

ΟΔΗΓΙΕΣ

ΟΔΗΓΙΑ 2009/120/ΕΚ ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

της 14ης Σεπτεμβρίου 2009

για την τροποποίηση της οδηγίας 2001/83/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου περί κοινοτικού κώδικος για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση όσον αφορά τα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας

(Κείμενο που παρουσιάζει ενδιαφέρον για τον ΕΟΧ)

Η ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΤΩΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΩΝ ΚΟΙΝΟΤΗΤΩΝ,

Έχοντας υπόψη:

τη συνθήκη για την ίδρυση της Ευρωπαϊκής Κοινότητας,

την οδηγία 2001/83/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 6ης Νοεμβρίου 2001, περί κοινοτικού κώδικος για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση⁽¹⁾, και ιδίως το άρθρο 120,

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- (1) Τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση μπορούν να διατίθενται στην αγορά μόνο εάν έχει χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας από αρμόδια αρχή με βάση φάκελο αίτησης που περιλαμβάνει τα αποτελέσματα των δοκιμών και δοκιμασιών που πραγματοποιήθηκαν για τα σχετικά προϊόντα.
- (2) Στο παράρτημα I της οδηγίας 2001/83/ΕΚ θεσπίζονται λεπτομερείς επιστημονικές και τεχνικές απαιτήσεις όσον αφορά τη δοκιμή των φαρμάκων που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση, με βάση τις οποίες πρέπει να αξιολογούνται η ποιότητα, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του κάθε φαρμάκου. Οι εν λόγω λεπτομερείς επιστημονικές και τεχνικές απαιτήσεις πρέπει να αναπροσαρμόζονται τακτικά, ώστε να λαμβάνεται υπόψη η επιστημονική και τεχνική πρόοδος.
- (3) Λόγω της επιστημονικής και τεχνικής προόδου στον τομέα των προηγμένων θεραπειών, όπως αντικατοπτρίζεται στον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 1394/2007 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 13ης Νοεμβρίου 2007, για τα φάρμακα προηγμένων θεραπειών και για την τροποποίηση της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004⁽²⁾, είναι σκόπιμο να αναπροσαρμοστεί το παράρτημα I. Πρέπει να αναπροσαρμοστούν οι ορισμοί και οι λεπτομερείς επιστημονικές και τεχνικές απαιτήσεις για τα φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας και τα θεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα σωματικών κυττάρων. Επιπλέον, πρέπει να θεσπιστούν λεπτομερείς επιστημονικές και τεχνικές απαιτήσεις για τα προϊόντα ιστομηχανικής, καθώς και για τα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας που περιέχουν ιατρικά προϊόντα και για τα συνδυασμένα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας.

- (4) Τα μέτρα που προβλέπονται στην παρούσα οδηγία είναι σύμφωνα με τη γνώμη της μόνιμης επιτροπής φαρμάκων που προορίζονται για τον άνθρωπο,

ΕΞΕΔΩΣΕ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΟΔΗΓΙΑ:

Άρθρο 1

Το μέρος IV του παραρτήματος I της οδηγίας 2001/83/ΕΚ αντικαθίσταται από το κείμενο που παρατίθεται στο παράρτημα της παρούσας οδηγίας.

Άρθρο 2

1. Τα κράτη μέλη θέτουν σε ισχύ τις αναγκαίες νομοθετικές, κανονιστικές και διοικητικές διατάξεις για να συμμορφωθούν με την παρούσα οδηγία το αργότερο στις 5 Απριλίου 2010. Ανακοινώνουν αμέσως στην Επιτροπή το κείμενο των εν λόγω διατάξεων καθώς και πίνακα αντιστοιχίας μεταξύ αυτών των διατάξεων και των διατάξεων της παρούσας οδηγίας.

Όταν τα κράτη μέλη θεσπίζουν τις εν λόγω διατάξεις, αυτές περιέχουν αναφορά στην παρούσα οδηγία ή συνοδεύονται από την αναφορά αυτή κατά την επίσημη δημοσίευσή τους. Ο τρόπος της αναφοράς αποφασίζεται από τα κράτη μέλη.

2. Τα κράτη μέλη ανακοινώνουν στην Επιτροπή το κείμενο των ουσιαστών διατάξεων εσωτερικού δικαίου τις οποίες θεσπίζουν στον τομέα που διέπεται από την παρούσα οδηγία.

