

DIREKTIVER

KOMMISSIONENS DIREKTIV 2009/120/EF

af 14. september 2009

om ændring af Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler for så vidt angår lægemidler til avanceret terapi

(EØS-relevant tekst)

KOMMISSIONEN FOR DE EUROPÆISKE FÆLLESSKABER HAR —

under henvisning til traktaten om oprettelse af Det Europæiske Fællesskab,

under henvisning til Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF af 6. november 2001 om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler ⁽¹⁾, særlig artikel 120, og,

ud fra følgende betragtninger:

- (1) Humanmedicinske lægemidler må kun markedsføres, hvis en kompetent myndighed har udstedt en markedsføringstilladelse på grundlag af en ansøgning indeholdende resultaterne af de forsøg, der er gennemført med de pågældende lægemidler.
- (2) Der fastsættes i bilag I til direktiv 2001/83/EF detaljerede videnskabelige og tekniske krav til undersøgelser af humanmedicinske lægemidler, ud fra hvilke lægemidlers kvalitet, sikkerhed og virkning skal vurderes. Disse detaljerede videnskabelige og tekniske krav bør regelmæssigt tilpasses for at tage hensyn til den videnskabelige og tekniske udvikling.
- (3) Som følge af den videnskabelige og tekniske udvikling inden for avancerede terapier, som afspejlet i Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1394/2007 af 13. november 2007 om lægemidler til avanceret terapi og om ændring af direktiv 2001/83/EF og forordning (EF) nr. 726/2004 ⁽²⁾, bør bilag I tilpasses. Definitionerne og de detaljerede videnskabelige og tekniske krav vedrørende lægemidler til genterapi og lægemidler til somatisk celleterapi bør ajourføres. Der bør endvidere fastsættes videnskabelige og tekniske krav til lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv samt til lægemidler til avanceret terapi, hvori der indgår udstyr, og til kombinerede lægemidler til avanceret terapi.

- (4) Foranstaltningerne i dette direktiv er i overensstemmelse med udtalelse fra Det Stående Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler —

UDSTEDT FØLGENDE DIREKTIV:

Artikel 1

Del IV i bilag I til direktiv 2001/83/EF erstattes af teksten i bilaget til nærværende direktiv.

Artikel 2

1. Medlemsstaterne sætter de nødvendige love og administrative bestemmelser i kraft for at efterkomme dette direktiv senest den 5. april 2010. De tilsender straks Kommissionen disse bestemmelser med en sammenligningstabel, som viser sammenhængen mellem de pågældende bestemmelser og dette direktiv.

Bestemmelserne skal ved vedtagelsen indeholde en henvisning til dette direktiv eller skal ved offentliggørelsen ledsages af en sådan henvisning. De nærmere regler for henvisningen fastsættes af medlemsstaterne.

2. Medlemsstaterne tilsender Kommissionen de vigtigste nationale bestemmelser, som de udsteder på det område, der er omfattet af dette direktiv.

Artikel 3

Dette direktiv træder i kraft på tyvendedagen efter offentliggørelsen i *Den Europæiske Unions Tidende*.

Artikel 4

Dette direktiv er rettet til medlemsstaterne.

Udfærdiget i Bruxelles, den 14. september 2009.

På Kommissionens vegne

Günter VERHEUGEN

Næstformand

⁽¹⁾ EFT L 311 af 28.11.2001, s. 67.⁽²⁾ EUT L 324 af 10.12.2007, s. 121.

BILAG

»DEL IV

LÆGEMIDLER TIL AVANCERET TERAPI**1. INDLEDNING**

Ansøgninger om markedsføringstilladelse for lægemidler til avanceret terapi, jf. artikel 2, stk. 1, litra a), i forordning (EF) nr. 1394/2007, skal opfylde de krav til formatet (modul 1, 2, 3, 4, og 5), der er beskrevet i del I i dette bilag.

De tekniske krav i modul 3, 4 og 5 for så vidt angår biologiske lægemidler, jf. del I i dette bilag, skal opfyldes. De særlige krav til lægemidler til avanceret terapi, jf. afsnit 3, 4 og 5 i denne del, forklarer, hvordan kravene i del I skal opfyldes for lægemidler til avanceret terapi. Hvis det er relevant og under hensyntagen til de særlige forhold, der gør sig gældende for lægemidler til avanceret terapi, er der endvidere fastsat supplerende krav.

Som følge af deres særlige karakter kan der på lægemidler til avanceret terapi anvendes en risikobaseret metode til at bestemme omfanget af de kvalitetsdata, ikke-kliniske og kliniske data, der skal medtages i ansøgningen om markedsføringstilladelse, i overensstemmelse med de videnskabelige retningslinjer for kvalitet, sikkerhed og virkning af lægemidler, der er omhandlet i punkt 4 i »Indledning og generelle principper«.

