3) Ze względu na postęp naukowy i techniczny w dziedzinie terapii zaawansowanych, odzwierciedlony w rozporządzeniu (WE) nr 1394/2007 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 13 listopada 2007 r. w sprawie produktów leczniczych terapii zaawansowanej i zmieniającym dyrektywę 2001/83/WE oraz rozporządzenie (WE) nr 726/2004 ⁽²⁾, należy dostosować załącznik I. Należy zatem uaktualnić definicje i szczególne wymagania naukowe i techniczne dla produktów leczniczych terapii genowej oraz produktów leczniczych somatycznej terapii komórkowej. Ponadto należy ustanowić szczególne wymagania naukowe i techniczne dla produktów inżynierii tkankowej, a także dla produktu leczniczego terapii zaawansowanej zawierającego wyroby medyczne oraz dla produktów leczniczych skojarzonej terapii zaawansowanej.

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

PRZYJMUJE NINIEJSZĄ DYREKTYWĘ:

Artykuł 1

Część IV załącznika I do dyrektywy 2001/83/WE zastępuje się tekstem znajdującym się w załączniku do niniejszej dyrektywy.

Artykuł 2

1. Państwa członkowskie wprowadzają w życie przepisy ustawowe, wykonawcze i administracyjne niezbędne do wykonania niniejszej dyrektywy najpóźniej do dnia 5 kwietnia 2010 r. Niezwłocznie przekazują Komisji tekst tych przepisów oraz tabelę korelacji pomiędzy tymi przepisami a niniejszą dyrektywą.

Przepisy przyjęte przez państwa członkowskie zawierają odniesienie do niniejszej dyrektywy lub odniesienie takie towarzyszy ich urzędowej publikacji. Metody dokonywania takiego odniesienia określane są przez państwa członkowskie.

2. Państwa członkowskie przekazują Komisji teksty podstawowych przepisów prawa krajowego przyjętych w dziedzinie objętej niniejszą dyrektywą.

Artykuł 3

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

Artykuł 4

Niniejsza dyrektywa skierowana jest do państw członkowskich.

Sporządzono w Brukseli dnia 14 września 2009 r.

W imieniu Komisji
Günter VERHEUGEN
Wiceprzewodniczący

⁽¹⁾ Dz.U. L 311 z 28.11.2001, s. 67.

⁽²⁾ Dz.U. L 324 z 10.12.2007, s. 121.

ZAŁĄCZNIK

„CZĘŚĆ IV

PRODUKTY LECZNICZE TERAPII ZAAWANSOWANEJ

1. WPROWADZENIE

Wnioski o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych terapii zaawansowanej określonych w art. 2 ust. 1 lit. a) rozporządzenia (WE) nr 1394/2007, spełniają wymagania (moduły 1, 2, 3, 4 i 5) opisane w części I niniejszego załącznika.

Stosuje się wymagania techniczne zawarte w modułach 3, 4 i 5, dotyczące biologicznych produktów leczniczych, tak jak opisano to w części I niniejszego załącznika. W szczególnych wymaganiach dla produktów leczniczych terapii zaawansowanej opisanych w sekcjach 3, 4 i 5 niniejszej części wyjaśniono, w jaki sposób wymagania zawarte w części I stosuje się do produktów leczniczych terapii zaawansowanej. Ponadto, w stosownych przypadkach, uwzględniając specyfikę produktów leczniczych terapii zaawansowanej, określono dodatkowe wymagania.

Z uwagi na szczególny charakter produktów leczniczych terapii zaawansowanej, w celu określenia zakresu nieklinicznych i klinicznych danych odpowiedniej jakości, które należy dołączyć do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, można zastosować podejście oparte na analizie ryzyka, zgodnie z wytycznymi naukowymi odnoszącymi się do jakości, bezpieczeństwa i skuteczności produktów leczniczych określonymi w pkt 4 »Wprowadzenie i zasady ogólne«.

Analiza ryzyka może objąć wszystkie etapy rozwoju produktu. Czynniki ryzyka, które można uwzględnić, obejmują: pochodzenie komórek (autologiczne, alogeniczne, ksenogenne), zdolność do rozmnażania się lub różnicowania oraz wywoływania reakcji odpornościowej, stopień manipulacji komórkami, połączenie komórek z cząsteczkami bioaktywnymi lub materiałami strukturalnymi, charakter produktów leczniczych terapii genowej, zakres w jakim używane *in vivo* wirusy i drobnoustroje są zdolne do replikacji, stopień integracji sekwencji kwasu nukleinowego lub genów z genomem, aktywność w długim okresie czasu, ryzyko onkogenności oraz sposób podawania lub używania.

W analizie ryzyka można również uwzględnić odpowiednie dostępne dane niekliniczne i kliniczne lub doświadczenie z innymi pokrewnymi produktami leczniczymi terapii zaawansowanej.