Άρθρο 3

Η παρούσα οδηγία αρχίζει να ισχύει την εικοστή ημέρα από τη δημοσίευσή της στην *Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης*.

Άρθρο 4

Η παρούσα οδηγία απευθύνεται στα κράτη μέλη.

Βρυξέλλες, 14 Σεπτεμβρίου 2009.

Για την Επιτροπή
Günter VERHEUGEN
Αντιπρόεδρος

(¹) ΕΕ L 311 της 28.11.2001, σ. 67.

(²) ΕΕ L 324 της 10.12.2007, σ. 121.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

«ΜΕΡΟΣ IV

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΠΡΟΗΓΜΕΝΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι αιτήσεις άδειας κυκλοφορίας για φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας, όπως ορίζονται στο στοιχείο α) του άρθρου 2 παράγραφος 1 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1394/2007, πρέπει να ακολουθούν τις απαιτήσεις μορφοτύπου (ενότητες 1, 2, 3, 4 και 5) που περιγράφονται στο μέρος I του παρόντος παραρτήματος.

Όσον αφορά τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα, ισχύουν οι τεχνικές απαιτήσεις των ενοτήτων 3, 4 και 5, όπως περιγράφονται στο μέρος I του παρόντος παραρτήματος. Οι συγκεκριμένες απαιτήσεις για τα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας που περιγράφονται στα τμήματα 3, 4 και 5 του παρόντος μέρους εξηγούν τον τρόπο με τον οποίο εφαρμόζονται οι απαιτήσεις του μέρους I στα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας. Επιπλέον, εφόσον χρειάζεται και λαμβανομένων υπόψη των ιδιοτήτων των φαρμακευτικών προϊόντων προηγμένης θεραπείας, ορίζεται πρόσθετες απαιτήσεις.

Εξαιτίας της ιδιαίτερης φύσης των φαρμακευτικών προϊόντων προηγμένης θεραπείας, μπορεί να εφαρμόζεται μια προσέγγιση με βάση τους κινδύνους προκειμένου να καθορίζονται τα ποιοτικά, μη κλινικά και κλινικά δεδομένα που πρέπει να περιλαμβάνονται στην αίτηση άδειας κυκλοφορίας, σύμφωνα με τις επιστημονικές προδιαγραφές σχετικά με την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων που αναφέρονται στο σημείο 4 του τμήματος «Εισαγωγή και γενικές αρχές».

Η ανάλυση των κινδύνων μπορεί να καλύπτει ολόκληρη την ανάπτυξη. Οι παράγοντες κινδύνου που πρέπει να εξετάζονται περιλαμβάνουν: την προέλευση των κυττάρων (αυτόλογα, αλλογενή, ξενογενή), την ικανότητα πολλαπλασιασμού ή/και διαφοροποίησης, καθώς και την ικανότητα να επάγουν ανοσολογική απόκριση, το βαθμό τροποποίησης των κυττάρων, το συνδυασμό κυττάρων με βιοδραστικά μόρια ή δομικά υλικά, τη φύση των φαρμακευτικών προϊόντων γονιδιακής θεραπείας, το βαθμό της ικανότητας πολλαπλασιασμού των ιών και των μικροοργανισμών που χρησιμοποιούνται in vivo, το βαθμό ενσωμάτωσης αλληλουχιών νουκλεϊνικού οξέος ή γονιδίων στο γονιδίωμα, τη μακροπρόθεσμη λειτουργικότητα, τον κίνδυνο ογκογένεσης, καθώς και τον τρόπο χορήγησης ή χρήσης.

Κατά την ανάλυση των κινδύνων μπορούν επίσης να λαμβάνονται υπόψη σχετικά διαθέσιμα μη κλινικά και κλινικά δεδομένα ή πείρα αναφορικά με άλλα συναφή φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας.

Κάθε παρέκκλιση από τις απαιτήσεις του παρόντος παραρτήματος πρέπει να αιτιολογείται επιστημονικά στην ενότητα 2 του φακέλου αίτησης. Στην ενότητα 2 πρέπει επίσης να περιλαμβάνεται και να περιγράφεται η ανάλυση των κινδύνων που περιγράφεται παραπάνω, εφόσον πραγματοποιείται. Σ' αυτήν την περίπτωση, για το πρόγραμμα ανάπτυξης και αξιολόγησης πρέπει να εξετάζονται η ακολουθηθείσα μεθοδολογία, η φύση των προσδιοριζόμενων κινδύνων και οι συνέπειες της προσέγγισης με βάση τους κινδύνους και πρέπει να περιγράφεται κάθε παρέκκλιση από τις απαιτήσεις του παρόντος παραρτήματος η οποία είναι απόρροια της ανάλυσης των κινδύνων.