Risikoanalysen kan dække hele udviklingen. Følgende risikofaktorer kan tages i betragtning: cellernes oprindelse (autologe, allogene, xenogene), deres evne til at proliferere og/eller differentiere og til at initiere en immunaktion, cellemanipulationsniveauet, cellers kombination med bioaktive molekyler eller strukturelle materialer, karakteren af lægemidlerne til genterapi, omfanget af den evne, som vira og mikroorganismer, der anvendes in vivo, har til replikation, graden af nukleinsyresekvensers eller geners integration i genomet, langtidsfunktionaliteten, risikoen for onkogenicitet og administrationsmåde eller anvendelsesmåde.

Der kan ved risikoanalysen også tages hensyn til relevante tilgængelige ikke-kliniske og kliniske data eller erfaringer med andre relaterede lægemidler til avanceret terapi.

Enhver afvigelse fra kravene i dette bilag skal være videnskabeligt begrundet i modul 2 i ansøgningen. Den ovenfor beskrevne risikoanalyse skal, når den anvendes, også medtages og beskrives i modul 2. I så fald skal den anvendte metodologi, arten af de identificerede risici og den risikobaserede fremgangsmådes betydning for udviklings- og evalueringsprogrammet diskuteres, og alle afvigelser fra kravene i dette bilag som følge af risikoanalysen skal beskrives.

2. DEFINITIONER

Ud over definitionerne i forordning (EF) nr. 1394/2007 gælder definitionerne i afsnit 2.1. og 2.2 ved anvendelsen af dette bilag.

2.1. Lægemiddel til genterapi

Ved lægemiddel til genterapi forstås et biologisk lægemiddel, der har følgende egenskaber:

- a) det indeholder et virksomt stof, der indeholder eller består af en rekombinant nukleinsyre, der anvendes i eller gives til mennesker med henblik på at regulere, reparere, erstatte, tilføje eller fjerne en gensekvens
- b) dets terapeutiske, profylaktiske eller diagnostiske virkning er direkte knyttet til den rekombinante nukleinsyresekvens, som det indeholder, eller produktet af denne sekvens' genetiske ekspression.

Lægemidler til genterapi omfatter ikke vacciner mod infektionssygdomme.

2.2. Lægemiddel til somatisk celleterapi

Ved lægemiddel til somatisk celleterapi forstås et biologisk lægemiddel, der har følgende egenskaber:

- a) det indeholder eller består af celler eller væv, som har været genstand for væsentlig manipulation, således at de biologiske kendetegn, fysiologiske funktioner eller strukturelle egenskaber, der er relevante for den påtænkte kliniske anvendelse, er blevet ændret, eller af celler eller væv, som ikke er beregnet til at blive anvendt til samme væsentlig(e) funktion(er) i recipienten og donoren

- b) det præsenteres som egnet middel til — eller anvendes i eller gives til mennesker med henblik på — behandling, forebyggelse eller diagnosticering af sygdomme, ved at dets celler eller væv udøver en farmakologisk, immunologisk eller metabolisk virkning.

Ved anvendelsen af litra a) anses navnlig manipulationerne i bilag I til forordning (EF) nr. 1394/2007 ikke for at være væsentlige manipulationer.

3. SÆRLIGE KRAV VEDRØRENDE MODUL 3

3.1. Særlige krav i forbindelse med alle lægemidler til avanceret terapi

Der skal foreligge en beskrivelse af det sporingssystem, som indehaveren af markedsføringstilladelsen agter at etablere og opretholde for at sikre, at det enkelte lægemiddel og udgangsmaterialerne og råvarerne hertil, herunder alle stoffer, der kommer i kontakt med de væv eller celler, det måtte indeholde, kan spores fra kilden og til udleveringen til det hospital, den institution eller den private praksis, hvor lægemidlet anvendes, og i de mellemliggende led, dvs. fremstilling, emballering, oplagring og transport.

Sporingsystemet skal supplere og være kompatibelt med kravene i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2004/23/EF (*), hvad angår humane celler og væv bortset fra blodceller, og direktiv 2002/98/EF, hvad angår humane blodceller.

3.2. Særlige krav i forbindelse med lægemidler til genterapi

3.2.1. Indledning: det færdige lægemiddel, det virksomme stof og udgangsmaterialerne

3.2.1.1. Lægemidler til genterapi, som indeholder en eller flere rekombinante nukleinsyresekvenser eller en eller flere genetisk modificerede mikroorganismer eller vira

Det færdige lægemiddel skal bestå af en eller flere nukleinsyresekvenser eller en eller flere genetisk modificerede mikroorganismer eller vira, som er formuleret i den endelige primære beholder til den påtænkte medicinske anvendelse. Det færdige lægemiddel kan kombineres med medicinsk udstyr eller aktivt implantabelt medicinsk udstyr.

