

SMĚRNICE

SMĚRNICE KOMISE 2009/120/ES

ze dne 14. září 2009,

kteřou se mění směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků, pokud jde o léčivé přípravky pro moderní terapii

(Text s významem pro EHP)

KOMISE EVROPSKÝCH SPOLEČENSTVÍ,

s ohledem na Smlouvu o založení Evropského společenství,

s ohledem na směrnici Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků⁽¹⁾, a zejména na článek 120 uvedené směrnice,

vzhledem k těmto důvodům:

- (1) Humánní léčivé přípravky mohou být uváděny na trh pouze v případě, že příslušný orgán vydal na základě dokumentace k žádosti, která obsahuje výsledky zkoušek a studií provedených na dotčených přípravcích, rozhodnutí o registraci.
- (2) Příloha I směrnice 2001/83/ES stanoví podrobné vědecké a technické požadavky týkající se zkoušení humánních léčivých přípravků, na jejichž základě by měla být posuzována jakost, bezpečnost a účinnost léčivého přípravku. Uvedené podrobné vědecké a technické požadavky by měly být pravidelně přizpůsobovány, aby zohledňovaly vědecký a technický pokrok.
- (3) Vzhledem k vědeckému a technickému pokroku v oblasti moderní terapie, který je zohledněn v nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1394/2007 ze dne 13. listopadu 2007 o léčivých přípravcích pro moderní terapii a o změně směrnice 2001/83/ES a nařízení (ES) č. 726/2004⁽²⁾, je vhodné přizpůsobit přílohu I. Měly by být aktualizovány definice a podrobné vědecké a technické požadavky na léčivé přípravky pro genovou terapii a léčivé přípravky pro somatobuněčnou terapii. Kromě toho by měly být stanoveny podrobné vědecké a technické požadavky na přípravky tkáňového inženýrství a léčivé přípravky pro moderní terapii obsahující zdravotnické prostředky a kombinované léčivé přípravky pro moderní terapii.

- (4) Opatření stanovená touto směrnicí jsou v souladu se stanoviskem Stálého výboru pro humánní léčivé přípravky,

PŘIJALA TUTO SMĚRNICI:

Článek 1

Část IV přílohy I směrnice 2001/83/ES se nahrazuje zněním přílohy této směrnice.

Článek 2

1. Členské státy uvedou v účinnost právní a správní předpisy nezbytné pro dosažení souladu s touto směrnicí do 5. dubna 2010. Neprodleně sdělí Komisi jejich znění a srovnávací tabulku mezi těmito předpisy a touto směrnicí.

Tyto předpisy přijaté členskými státy musí obsahovat odkaz na tuto směrnici nebo musí být takový odkaz učiněn při jejich úředním vyhlášení. Způsob odkazu si stanoví členské státy.

2. Členské státy sdělí Komisi znění hlavních ustanovení vnitrostátních právních předpisů, které přijmou v oblasti působnosti této směrnice.

Článek 3

Tato směrnice vstupuje v platnost dvacátým dnem po vyhlášení v *Úředním věstníku Evropské unie*.

Článek 4

Tato směrnice je určena členskými státním.

V Bruselu dne 14. září 2009.

Za Komisi

Günter VERHEUGEN
místopředseda⁽¹⁾ Úř. věst. L 311, 28.11.2001, s. 67.⁽²⁾ Úř. věst. L 324, 10.12.2007, s. 121.

PŘÍLOHA

„ČÁST IV

LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY PRO MODERNÍ TERAPII

1. ÚVOD

Žádosti o registraci léčivých přípravků pro moderní terapii definovaných v čl. 2 odst. 1 písm. a) nařízení (ES) č. 1394/2007 musí být v souladu s požadavky na formát (moduly 1, 2, 3, 4 a 5) popsány v části I této přílohy.

Použijí se technické požadavky pro moduly 3, 4 a 5 na biologické léčivé přípravky podle popisu v části I této přílohy. Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro moderní terapii popsané v oddílech 3, 4 a 5 této části vysvětlují, jak se požadavky v části I vztahují na léčivé přípravky pro moderní terapii. Kromě toho byly ve vhodných případech a s přihlédnutím ke specifickým vlastnostem léčivých přípravků pro moderní terapii stanoveny doplňkové požadavky.

Vzhledem ke specifické povaze léčivých přípravků pro moderní terapii je možné stanovit úroveň kvality a neklinické i klinické údaje, které mají být uvedeny v žádosti o registraci, na základě analýzy rizik a v souladu s vědeckými pokyny týkajícími se jakosti, bezpečnosti a účinnosti léčivých přípravků podle bodu 4 kapitoly „Úvod a obecné zásady“.

