

## DIREKTIV

## KOMMISSIONENS DIREKTIV 2009/120/EG

av den 14 september 2009

## om ändring av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel när det gäller läkemedel för avancerad terapi

(Text av betydelse för EES)

EUROPEISKA GEMENSKAPERNAS KOMMISSION HAR ANTAGIT  
DETTA DIREKTIV

med beaktande av fördraget om upprättandet av Europeiska gemenskapen,

med beaktande av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel <sup>(1)</sup>, särskilt artikel 120, och

av följande skäl:

- (1) Humanläkemedel får endast släppas ut på marknaden om ett godkännande för försäljning har meddelats av en behörig myndighet på grundval av en ansökan innehållande resultaten av undersökningar och prövningar av de berörda produkterna.
- (2) Bilaga I till direktiv 2001/83/EG innehåller detaljerade vetenskapliga och tekniska krav för undersökningar av humanläkemedel som bör iakttas vid bedömning av läkemedlets kvalitet, säkerhet och effekt. Dessa detaljerade vetenskapliga och tekniska krav bör anpassas regelbundet till den vetenskapliga och tekniska utvecklingen.
- (3) Med anledning av den vetenskapliga och tekniska utvecklingen på området för avancerade terapier, som även beskrivs i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1394/2007 av den 13 november 2007 om läkemedel för avancerad terapi och om ändring av direktiv 2001/83/EG och förordning (EG) nr 726/2004 <sup>(2)</sup>, bör bilaga I anpassas. Definitionerna och de detaljerade vetenskapliga och tekniska kraven för läkemedel för genterapi och läkemedel för somatisk cellterapi bör uppdateras. Dessutom bör det fastställas detaljerade vetenskapliga och tekniska krav för vävnadstekniska produkter, för läkemedel för avancerad terapi som innehåller andra produkter och för kombinationsläkemedel för avancerad terapi.

(4) De åtgärder som föreskrivs i detta beslut är förenliga med yttrandet från ständiga kommittén för humanläkemedel.

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

*Artikel 1*

Del IV i bilaga I till direktiv 2001/83/EG ska ersättas med texten i bilagan till det här direktivet.

*Artikel 2*

1. Medlemsstaterna ska senast den 5 april 2010 sätta i kraft de lagar och andra författningar som är nödvändiga för att följa detta direktiv. De ska till kommissionen genast överlämna texten till dessa bestämmelser tillsammans med en jämförelsetabell över dessa bestämmelser och detta direktiv.

När en medlemsstat antar dessa bestämmelser ska de innehålla en hänvisning till detta direktiv eller åtföljas av en sådan hänvisning när de offentliggörs. Närmare föreskrifter om hur hänvisningen ska göras ska varje medlemsstat själv utfärda.

2. Medlemsstaterna ska till kommissionen överlämna texten till de centrala bestämmelser i nationell lagstiftning som de antar inom det område som omfattas av detta direktiv.

*Artikel 3*

Detta direktiv träder i kraft den tjugonde dagen efter det att det har offentliggjorts i *Europeiska unionens officiella tidning*.

*Artikel 4*

Detta direktiv riktar sig till medlemsstaterna.

Utfärdat i Bryssel den 14 september 2009.

På kommissionens vägnar

Günter VERHEUGEN

Vice ordförande

<sup>(1)</sup> EGT L 311, 28.11.2001, s. 67.

<sup>(2)</sup> EUT L 324, 10.12.2007, s. 121.

## BILAGA

## "DEL IV

**LÄKEMEDEL FÖR AVANCERAD TERAPI**

## 1. INLEDNING

Ansökningar om godkännande för försäljning av läkemedel för avancerad terapi, enligt definitionen i artikel 2.1 a i förordning (EG) nr 1394/2007, ska uppfylla formkraven (modulerna 1, 2, 3, 4 och 5) i del I i denna bilaga.

De tekniska kraven i modulerna 3, 4 och 5 för biologiska läkemedel, enligt beskrivningen i del I i denna bilaga, ska gälla. I de särskilda krav för läkemedel för avancerad terapi som beskrivs i avsnitten 3, 4 och 5 i denna del förklaras det hur kraven i del I ska tillämpas på läkemedel för avancerad terapi. Dessutom har det när så är lämpligt och med beaktande av de specifika egenskaperna hos läkemedel för avancerad terapi fastställts ytterligare krav.