2. ΟΡΙΣΜΟΙ

Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, και επιπλέον από τους ορισμούς που ορίζονται στον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 1394/2007, εφαρμόζονται οι ορισμοί που παρατίθενται στα τμήματα 2.1 και 2.2.

2.1. Φαρμακευτικό προϊόν γονιδιακής θεραπείας

Ως φαρμακευτικό προϊόν γονιδιακής θεραπείας νοείται ένα βιολογικό φαρμακευτικό προϊόν με τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

- περιέχει μια δραστική ουσία που περιέχει ή αποτελείται από ανασυνδυασμένο νουκλεϊνικό οξύ το οποίο χρησιμοποιείται ή χορηγείται σε ανθρώπους με σκοπό τη ρύθμιση, την επιδιόρθωση, την αντικατάσταση, την προσθήκη ή τη διαγραφή μιας γενετικής αλληλουχίας·
- ο θεραπευτικός, προφυλακτικός ή διαγνωστικός του σκοπός έχει άμεση σχέση με την αλληλουχία ανασυνδυασμένου νουκλεϊνικού οξέος που περιέχει, ή με το προϊόν της γενετικής έκφρασης αυτής της αλληλουχίας.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας δεν περιλαμβάνουν τα εμβόλια κατά λοιμωδών νοσημάτων.

2.2. Θεραπευτικό φαρμακευτικό προϊόν σωματικών κυττάρων

Ως θεραπευτικό φαρμακευτικό προϊόν σωματικών κυττάρων νοείται ένα βιολογικό φαρμακευτικό προϊόν με τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

- περιέχει ή αποτελείται από κύτταρα ή ιστούς που έχουν υποστεί σημαντική τροποποίηση, έτσι ώστε τα βιολογικά χαρακτηριστικά, οι φυσιολογικές λειτουργίες ή οι δομικές ιδιότητες που έχουν σημασία για την προβλεπόμενη κλινική χρήση του προϊόντος έχουν αλλοιωθεί, ή το οποίο περιέχει ή αποτελείται από κύτταρα ή ιστούς που δεν πρόκειται να χρησιμοποιηθούν για την (τις) ίδια(-ες) ουσιαστική(-εις) λειτουργία(-εις) στο λήπτη με αυτή που επιτελούν στο δότη·

β) παρουσιάζεται να έχει ιδιότητες, ή χρησιμοποιείται, ή χορηγείται σε ανθρώπους για την αγωγή, την πρόληψη ή τη διάγνωση νόσου χάρη στη φαρμακολογική, ανοσολογική ή μεταβολική δράση των κυττάρων ή των ιστών του.

Για τους σκοπούς του στοιχείου α), οι τροποποιήσεις που παρατίθενται στο παράρτημα I του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1394/2007, ειδικότερα, δεν θεωρούνται ουσιώδεις τροποποιήσεις.

3. ΕΙΔΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΟΣΟΝ ΑΦΟΡΑ ΤΗΝ ΕΝΟΤΗΤΑ 3

3.1. Ειδικές απαιτήσεις για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας

Πρέπει να παρέχεται περιγραφή του συστήματος ιχνηλασιμότητας, το οποίο ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας σκοπεύει να καθιερώσει και να διατηρήσει προκειμένου να εξασφαλιστεί ότι το συγκεκριμένο προϊόν καθώς και τα αρχικά υλικά και οι πρώτες ύλες του, συμπεριλαμβανομένων όλων των ουσιών που έρχονται σε επαφή με τα κύτταρα ή τους ιστούς που ενδέχεται να περιέχει, μπορούν να ιχνηλατηθούν κατά την προμήθεια, την παρασκευή, τη συσκευασία, την αποθήκευση, τη μεταφορά και την παράδοση στο νοσοκομείο, στο ίδρυμα ή στο ιδιωτικό ιατρείο όπου χρησιμοποιείται το προϊόν.

Το σύστημα ιχνηλασιμότητας είναι συμπληρωματικό και συνάδει με τις απαιτήσεις που ορίζονται στην οδηγία 2004/23/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου (*) όσον αφορά τους ανθρώπινους ιστούς και κύτταρα εκτός από τα έμμορφα συστατικά του αίματος, καθώς και στην οδηγία 2002/98/ΕΚ, όσον αφορά τα έμμορφα συστατικά του ανθρώπινου αίματος.