Analýza rizik se může vztahovat na celý vývoj. Zohledněny mohou být následující rizikové faktory: původ buněk (autologní, allogenní, xenogenní), schopnost proliferace a/nebo diferenciací a iniciace imunitní odpovědi, úroveň buněčné manipulace, kombinace buněk s bioaktivními molekulami nebo strukturálními materiály, charakter léčivých přípravků pro genovou terapii, míra schopnosti replikace u virů nebo mikroorganismů používaných *in vivo*, úroveň začlenění sekvencí nukleových kyselin nebo genů do genomu, dlouhodobé působení, riziko onkogenicity a způsob podání nebo použití.

Při analýze rizik mohou být rovněž zohledněny relevantní dostupné neklinické a klinické údaje nebo zkušenosti s jinými souvisejícími léčivými přípravky pro moderní terapii.

Případné odchylky od požadavků této přílohy musí být vědecky odůvodněny v modulu 2 dokumentace k žádosti. Výše uvedená analýza rizik musí být v případě použití rovněž uvedena a popsána v modulu 2. V tomto případě je nutné uvést použitou metodiku, charakter zjištěných rizik a důsledky plynoucí z přístupu založeného na analýze rizik pro program vývoje a hodnocení a je zapotřebí popsat případné odchylky od požadavků této přílohy vyplývající z analýzy rizik.

2. DEFINICE

Pro účely této přílohy se kromě definic uvedených v nařízení (ES) č. 1394/2007 použijí definice stanovené v oddílech 2.1 a 2.2.

2.1 Léčivý přípravek pro genovou terapii

Léčivým přípravkem pro genovou terapii se rozumí biologický léčivý přípravek, který má následující vlastnosti:

- a) obsahuje účinnou látku, která obsahuje rekombinantní nukleovou kyselinu používanou u lidí nebo podávanou lidem k regulaci, reparaci, výměně, doplnění nebo odstranění genetické sekvence, nebo z takové rekombinantní nukleové kyseliny sestává;
- b) jeho terapeutický, profylaktický nebo diagnostický účinek se vztahuje přímo na sekvenci rekombinantní nukleové kyseliny, kterou obsahuje, nebo na produkt genetické exprese této sekvence.

Léčivé přípravky pro genovou terapii nezahrnují vakcíny proti infekčním onemocněním.

2.2 Léčivý přípravek pro somatobuněčnou terapii

Léčivým přípravkem pro somatobuněčnou terapii se rozumí biologický léčivý přípravek, který má následující vlastnosti:

- a) obsahuje buňky nebo tkáň, které byly předmětem zásadní manipulace, čímž došlo ke změně biologických vlastností, fyziologických funkcí nebo strukturálních vlastností relevantních pro zamýšlené klinické použití, nebo buňky nebo tkáň, které nejsou určeny k použití pro stejnou základní funkci (stejně základní funkce) u příjemce a dárce, nebo z takových buněk nebo tkání sestává;

b) je představen s tím, že má vlastnosti pro léčbu, prevenci nebo diagnostiku v případě onemocnění na základě farmakologického, imunologického nebo metabolického působení svých buněk nebo tkání, nebo je za tímto účelem používán u lidí nebo podáván lidem.

Pro účely písmene a) se zejména manipulace uvedené v příloze I nařízení (ES) č. 1394/2007 nepovažují za zásadní manipulace.

3. ZVLÁŠTNÍ POŽADAVKY TÝKAJÍCÍ SE MODULU 3

3.1 Zvláštní požadavky na všechny léčivé přípravky pro moderní terapii

Uvede se popis systému sledovatelnosti, který hodlá držitel rozhodnutí o registraci vytvořit a udržovat, aby zajistil možnost sledování jednotlivého přípravku a jeho výchozích materiálů a surovin včetně všech látek přicházejících do styku s buňkami nebo tkáněmi, které může obsahovat, od zdroje, přes výrobu, balení, skladování, přepravu, až po dodání do nemocnice, zařízení nebo soukromé ordinace, kde je přípravek používán.

Systém sledovatelnosti musí být komplementární a slučitelný s požadavky stanovenými ve směrnici Evropského parlamentu a Rady 2004/23/ES (*), pokud jde o lidské buňky a tkáně s výjimkou krevních buněk, a ve směrnici 2002/98/ES, pokud jde o lidské krevní buňky.