Det virksomme stof skal bestå af en eller flere nukleinsyresekvenser eller en eller flere genetisk modificerede mikroorganismer eller vira.

3.2.1.2. Lægemiddel til genterapi, der indeholder genetisk modificerede celler

Det færdige lægemiddel skal bestå af genetisk modificerede celler, som er formuleret i den endelige primære beholder til den påtænkte medicinske anvendelse. Det færdige lægemiddel kan kombineres med medicinsk udstyr eller aktivt implantabelt medicinsk udstyr.

Det virksomme stof skal bestå af celler, der er genetisk modificerede af et af de produkter, der er beskrevet i afsnit 3.2.1.1 ovenfor.

3.2.1.3. Hvis lægemidlerne består af vira eller virale vektorer, skal udgangsmaterialerne være de bestanddele, som den virale vektor er fremstillet af, dvs. den virale vektors master seed eller de plasmider, der anvendes til at transkribere pakkecellerne, og pakkecellelinjens mastercellebank.

3.2.1.4. Hvis lægemidlerne består af plasmider, ikke-virale vektorer og en eller flere genetisk modificerede mikroorganismer bortset fra vira eller virale vektorer, skal udgangsmaterialerne være de bestanddele, der anvendes til at generere den producerende celle, dvs. plasmidet, værtsbakterien og de rekombinante mikrobielle cellers mastercellebank.

3.2.1.5. Er der tale om genetisk modificerede celler, skal udgangsmaterialerne være de bestanddele, der anvendes til at fremstille genetiske modificerede celler, dvs. udgangsmaterialer til fremstilling af vektoren, vektoren og de humane eller animalske celler. Principperne for god fremstillingspraksis finder anvendelse fra og med det bank-system, der anvendes til at fremstille vektoren.

3.2.2. Særlige krav

Ud over kravene i afsnit 3.2.1 og 3.2.2 i del I i dette bilag gælder følgende krav:

- a) Der skal gives oplysninger om alle udgangsmaterialer, der anvendes til fremstilling af det virksomme stof, herunder de produkter, der er nødvendige til den genetiske modificering af humane eller animalske celler, og i givet fald dyrkning og præserving af de genetisk modificerede celler under hensyntagen til eventuelt manglende rensningstrin.

- b) For lægemidler, der indeholder en mikroorganisme eller en virus, skal der gives oplysninger om den genetiske modificering, sekvensanalyse, svækkelse af virulens, tropisme for særlige væv og celletyper, mikroorganismens eller virussets celleyklusafhængighed, patogenicitet og den parentale stammes egenskaber.
- c) Procesbetingede urenheder og produktbetingede urenheder skal beskrives i det relevante afsnit i dokumentationen og navnlig kontaminering med replikationskompetente vira, hvis vektoren er replikationsinkompetent.
- d) For plasmider skal der i hele lægemidlets holdbarhedstid foretages kvantificering af de forskellige plasmidformer.
- e) For genetisk modificerede celler skal cellernes egenskaber før og efter den genetiske modificering samt før og efter alle efterfølgende fryse-/opbevaringsprocedurer testes.

For genetisk modificerede celler gælder — ud over de særlige krav til lægemidler til genterapi — også kvalitetskravene for lægemidler til somatisk celleterapi og lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv (jf. afsnit 3.3).

3.3. Særlige krav til lægemidler til somatisk celleterapi og lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv

3.3.1. Indledning: det færdige lægemiddel, det virksomme stof og udgangsmaterialerne

Det færdige lægemiddel skal bestå af det virksomme stof, som er formuleret i den endelige primære beholder til den påtænkte medicinske anvendelse, og for så vidt angår lægemidler til avanceret terapi, i den endelige kombination.

Det virksomme stof skal bestå af de manipulerede celler og/eller væv.

Andre stoffer (f.eks. matrice-støttematerialer (scaffolds), matricer, biomaterialer, biomolekyler og/eller andre bestanddele), som kombineres med manipulerede celler, som de er en integreret del af, skal betragtes som udgangsmaterialer, selv om de ikke er af biologisk oprindelse.

Materialer, der anvendes under fremstillingen af det virksomme stof (f.eks. dyrkningsmedier og vækstfaktorer), og som ikke er beregnet til at udgøre en del af det virksomme stof, skal betragtes som råmaterialer.