3.2. Ειδικές απαιτήσεις για τα φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας

3.2.1. Εισαγωγή: τελικό προϊόν, δραστική ουσία και αρχικά υλικά

3.2.1.1. Φαρμακευτικό προϊόν γονιδιακής θεραπείας που περιέχει αλληλουχία(-ες) ανασυνδυασμένου νουκλεϊνικού οξέος ή γενετικώς τροποποιημένο(-ους) μικροοργανισμό(-ούς) ή ιό(-ούς).

Το τελικό φαρμακευτικό προϊόν περιέχει αλληλουχία/ες ανασυνδυασμένου νουκλεϊνικού οξέος ή γενετικώς τροποποιημένο/ους μικροοργανισμό/ούς ή ιό/ούς που έχουν μορφοποιηθεί στον άμεσο τελικό τους περιέκτη για την προβλεπόμενη ιατρική χρήση. Το τελικό φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να συνδυάζεται με ιατροτεχνολογικό προϊόν ή με ενεργό εμφυτεύσιμο ιατρικό βοήθημα.

Η δραστική ουσία συνίσταται από αλληλουχία/ες νουκλεϊνικού οξέος ή από γενετικώς τροποποιημένο(-ους) μικροοργανισμό(-ούς) ή ιό(-ούς).

3.2.1.2. Φαρμακευτικό προϊόν γονιδιακής θεραπείας που περιέχει γενετικώς τροποποιημένα κύτταρα.

Το τελικό φαρμακευτικό προϊόν περιέχει γενετικώς τροποποιημένα κύτταρα που έχουν μορφοποιηθεί στον άμεσο τελικό τους περιέκτη για την προβλεπόμενη ιατρική χρήση. Το τελικό φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να συνδυάζεται με ιατροτεχνολογικό προϊόν ή με ενεργό εμφυτεύσιμο ιατρικό βοήθημα.

Η δραστική ουσία συνίσταται από κύτταρα που έχουν υποστεί γενετική τροποποίηση από ένα από τα προϊόντα που περιγράφονται στο τμήμα 3.2.1.1 ανωτέρω.

3.2.1.3. Στην περίπτωση προϊόντων που περιέχουν ιούς ή ιικούς φορείς, τα αρχικά υλικά είναι τα συστατικά από τα οποία λαμβάνεται ο ιικός φορέας, ήτοι το πρότυπο δείγμα σπόρων του ιού/του ικού φορέα, ή τα πλασμίδια που χρησιμοποιούνται για τη διαμόλυνση των κυττάρων συσκευασίας και η τράπεζα πρότυπου δείγματος κυττάρων της κυτταρικής σειράς συσκευασίας.

3.2.1.4. Στην περίπτωση προϊόντων που περιέχουν πλασμίδια, μη ιικούς φορείς και γενετικώς τροποποιημένο(-ους) μικροοργανισμό(-ούς) εκτός από ιούς και ιικούς φορείς, τα αρχικά υλικά είναι τα συστατικά που χρησιμοποιούνται για τη δημιουργία του παραγωγού κυττάρου, ήτοι το πλασμίδιο, τα βακτήρια-ξενιστές και η τράπεζα πρότυπου δείγματος κυττάρων των ανασυνδυασμένων μικροβιακών κυττάρων.

3.2.1.5. Στην περίπτωση γενετικώς τροποποιημένων κυττάρων, τα αρχικά υλικά είναι τα συστατικά που χρησιμοποιούνται για να ληφθούν τα γενετικώς τροποποιημένα κύτταρα, ήτοι τα αρχικά υλικά που χρησιμοποιούνται για να ληφθεί ο φορέας, ο ίδιος ο φορέας και τα ανθρώπινα ή ζωικά κύτταρα. Σε όλα τα στάδια της διαδικασίας, από το σύστημα τράπεζας που χρησιμοποιείται για να ληφθεί ο φορέας και μετά, ισχύουν οι αρχές της ορθής παρασκευαστικής πρακτικής.