3.2 Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro genovou terapii

3.2.1 Úvod: konečný přípravek, účinná látka a výchozí materiály

3.2.1.1 Léčivý přípravek pro genovou terapii obsahující sekvenci/sekvence rekombinantní nukleové kyseliny nebo geneticky modifikovaný mikroorganismus/mikroorganismy nebo virus/viry

Konečný léčivý přípravek sestává ze sekvence/sekvenčí nukleové kyseliny nebo geneticky modifikovaného mikroorganismu/mikroorganismů nebo viru/virů v konečném vnitřním obalu v úpravě pro zamýšlené lékařské použití. Konečný léčivý přípravek může být kombinován se zdravotnickým prostředkem nebo aktivním implantabilním zdravotnickým prostředkem.

Účinná látka sestává ze sekvence/sekvenčí nukleové kyseliny nebo geneticky modifikovaného mikroorganismu/mikroorganismů nebo viru/virů.

3.2.1.2 Léčivý přípravek pro genovou terapii obsahující geneticky modifikované buňky

Konečný léčivý přípravek sestává z geneticky modifikovaných buněk v konečném vnitřním obalu v úpravě pro zamýšlené lékařské použití. Konečný léčivý přípravek může být kombinován se zdravotnickým prostředkem nebo aktivním implantabilním zdravotnickým prostředkem.

Účinná látka sestává z buněk geneticky modifikovaných jedním z přípravků popsanych v bodě 3.2.1.1 výše.

3.2.1.3 V případě přípravků sestávajících z virů nebo virových vektorů jsou výchozími materiály složky, z nichž je virový vektor získán, tj. matečná inokula viru / virového vektoru nebo plasmidy použité k transfekci hostitelských (packaging) buněk a banka základních buněk od těchto hostitelských buněk.

3.2.1.4 V případě přípravků sestávajících z plasmidů, nevirových vektorů a geneticky modifikovaného mikroorganismu/mikroorganismů s výjimkou virů nebo virových vektorů jsou výchozími materiály složky použité k vygenerování produkční buňky, tj. plasmid, hostitelská bakterie a banka základních buněk rekombinantních mikrobiálních buněk.

3.2.1.5 V případě geneticky modifikovaných buněk jsou výchozími materiály složky používané k získání geneticky modifikovaných buněk, tj. výchozí materiály k produkci vektorových, vektorových a lidských nebo zvířecích buněk. Od systému banky použitého k produkci vektoru se použijí zásady správné výrobní praxe.

3.2.2 Zvláštní požadavky

Kromě požadavků stanovených v oddíle 3.2.1 a 3.2.2 části I této přílohy se použijí následující požadavky:

a) Poskytnou se informace o všech výchozích materiálech použitých k výrobě účinné látky, včetně přípravků nezbytných pro genetickou modifikaci lidských nebo zvířecích buněk a podle potřeby následnou kultivaci a konzervaci geneticky modifikovaných buněk, s ohledem na případnou absenci purifikačních kroků.

- b) V případě přípravků obsahujících mikroorganismus nebo virus se poskytnou údaje o genetické modifikaci, sekvenční analýze, oslabení virulence, tropismu pro zvláštní tkáň a typy buněk, závislosti mikroorganismu nebo viru na buněčném cyklu, patogenitě a vlastnostech rodičovského kmene.
- c) V příslušných oddílech dokumentace musí být popsány nečistoty z výrobního procesu a nečistoty související s přípravkem, zejména virové kontaminanty schopné replikace, pokud daný vektor nemá být schopen replikace.
- d) V případě plasmidů se kvantifikují různé formy plasmidů po celou dobu použitelnosti přípravku.
- e) V případě geneticky modifikovaných buněk se zkoušejí vlastnosti buněk před genetickou modifikací a po ní a před případnými následnými postupy zmrazení/skladování a po nich.

V případě geneticky modifikovaných buněk se kromě zvláštních požadavků na léčivé přípravky pro genovou terapii použijí jakostní požadavky na léčivé přípravky pro somatobuněčnou terapii a na přípravky tkáňového inženýrství (viz oddíl 3.3).

3.3 Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro somatobuněčnou terapii a na přípravky tkáňového inženýrství

3.3.1 Úvod: konečný přípravek, účinná látka a výchozí materiály

Konečný léčivý přípravek sestává z účinné látky ve vnitřním obalu v úpravě pro zamýšlené lékařské použití a v konečné kombinaci v případě kombinovaných léčivých přípravků pro moderní terapii.

Účinná látka se skládá z upravených buněk a/nebo tkání.