3.3.2. Særlige krav

Ud over kravene i afsnit 3.2.1 og 3.2.2 i del I i dette bilag gælder følgende krav:

3.3.2.1. Udgangsmaterialer

- a) Der skal gives sammenfattende oplysninger om donation, udtagning og testning af humane væv og celler, der anvendes som udgangsmaterialer, jf. direktiv 2004/23/EF. Anvendelse af celler eller væv, som ikke er sunde (f.eks. cancervæv), som udgangsmaterialer skal begrundes.
- b) Hvis allogene cellepopulationer pooles, skal poolingstrategierne og foranstaltningerne til sikring af sporbarheden beskrives.
- c) Den potentielle variabilitet, der indføres via de humane eller animalske væv og celler, skal behandles i forbindelse med validering af fremstillingsprocessen, karakterisering af det virksomme stof og det færdige lægemiddel, udvikling af assays, fastsættelse af specifikationer og stabilitet.
- d) For xenogene cellebaserede lægemidler skal der gives oplysninger om dyrenes herkomst (f.eks. geografisk oprindelse, dyrehold, alder), specifikke acceptkriterier, forholdsregler til forhindring af og kontrol med infektioner hos kilde-/donordyrene, undersøgelse af dyr for infektiøse agenser, vertikalt overførte mikroorganismer og vira og dokumentation for dyrefaciliteternes egnethed.
- e) For cellebaserede lægemidler, som stammer fra genetisk modificerede dyr, skal de særlige egenskaber ved cellerne, der vedrører den genetiske modificering, beskrives. En detaljeret beskrivelse af udviklingsmetoder og karakterisering af de transgene dyr skal forelægges.
- f) For genetisk modificering af celler gælder de tekniske krav i afsnit 3.2.

g) Testprogrammet for eventuelle andre stoffer (matrice-støttematerialer (scaffolds), matricer, udstyr, biomaterialer, biomolekyler eller andre bestanddele), som kombineres med manipulerede celler, som de udgør en integreret del af, skal beskrives og begrundes.

h) For matrice-støttematerialer (scaffolds), matricer og udstyr, der falder ind under definitionen af medicinsk udstyr eller aktivt implantabelt medicinsk udstyr, skal der gives de i afsnit 3.4 krævede oplysninger til evaluering af det kombinerede lægemiddel til avanceret terapi.

3.3.2.2. Fremstillingsproces

a) Fremstillingsprocessen skal valideres for at sikre batchernes ensartethed og ensartethed i fremstillingsprocessen, cellernes funktionelle integritet under fremstilling og transport og indtil deres anvendelse eller administration og korrekt differentieringsniveau.

b) Hvis celler dyrkes direkte inden i eller på en matrice, et matrice-støttemateriale (scaffold) eller udstyr, skal der gives oplysninger om valideringen af celledyrkningsprocessen med hensyn til cellevækst, funktion og kombinationens integritet.

3.3.2.3. Karakterisering og kontrolstrategi

a) Der skal gives relevante oplysninger om karakteriseringen af cellepopulationen eller celleblandingen med hensyn til identitet, renhed (f.eks. fremmede mikrobielle agenser og cellulære kontaminanter), levedygtighed, styrke, karyologi, tumorigenitet og egnethed for den tilsigtede medicinske anvendelse. Cellernes genetiske stabilitet skal påvises.

b) Der skal gives kvalitative og om muligt kvantitative oplysninger om produkt- og procesbetingede urenheder samt om alle materialer, der kan danne nedbrydningsprodukter under produktionen. Det skal begrundes, i hvilket omfang urenheder bestemmes.

c) Hvis visse frigivelsestest ikke kan udføres på det virksomme stof eller på det færdige lægemiddel, men kun på mellemprodukter og/eller som test i forbindelse med fremstillingen, skal dette begrundes.

d) Hvis biologisk aktive molekyler (f.eks. vækstfaktorer og cytokiner) er til stede som bestanddele af det cellebaserede lægemiddel, skal deres indvirkning og interaktion med andre bestanddele af det virksomme stof karakteriseres.

e) Hvis en tredimensional struktur er en del af den påtænkte funktion, skal differentieringsniveauet, cellernes strukturelle og funktionelle organisering og eventuelt den genererede ekstracellulære matrice være en del af karakteriseringen for disse cellebaserede lægemidler. Om nødvendigt skal ikke-kliniske undersøgelser supplere den fysisk-kemiske karakterisering.

3.3.2.4. Hjælpstoffer

For et eller flere hjælpstoffer, der anvendes i celle- eller vævsbaserede lægemidler (f.eks. transportmediebestanddele), gælder de krav til nye hjælpstoffer, som er fastsat i del I i dette bilag, medmindre der findes data om interaktioner mellem cellerne eller vævene og hjælpstofferne.