Wszelkie odstępstwa od wymogów niniejszego załącznika muszą być naukowo uzasadnione w module 2 dokumentacji dołączonej do wniosku. W przypadku gdy stosuje się opisaną powyżej analizę ryzyka, należy również włączyć jej opis do modułu 2. W tym przypadku należy omówić zastosowaną metodologię, rodzaj zidentyfikowanego ryzyka i implikacje podejścia opartego na analizie ryzyka dla programu rozwoju i oceny oraz opisać wszelkie odchylenia od wymogów niniejszego załącznika wynikające z analizy ryzyka.

2. DEFINICJE

Oprócz definicji zawartych w rozporządzeniu (WE) nr 1394/2007, do celów niniejszego załącznika stosuje się definicje określone w sekcjach 2.1 i 2.2.

2.1. **Produkt leczniczy terapii genowej**

Produkt leczniczy terapii genowej oznacza biologiczny produkt leczniczy, który posiada następujące właściwości:

- a) zawiera substancję czynną zawierającą lub składającą się z rekombinowanego kwasu nukleinowego stosowaną lub podawaną ludziom w celu regulacji, naprawy, zastąpienia, dodania lub usunięcia sekwencji genetycznej;
- b) jego skutki terapeutyczne, profilaktyczne lub diagnostyczne wiążą się bezpośrednio z zawartą w nim sekwencją rekombinowanego kwasu nukleinowego lub z produktem ekspresji genetycznej tej sekwencji.

Produkty lecznicze terapii genowej nie obejmują szczepionek przeciwko chorobom zakaźnym.

2.2. **Produkt leczniczy somatycznej terapii komórkowej**

Produkt leczniczy somatycznej terapii komórkowej oznacza biologiczny produkt leczniczy, który posiada następujące właściwości:

- a) zawiera lub składa się z komórek lub tkanek, które poddano znaczącej manipulacji w celu zmiany charakterystyki biologicznej, funkcji fizjologicznych lub właściwości strukturalnych istotnych dla zamierzonego klinicznego zastosowania, lub z komórek lub tkanek, które nie są przeznaczone do tej samej podstawowej funkcji lub tych samych podstawowych funkcji u biorcy co u dawcy;

b) jest stosowany lub podawany ludziom w celu leczenia, zapobiegania chorobom lub ich diagnozowania, poprzez działanie farmakologiczne, immunologiczne lub metaboliczne komórek lub tkanek lub jest prezentowany jako posiadający takie właściwości.

Do celów lit. a) manipulacje wymienione w szczególności w załączniku I do rozporządzenia (WE) nr 1394/2007 nie są uznawane za znaczące manipulacje.

3. SZCZEGÓLNE WYMAGANIA DOTYCZĄCE MODUŁU 3

3.1. Szczególne wymagania dla wszystkich produktów leczniczych terapii zaawansowanej

Należy przedstawić opis systemu umożliwiającego śledzenie, który zamierza ustanowić i utrzymać posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, aby zapewnić możliwość przesledzenia drogi danego produktu oraz związanych z nim materiałów wyjściowych i surowców, włącznie z wszystkimi substancjami mającymi kontakt z komórkami lub tkankami, które może zawierać, od źródła, poprzez wytwarzanie, pakowanie, przechowywanie, transport oraz dostarczanie do szpitala, instytucji lub prywatnego zakładu opieki zdrowotnej, w których produkt ten jest stosowany.

System umożliwiający śledzenie uzupełnia wymogi ustanowione na mocy dyrektywy 2004/23/WE Parlamentu Europejskiego i Rady (*), w odniesieniu do komórek i tkanek ludzkich z wyjątkiem komórek krwi, oraz dyrektywy 2002/98/WE Parlamentu Europejskiego i Rady, w odniesieniu do komórek krwi ludzkiej, i jest z nimi zgodny.

3.2. Szczególne wymagania dla produktów leczniczych terapii genowej

3.2.1. Wprowadzenie: gotowy produkt, substancja czynna i materiały wyjściowe

3.2.1.1. Produkt leczniczy terapii genowej zawierający sekwencję (sekwencje) rekombinowanego kwasu nukleinowego lub genetycznie zmodyfikowanych mikroorganizmów lub wirusów

Gotowy produkt leczniczy składa się z sekwencji kwasu nukleinowego lub genetycznie zmodyfikowanych mikroorganizmów lub wirusów zawartych w postaci farmaceutycznej w swoim końcowym bezpośrednim opakowaniu. Gotowy produkt leczniczy może być połączony z wyrobem medycznym lub aktywnym wyrobem medycznym do implantacji.

Substancja czynna składa się z sekwencji kwasu nukleinowego lub genetycznie zmodyfikowanego(-ych) mikroorganizmu(-ów) lub wirusa(-ów).