På grund av den särskilda karaktären hos läkemedel för avancerad terapi kan en riskbaserad metod användas för att avgöra i vilken omfattning kvalitetsdata, icke-kliniska och kliniska data ska ingå i ansökan om godkännande för försäljning, i enlighet med de vetenskapliga riktlinjer om läkemedlens kvalitet, säkerhet och effekt som avses i led 4 i 'Inledning och allmänna principer'.

Riskanalysen kan omfatta hela utvecklingsprocessen. Riskfaktorer som bör övervägas är bl.a. cellernas ursprung (autologa, allogena eller xenogena celler), deras förmåga att dela sig och/eller differentiera och sätta igång en immunrespons, graden av cellmanipulation, cellernas kombination med bioaktiva molekyler eller strukturella material, genterapiläkemedlets beskaffenhet, graden av replikationsförmåga hos virus eller mikroorganismer i människa, graden av nukleinsyresekvensers eller geners integrering i genomet, funktionaliteten på lång sikt, risken för onkogenitet samt administrerings sättet eller användningssättet.

Relevanta icke-kliniska och kliniska data eller erfarenheter med andra relaterade läkemedel för avancerad terapi kan också beaktas i riskanalysen.

Eventuella avvikelser från kraven i denna bilaga ska motiveras vetenskapligt i modul 2 i ansökningshandlingarna. Ovan beskrivna riskanalys ska, när den används, också ingå och beskrivas i modul 2. I detta fall ska den använda metoden, arten av identifierade risker och den riskbaserade metodens inverkan på utvecklings- och utvärderingsprogrammet diskuteras, och eventuella avvikelser från kraven i denna bilaga till följd av riskanalysen ska beskrivas.

## 2. DEFINITIONER

Utöver de definitioner som anges i förordning (EG) nr 1394/2007 gäller definitionerna i avsnitten 2.1 och 2.2.

2.1 **Läkemedel för genterapi**

*läkemedel för genterapi*: biologiskt läkemedel

- a) vars aktiva substans innehåller eller består av rekombinant nukleinsyra som administreras till människor för att reglera, återställa, ersätta, lägga till eller avlägsna en gensekvens,
- b) vars terapeutiska, profylaktiska eller diagnostiska effekt är direkt knuten till dess rekombinanta nukleinsyresekvens eller till produkten av denna sekvens genetiska uttryck.

Läkemedel för genterapi ska inte omfatta vaccin mot infektionssjukdomar.

2.2 **Läkemedel för somatisk cellterapi**

*läkemedel för somatisk cellterapi*: biologiskt läkemedel

- a) som innehåller eller består av celler eller vävnader som har utsatts för så väsentlig modifiering att deras biologiska egenskaper, fysiologiska funktioner eller strukturegenskaper, av relevans för den avsedda kliniska användningen, har ändrats, eller av celler eller vävnader som inte är avsedda att ha samma väsentliga funktion eller funktioner hos mottagaren som hos givaren,

- b) som tillhandahålls med uppgift om att det har förmåga att, eller administreras till människor för att behandla, förebygga eller diagnosticera sjukdom genom att dess celler eller vävnader har en farmakologisk, immunologisk eller metabolisk verkan.

Vid tillämpning av led a ska i synnerhet de modifieringar som förtecknas i bilaga I till förordning (EG) nr 1394/2007 inte anses vara väsentliga modifieringar.

### 3. SÄRSKILDA KRAV MED HÄNSYN TILL MODUL 3

#### 3.1 Särskilda krav för samtliga läkemedel för avancerad terapi

En beskrivning ska ges av det spårbarhetssystem som innehavaren av ett godkännande för försäljning avser att inrätta och upprätthålla för att säkerställa att den enskilda produkten och dess utgångs- och råmaterial, inklusive alla ämnen som kommer i kontakt med de vävnader eller celler som den kan innehålla, kan spåras med avseende på ursprung, tillverkning, förpackning, lagring, transport och leverans till det sjukhus eller den institution eller privatpraktik där produkten används.

Spårbarhetssystemet ska komplettera och uppfylla kraven i Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/23/EG (\*) när det gäller mänskliga celler och vävnader utom blodceller, och i direktiv 2002/98/EG när det gäller mänskliga blodceller.

#### 3.2 Särskilda krav för läkemedel för genterapi

##### 3.2.1 Inledning: slutprodukt, aktiv substans och utgångsmaterial

##### 3.2.1.1 Läkemedel för genterapi som innehåller rekombinanta nukleinsyresekvenser eller genetiskt modifierade mikroorganismer eller virus

Det färdiga läkemedlet för genterapi ska bestå av en eller flera nukleinsyresekvenser eller genetiskt modifierade mikroorganismer eller virus i slutgiltig behållare för avsett medicinskt bruk. Det färdiga läkemedlet får kombineras med en medicinteknisk produkt eller en aktiv medicinteknisk produkt för implantation.