3.2.2. Ειδικές απαιτήσεις

Εκτός από τις απαιτήσεις που ορίζονται στα τμήματα 3.2.1 και 3.2.2 του μέρους I του παρόντος παραρτήματος, εφαρμόζονται και οι κατωτέρω απαιτήσεις:

α) πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με όλα τα αρχικά υλικά που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή της δραστικής ουσίας, συμπεριλαμβανομένων των προϊόντων που απαιτούνται για τη γενετική τροποποίηση των ανθρώπινων ή των ζωικών κυττάρων και, κατά περίπτωση, της επακόλουθης καλλιέργειας και διατήρησης των γενετικώς τροποποιημένων κυττάρων, λαμβανομένης υπόψη της πιθανής απουσίας σταδίων κάθαρσης·

- β) όσον αφορά τα προϊόντα που περιέχουν μικροοργανισμό ή ιό, πρέπει να παρέχονται δεδομένα σχετικά με τη γενετική τροποποίηση, την ανάλυση των αλληλουχιών, την εξασθένιση της λοιμοτοξικότητας, τον τροπισμό προς συγκεκριμένα είδη ιστών και κυττάρων, την εξάρτηση του μικροοργανισμού ή του ιού από τον κυτταρικό κύκλο, την παθογονικότητα και τα χαρακτηριστικά του μητρικού στελέχους·
- γ) οι σχετικοί με τη διεργασία και το προϊόν επιμολυντές πρέπει να περιγράφονται στα κατάλληλα τμήματα του φακέλου, και ειδικότερα οι επιμολυντές που συνίστανται από ικανούς προς πολλαπλασιασμό ιούς, εάν ο φορέας πρόκειται να είναι ανίκανος προς πολλαπλασιασμό·
- δ) όσον αφορά τα πλασμίδια, πρέπει να πραγματοποιείται ποσοτικός προσδιορισμός των διαφόρων πλασμιδιακών μορφών καθόλη τη διάρκεια ζωής του προϊόντος·
- ε) όσον αφορά τα γενετικώς τροποποιημένα κύτταρα, πρέπει διενεργούνται δοκιμές για τα χαρακτηριστικά των κυττάρων πριν και μετά τη γενετική τροποποίηση, καθώς και πριν και μετά κάθε επακόλουθη διαδικασία κατάψυξης/αποθήκευσης.

Όσον αφορά τα γενετικώς τροποποιημένα κύτταρα, εκτός από τις ειδικές απαιτήσεις για τα φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας, εφαρμόζονται και οι απαιτήσεις για την ποιότητα των θεραπευτικών φαρμακευτικών προϊόντων σωματικών κυττάρων και των προϊόντων ιστομηχανικής (βλέπε τμήμα 3.3).

3.3. Ειδικές απαιτήσεις για τα θεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα σωματικών κυττάρων και τα προϊόντα ιστομηχανικής

3.3.1. Εισαγωγή: τελικό προϊόν, δραστική ουσία και αρχικά υλικά

Το τελικό φαρμακευτικό προϊόν συνίσταται από τη δραστική ουσία μορφοποιημένη στον άμεσο περιέκτη της για την προβλεπόμενη ιατρική χρήση και στον τελικό της συνδυασμό που προβλέπεται ως συνδυασμένο φαρμακευτικό προϊόν προηγμένης θεραπείας.

Η δραστική ουσία συνίσταται από κύτταρα ή/και ιστούς που λαμβάνονται με γενετική μηχανική.

Οι πρόσθετες ουσίες (π.χ. ικρίωματα, μήτρες, τεχνολογικά προϊόντα, βιοϋλικά, βιομόρια ή/και άλλα συστατικά) οι οποίες συνδυάζονται με τα τροποποιημένα κύτταρα των οποίων αποτελούν αναπόσπαστο μέρος θεωρούνται αρχικά υλικά, ακόμη και αν δεν είναι βιολογικής προέλευσης.

Τα υλικά που χρησιμοποιούνται κατά την παρασκευή της δραστικής ουσίας (π.χ. θρεπτικά μέσα, αυξητικοί παράγοντες) και τα οποία δεν πρόκειται να αποτελέσουν τμήμα της δραστικής ουσίας θεωρούνται πρώτες ύλες.