3.2.1.2. Produkty lecznicze terapii genowej zawierające komórki zmodyfikowane genetycznie

Gotowy produkt leczniczy składa się z komórek zmodyfikowanych genetycznie zawartych w postaci farmaceutycznej w swoim końcowym bezpośrednim opakowaniu. Gotowy produkt leczniczy może być połączony z wyrobem medycznym lub aktywnym wyrobem medycznym do implantacji.

Substancja czynna składa się z komórek genetycznie zmodyfikowanych przez jeden z produktów wymienionych w sekcji 3.2.1.1 powyżej.

3.2.1.3. W przypadku produktów składających się z wirusów lub wektorów wirusowych materiałami wyjściowymi są składniki, z których otrzymuje się wektora wirusowego, tj. szczep macierzysty wektora wirusowego lub plazmidy stosowane do transfekcji komórek pakujących oraz banku macierzystego linii pakującej.

3.2.1.4. W przypadku produktów składających się z plazmidów, wektorów niewirusowych i genetycznie zmodyfikowanego(-ych) mikroorganizmu(-ów) innego(-ych) niż wirusy lub wektory wirusowe materiałami wyjściowymi są składniki stosowane do wytworzenia komórki produkującej, tj. plazmid, bakteria gospodarz oraz bank macierzysty rekombinowanych komórek drobnoustrojów.

3.2.1.5. W przypadku komórek genetycznie zmodyfikowanych materiałami wyjściowymi są składniki stosowane do otrzymania komórek genetycznie zmodyfikowanych, tj. materiały wyjściowe do wytworzenia wektora, wektor oraz ludzkie lub zwierzęce komórki. Zasady dobrej praktyki wytwarzania obowiązują od systemu banku stosowanego do wytworzenia wektora.

3.2.2. Szczególne wymagania

Oprócz wymogów określonych w sekcjach 3.2.1 i 3.2.2 części I niniejszego załącznika, stosuje się następujące wymagania:

a) Dostarczane są informacje dotyczące wszystkich materiałów wyjściowych stosowanych do wytwarzania substancji czynnej, włącznie z produktami niezbędnymi do modyfikacji genetycznej ludzkich lub zwierzęcych komórek oraz, w stosownych przypadkach, dalszej hodowli i konserwacji genetycznie zmodyfikowanych komórek, biorąc pod uwagę możliwy brak etapów oczyszczania.

- b) Dla produktów zawierających mikroorganizm lub wirus dostarczane są dane dotyczące modyfikacji genetycznej, analizy sekwencji, atenuacji wirulencji, tropizmu dla specyficznych tkanek i rodzajów komórek, zależności mikroorganizmu lub wirusa od cyklu komórkowego, patogenności i charakterystyki macierzystego szczepu.
- c) W odpowiednich sekcjach dokumentacji opisuje się zanieczyszczenia związane z procesem oraz zanieczyszczenia związane z produktem, w szczególności zdolne do replikacji zanieczyszczenia wirusowe, jeżeli wektor zaprojektowano jako niezdolny do replikacji.
- d) Dla plazmidów dokonuje się kwantyfikacji różnych form plazmidów przez cały okres przechowywania produktu.
- e) Dla komórek zmodyfikowanych genetycznie bada się właściwości komórek przed i po modyfikacji genetycznej, a także przed i po każdej kolejnej procedurze zamrażania/przechowywania.

Dla komórek zmodyfikowanych genetycznie poza szczególnymi wymaganiami dotyczącymi produktów leczniczych terapii genowej stosuje się wymogi jakości dla produktów leczniczych somatycznej terapii komórkowej oraz produktów inżynierii tkankowej (zob. sekcja 3.3).

3.3. **Szczególne wymagania dla produktów leczniczych somatycznej terapii komórkowej oraz produktów inżynierii tkankowej**

3.3.1. *Wprowadzenie: gotowy produkt, substancja czynna i materiały wyjściowe*

Gotowy produkt leczniczy składa się z substancji czynnej zawartej w postaci farmaceutycznej w swoim końcowym bezpośrednim opakowaniu oraz, dla produktów leczniczych skojarzonej terapii zaawansowanej, w swoim końcowym składzie.

Substancja czynna składa się ze zmodyfikowanych komórek lub tkanek.

Dodatkowe substancje (np. podłoża, matryce, urządzenia, biomateriały, biocząsteczki lub inne składniki) połączone z manipulowanymi komórkami i stanowiące ich integralną część uznaje się za materiały wyjściowe, nawet jeśli nie są one pochodzenia biologicznego.

Materiały używane w trakcie wytwarzania substancji czynnej (np. pożywki, czynniki wzrostu), które nie wchodzi w skład substancji czynnej, uznaje się za surowce.