Den aktiva substansen ska bestå av en eller flera nukleinsyresekvenser eller genetiskt modifierade mikroorganismer eller virus.

##### 3.2.1.2 Läkemedel för genterapi som innehåller genetiskt modifierade celler

Det färdiga läkemedlet ska bestå av genetiskt modifierade celler i slutgiltig behållare för avsett medicinskt bruk. Det färdiga läkemedlet får kombineras med en medicinteknisk produkt eller en aktiv medicinteknisk produkt för implantation.

Den aktiva substansen ska bestå av celler som modifierats genetiskt av en av de produkter som beskrivs i avsnitt 3.2.1.1 ovan.

##### 3.2.1.3 När det gäller produkter som består av virus eller virala vektorer ska utgångsmaterialet vara de beståndsdelar som den virala vektorn framställs av, dvs. mastervirusvektorympmaterialet eller de plasmider som används för transfektion av packningsceller, och packningscellinjens mastercellbank.

##### 3.2.1.4 När det gäller produkter som består av plasmider, icke-virala vektorer och genetiskt modifierade mikroorganismer utom virus och virala vektorer, ska utgångsmaterialet vara de beståndsdelar som används för att generera den producerande cellen, dvs. plasmiden, värdbakterien och de rekombinanta mikrobiella cellernas mastercellbank.

##### 3.2.1.5 I fråga om genetiskt modifierade celler ska utgångsmaterialet vara de beståndsdelar som används för att framställa de genetiskt modifierade cellerna, dvs. utgångsmaterialet för att framställa vektorn, vektorcellerna och mänskliga celler eller djurceller. Principerna för god tillverkningssed ska tillämpas med början i det banksystem som används för att framställa vektorn.

#### 3.2.2 Särskilda krav

Utöver de krav som anges i avsnitten 3.2.1 och 3.2.2 i del I i denna bilaga gäller följande krav:

- a) Det ska lämnas information om alla utgångsmaterial som används för tillverkning av den aktiva substansen, inklusive de produkter som behövs för genetisk modifiering av mänskliga celler eller djurceller och i förekommande fall för odling och konservering av de genetiskt modifierade cellerna, med beaktande av att rening eventuellt inte förekommer.

- b) För produkter som innehåller en mikroorganism eller ett virus ska det lämnas data om genetisk modifiering, sekvensanalys, försvagad virulens, tropism för särskilda cell- och vävnadstyper, mikroorganismens eller virusets avhängighet av cellcykeln, patogenicitet och moderstammens egenskaper.
- c) Processrelaterade föroreningar och produktrelaterade föroreningar ska beskrivas i relevant del av dokumentationen, särskilt kontaminering med replikationskompetenta virus om vektorn är utformad för att vara replikationsinkompetent.
- d) För plasmider ska det göras en kvantifiering av de olika plasmidformerna under produktens hela hållbarhetstid.
- e) För genetiskt modifierade celler ska cellens egenskaper före och efter den genetiska modifieringen undersökas, både före och efter eventuell frysning/förvaring.

För genetiskt modifierade celler gäller, förutom de särskilda kraven för läkemedel för genterapi, även kvalitetskraven för läkemedel för somatisk cellterapi och vävnadstekniska produkter (se avsnitt 3.3).

### 3.3 Särskilda krav för läkemedel för somatisk cellterapi och vävnadstekniska produkter

#### 3.3.1 Inledning: slutprodukt, aktiv substans och utgångsmaterial

Det färdiga läkemedlet ska bestå av den aktiva substansen i slutgiltigt behållare för avsett medicinskt bruk och i slutgiltig form för kombinationsläkemedel för avancerad terapi.

Den aktiva substansen ska bestå av bearbetade celler och/eller vävnader.

Andra ämnen (t.ex. stödstrukturer, matrixer, andra produkter, biomaterial, biomolekyler och/eller andra beståndsdelar) som kombineras med modifierade celler som de är en integrerad del av ska anses vara utgångsmaterial, även om de inte har biologiskt ursprung.

Material som används vid framställning av den aktiva substansen (odlingssubstrat, tillväxtfaktorer) och som inte är avsedda att utgöra en del av den aktiva substansen ska anses vara råmaterial.