3.3.2.5. Udviklingsstudier

Beskrivelsen af udviklingsprogrammet skal omfatte valg af materialer og processer. Navnlig skal cellepopulationens integritet i den færdige formulering diskuteres.

3.3.2.6. Referencematerialer

En referencenorm, som er relevant og specifik for det virksomme stof og/eller det færdige lægemiddel, skal dokumenteres og karakteriseres.

3.4. Særlige krav i forbindelse med lægemidler til avanceret terapi, hvori der indgår udstyr

3.4.1. Lægemidler til avanceret terapi, hvori der indgår udstyr, jf. artikel 7 i forordning (EF) nr. 1394/2007

Der skal gives en beskrivelse af lægemidlets fysiske kendetegn og egenskaber og en beskrivelse af metoden til fremstilling af lægemidlet.

Interaktion og kompatibilitet mellem gener, celler og/eller væv og de strukturelle bestanddele skal beskrives.

3.4.2. *Kombineret lægemiddel til avanceret terapi som defineret i artikel 2, stk. 1, litra d), i forordning (EF) nr. 1394/2007*

For celle- eller vævsdelen af det kombinerede lægemiddel til avanceret terapi gælder de særlige krav til lægemidler til somatisk celleterapi og lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv, jf. afsnit 3.3, og er der tale om genetisk modificerede celler, gælder de særlige krav til lægemidler til genterapi, jf. afsnit 3.2.

Det medicinske udstyr eller det aktive implantable medicinske udstyr kan udgøre en integreret del af det virksomme stof. Hvis det medicinske udstyr eller det aktive implantable medicinske udstyr kombineres med cellerne på tidspunktet for fremstilling, anvendelse eller administration af de færdige lægemidler, skal det anses for en integreret del af det færdige lægemiddel.

Der skal gives de oplysninger om det medicinske udstyr eller det aktive implantable medicinske udstyr (som udgør en integreret del af det virksomme stof eller af det færdige lægemiddel), som er relevante for evalueringen af det kombinerede lægemiddel til avanceret terapi. Sådanne oplysninger skal omfatte:

- a) Oplysninger om valg og den påtænkte funktion af det medicinske udstyr eller det implantable medicinske udstyr og påvisning af, at udstyret er kompatibelt med andre af lægemidlets bestanddele.
- b) Bevis for, at den medicinske udstyrsdel opfylder de væsentlige krav, der er fastsat i bilag I til Rådets direktiv 93/42/EØF (**), eller at den aktive implantable udstyrsdel opfylder de væsentlige krav, der er fastsat i bilag 1 til Rådets direktiv 90/385/EØF (***).
- c) Hvis relevant, bevis for, at det medicinske udstyr eller det implantable medicinske udstyr opfylder kravene vedrørende BSE/TSE i Kommissionens direktiv 2003/32/EF (****).
- d) Hvor sådanne foreligger, resultaterne af enhver vurdering af den medicinske udstyrsdel eller den aktive implantable medicinske udstyrsdel, der er foretaget af et bemyndiget organ i henhold til direktiv 93/42/EØF eller direktiv 90/385/EØF.

Det bemyndigede organ, der har foretaget den i litra d) omhandlede vurdering, skal på anmodning af den kompetente myndighed, der vurderer ansøgningen, stille alle de oplysninger til rådighed, der vedrører resultaterne af vurderingen i overensstemmelse med direktiv 93/42/EØF eller direktiv 90/385/EØF. Dette kan omfatte oplysninger og dokumenter, der er indeholdt i den pågældende ansøgning om overensstemmelsesvurdering, hvis det er nødvendigt for evalueringen af det kombinerede lægemiddel til avanceret terapi som helhed.

4. SÆRLIGE KRAV VEDRØRENDE MODUL 4

4.1. **Særlige krav i forbindelse med alle lægemidler til avanceret terapi**

Kravene i del I, modul 4, i dette bilag vedrørende farmakologiske og toksikologiske undersøgelser af lægemidler er ikke altid hensigtsmæssige på grund af de unikke og forskellige strukturelle og biologiske egenskaber ved lægemidler til avanceret terapi. De tekniske krav i afsnit 4.1, 4.2 og 4.3 nedenfor forklarer, hvordan kravene i del I i dette bilag finder anvendelse på lægemidler til avanceret terapi. Hvis relevant og under hensyntagen til de særlige forhold, der gør sig gældende for lægemidler til avanceret terapi, er der fastsat supplerende krav.