Za výchozí materiály se považují další látky (např. nosné struktury, matrice, zdravotnické prostředky, biomateriály, biomolekuly a/nebo jiné složky) v kombinaci s manipulovanými buňkami, jichž jsou integrální součástí, ovšem nemusí být biologického původu.

Materiály použité při výrobě účinné látky (např. kultivační média, růstové faktory), které nemají být součástí účinné látky, se považují za suroviny.

3.3.2 Zvláštní požadavky

Kromě požadavků stanovených v oddílech 3.2.1 a 3.2.2 části I této přílohy se použijí následující požadavky:

3.3.2.1 Výchozí materiály

- a) Poskytnou se souhrnné informace o darování, odběru a vyšetření lidských tkání a buněk v souladu se směrnicí 2004/23/ES, použitých jako výchozí materiály. Pokud jsou jako výchozí materiály použity jiné než zdravé buňky nebo tkáň (např. rakovinné tkáň), musí se jejich použití zdůvodnit.
- b) Pokud jsou vytvářeny směsi allogenních buněčných populací, popíšu se způsoby vytváření směsí a opatření k zajištění sledovatelnosti.
- c) V rámci validace výrobního procesu, charakterizace účinné látky a konečného přípravku, vývoje zkoušek, stanovení specifikací a stability je nutné zohlednit potenciální variabilitu způsobenou lidskými nebo zvířecími tkáněmi a buňkami.
- d) V případě xenogenních přípravků pocházejících z živočišných buněk se poskytnou informace o původu zvířat (například zeměpisný původ, chov zvířat, stáří), zvláštních kritériích přijatelnosti, opatřeních k prevenci a sledování infekcí u zvířecích zdrojů/dárců, zkoušení zvířat na přítomnost infekčních agens, včetně vertikálně přenášených mikroorganismů a virů, a důkazy o vhodnosti chovných zařízení.
- e) V případě přípravků pocházejících z buněk geneticky modifikovaných zvířat se popíšu zvláštní vlastnosti buněk související s genetickou modifikací. Uvede se podrobný popis metodiky tvorby a charakterizace transgenního zvířete.
- f) V případě genetické modifikace buněk se použijí technické požadavky uvedené v oddíle 3.2.

- g) Uvede se popis a odůvodnění v případě zkoušení nějaké další látky (nosné struktury, matrice, zdravotnické prostředky, biomateriály, biomolekuly nebo jiné složky) v kombinaci s upravenými buňkami, jichž jsou integrální součástí.
- h) V případě nosných struktur, matric a zdravotnických prostředků, na které se vztahuje definice zdravotnického prostředku nebo aktivního implantabilního zdravotnického prostředku, se uvedou informace požadované v rámci oddílu 3.4 pro hodnocení kombinovaného léčivého přípravku pro moderní terapii.

3.3.2.2 Výrobní proces

- a) Výrobní proces musí být validován, aby se zajistila shoda mezi jednotlivými šaržemi a shoda procesů, funkční integrita buněk během celé výroby a přepravy až do okamžiku aplikace nebo podání a náležitý stav diferenciace.
- b) Pokud jsou buňky kultivovány přímo uvnitř matrice, nosné struktury nebo zdravotnického prostředku nebo na matrici, nosné struktuře nebo zdravotnickém prostředku, uvedou se informace o validaci procesu kultivace buněk, pokud jde o pěstování buněk, funkci a integritu kombinace.

3.3.2.3 Charakterizace a strategie kontroly

- a) Uvedou se podstatné informace o charakterizaci buněčné populace nebo směsi buněk s ohledem na totožnost, čistotu (např. cizí mikrobiální agens a buněčné kontaminanty), životaschopnost, účinnost, karyologii a tumorigenitu a způsobilost pro zamýšlené léčebné použití. Prokáže se genetická stabilita buněk.
- b) Uvedou se kvalitativní a pokud možno kvantitativní údaje o nečistotách souvisejících s přípravkem a nečistotách z výrobního procesu a o všech materiálech, které by mohly během výroby vyvolat přítomnost rozkladných produktů. Musí být odůvodněn rozsah stanovení nečistot.
- c) Pokud určité zkoušky pro propuštění nelze provést na účinné látce nebo konečném přípravku, ale pouze na klíčových meziproduktech a/nebo jako zkoušky v průběhu výrobního procesu, je nutné uvést odůvodnění.
- d) Pokud jsou jako složky přípravku pocházejícího z buněk přítomny biologicky aktivní molekuly (jako růstové faktory, cytokiny), je nutné charakterizovat jejich dopad a interakci s jinými složkami účinné látky.
- e) Je-li součástí zamýšlené funkce trojrozměrná struktura, musí být součástí charakterizace pro tyto přípravky pocházející z buněk stav diferenciace, strukturální a funkční uspořádání buněk a případně vytvořená extracelulární matrice. Podle potřeby se fyzikálně-chemická charakterizace doplní neklinickými hodnoceními.