#### 3.3.2 Särskilda krav

Utöver de krav som anges i avsnitten 3.2.1 och 3.2.2 i del I i denna bilaga gäller följande krav:

##### 3.3.2.1 Utgångsmaterial

- a) Det ska lämnas kortfattad information om donation, tillvaratagande och kontroll av mänskliga celler och celler som används som utgångsmaterial och som görs i enlighet med direktiv 2004/23/EG. Om sjuka celler eller vävnader (t.ex. cancertvävnad) används som utgångsmaterial ska detta motiveras.
- b) Om allogena cellpopulationer poolas ska poolningstrategierna och åtgärderna för att garantera spårbarheten beskrivas.
- c) Den potentiella variabilitet som införs via vävnader och/eller celler från människor eller djur ska beaktas vid valideringen av tillverkningsprocessen, beskrivningen av den aktiva substansen och slutprodukten, utvecklingen av testmetoder samt fastställandet av specifikationer och av stabilitet.
- d) När det gäller produkter baserade på xenogena celler ska det lämnas information om djurens ursprung (t.ex. geografiskt ursprung, djurhållning och ålder), specifika acceptanskriterier, åtgärder för att förebygga och övervaka infektioner i källdjuret/givardjuret och testning av djuren med avseende på infektiösa agens, däribland vertikalt överförda mikroorganismer och virus, samt dokumentation om djuranläggningarnas lämplighet.
- e) När det gäller cellbaserade produkter som härrör från genetiskt modifierade djur ska det ges en beskrivning av de specifika egenskaper hos cellerna som rör den genetiska modifieringen. En detaljerad beskrivning ska lämnas av utvecklingsmetoden och karakteriseringen av det transgena djuret.
- f) För genetisk modifiering av cellerna gäller de tekniska kraven i avsnitt 3.2.

g) Det ska ges en beskrivning och motivering av testprogrammen för eventuella ytterligare ämnen (t.ex. stödstrukturer, matrixer, andra produkter, biomaterial, biomolekyler och/eller andra beståndsdelar) som kombineras med bearbetade celler som de är en integrerad del av.

h) I fråga om stödstrukturer, matrixer och andra produkter som omfattas av definitionen av medicintekniska produkter eller av aktiva medicintekniska produkter för implantation ska sådan information lämnas som enligt avsnitt 3.4 krävs för utvärdering av kombinationsläkemedel för avancerad terapi.

#### 3.3.2.2 Tillverkningsprocess

a) Tillverkningsprocessen ska valideras för att garantera oföränderliga tillverkningssatser och processer, cellernas funktionella integritet under tillverkning och transport fram till applikation eller administrering samt korrekt differentieringsnivå.

b) Om cellerna odlas direkt inne i eller på en matrix, stödstruktur eller annan produkt ska det lämnas information om valideringen av cellodlingsprocessen med avseende på celltillväxt, funktion och kombinationens integritet.

#### 3.3.2.3 Karakterisering och kontrollstrategi

a) Dokumentation om den utvalda cellpopulationen eller cellblandningen ska lämnas, med all information som är relevant för karakteriseringen av dess identitet, renhet (t.ex. främmande mikrobiella agens och cellkontaminanter), viabilitet, styrka, karyologi, tumorigenicitet och ändamålsenlighet för avsett medicinskt bruk. Cellernas genetiska stabilitet ska styrkas.

b) Det ska lämnas kvalitativ och om möjligt kvantitativ information om produktrelaterade och processrelaterade föroreningar och om alla material som kan föra med sig nedbrytningsprodukter under produktionen. Omfattningen för bestämning av föroreningar ska motiveras.

c) Om vissa tester för frisläppande inte kan utföras på den aktiva substansen eller slutprodukten, utan bara på viktiga intermediär och/eller i form av processkontroller, ska det motiveras.

d) Om biologiskt aktiva molekyler (som tillväxtfaktorer och cytokiner) ingår som beståndsdelar i den cellbaserade produkten ska deras inverkan och interaktion med andra beståndsdelar i den aktiva substansen beskrivas.

e) Om en tredimensionell struktur ingår i den avsedda funktionen, ska differentieringsnivån, cellernas strukturella och funktionella organisation och i förekommande fall den genererade extracellulära matrixen vara en del av karakteriseringen av dessa cellbaserade produkter. Vid behov ska icke-kliniska undersökningar komplettera den fysikalisk-kemiska karakteriseringen.