3.3.2. *Szczególne wymagania*

Oprócz wymogów określonych w sekcjach 3.2.1 i 3.2.2 części I niniejszego załącznika, stosuje się następujące wymagania:

3.3.2.1. *Materiały wyjściowe*

- a) Dostarcza się informacje zbiorcze dotyczące oddawania, pobierania i testowania tkanek i komórek ludzkich stosowanych jako materiały wyjściowe, zgodnie z dyrektywą 2004/23/WE. Jeżeli nieprawidłowe komórki lub tkanki (np. tkanka nowotworowa) stosowane są jako materiały wyjściowe, należy uzasadnić ich użycie.
- b) Jeżeli łączy się populacje komórek alogenicznych, należy opisać strategię łączenia i środki umożliwiające ich śledzenie.
- c) Potencjalną zmienność wprowadzoną poprzez komórki i tkanki pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego należy uwzględnić przy zatwierdzaniu procesu wytwarzania, określaniu charakterystyki substancji czynnej i gotowego produktu, rozwoju badań, określaniu specyfikacji i trwałości.
- d) Dla ksenogennych produktów pochodzenia komórkowego dostarcza się informacje dotyczące pochodzenia zwierząt (takie jak pochodzenie geograficzne, hodowla zwierząt, wiek), szczególnych kryteriów akceptacji, środków zapobiegania i monitorowania infekcji u zwierząt dawców, badań zwierząt na czynniki zakaźne (w tym na pionowo przenoszone drobnoustroje i wirusy) oraz informacje o odpowiednich pomieszczeniach dla zwierząt.
- e) W przypadku produktów pochodzenia komórkowego pochodzących od zwierząt zmodyfikowanych genetycznie opisuje się szczególne właściwości komórek związane z modyfikacją genetyczną. Dostarcza się szczegółowy opis metody hodowli i charakterystykę zwierzęcia transgenicznego.
- f) Dla modyfikacji genetycznej komórek stosuje się wymogi techniczne określone w sekcji 3.2.

- g) Opisuje się i uzasadnia procedury badania wszelkich dodatkowych substancji (np. podłoży, matryc, urządzeń, biomateriałów, biocząsteczek lub innych składników), połączonych ze zmodyfikowanymi komórkami i stanowiących ich integralną część.
- h) Dla podłoży, matryc i urządzeń, objętych zakresem definicji wyrobu medycznego, lub aktywnego wyrobu medycznego do implantacji, dostarcza się informacje do oceny produktu leczniczego skojarzonej terapii zaawansowanej wymagane zgodnie z sekcją 3.4.

3.3.2.2. Proces wytwarzania

- a) Proces wytwarzania zatwierdza się, aby zapewnić stabilność procesu i wyrównany poziom poszczególnych serii, integralność czynnościową komórek w całym procesie wytwarzania i transporcie, aż do momentu zastosowania lub podania oraz odpowiedni stan zróżnicowania.
- b) Jeżeli komórki są hodowane bezpośrednio wewnątrz lub na matrycy, podłożu lub urządzeniu, dostarcza się informacje o zatwierdzeniu procesu hodowli komórek, w odniesieniu do wzrostu komórek, funkcji i integralności połączenia.

3.3.2.3. Charakterystyka i strategia kontroli

- a) Dostarcza się istotne informacje na temat charakterystyki populacji komórek lub mieszaniny komórek dotyczące ich identyfikacji, czystości (ubocznych środków drobnoustrojowych i zanieczyszczeń komórkowych), zdolności do przeżycia, potencji, kariologii, tumorogenności i przydatności do zamierzonego zastosowania medycznego. Wykazuje się genetyczną stabilność komórek.
- b) Dostarcza się dane jakościowe oraz, jeżeli jest to możliwe, dane ilościowe dotyczące zanieczyszczeń związanych z procesem oraz produktem, a także wszelkie materiały, które podczas wytwarzania mogą wprowadzić produkty degradacji. Uzasadnia się zakres określania zanieczyszczeń.
- c) Jeżeli niektórych badań uwalniania nie można przeprowadzić na substancji czynnej lub gotowym produkcie, a jedynie na głównych produktach pośrednich lub jako badania w trakcie procesu, należy to uzasadnić.
- d) Jeżeli cząsteczki aktywne biologicznie (takie jak czynniki wzrostu, cytokiny) są obecne jako składniki produktu pochodzenia komórkowego, charakteryzuje się ich wpływ i interakcje z innymi składnikami substancji czynnej.
- e) Jeżeli struktura trójwymiarowa stanowi część zamierzonej funkcji, to część charakterystyki dla tych produktów pochodzenia komórkowego stanowią stan zróżnicowania, strukturalna i funkcjonalna organizacja komórek oraz, w stosownych przypadkach, utworzona matryca pozakomórkowa. W razie potrzeby charakterystykę fizykochemiczną uzupełnia się badaniami nieklinicznymi.

3.3.2.4. Zaróbki

Dla zaróbki(-ek) używanej(-ych) w produktach pochodzenia komórkowego lub tkankowego (np. składników pożywki lub podłoża transportowego) stosuje się wymagania dotyczące nowych zaróbek ustanowione w części I niniejszego załącznika, chyba że istnieją dane dotyczące interakcji pomiędzy komórkami lub tkankami oraz zaróbkami.