3.3.2.4 Pomocné látky

V případě pomocné látky / pomocných látek používané/používaných v buněčných nebo tkáňových léčivých přípravcích (např. složky transportního média) se použijí požadavky na nové pomocné látky stanovené v části I této přílohy, pokud neexistují údaje o interakcích mezi buňkami nebo tkáněmi a pomocnými látkami.

3.3.2.5 Vývojové studie

Popis vývojového programu se musí týkat volby materiálů a procesů. Zejména musí být pojednáno o integritě buněčné populace v konečném složení.

3.3.2.6 Referenční materiály

Musí být doložen a charakterizován referenční standard, podstatný a specifický pro danou účinnou látku a/nebo konečný přípravek.

3.4 Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro moderní terapii obsahující zdravotnické prostředky

3.4.1 *Léčivý přípravek pro moderní terapii obsahující zdravotnické prostředky podle článku 7 nařízení (ES) č. 1394/2007*

Uvede se popis fyzikálních vlastností a účinku přípravku a popis metod vývoje přípravku.

Uvede se popis interakce a kompatibility mezi geny, buňkami a/nebo tkáněmi a strukturálními složkami.

3.4.2 Kombinované léčivé přípravky pro moderní terapii podle čl. 2 odst. 1 písm. d) nařízení (ES) č. 1394/2007

Pro buněčnou nebo tkáňovou část kombinovaného léčivého přípravku pro moderní terapii se použijí zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro somatobuněčnou terapii a na přípravky tkáňového inženýrství uvedené v oddíle 3.3 a v případě geneticky modifikovaných buněk se použijí zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro genovou terapii uvedené v oddíle 3.2.

Zdravotnický prostředek nebo aktivní implantabilní zdravotnický prostředek může být integrální součástí účinné látky. V případě, že je zdravotnický prostředek nebo aktivní implantabilní zdravotnický prostředek v okamžiku výroby, aplikace nebo podání konečného přípravku kombinován s příslušnými buňkami, považuje se za integrální součást konečného přípravku.

Uvedou se informace týkající se zdravotnického prostředku nebo aktivního implantabilního zdravotnického prostředku (který je integrální součástí účinné látky nebo konečného přípravku), jež jsou podstatné pro hodnocení kombinovaného léčivého přípravku pro moderní terapii. Tyto informace zahrnují:

- a) Informace o volbě a zamýšlené funkci zdravotnického prostředku nebo implantabilního zdravotnického prostředku a o prokázání kompatibility daného zdravotnického prostředku s jinými složkami přípravku.
- b) Prokázání shody zdravotnického prostředku, který je součástí daného celku, se základními požadavky stanovenými v příloze I směrnice Rady 93/42/EHS (**) nebo shody aktivního implantabilního zdravotnického prostředku, který je součástí daného celku, se základními požadavky stanovenými v příloze 1 směrnice Rady 90/385/EHS (***).
- c) Případně prokázání souladu zdravotnického prostředku nebo implantabilního zdravotnického prostředku s požadavky týkajícími se BSE/TSE stanovenými ve směrnici Komise 2003/32/ES (****).
- d) Jsou-li k dispozici, výsledky případného posouzení zdravotnického prostředku, který je součástí daného celku, nebo aktivního implantabilního zdravotnického prostředku, který je součástí daného celku, které provedl oznámený subjekt v souladu se směrnicí 93/42/EHS nebo 90/385/EHS.

Oznámený subjekt, který provedl posouzení podle písmene d) tohoto oddílu, poskytne na vyzvání příslušného orgánu, který danou žádost posuzuje, veškeré informace související s výsledky posouzení v souladu se směrnicí 93/42/EHS nebo 90/385/EHS. Může se jednat o informace a dokumenty obsažené v dotčené žádosti o posouzení shody, podstatné pro hodnocení kombinovaného léčivého přípravku pro moderní terapii jako celku.

4. ZVLÁŠTNÍ POŽADAVKY TÝKAJÍCÍ SE MODULU 4

4.1 Zvláštní požadavky na všechny léčivé přípravky pro moderní terapii

Z důvodu jedinečných a rozmanitých strukturálních a biologických vlastností léčivých přípravků pro moderní terapii nemusí být požadavky části I modulu 4 této přílohy ohledně farmakologických a toxikologických zkoušek léčivých přípravků vždy vhodné. Technické požadavky v oddílech 4.1, 4.2 a 4.3 níže vysvětlují, jak se požadavky uvedené v části I této přílohy vztahují na léčivé přípravky pro moderní terapii. Ve vhodných případech a s přihlédnutím ke specifickým vlastnostem léčivých přípravků pro moderní terapii byly stanoveny doplňkové požadavky.