3.3.2. Ειδικές απαιτήσεις

Εκτός από τις απαιτήσεις που ορίζονται στα τμήματα 3.2.1 και 3.2.2 του μέρους I του παρόντος παραρτήματος, εφαρμόζονται και οι ακόλουθες απαιτήσεις:

3.3.2.1. Αρχικά υλικά

- α) Πρέπει να παρέχονται συνοπτικές πληροφορίες σχετικά με τη δωρεά, την προμήθεια και τη διεξαγωγή δοκιμών επί ανθρώπινων ιστών και κυττάρων που χρησιμοποιούνται ως αρχικά υλικά και πραγματοποιούνται σύμφωνα με την οδηγία 2004/23/EK. Εάν ως αρχικά υλικά χρησιμοποιούνται μη υγιή κύτταρα ή ιστοί (π.χ. καρκινικοί ιστοί), η χρήση αυτή πρέπει να αιτιολογείται.
- β) Εάν ομαδοποιούνται πληθυσμοί αλλογενών κυττάρων, πρέπει να περιγράφονται οι στρατηγικές ομαδοποίησης καθώς και τα μέτρα που λαμβάνονται για την εξασφάλιση της ιχνηλασιμότητας.
- γ) Η πιθανή ποικιλομορφία που εισάγεται μέσω των ανθρώπινων ή ζωικών ιστών και κυττάρων εξετάζεται ως μέρος της επικύρωσης της διαδικασίας παρασκευής, του χαρακτηρισμού της δραστικής ουσίας και του τελικού προϊόντος, της ανάπτυξης των δοκιμών και του προσδιορισμού των προδιαγραφών και της σταθερότητας.
- δ) Όσον αφορά προϊόντα με βάση ξενογενή κύτταρα, πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με την πηγή προέλευσης των ζώων (π.χ. γεωγραφική προέλευση, ζωοτεχνία, ηλικία), τα ειδικά κριτήρια αποδοχής, τα μέτρα για την πρόληψη και την παρακολούθηση λοιμώξεων στα ζώα-πηγές/δότες, τις δοκιμασίες που διεξάγονται στα ζώα για λοιμογόνους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των καθέτως μεταδιδόμενων μικροοργανισμών και ιών, και τα αποδεικτικά στοιχεία καταλληλότητας των εγκαταστάσεων ζώων.
- ε) Όσον αφορά τα προϊόντα με βάση κύτταρα που παράγονται από γενετικώς τροποποιημένα ζώα, πρέπει να περιγράφονται τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των κυττάρων που έχουν σχέση με τη γενετική τροποποίηση. Επίσης πρέπει να παρέχεται διεξοδική περιγραφή της μεθόδου δημιουργίας καθώς και του χαρακτηρισμού του διαγονιδιακού ζώου.
- στ) Όσον αφορά τη γενετική τροποποίηση των κυττάρων, εφαρμόζονται οι τεχνικές απαιτήσεις που καθορίζονται στο τμήμα 3.2.

ζ) Πρέπει να περιγράφεται και να αιτιολογείται το πρόγραμμα των δοκιμών κάθε πρόσθετης ουσίας (ικριωμάτων, μητρών, τεχνολογικών προϊόντων, βιοϋλικών, βιομορίων ή άλλων συστατικών) που συνδυάζεται με κύτταρα που έχουν τροποποιηθεί με γενετική μηχανική των οποίων αποτελεί αναπόσπαστο μέρος.

η) Όσον αφορά τα ικρίωματα, τις μήτρες και τα τεχνολογικά προϊόντα που εμπίπτουν στον ορισμό των ιατροτεχνολογικών προϊόντων ή των ενεργών εμφυτεύσιμων ιατρικών βοηθημάτων, πρέπει να παρέχονται οι πληροφορίες που προβλέπονται στο τμήμα 3.4 για την αξιολόγηση των συνδυασμένων φαρμακευτικών προϊόντων προηγμένης θεραπείας.

3.3.2.2. Διαδικασία παρασκευής

α) Η διαδικασία παρασκευής πρέπει να επικυρώνεται ώστε να εξασφαλίζεται η σταθερότητα των παρτίδων και της διαδικασίας, η λειτουργική αρτιότητα των κυττάρων καθ' όλη τη διάρκεια της παρασκευής και της μεταφοράς μέχρι τη στιγμή της εφαρμογής ή της χορήγησης, καθώς και το κατάλληλο επίπεδο διαφοροποίησης.

β) Εάν τα κύτταρα καλλιεργούνται άμεσα εντός ή επί μήτρας, ικρίωματος ή τεχνολογικού προϊόντος, πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με την επικύρωση της διαδικασίας της κυτταρικής καλλιέργειας όσον αφορά τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, τη λειτουργία και την αρτιότητα του συνδυασμού.