#### 3.3.2.4 Hjälppännen

För hjälppännen som används i produkter baserade på celler eller vävnader (t.ex. transportmediets beståndsdelar) gäller kraven för nya hjälppännen enligt del I i denna bilaga, om det inte finns uppgifter om att cellerna eller vävnaderna interagerar med hjälppännen.

#### 3.3.2.5 Utvecklingsstudier

I beskrivningen av utvecklingsprogrammet ska valet av material och processer tas upp. Särskilt ska cellpopulationens integritet i den slutliga formuleringen diskuteras.

#### 3.3.2.6 Referensmaterial

En relevant standard som är specifik för den aktiva substansen och/eller slutprodukten ska dokumenteras och beskrivas.

### 3.4 Särskilda krav för läkemedel för avancerad terapi som innehåller andra produkter

#### 3.4.1 Läkemedel för avancerad terapi som innehåller sådana produkter som avses i artikel 7 i förordning (EG) nr 1394/2007

Det ska ges en beskrivning av produktens fysikaliska egenskaper och verkan samt en beskrivning av den metod som använts för utveckling av produkten.

Interaktionen och kompatibiliteten mellan gener, celler och/eller vävnader och de strukturella komponenterna ska beskrivas.

#### 3.4.2 *Kombinationsläkemedel för avancerad terapi enligt definitionen i artikel 2.1 d i förordning (EG) nr 1394/2007*

För cell- eller vävnadsdelen i kombinationsläkemedel för avancerad terapi gäller de särskilda kraven på läkemedel för somatisk cellterapi och vävnadstekniska produkter enligt avsnitt 3.3, och för genetiskt modifierade celler gäller de särskilda kraven för läkemedel för genterapi enligt avsnitt 3.2.

Den medicintekniska produkten eller aktiva medicintekniska produkten för implantation kan utgöra en integrerad del av den aktiva substansen. Om den medicintekniska produkten eller aktiva medicintekniska produkten för implantation kombineras med cellerna vid tidpunkten för tillverkning, applikation eller administrering av slutprodukterna, ska den anses utgöra en integrerad del av slutprodukten.

Det ska lämnas sådan information rörande den medicintekniska produkten eller aktiva medicintekniska produkten för implantation (som utgör en integrerad del av den aktiva substansen eller slutprodukten) som är relevant för utvärderingen av kombinationsläkemedlet för avancerad terapi. Denna information ska omfatta följande:

- a) Information om val av och avsedd funktion för den medicintekniska produkten eller aktiva medicintekniska produkten för implantation, och styrkande av att produkten är kompatibel med produktens andra beståndsdelar.
- b) Uppgifter som styrker att den medicintekniska produkten uppfyller de väsentliga kraven i bilaga I till rådets direktiv 93/42/EEG (\*\*), eller att den aktiva medicintekniska produkten för implantation uppfyller de väsentliga kraven i bilaga I till rådets direktiv 90/385/EEG (\*\*\*).
- c) I tillämpliga fall uppgifter som styrker att den medicintekniska produkten eller den aktiva medicintekniska produkten för implantation uppfyller BSE-/TSE-kraven i kommissionens direktiv 2003/32/EG (\*\*\*\*).
- d) I förekommande fall resultaten av varje utvärdering som ett anmält organ i enlighet med direktiv 93/42/EEG eller direktiv 90/385/EEG gjort av den medicintekniska produkten eller den aktiva medicintekniska produkten för implantation.

Det anmälda organ som har gjort den utvärdering som avses i led d ska på begäran av den behöriga myndighet som bedömer ansökan tillhandahålla alla uppgifter som rör resultaten av utvärderingen enligt direktiv 93/42/EEG eller direktiv 90/385/EEG. Detta kan omfatta information och dokumentation i den berörda ansökan om bedömning av överensstämmelse, om det behövs för utvärderingen av kombinationsläkemedlet för avancerad terapi i sin helhet.

## 4. SÄRSKILDA KRAV MED HÄNSYN TILL MODUL 4

### 4.1 **Särskilda krav för samtliga läkemedel för avancerad terapi**

Kraven i modul 4 i del I i denna bilaga rörande farmakologiska och toxikologiska undersökningar av läkemedel är kanske inte alltid lämpliga, eftersom läkemedel för avancerad terapi har unika och olikartade strukturella och biologiska egenskaper. I de tekniska kraven i avsnitten 4.1, 4.2 och 4.3 nedan redogörs det för hur kraven i del I i denna bilaga ska tillämpas på läkemedel för avancerad terapi. När det är relevant och med hänsyn till de specifika egenskaperna hos läkemedel för avancerad terapi har det fastställts ytterligare krav.