V neklinickém přehledu musí být vysvětleno a opodstatněno odůvodnění neklinického vývoje a kritéria použitá pro výběr příslušných druhů a modelů (*in vitro* a *in vivo*). Zvolený zvířecí model/modely může zahrnovat zvířata se sníženou imunitou, zvířata s cíleně inaktivovaným (*knock-out*) genem, či zvířata humanizovaná nebo transgenní. Zváží se použití homologních modelů (např. buňky myši analyzované u myši) nebo modely napodobující onemocnění, zejména pro studie imunogenity a imunotoxicity.

Kromě požadavků uvedených v části I se musí prokázat bezpečnost, vhodnost a biokompatibilita všech strukturálních složek (jako jsou matrice, nosné struktury a zdravotnické prostředky) a případných dalších látek (jako jsou buněčné přípravky, biomolekuly, biomateriály a chemické látky), které jsou přítomny v konečném přípravku. Zohlední se jejich fyzikální, mechanické, chemické a biologické vlastnosti.

4.2 Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro genovou terapii

Za účelem určení rozsahu a typu neklinických studií nezbytných ke stanovení vhodné úrovně neklinických údajů o bezpečnosti musí být přihlédnuto k charakteru a typu léčivého přípravku pro genovou terapii.

4.2.1 Farmakologie

- a) Poskytnou se studie o působení *in vitro* a *in vivo* týkající se navrženého léčebného použití (tj. farmakodynamické studie pro „průkaz koncepce“), s použitím modelů u příslušných druhů zvířat, které mají prokázat, že sekvence nukleové kyseliny dosáhne svého zamýšleného cíle (cílového orgánu nebo buněk) a uskuteční svou zamýšlenou funkci (úroveň exprese a funkční působení). Poskytnou se údaje o trvání účinku sekvence nukleové kyseliny a o navržených schématech dávkování v klinických studiích.
- b) Cílená selektivita: Pokud má léčivý přípravek pro genovou terapii působit selektivně nebo cíleně, poskytnou se studie k potvrzení specifity a trvání působení a účinnosti v cílových buňkách a tkáních.

4.2.2 Farmakokinetika

- a) Studie biodistribuce musí zahrnovat hodnocení persistence, clearance a mobilizace. Dále se studie biodistribuce musí zabývat rizikem přenosu přes zárodečnou linii.
- b) Společně s posouzením rizika pro životní prostředí se poskytnou údaje o hodnocení vylučování a rizika přenosu na třetí strany, není-li jejich neposkytnutí řádně odůvodněno v žádosti na základě dotčeného typu přípravku.

4.2.3 Toxikologie

- a) Posoudí se toxicita konečného léčivého přípravku pro genovou terapii. Kromě toho se v závislosti na typu přípravku zohlední jednotlivá zkoušení účinné látky a pomocných látek a zhodnotí se účinek *in vivo* u látek odvozených od exprimované sekvence nukleové kyseliny, které nejsou určeny pro fyziologickou funkci.
- b) Studie toxicity po jedné dávce mohou být kombinovány s farmakologickými a farmakokinetickými studiemi bezpečnosti, např. k hodnocení persistence.
- c) Studie toxicity po opakovaných dávkách se poskytnou v případech, že je zamýšleno opakované dávkování u lidí. Způsob a schéma podávání musí přesně odpovídat plánovanému klinickému dávkování. V případech, kdy jednorázové dávkování může u lidí způsobit prodloužené působení sekvence nukleové kyseliny, se zváží studie toxicity po opakovaných dávkách. Trvání studií může být delší než v případě standardních studií toxicity v závislosti na persistenci léčivého přípravku pro genovou terapii a očekávaných potenciálních rizicích. Poskytně se odůvodnění doby trvání.
- d) Musí být prozkoumána genotoxicita. Nicméně standardní studie genotoxicity se provádějí pouze v případech, kdy jsou nezbytné pro zkoušky určité nečistoty nebo složky přenašeče.
- e) Musí být prozkoumána karcinogenita. Standardní celoživotní studie karcinogenity u hlodavců se nepožadují. Nicméně musí být v závislosti na typu přípravku zhodnocen v příslušných modelech *in vivo* / *in vitro* tumorogenní potenciál.
- f) Reprodukční a vývojová toxicita: Poskytnou se studie účinků na fertilitu a reprodukční funkci. Poskytnou se studie embryonální/fetální a perinatální toxicity a studie přenosu přes zárodečnou linii, není-li jejich neposkytnutí řádně odůvodněno v žádosti na základě dotčeného typu přípravku.