Den logiske begrundelse for den ikke-kliniske udvikling og de kriterier, der ligger til grund for udvælgelse af de relevante arter og modeller (in vitro og in vivo), diskuteres og begrundes i de ikke-kliniske oversigter. Den eller de udvalgte dyremodeller kan omfatte immunkompromitterede, knockout-, humaniserede eller transgene dyr. Anvendelsen af homologe modeller (f.eks. musceller analyseret i mus) eller modeller, der efterligner sygdomme, skal tages i betragtning, navnlig i forbindelse med immunogenicitets- og immunotoksicitetsundersøgelser.

Ud over kravene i del I skal der gives oplysninger om sikkerhed, egnethed og biokompatibilitet i forbindelse med alle strukturelle komponenter (f.eks. matricer, matrice-støttematerialer (scaffolds) og udstyr) og eventuelle andre stoffer (f.eks. cellulære produkter, biomolekyler, biomaterialer og kemiske stoffer), som findes i det færdige lægemiddel. Der skal tages hensyn til deres fysiske, mekaniske, kemiske og biologiske egenskaber.

4.2. Særlige krav i forbindelse med lægemidler til genterapi

For at kunne fastsætte omfanget og typen af de ikke-kliniske undersøgelser, der er nødvendige til bestemmelse af et passende niveau for de ikke-kliniske sikkerhedsdata, skal der tages hensyn til designet og typen af lægemidlet til genterapi.

4.2.1. Farmakologi

- a) Der skal forelægges in vitro- og in vivo-undersøgelser af virkninger i forbindelse med den påtænkte terapeutiske anvendelse (dvs. farmakodynamiske »proof of concept«-undersøgelser) under anvendelse af modeller og relevante dyrearter med henblik på at vise, at nukleinsyresekvensen når det tiltænkte mål (målorgan eller -celler) og har den påtænkte funktion (ekspressionsniveau og funktionel aktivitet). Varigheden af nukleinsyresekvensfunktionen og det foreslåede doseringsregime i de kliniske undersøgelser skal oplyses.
- b) Målselektivitet: Hvis lægemidlet til genterapi har til formål at have en selektiv eller målbegrænset funktionalitet, skal der forelægges undersøgelser, der bekræfter specificitet og varighed af funktionalitet og aktivitet i målceller- og væv.

4.2.2. Farmakokinetik

- a) Biodistributionsundersøgelser skal omfatte undersøgelser af persistens, clearance og mobilisering. Biodistributionsundersøgelser skal desuden omfatte risikoen for kønscelleoverførsel.
- b) Der skal sammen med miljørisikovurderingen forelægges undersøgelser af ekskretion og risiko for overførsel til tredjemand, medmindre det i ansøgningen, på grundlag af den pågældende lægemiddeltipe, behørigt begrundes, at det ikke er nødvendigt.

4.2.3. Toksikologi

- a) Toksiciteten af det færdige lægemiddel til genterapi skal vurderes. Afhængigt af lægemiddeltypen skal der endvidere tages hensyn til den individuelle test af virksomme stoffer og hjælpestoffer, og in vivo-effekten af produkter, som er relateret til den eksprimerede nukleinsyresekvens, og som ikke er tiltænkt en fysiologisk funktion, skal evalueres.
- b) Undersøgelser af toksicitet ved enkeltdosis kan kombineres med farmakologiske og farmakokinetiske sikkerhedsundersøgelser, f.eks. for at undersøge persistens.
- c) Undersøgelser af toksicitet ved gentagen dosis skal forelægges ved multipel dosering hos mennesker. Administrationsmåde og -skema skal nøje afspejle den planlagte kliniske dosering. I de tilfælde, hvor enkeltdosis kan resultere i, at nukleinsyresekvensens funktionalitet hos mennesker forlænges, bør det overvejes at gennemføre undersøgelser af toksicitet ved gentagen dosis. Undersøgelserne kan være af længere varighed end standardundersøgelser for toksicitet afhængigt af persistensen af lægemidlet til genterapi og de forventede potentielle risici. Varigheden skal begrundes.
- d) Genotoksicitet skal undersøges. Dog skal standardundersøgelser for genotoksicitet kun gennemføres, hvis de er nødvendige for at teste en specifik urenhed eller en bestanddel i leveringsystemet.
- e) Karcinogenicitet skal undersøges. Standardmæssige livstidsundersøgelser af karcinogenicitet hos gnavere er ikke nødvendige. Afhængigt af lægemiddeltipe skal de tumorfremkaldende egenskaber dog evalueres i relevante in vivo-/in vitro-modeller.
- f) Reproduktions- og udviklingstoksicitet: Der skal gennemføres undersøgelser af virkningen på forplantningsevnen og den generelle forplantningsfunktion. Der skal forelægges embryoføtale og perinatale toksicitetsundersøgelser og undersøgelser af kønscelleoverførsel, medmindre det i ansøgningen, på grundlag af den pågældende lægemiddeltipe, behørigt begrundes, at det ikke er nødvendigt.
- g) *Supplerende toksicitetsundersøgelser*
 - Integrationsundersøgelser: Der skal gennemføres integrationsundersøgelser for alle lægemidler til genterapi, medmindre der foreligger en videnskabelig begrundelse for manglende undersøgelser, f.eks. fordi nukleinsyresekvenserne ikke trænger ind i cellekernen. Der skal gennemføres integrationsundersøgelser for lægemidler til genterapi, der ikke forventes at være i stand til integration, hvis biodistributionsdata viser en risiko for kønscelleoverførsel.
 - Immunogenicitet og immunotoksicitet: Mulige immunogeniske og immunotoksiske virkninger skal undersøges.