Motiveringen till det icke-kliniska utvecklingsarbetet och de bedömningsgrunder som använts för att välja arter och modeller (in vitro och in vivo) ska diskuteras och motiveras i den icke-kliniska sammanfattningen. De valda djurmodellerna kan omfatta djur med nedsatt immunförsvar, knockout-djur, humaniserade djur eller transgena djur. Användning av homologa modeller (t.ex. musceller som analyseras i möss) eller sjukdomsmodeller ska övervägas, särskilt för studier av immunogenicitet och immunotoxicitet.

Utöver kraven i del I ska det styrkas att alla strukturella komponenter (som matriser, stödstrukturer och andra produkter) och alla andra ämnen (som cellprodukter, biomolekyler, biomaterial och kemiska ämnen) som förekommer i slutprodukten är säkra, lämpliga och biokompatibla. Deras fysikaliska, mekaniska, kemiska och biologiska egenskaper ska beaktas.

## 4.2 Särskilda krav för läkemedel för genterapi

När omfattningen och typen av icke-kliniska studier för att bestämma lämplig nivå för icke-kliniska säkerhetsdata fastställs ska hänsyn tas till utformningen och typen av läkemedel för genterapi.

### 4.2.1 Farmakologi

- a) Det ska tillhandahållas in vitro- och in vivo-studier av verkningar i samband med den föreslagna terapeutiska användningen, dvs. farmakodynamiska studier om läkemedlets effekt (proof of concept), med användning av modeller och relevanta djurarter för att visa att nukleinsyresekvensen når sitt tilltänkta mål (målorgan eller målceller) och har avsedd funktion (uttrycksnivå och funktionell aktivitet). Varaktigheten av nukleinsyresekvensens funktion och den föreslagna doseringen i de kliniska studierna ska anges.
- b) Selektivitet: När ett läkemedel för genterapi är avsett att ha en selektiv eller målbegränsad funktionalitet ska det utföras studier som bekräftar specificiteten och varaktigheten hos funktionaliteten och aktiviteten i målceller och målvävnader.

### 4.2.2 Farmakokinetik

- a) Biodistributionsstudierna ska omfatta undersökningar av varaktighet, clearance och mobilisering. Biodistributionsstudier ska dessutom behandla risken för överföring till könsceller.
- b) Undersökningar om utsöndring och risken för överföring till tredje part ska tillhandahållas tillsammans med miljöriskbedömningen, om det inte i ansökan visas att detta med hänsyn till typen av produkt inte är motiverat.

### 4.2.3 Toxikologi

- a) Toxiciteten hos det färdiga läkemedlet för genterapi ska bedömas. Dessutom ska det beroende på typ av produkt tas hänsyn till individuell testning av aktiva substanser och hjälpämnen, och det ska göras en utvärdering av in vivo-effekten av genetiska sekvenser i vektorn som inte är avsedda för den fysiologiska funktionen.
- b) Studier av toxicitet vid engångsdos kan kombineras med farmakologiska och farmakokinetiska säkerhetsstudier t.ex. för att undersöka beständighet.
- c) Studier av toxicitet vid upprepad dosering ska göras vid multipel dosering hos människor. Administreringsätt och administreringsplan ska nära följa den planerade kliniska doseringen. I de fall där engångsdosering kan förlänga nukleinsyresekvensens funktionalitet hos människor ska studier av toxicitet vid upprepad dosering övervägas. Studierna kan pågå längre än standardstudier av toxicitet beroende på beständigheten hos läkemedlet för genterapi och de förväntade potentiella riskerna. Studiens varaktighet ska motiveras.
- d) Det ska göras en studie av genotoxiciteten. Standardstudier av genotoxicitet ska dock endast utföras när de är nödvändiga för att testa en specifik förorening eller en komponent i överföringssystemet.
- e) Det ska göras en studie av carcinogeniciteten. Det ska inte krävas standardstudier av carcinogenicitet hos gnagare under hela deras livstid. Beroende på typ av produkt ska dock den tumorigena potentialen utvärderas på relevanta in vivo-/in vitro-modeller.
- f) Reproduktionstoxicitet och utvecklingstoxicitet: Det ska göras studier av effekterna på fertiliteten och den allmänna fortplantningsförmågan. Det ska göras studier av toxicitet hos embryon och foster och av perinatal toxicitet samt studier av överföring till könsceller, om det inte i ansökan visas att detta med hänsyn till typen av produkt inte är motiverat.
- g) Kompletterande toxicitetsstudier
  - Integreringsstudier: Det ska göras integreringsstudier av alla läkemedel för genterapi, utom när det är vetenskapligt motiverat att inte göra sådana studier, t.ex. därför att nukleinsyresekvenserna inte kommer att ta sig in i cellkärnan. I fråga om läkemedel för genterapi som inte anses kapabla till genomisk integrering ska integreringsstudier utföras om biodistributionsdata visar på en risk för överföring till könsceller.
  - Immunogenicitet och immunotoxicitet: Potentiella immunogena och immunotoxiska effekter ska undersökas.