3.3.2.5. Badania rozwojowe

Opis programu rozwojowego obejmuje wybór materiałów i procesów. W szczególności omawia się w nim integralność populacji komórek w końcowym składzie.

3.3.2.6. Materiały odniesienia

Opisuje się i dokumentuje istotny i specyficzny dla substancji czynnej lub gotowego produktu wzorzec odniesienia.

3.4. Szczególne wymagania dotyczące produktów leczniczych terapii zaawansowanej zawierających wyroby

3.4.1. Produkt leczniczy terapii zaawansowanej zawierający wyroby określony w art. 7 rozporządzenia (WE) nr 1394/2007

Dostarcza się opis właściwości fizycznych i działania produktu oraz opis metod projektowania produktu.

Opisuje się oddziaływania i zgodność pomiędzy genami, komórkami lub tkankami oraz składnikami strukturalnymi.

3.4.2. *Produkty lecznicze skojarzonej terapii zaawansowanej określone w art. 2 ust. 1 lit. d) rozporządzenia (WE) nr 1394/2007*

Dla części komórkowej lub tkankowej produktu leczniczego skojarzonej terapii zaawansowanej stosuje się szczególne wymagania dla produktów leczniczych somatycznej terapii komórkowej oraz produktów inżynierii tkankowej określone w sekcji 3.3, a w przypadku komórek zmodyfikowanych genetycznie, szczególne wymagania dla produktów leczniczych terapii genowej określone w sekcji 3.2.

Wyrób medyczny lub aktywny wyrób medyczny do implantacji może stanowić integralną część substancji czynnej. Jeżeli wyrób medyczny lub aktywny wyrób medyczny do implantacji jest połączony z komórkami w czasie wytwarzania, stosowania lub podawania gotowych produktów, uznaje się go za integralną część gotowego produktu.

Dostarcza się informacje związane z wyrobem medycznym, lub aktywnym wyrobem medycznym do implantacji (który stanowi integralną część substancji czynnej lub gotowego produktu) istotne dla oceny produktu leczniczego skojarzonej terapii zaawansowanej. Informacje te obejmują:

- a) Informacje dotyczące wyboru i zamierzonej funkcji wyrobu medycznego lub aktywnego wyrobu medycznego do implantacji oraz wykazanie zgodności wyrobu z innymi składnikami produktu.
- b) Dowód zgodności części wyrobu medycznego z zasadniczymi wymogami ustanowionymi w załączniku I do dyrektywy Rady 93/42/EWG (**), lub zgodności części aktywnego wyrobu medycznego do implantacji z zasadniczymi wymogami ustanowionymi w załączniku 1 do dyrektywy Rady 90/385/EWG (***).
- c) W stosownych przypadkach dowód zgodności wyrobu medycznego lub aktywnego wyrobu medycznego do implantacji z wymogami dotyczącymi BSE/TSE ustanowionymi w dyrektywie Komisji 2003/32/WE (****).
- d) Jeśli jest to możliwe, wyniki każdej oceny części wyrobu medycznego lub części aktywnego wyrobu medycznego do implantacji dokonanej przez jednostkę notyfikowaną zgodnie z dyrektywą 93/42/EWG lub dyrektywą 90/385/EWG.

Jednostka notyfikowana, która przeprowadziła ocenę, o której mowa w pkt d) niniejszej sekcji, udostępnia na żądanie właściwego organu oceniającego wniosek wszelkie informacje związane z wynikami oceny zgodnie z dyrektywą 93/42/EWG lub dyrektywą 90/385/EWG. Może to obejmować informacje i dokumenty zawarte w danym wniosku o ocenę zgodności, jeśli jest to konieczne dla oceny całego produktu leczniczego skojarzonej terapii zaawansowanej.

4. SZCZEGÓLNE WYMAGANIA DOTYCZĄCE MODUŁU 4

4.1. Szczególne wymagania dla wszystkich produktów leczniczych terapii zaawansowanej

Wymagania zawarte w module 4 części I niniejszego załącznika dotyczącym badań farmakologicznych i toksykologicznych produktów medycznych nie zawsze są odpowiednie z powodu wyjątkowych i różnorodnych biologicznych i strukturalnych właściwości produktów leczniczych terapii zaawansowanej. Wymogi techniczne zawarte w poniższych sekcjach 4.1, 4.2 i 4.3 wyjaśniają, w jaki sposób wymagania określone w części I niniejszego załącznika stosuje się do produktów leczniczych terapii zaawansowanej. W stosownych przypadkach określono nowe wymagania, uwzględniając specyfikę produktów leczniczych terapii zaawansowanej.