4.3. Særlige krav til lægemidler til somatisk celleterapi og lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv

4.3.1. Farmakologi

- a) De primære farmakologiske undersøgelser skal være tilstrækkelige til at påvise proof of concept. De cellebaserede lægemidlers interaktion med det omgivende væv skal undersøges.

- b) Den mængde af lægemidlet, der kræves for at opnå den ønskede virkning/den effektive dosis, og — afhængigt af lægemiddeltypen — doseringshyppigheden skal bestemmes.
- c) Der skal tages hensyn til sekundære farmakologiske undersøgelser ved evalueringen af potentielle fysiologiske virkninger, som ikke er relaterede til den ønskede terapeutiske virkning ved lægemidlet til somatisk celleterapi, ved lægemidlet fremstillet ud fra manipuleret væv eller ved andre stoffer, da der ud over de(n) berørte protein(er) også kan udskilles biologisk aktive molekyler, eller de(n) berørte protein(er) kan indvirke på uønskede steder.

4.3.2. Farmakokinetik

- a) Konventionelle farmakokinetiske undersøgelser med henblik på at undersøge absorption, distribution, metabolisme og ekskretion er ikke nødvendige. Parametre som f.eks. levedygtighed, levetid, fordeling, vækst, differentiering og migration skal dog undersøges, medmindre det i ansøgningen, på grundlag af den pågældende lægemiddeltypen, behørigt begrundes, at det ikke er nødvendigt.
- b) For lægemidler til somatisk celleterapi og lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv, der producerer systemisk aktive biomolekyler, skal disse molekylers distribution, varighed og ekspressionsniveau undersøges.

4.3.3. Toksikologi

- a) Det færdige lægemiddels toksicitet skal vurderes. Der skal tages hensyn til individuelle afprøvninger af de(t) virksomme stof(fer), hjælpestoffer, andre stoffer og eventuelle procesrelaterede urenheder.
- b) Observationstiden kan være længere end ved standardundersøgelser for toksicitet, og lægemidlets forventede levetid skal tages i betragtning sammen med dets farmakodynamiske og farmakokinetiske profil. Varigheden skal begrundes.
- c) Bortset fra undersøgelser af lægemidlets tumorfremkaldende egenskaber er konventionelle carcinogenicitets- og genotoksicitetsundersøgelser ikke nødvendige.
- d) Mulige immunogeniske og immunotoksiske virkninger skal undersøges.
- e) Hvis der er tale om cellebaserede lægemidler, der indeholder dyreceller, skal de dermed forbundne specifikke sikkerhedsproblemer, f.eks. overførsel af xenogene patogener til mennesker, løses.

5. SÆRLIGE KRAV VEDRØRENDE MODUL 5

5.1. Særlige krav i forbindelse med alle lægemidler til avanceret terapi

5.1.1. De særlige krav i dette afsnit af del IV supplerer kravene i modul 5 i del I i dette bilag.

5.1.2. Hvis den kliniske anvendelse af lægemidler til avanceret terapi kræver specifik ledsagende terapi og involverer kirurgiske indgreb, skal den terapeutiske procedure som helhed undersøges og beskrives. Der skal gives oplysninger om standardisering og optimering af disse procedurer i forbindelse med den kliniske udvikling.

Hvis medicinsk udstyr, der bruges i forbindelse med kirurgiske procedurer til anvendelse, implantering eller administration af lægemidler til avanceret terapi, kan indvirke på virkningen eller sikkerheden ved lægemidlet til avanceret terapi, skal der gives oplysninger om dette udstyr.

Hvis anvendelsen, implanteringen, administrationen eller de opfølgende aktiviteter kræver specifik ekspertise, skal denne defineres. Om nødvendigt skal sundhedsprofessionelles uddannelsesplan vedrørende anvendelses-, implanterings- eller administrationsprocedurer for disse lægemidler forelægges.