3.3.2.3. Χαρακτηρισμός και στρατηγική ελέγχου

α) Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με το χαρακτηρισμό του κυτταρικού πληθυσμού ή του μείγματος κυττάρων όσον αφορά την ταυτότητα, την καθαρότητα (π.χ. σχετικά με τυχαίους μικροβιακούς παράγοντες και επιμολυντές κυτταρικής προέλευσης), τη βιωσιμότητα, την ισχύ, την ανάλυση του καρυοτύπου, το ογκογόνο δυναμικό και την καταλληλότητα για την προβλεπόμενη ιατρική χρήση. Πρέπει επίσης να καταδεικνύεται η γενετική σταθερότητα των κυττάρων.

β) Πρέπει να παρέχονται ποιοτικές και, όταν είναι δυνατόν, ποσοτικές πληροφορίες σχετικά με τους επιμολυντές που σχετίζονται με το προϊόν και την ακολουθούμενη διαδικασία, καθώς και σχετικά με κάθε υλικό εξαιτίας του οποίου μπορεί να εισαχθούν προϊόντα αποδόμησης κατά την παραγωγή. Ο βαθμός προσδιορισμού των επιμολυντών πρέπει να αιτιολογείται.

γ) Εάν δεν είναι δυνατόν να πραγματοποιηθούν ορισμένες διαδικασίες αποδέσμευσης επί της δραστικής ουσίας ή του τελικού προϊόντος, αλλά οι δοκιμασίες αυτές μπορούν να διεξαχθούν μόνον για βασικά ενδιάμεσα προϊόντα ή/και κατά τη διάρκεια της διαδικασίας, πρέπει να παρέχεται η σχετική αιτιολόγηση.

δ) Όταν ως συστατικά του προϊόντος με βάση κύτταρα υπάρχουν βιολογικά δραστικά μόρια (όπως αυξητικοί παράγοντες, κυτταροκίνες), πρέπει να χαρακτηρίζονται ο αντίκτυπος και η αλληλεπίδρασή τους με άλλα συστατικά της δραστικής ουσίας.

ε) Όταν στην προβλεπόμενη λειτουργία συμμετέχει μια τρισδιάστατη δομή, το στάδιο διαφοροποίησης, η δομική και λειτουργική οργάνωση των κυττάρων και, κατά περίπτωση, η παραγόμενη εξωκυττάρια μήτρα αποτελούν τμήμα του χαρακτηρισμού αυτών των προϊόντων με βάση κύτταρα. Όποτε χρειάζεται, ο φυσικοχημικός χαρακτηρισμός πρέπει να συμπληρώνεται με μη κλινικές διερευνήσεις.

3.3.2.4. Έκδοχα

Όσον αφορά το ή τα έκδοχα που χρησιμοποιούνται στα φαρμακευτικά προϊόντα με βάση κύτταρα ή ιστούς (π.χ. στα συστατικά του μέσου μεταφοράς), εφαρμόζονται οι απαιτήσεις για τα νέα έκδοχα, όπως ορίζονται στο μέρος I του παρόντος παραρτήματος, εκτός εάν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των κυττάρων ή των ιστών και των εκδόχων.

3.3.2.5. Μελέτες επί της ανάπτυξης

Η περιγραφή του προγράμματος μελετών επί της ανάπτυξης πρέπει να εξετάζει την επιλογή των υλικών και των διαδικασιών. Ειδικότερα, πρέπει να εξετάζεται η αρτιότητα του κυτταρικού πληθυσμού στο τελικό προϊόν.

3.3.2.6. Υλικά αναφοράς

Πρέπει να τεκμηριώνεται και να χαρακτηρίζεται ένα πρότυπο αναφοράς το οποίο θα είναι σχετικό και ειδικό για τη δραστική ουσία ή/και για το τελικό προϊόν.

3.4. Ειδικές απαιτήσεις για τα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας που περιέχουν ιατρικά προϊόντα

3.4.1. Φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας που περιέχουν ιατροτεχνολογικά προϊόντα, όπως αναφέρονται στο άρθρο 7 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1394/2007

Πρέπει να παρέχεται περιγραφή των φυσικών χαρακτηριστικών και της απόδοσης του προϊόντος καθώς και περιγραφή των μεθόδων σχεδιασμού του προϊόντος.

Πρέπει να παρέχεται περιγραφή των αλληλεπιδράσεων και της συμβατότητας των γονιδίων, κυττάρων ή/και ιστών με τα δομικά συστατικά.