Przesłanki dla rozwoju nieklinicznego i kryteria doboru właściwych gatunków i modeli (*in vitro* i *in vivo*) omawia się i uzasadnia w przeglądzie nieklinicznym. Wybrane zwierzęce modele mogą obejmować zwierzęta mające obniżoną odporność, zwierzęta typu knockout, humanizowane lub transgeniczne. Należy uwzględnić użycie modeli homologicznych (np. komórki myszy analizowane u myszy) lub modeli choroby, szczególnie w przypadku badań immunogenności i immunotoksyczności.

Oprócz wymogów określonych w części I dostarcza się dane dotyczące bezpieczeństwa, zgodności i biokompatybilności wszystkich składników strukturalnych (takich jak podłoża, matryce i urządzenia) oraz wszelkich substancji dodatkowych (takich jak produkty komórkowe, biocząsteczki, biomateriały i substancje chemiczne) obecnych w gotowym produkcie. Bierze się pod uwagę ich fizyczne, mechaniczne, chemiczne i biologiczne właściwości.

4.2. Szczególne wymagania dla produktów leczniczych terapii genowej

Aby ustalić zasięg i rodzaj badań nieklinicznych niezbędnych do określenia odpowiedniego poziomu danych nieklinicznych dotyczących bezpieczeństwa, bierze się pod uwagę projekt i rodzaj produktu leczniczego terapii genowej.

4.2.1. Farmakologia

- a) Badania (*in vitro* i *in vivo*) działań odnoszących się do proponowanego użycia terapeutycznego (tj. badania farmakodynamiczne polegające na udowodnieniu słuszności koncepcji) przedstawia się, wykorzystując modele i właściwe gatunki zwierząt, w celu wykazania, że sekwencja kwasu nukleinowego osiąga zamierzony cel (docelowy organ lub komórki) i spełnia swoją zamierzoną funkcję (poziom ekspresji i działalność funkcjonalną). W badaniach klinicznych przedstawia się czas działania sekwencji kwasu nukleinowego oraz proponowany schemat dawkowania.
- b) Selektowność działania: Jeżeli produkt leczniczy terapii genowej ma mieć działanie selektywne lub swoiste, przedstawia się badania potwierdzające specyficzność i czas trwania jego funkcjonalności i działania w docelowych komórkach lub tkankach.

4.2.2. Farmakokinetyka

- a) Badania biodystrybucji obejmują badania trwałości, klirensu (współczynnika oczyszczenia) i mobilizacji. Badania biodystrybucji dodatkowo zajmują się ryzykiem transmisji do linii germinalnej.
- b) Wyniki badań rozprzestrzeniania się i ryzyka przeniesienia na osoby trzecie przekazuje się wraz z oceną ryzyka dla środowiska, chyba że postanowiono inaczej i odpowiednio uzasadniono we wniosku rodzajem produktu.

4.2.3. Toksykologia

- a) Ocenia się toksyczność gotowego produktu leczniczego terapii genowej. Ponadto, w zależności od rodzaju produktu, należy rozważyć indywidualne badanie substancji czynnej i zarówek oraz ocenić skutek *in vivo* produktów związanych z ekspresją sekwencji kwasu nukleinowego, które nie mają spełniać funkcji fizjologicznej.
- b) Badania toksyczności po podaniu jednorazowym można połączyć z badaniami bezpieczeństwa farmakologicznego i farmakokinetycznego, np. w celu zbadania trwałości.
- c) W przypadku gdy przewiduje się wielokrotne podawanie ludziom, przedstawia się badania toksyczności dla dawki powtarzalnej. Sposób i schemat podawania powinien ściśle odpowiadać planowanemu dawkowaniu. W przypadkach gdy podanie jednorazowe może spowodować przedłużenie działania sekwencji kwasu nukleinowego u ludzi, należy rozważyć przeprowadzenie badań toksyczności po podaniu wielokrotnym. Czas trwania takich badań może być dłuższy niż w standardowych badaniach toksyczności, w zależności od trwałości produktu leczniczego terapii genowej oraz przewidywanego potencjalnego ryzyka. Przedstawia się uzasadnienie czasu trwania badań.
- d) Badana jest genotoksyczność. Standardowe badania genotoksyczności prowadzone są jednak wyłącznie, jeżeli są niezbędne do zbadania określonego zanieczyszczenia lub składnika systemu dostawy.
- e) Badana jest rakotwórczość. Nie są wymagane standardowe, przeprowadzane na gryzoniach badania rakotwórczości, obejmujące cały okres ich życia. W zależności od rodzaju produktu należy jednak ocenić potencjał tumorogeny na odpowiednich modelach *in vivo/in vitro*.
- f) Toksyczność dla reprodukcji i rozwoju: Przedstawia się badania wpływu na płodność i ogólne funkcje reprodukcyjne. Przedstawia się badania embriotoksyczności, fetotoksyczności i toksyczności okołoporodowej oraz badania transmisji do linii germinalnej, chyba że postanowiono inaczej i odpowiednio uzasadniono we wniosku rodzajem produktu.
- g) Dodatkowe badania toksyczności
 - Badania integracji: dla każdego produktu leczniczego terapii genowej przedstawia się badania integracji, chyba że nieprzeprowadzenie tych badań jest naukowo uzasadnione, np. jeżeli sekwencje kwasu nukleinowego nie zostaną wprowadzone do jądra komórkowego. Dla produktów leczniczych terapii genowej, w przypadku których nie oczekuje się zdolności do integracji, przeprowadza się badania integracji, jeżeli dane dotyczące biodystrybucji wskazują na niebezpieczeństwo transmisji do linii germinalnej.
 - Immunogenność i immunotoksyczność: bada się potencjalne skutki immunogenne i immunotoksyczne.