## 4.3 Särskilda krav för läkemedel för somatisk cellterapi och vävnadstekniska produkter

### 4.3.1 Farmakologi

- a) De primära farmakologiska studierna ska vara lämpliga för att påvisa att läkemedlet har avsedd effekt (proof of concept). De cellbaserade produkternas interaktion med den omgivande vävnaden ska undersökas.

- b) Den mängd av produkten som krävs för att uppnå den önskade effekten/den effektiva dosen ska fastställas, och dessutom, beroende på produkttyp, doseringsfrekvensen.
- c) Sekundära farmakologiska studier ska beaktas vid utvärdering av potentiella fysiologiska effekter som inte är relaterade till den önskade terapeutiska effekten av läkemedlet för somatisk cellterapi, av den vävnadstekniska produkten eller av andra ämnen, eftersom biologiskt aktiva molekyler förutom de berörda proteinerna skulle kunna utsöndras eller de berörda proteinerna skulle kunna ha verkan på oönskade ställen.

#### 4.3.2 Farmakokinetik

- a) Det ska inte krävas konventionella farmakokinetiska studier för att undersöka absorption, distribution, metabolism och utsöndring. Parametrar som viabilitet, livslängd, distribution, tillväxt, differentiering och migration ska dock undersökas, om det inte i ansökan visas att detta med hänsyn till typen av produkt inte är motiverat.
- b) I fråga om läkemedel för somatisk cellterapi och vävnadstekniska produkter, som producerar systemiskt aktiva biomolekyler, ska dessa molekylers distribution, varaktighet och uttrycksnivå undersökas.

#### 4.3.3 Toxikologi

- a) Slutprodukternas toxicitet ska fastställas. Individuell testning av aktiva substanser, hjälpämnen, andra ämnen och eventuella processrelaterade föroreningar ska övervägas.
- b) Observationstiden kan vara längre än i standardstudier av toxicitet, och läkemedlets förväntade livslängd tillsammans med dess farmakodynamiska och farmakokinetiska profil ska beaktas. Studiens varaktighet ska motiveras.
- c) Det ska inte krävas konventionella studier av carcinogenicitet och genotoxicitet, utom när det gäller produktens tumorigena potential.
- d) Potentiella immunogena och immunotoxiska effekter ska undersökas.
- e) I fråga om cellbaserade produkter som innehåller djurceller ska de särskilda säkerhetsproblemen hanteras, t.ex. överföring av xenogena patogener till människor.

### 5. SÄRSKILDA KRAV MED HÄNSYN TILL MODUL 5

#### 5.1 Särskilda krav för samtliga läkemedel för avancerad terapi

- 5.1.1 De särskilda kraven i detta avsnitt av del IV kompletterar kraven i modul 5 i del I i denna bilaga.
- 5.1.2 Om den kliniska användningen av läkemedel för avancerad terapi kräver att annan terapi ges samtidigt och omfattar kirurgiska ingrepp ska den terapeutiska processen i sin helhet undersökas och beskrivas. Det ska lämnas information om standardisering och optimering av dessa processer under den kliniska utvecklingen.

Om de medicintekniska produkter som under kirurgiska ingrepp används för applikation, administrering eller implantation av läkemedlet för avancerad terapi kan inverka på läkemedlets effekt eller säkerhet, ska det lämnas information om dessa medicintekniska produkter.

Det ska anges vilken särskild sakkunskap som krävs för applikation, implantation, administrering eller uppföljning. Vid behov ska det lämnas en utbildningsplan för hälso- och sjukvårdspersonal avseende användning, applikation, implantation eller administrering av dessa produkter.