5.1.3. Som følge af karakteren af lægemidlerne til avanceret terapi kan fremstillingsprocessen for disse ændre sig i forbindelse med den kliniske udvikling, og supplerende undersøgelser til påvisning af sammenligneligheden kan derfor være nødvendige.

5.1.4. I forbindelse med den kliniske udvikling skal den risiko, der er forbundet med potentielle infektiøse agenser eller anvendelse af materiale fra dyr, og de foranstaltninger, der er truffet for at reducere risikoen, gennemgås.

5.1.5. Valg af dosis og tidsskema for anvendelse skal fastsættes ved hjælp af dosisbestemmende undersøgelser.

- 5.1.6. Virkningen af de foreslåede indikationer skal understøttes af relevante resultater fra kliniske undersøgelser med klinisk relevante endepunkter for den tilsigtede anvendelse. Under visse kliniske omstændigheder kan bevis for langtidsvirkningen være nødvendig. Der skal forelægges en strategi for evaluering af langtidsvirkningen.
- 5.1.7. Risikostyringsplanen skal omfatte en strategi for langsigtet opfølgning af sikkerhed og virkning.
- 5.1.8. For kombinerede lægemidler til avanceret terapi skal undersøgelserne af sikkerhed og virkning udformes for og gennemføres med det kombinerede lægemiddel som helhed.
- 5.2. **Særlige krav i forbindelse med lægemidler til genterapi**
- 5.2.1. *Farmakokinetiske undersøgelser hos mennesker*
Farmakokinetiske undersøgelser hos mennesker skal omfatte følgende aspekter:
- a) undersøgelser, der skal belyse problemet med ekskretion af lægemidler til genterapi
 - b) biodistributionsundersøgelser
 - c) farmakokinetiske undersøgelser af lægemidlet og genekspressionsdelene (f.eks. eksprimerede proteiner eller genomiske signaturer).
- 5.2.2. *Farmakodynamiske undersøgelser hos mennesker*
Farmakodynamiske undersøgelser hos mennesker skal omfatte ekspresion og funktion af nukleinsyresekvensen efter administration af lægemidlet til genterapi.
- 5.2.3. *Sikkerhedsundersøgelser*
Sikkerhedsundersøgelser skal behandle følgende aspekter:
- a) replikationskompetente vektorers opståen
 - b) nye stammers opståen
 - c) reassortering af eksisterende genomsekvenser
 - d) neoplastisk proliferation som følge af insertionel mutagenicitet.
- 5.3. **Særlige krav i forbindelse med lægemidler til somatisk celleterapi**
- 5.3.1. *Lægemidler til somatisk celleterapi, hvor virkningsmåden er baseret på produktion af en eller flere definerede aktive biomolekyler*
For lægemidler til somatisk celleterapi, hvor virkningsmåden er baseret på produktion af en eller flere definerede aktive biomolekyler, skal den farmakokinetiske profil (navnlig distribution, varighed og ekspressionsniveau) for disse molekyler undersøges, hvis det er muligt.
- 5.3.2. *Biodistribution, persistens og engraftment på lang sigt af bestanddelene i lægemidlet til somatisk celleterapi*
Biodistribution, persistens og engraftment på lang sigt af bestanddelene i lægemidlet til somatisk celleterapi skal undersøges i forbindelse med den kliniske udvikling.
- 5.3.3. *Sikkerhedsundersøgelser*
Sikkerhedsundersøgelser skal behandle følgende aspekter:
- a) distribution og engraftment efter administration
 - b) ektopisk engraftment
 - c) onkogenisk transformation og celle-/vævslinjens pålidelighed.

5.4. Særlige krav i forbindelse med lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv**5.4.1. Farmakokinetiske undersøgelser**

Hvis konventionelle farmakokinetiske undersøgelser ikke er relevante for lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv, skal biodistribution, persistens og nedbrydning af bestanddele af lægemidlet fremstillet ud fra manipuleret væv undersøges i forbindelse med den kliniske udvikling.

5.4.2. Farmakodynamiske undersøgelser

Farmakodynamiske undersøgelser skal udformes og skræddersyes til de særlige egenskaber ved lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv. Der skal forelægge bevis for »proof of concept« og for, at lægemidlets kinetik kan tilvejebringe den påtænkte regenerering, reparation eller erstatning. Der skal tages hensyn til passende farmakodynamiske markører, der har forbindelse til den eller de påtænkte funktioner og til strukturen.

5.4.3. Sikkerhedsundersøgelser

Afsnit 5.3.3. finder anvendelse.

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

(**) EFT L 169 af 12.7.1993, s. 1.

(***) EFT L 189 af 20.7.1990, s. 17.

(****) EUT L 105 af 26.4.2003, s. 18.