4.3. Szczególne wymagania dla produktów leczniczych somatycznej terapii komórkowej oraz produktów inżynierii tkankowej

4.3.1. Farmakologia

- a) Pierwotne badania farmakologiczne powinny pozwolić na udowodnienie słuszności koncepcji. Bada się interakcję produktów pochodzenia komórkowego z otaczającą je tkanką.

- b) Określa się ilość produktu niezbędną do osiągnięcia pożądanego efektu terapeutycznego/skuteczną dawkę oraz, w zależności od rodzaju produktu, częstotliwość dozowania.
- c) Uwzględnia się wtórne badania farmakologiczne, aby ocenić potencjalne efekty fizjologiczne, niezwiązane z pożądanym efektem terapeutycznym produktu leczniczego somatycznej terapii komórkowej, produktu inżynierii tkankowej lub dodatkowych substancji, ponieważ poza będącym(i) przedmiotem zainteresowania białkiem(-ami) mogą być wydzielane cząsteczki aktywne biologicznie lub będące przedmiotem zainteresowania białko(-a) może(-gą) mieć niepożądane miejsca docelowe.

4.3.2. Farmakokinetyka

- a) Nie wymaga się konwencjonalnych badań farmakokinetycznych w celu zbadania wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania. Bada się jednak parametry takie jak zdolność do przeżycia, długość życia, dystrybucja, wzrost, zróżnicowanie oraz migracje, chyba że postanowiono inaczej i odpowiednio uzasadniono we wniosku rodzajem produktu.
- b) Dla produktów leczniczych somatycznej terapii komórkowej i produktów inżynierii tkankowej wytwarzających biocząsteczki czynne układowo bada się dystrybucję, czas trwania i poziom ekspresji tych cząsteczek.

4.3.3. Toksykologia

- a) Ocenia się toksyczność gotowego produktu. Bierze się pod uwagę indywidualne badanie substancji czynnej(-ych), zarówek, dodatkowych substancji oraz wszelkich zanieczyszczeń związanych z procesem.
- b) Czas trwania obserwacji może być dłuższy niż w standardowych badaniach toksyczności; uwzględnia się przewidywany cykl życia produktu leczniczego, łącznie z jego profilem farmakodynamicznym i farmakokinetycznym. Uzasadnia się czas trwania obserwacji.
- c) Konwencjonalne badania rakotwórczości i genotoksyczności nie są wymagane, z wyjątkiem badania tumorigennego potencjału produktu.
- d) Bada się potencjalne skutki immunogenne i immunotoksyczne.
- e) W przypadku produktów pochodzenia komórkowego zawierających komórki zwierzęce bierze się pod uwagę związane z nimi szczególne obawy dotyczące bezpieczeństwa, np. ryzyko przeniesienia na ludzi patogenów ksenogennych.

5. SZCZEGÓLNE WYMAGANIA DOTYCZĄCE MODUŁU 5

5.1. Szczególne wymagania dla wszystkich produktów leczniczych terapii zaawansowanej

- 5.1.1. Szczególne wymagania w tej sekcji części IV są wymaganiami dodanymi do wymogów zawartych w module 5 części I niniejszego załącznika.
- 5.1.2. W przypadku gdy zastosowanie kliniczne produktów leczniczych terapii zaawansowanej wymaga specyficznej terapii towarzyszącej i obejmuje procedury chirurgiczne, należy zbadać i opisać całą procedurę terapii. Dostarcza się informacje dotyczące standaryzacji i optymalizacji tych procedur w trakcie rozwoju klinicznego.

Jeżeli wyroby medyczne zastosowane podczas procedury chirurgicznej stosowania, implantacji lub podawania produktu leczniczego terapii zaawansowanej mogą mieć wpływ na skuteczność lub bezpieczeństwo produktu terapii zaawansowanej dostarcza się informacje dotyczące tych wyrobów.

Określa się specjalistyczne kompetencje wymagane do stosowania, implantacji, podawania lub dla działań uzupełniających. W razie potrzeby przedstawia się plan szkolenia pracowników służby zdrowia w zakresie procedur używania, stosowania, implantacji lub podawania tych produktów.