g) Doplňkové studie toxicity

— Studie integrace: Pro každý léčivý přípravek pro genovou terapii se poskytnou studie integrace, pokud není neposkytnutí těchto studií vědecky odůvodněno, např. protože sekvence nukleových kyselin neproniknou do buněčného jádra. Studie integrace se provedou v případě léčivých přípravků pro genovou terapii, u nichž se sice neočekává schopnost integrace, avšak údaje o biodistribuci naznačují riziko přenosu přes zárodečnou linii.

— Imunogenita a imunotoxicita: Prozkoumají se potenciální imunogenní a imunotoxické účinky.

4.3 Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro somatobuněčnou terapii a na přípravky tkáňového inženýrství

4.3.1 Farmakologie

- a) Primární farmakologické studie musí být schopny doložit průkaz koncepce. Prozkoumá se interakce přípravků pocházejících z buněk s okolní tkání.

- b) Stanoví se množství přípravku potřebné k dosažení předpokládaného účinku/efektivní dávka a v závislosti na typu přípravku frekvence podávání.
- c) Zohlední se sekundární farmakologické studie ke zhodnocení potenciálních fyziologických účinků, které nesouvisí s předpokládaným léčebným účinkem léčivého přípravku pro somatobuněčnou terapii a přípravku tkáňového inženýrství nebo dalších látek, neboť kromě sledované bílkoviny/bílkovin může dojít k vyloučení biologicky aktivních molekul, nebo sledovaná bílkovina/bílkoviny může mít nežádoucí cílová místa.

4.3.2 Farmakokinetika

- a) Nepožadují se konvenční farmakokinetické studie k hodnocení absorpce, distribuce, metabolismu a vylučování. Nicméně se zhodnotí parametry jako životaschopnost, délka života, distribuce, růst, diferenciacie a migrace, není-li jejich nezhodnocení rádně odůvodněno v žádosti na základě dotčeného typu přípravku.
- b) V případě léčivých přípravků pro somatobuněčnou terapii a přípravků tkáňového inženýrství, které produkují systémově aktivní biomolekuly, se prozkoumá distribuce, trvání a úroveň exprese těchto molekul.

4.3.3 Toxikologie

- a) Posoudí se toxicita konečného přípravku. Zohlední se jednotlivá zkoušení účinné látky/účinných látek, pomocných látek, dalších látek a případných nečistot z výrobního procesu.
- b) Trvání pozorování může být delší než v případě standardních studií toxicity a zohlední se rovněž očekávaná životnost léčivého přípravku, společně s jeho farmakodynamickým a farmakokinetickým profilem. Poskytnete se odůvodnění doby trvání.
- c) Konvenční studie karcinogenity a genotoxicity se nepožadují, pouze v souvislosti s tumorogenním potenciálem přípravku.
- d) Prozkoumají se potenciální imunogenní a imunotoxické účinky.
- e) V případě přípravků pocházejících z buněk a obsahujících zvířecí buňky se musí vyřešit související specifické otázky týkající se bezpečnosti, jako je přenos xenogenních patogenů na člověka.

5. ZVLÁŠTNÍ POŽADAVKY TÝKAJÍCÍ SE MODULU 5

5.1 Zvláštní požadavky na všechny léčivé přípravky pro moderní terapii

- 5.1.1 Zvláštní požadavky v tomto oddíle části IV jsou doplňkovými požadavky k požadavkům stanoveným v modulu 5 v části I této přílohy.
- 5.1.2 Pokud klinická aplikace léčivých přípravků pro moderní terapii vyžaduje zvláštní souběžnou léčbu a zahrnuje chirurgické zákroky, léčebný postup se zhodnotí a popíše jako celek. Poskytnou se informace o standardizaci a optimalizaci těchto postupů během klinického vývoje.

Pokud mohou mít zdravotnické prostředky použité během chirurgických zákroků k aplikaci, implantaci nebo podání léčivého přípravku pro moderní terapii dopad na účinnost nebo bezpečnost léčivého přípravku pro moderní terapii, poskytnou se informace o těchto zdravotnických prostředcích.

Stanoví se specifická odborná způsobilost nutná k provedení aplikace, implantace, podání nebo navazujících opatření. Podle potřeby se poskytne plán proškolení zdravotnických pracovníků ohledně postupů použití, aplikace, implantace nebo podání těchto přípravků.