- 5.1.3 Eftersom tillverkningsprocessen avseende läkemedel för avancerad terapi kan förändras under den kliniska utvecklingen på grund av läkemedlets karaktär, kan det bli nödvändigt med kompletterande studier för att styrka jämförbarheten.
- 5.1.4 Under den kliniska utvecklingen ska risker till följd av potentiella infektiösa agens eller användningen av material av animaliskt ursprung hanteras och åtgärder för att minska dessa risker ska behandlas.
- 5.1.5 Dosval och användningsfrekvens ska fastställas genom doseringsstudier.



- 5.1.6 Läkemedlets effekt vid de föreslagna indikationerna ska stödjas med relevanta resultat av kliniska studier där kliniskt meningsfulla resultatmått för den avsedda användningen har använts. Under vissa kliniska betingelser kan det krävas bevis på långtidseffekt. En strategi för utvärdering av långtidseffekten ska tillhandahållas.
- 5.1.7 En strategi för långtidsuppföljning av säkerhet och effekt ska ingå i riskhanteringsplanen.
- 5.1.8 När det gäller kombinationsläkemedel för avancerad terapi ska studierna av säkerhet och effekt utformas för och genomföras med kombinationsläkemedlet i sin helhet.
- 5.2 **Särskilda krav för läkemedel för genterapi**
- 5.2.1 *Farmakokinetiska studier på människa*  
Följande ska ingå i farmakokinetiska studier på människa:
- Spridningsstudier för att belysa problemet med utsöndring av läkemedel för genterapi.
  - Biodistributionsstudier.
  - Farmakokinetiska studier av läkemedlet och vektorns DNA-sekvenser (t.ex. uttryckta proteiner eller genomsignaturer).
- 5.2.2 *Farmakodynamiska studier på människa*  
Farmakodynamiska studier på människa ska inriktas på nukleinsyresekvensens uttryck och funktion efter administrering av läkemedlet för genterapi.
- 5.2.3 *Säkerhetsstudier*  
Säkerhetsstudier ska behandla följande aspekter:
- Uppkomst av replikationskompetenta vektorer.
  - Uppkomst av nya stammar.
  - Omsortering av befintliga genomsekvenser.
  - Neoplastisk proliferation till följd av insertionsmutagenes.
- 5.3 **Särskilda krav för läkemedel för somatisk cellterapi**
- 5.3.1 *Läkemedel för somatisk cellterapi där verkningsmekanismen baseras på produktion av definierade aktiva biomolekyler*  
För läkemedel för somatisk cellterapi där verkningsmekanismen baseras på produktion av definierade aktiva biomolekyler ska om möjligt den farmakokinetiska profilen (särskilt distribution, varaktighet och uttrycksnivå) för dessa molekyler undersökas.
- 5.3.2 *Biodistribution, överlevnad och implantation på lång sikt för beståndsdelar i läkemedel för somatisk cellterapi*  
Biodistribution, beständighet och implantation på lång sikt för beståndsdelar i läkemedel för somatisk cellterapi ska undersökas under det kliniska utvecklingsarbetet.
- 5.3.3 *Säkerhetsstudier*  
Säkerhetsstudier ska behandla följande aspekter:
- Distribution och implantation efter administrering.
  - Ektopisk implantation.
  - Onkogen transformation och att cellerna inte förändrar sin fenotyp.

#### 5.4 Särskilda krav för vävnadstekniska produkter

##### 5.4.1 Farmakokinetiska studier

Om konventionella farmakokinetiska studier inte är relevanta för vävnadstekniska produkter ska biodistribution, beständighet och nedbrytning av beståndsdelarna i den vävnadstekniska produkten undersökas under den kliniska utvecklingen.

##### 5.4.2 Farmakodynamiska studier

Farmakodynamiska studier ska utformas och anpassas till de vävnadstekniska produkternas specifika egenskaper. En vetenskaplig motivering till stöd för läkemedlets effekt (proof of concept) när det gäller avsedd regenerering, återställande eller ersättning ska tillhandahållas. Det ska tas hänsyn till lämpliga farmakodynamiska markörer med koppling till den avsedda funktionen och strukturen.

##### 5.4.3 Säkerhetsstudier

Avsnitt 5.3.3 ska tillämpas.

---

(\*) EUT L 102, 7.4.2004, s. 48.

(\*\*) EGT L 169, 12.7.1993, s. 1.

(\*\*\*) EGT L 189, 20.7.1990, s. 17.

(\*\*\*\*) EUT L 105, 26.4.2003, s. 18."

---