- 5.1.3. Biorąc pod uwagę, że ze względu na charakter produktów leczniczych terapii zaawansowanej ich proces wytwarzania może się zmienić w trakcie rozwoju klinicznego, mogą być wymagane dodatkowe badania w celu wykazania porównywalności.
- 5.1.4. Podczas rozwoju klinicznego uwzględnia się ryzyko wynikające z potencjalnych czynników zakaźnych lub użycia materiałów pochodzenia zwierzęcego oraz środki podejmowane w celu ograniczenia takiego ryzyka.
- 5.1.5. Dobór dawek i schemat użycia określa się na podstawie badań nad dawkowaniem.

- 5.1.6. Skuteczność proponowanych wskazań należy wykazać poprzez odpowiednie wyniki badań klinicznych, w których zastosowano klinicznie punkty końcowe istotne dla zamierzonego zastosowania. W pewnych warunkach klinicznych mogą być wymagane dowody na długotrwałą skuteczność. Przedstawia się strategię oceny długotrwałej skuteczności.
- 5.1.7. Plan zarządzania ryzykiem obejmuje strategię długoterminowej realizacji zaleceń dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.
- 5.1.8. Dla produktów leczniczych skojarzonej terapii zaawansowanej badania bezpieczeństwa i skuteczności są projektowane i prowadzone dla całego produktu terapii skojarzonej.
- 5.2. **Szczególne wymagania dla produktów leczniczych terapii genowej**
- 5.2.1. *Badania farmakokinetyczne na ludziach*
- Badania farmakokinetyczne na ludziach obejmują następujące aspekty:
- badania rozprzestrzeniania się w celu uwzględnienia wydalania produktów leczniczych terapii genowej;
 - badania biodystrybucji;
 - badania farmakokinetyczne produktu leczniczego i części cząsteczek odpowiadających za ekspresję genu (np. wyrażone białka lub sygnatury genomowe).
- 5.2.2. *Badania farmakodynamiczne na ludziach*
- Badania farmakodynamiczne na ludziach dotyczą ekspresji i działania sekwencji kwasu nukleinowego po podaniu produktu leczniczego terapii genowej.
- 5.2.3. *Badania bezpieczeństwa*
- Badania bezpieczeństwa obejmują następujące aspekty:
- pojawienie się wektora zdolnego do replikacji;
 - pojawienie się nowych szczepów;
 - reassortyment istniejących sekwencji genomowych;
 - rozrost nowotworowy spowodowany mutagennością insercyjną.
- 5.3. **Szczególne wymagania dla produktów leczniczych somatycznej terapii komórkowej**
- 5.3.1. *Produkty lecznicze somatycznej terapii komórkowej, których działanie opiera się na wytwarzaniu określonej(-ych) aktywnej(-ych) biocząsteczki(-ek)*
- Dla produktów leczniczych somatycznej terapii komórkowej, których działanie opiera się na wytwarzaniu określonej(-ych) aktywnej(-ych) biocząsteczki(-ek), uwzględnia się, jeśli to możliwe, profil farmakokinetyczny tych cząsteczek (w szczególności dystrybucję, czas trwania i poziom ekspresji).
- 5.3.2. *Biodystrybucja, trwałość i długotrwałe zasiedlenie składników produktów leczniczych somatycznej terapii komórkowej*
- W trakcie rozwoju klinicznego uwzględnia się biodystrybucję, trwałość i długotrwałe zasiedlenie składników produktów leczniczych somatycznej terapii komórkowej.
- 5.3.3. *Badania bezpieczeństwa*
- Badania bezpieczeństwa obejmują następujące aspekty:
- dystrybucję i wszczepienie po podaniu;
 - wszczepienie ektopowe;
 - transformację onkogenną oraz wierność linii komórkowej/tkankowej.

5.4. Szczególne wymagania dla produktów inżynierii tkankowej

5.4.1. Badania farmakokinetyczne

W przypadku gdy konwencjonalne badania farmakokinetyczne nie są istotne dla produktów inżynierii tkankowej, w trakcie rozwoju klinicznego uwzględnia się biodystrybucję, trwałość i degradację składników produktu inżynierii tkankowej.

5.4.2. Badania farmakodynamiczne

Badania farmakodynamiczne projektuje i dostosowuje się, uwzględniając specyfikę produktów inżynierii tkankowej. Należy udowodnić słuszność koncepcji i określić kinetykę produktu, umożliwiającą uzyskanie zamierzonej regeneracji, naprawy lub zamiany. Bierze się pod uwagę odpowiednie znaczniki farmakodynamiczne, związane z zamierzona(-ymi) funkcja(-ami) i strukturą.

5.4.3. Badania bezpieczeństwa

Stosuje się przepisy sekcji 5.3.3.

(*) Dz.U. L 102 z 7.4.2004, s. 48.

(**) Dz.U. L 169 z 12.7.1993, s. 1.

(***) Dz.U. L 189 z 20.7.1990, s. 17.

(****) Dz.U. L 105 z 26.4.2003, s. 18.”