- 5.1.3 Vzhledem k tomu, že se s ohledem na povahu léčivých přípravků pro moderní terapii může jejich výrobní proces v průběhu klinického vývoje změnit, mohou být požadovány doplňkové studie k prokázání srovnatelnosti.
- 5.1.4 V průběhu klinického vývoje musí být vyřešena rizika vyplývající z potenciálních infekčních agens nebo použití materiálu živočišného původu a opatření přijatá ke snížení takových rizik.
- 5.1.5 Volba dávek a rozvrh použití jsou stanoveny na základě studií dávkování.

5.1.6 Účinnost navržených indikací musí být podložena příslušnými výsledky z klinických studií s využitím klinicky významných parametrů pro zamýšlené použití. V určitých klinických podmínkách může být požadován důkaz dlouhodobé účinnosti. Poskytne se strategie hodnocení dlouhodobé účinnosti.

5.1.7 V plánu řízení rizika musí být uvedena strategie dlouhodobého sledování bezpečnosti a účinnosti.

5.1.8 V případě kombinovaných léčivých přípravků pro moderní terapii jsou studie bezpečnosti a účinnosti navrženy a prováděny pro kombinovaný přípravek jako celek.

5.2 Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro genovou terapii

5.2.1 Farmakokinetické studie u lidí

Farmakokinetické studie u lidí zahrnují následující aspekty:

- a) studie vylučování k řešení otázky vylučování léčivých přípravků pro genovou terapii;
- b) studie biodistribuce;
- c) farmakokinetické studie léčivého přípravku a funkčních skupin odpovědných za expresi genů (např. exprimované bílkoviny nebo reprezentativní „podpisové“ genomové sekvence).

5.2.2 Farmakodynamické studie u lidí

Farmakodynamické studie u lidí se musí zabývat expresí a funkcí sekvence nukleové kyseliny po podání léčivého přípravku pro genovou terapii.

5.2.3 Studie bezpečnosti

Studie bezpečnosti se zabývají následujícími aspekty:

- a) výskytem vektoru schopného replikace;
- b) výskytem nových kmenů;
- c) přeskupením stávajících genomových sekvencí;
- d) neoplastickou proliferací způsobenou inzerční mutagenitou.

5.3 Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro somatobuněčnou terapii

5.3.1 Léčivé přípravky pro somatobuněčnou terapii, u nichž je způsob účinku založen na produkci definované aktivní molekuly/molekul

V případě léčivých přípravků pro somatobuněčnou terapii, u nichž je způsob účinku založen na produkci definované aktivní molekuly/molekul, je nutné se pokud možno zabývat farmakokinetickým profilem (zejména distribucí, trváním a úrovní exprese) těchto molekul.

5.3.2 Biodistribuce, persistence a dlouhodobé přihojení (engraftment) složek léčivého přípravku pro somatobuněčnou terapii

V průběhu klinického vývoje je nutné se zabývat biodistribucí, persisterací a dlouhodobým přihojením složek léčivého přípravku pro somatobuněčnou terapii.

5.3.3 Studie bezpečnosti

Studie bezpečnosti se zabývají následujícími aspekty:

- a) distribucí a přihojením po podání;
- b) ektopickým přihojením;
- c) onkogenní transformací a věrností buněk/tkání k příslušné linii.

5.4 Zvláštní požadavky na přípravky tkáňového inženýrství

5.4.1 Farmakokinetické studie

Pokud pro přípravky tkáňového inženýrství nejsou relevantní konvenční farmakokinetické studie, je nutné se v průběhu klinického vývoje zabývat biodistribucí, persistencí a rozkladem složek přípravků tkáňového inženýrství.

5.4.2 Farmakodynamické studie

Farmakodynamické studie musí být navrženy a uzpůsobeny s ohledem na specifické vlastnosti přípravků tkáňového inženýrství. Poskytnete se doklad o průkazu koncepce a kinetice přípravku k dosažení zamýšlené regenerace, reparace nebo výměny. Zohlední se vhodné farmakodynamické markery související se zamýšlenou funkcí/funkcemi a strukturou.

5.4.3 Studie bezpečnosti

Použije se oddíl 5.3.3.

(*) Úř. věst. L 102, 7.4.2004, s. 48.
(**) Úř. věst. L 169, 12.7.1993, s. 1.
(***) Úř. věst. L 189, 20.7.1990, s. 17.
(****) Úř. věst. L 105, 26.4.2003, s. 18."