3.4.2. *Συνδυασμένα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας, όπως ορίζονται στο άρθρο 2 παράγραφος 1 στοιχείο δ) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1394/2007*

Όσον αφορά το τμήμα του συνδυασμένου φαρμακευτικού προϊόντος προηγμένης θεραπείας που αποτελείται από κύτταρα ή ιστούς, εφαρμόζονται οι ειδικές απαιτήσεις για τα θεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα σωματικών κυττάρων και για τα προϊόντα ιστομηχανικής που ορίζονται στο τμήμα 3.3 καθώς επίσης και, σε περίπτωση γενετικώς τροποποιημένων κυττάρων, οι ειδικές απαιτήσεις που ορίζονται στο τμήμα 3.2 για τα φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας.

Το ιατροτεχνολογικό προϊόν ή το ενεργό εμφυτεύσιμο ιατρικό βοήθημα μπορεί να αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της δραστικής ουσίας. Σε περίπτωση που κατά τη στιγμή της παρασκευής ή της εφαρμογής ή της χορήγησης των τελικών προϊόντων, το ιατροτεχνολογικό προϊόν ή το ενεργό εμφυτεύσιμο ιατρικό βοήθημα συνδυάζεται με κύτταρα, τα κύτταρα αυτά θεωρούνται αναπόσπαστο μέρος του τελικού προϊόντος.

Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με το ιατροτεχνολογικό προϊόν ή το ενεργό εμφυτεύσιμο ιατρικό βοήθημα (το οποίο αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της δραστικής ουσίας ή του τελικού προϊόντος) οι οποίες έχουν σημασία για την αξιολόγηση του συνδυασμένου φαρμακευτικού προϊόντος προηγμένης θεραπείας. Οι πληροφορίες αυτές περιλαμβάνουν:

- α) πληροφορίες σχετικά με την επιλογή και την προβλεπόμενη λειτουργία του ιατροτεχνολογικού προϊόντος ή του εμφυτεύσιμου ιατρικού βοηθήματος καθώς και τεκμηρίωση της συμβατότητας του ιατρικού προϊόντος με τα λοιπά συστατικά του φαρμακευτικού προϊόντος·
- β) αποδεικτικά στοιχεία της συμμόρφωσης του ιατροτεχνολογικού προϊόντος που αποτελεί μέρος του φαρμακευτικού προϊόντος με τις ουσιώδεις απαιτήσεις που καθορίζονται στο παράρτημα I της οδηγίας 93/42/ΕΟΚ του Συμβουλίου (**), ή της συμμόρφωσης του ενεργού εμφυτεύσιμου ιατρικού βοηθήματος που αποτελεί τμήμα του φαρμακευτικού προϊόντος με τις ουσιώδεις απαιτήσεις που ορίζονται στο παράρτημα I της οδηγίας 90/385/ΕΟΚ του Συμβουλίου (***)·
- γ) εάν χρειάζεται, αποδεικτικά στοιχεία της συμμόρφωσης του ιατροτεχνολογικού προϊόντος ή του εμφυτεύσιμου ιατρικού βοηθήματος με τις απαιτήσεις σχετικά με τη ΣΕΒ/τις ΜΣΕ που καθορίζονται στην οδηγία 2003/32/ΕΚ της Επιτροπής (****)·
- δ) τα αποτελέσματα, εάν υπάρχουν, κάθε αξιολόγησης του ιατροτεχνολογικού προϊόντος που αποτελεί μέρος του φαρμακευτικού προϊόντος ή του ενεργού εμφυτεύσιμου ιατρικού βοηθήματος που αποτελεί μέρος του φαρμακευτικού προϊόντος στην οποία έχει προβεί ένας κοινοποιημένος οργανισμός, σύμφωνα με την οδηγία 93/42/ΕΟΚ ή την οδηγία 90/385/ΕΟΚ.

Ο κοινοποιημένος οργανισμός ο οποίος διενήργησε την αξιολόγηση που αναφέρεται στο στοιχείο δ) του παρόντος τμήματος πρέπει να παρέχει, έπειτα από αίτημα της οικείας για την αξιολόγηση της αίτησης αρχής, κάθε πληροφορία που σχετίζεται με τα αποτελέσματα της αξιολόγησης, σύμφωνα με την οδηγία 93/42/ΕΟΚ ή την οδηγία 90/385/ΕΟΚ. Στις εν λόγω πληροφορίες μπορεί να περιλαμβάνονται πληροφορίες και έγγραφα που περιέχονται στις σχετικές αιτήσεις αξιολόγησης της συμμόρφωσης, εφόσον αυτό απαιτείται για την αξιολόγηση του συνδυασμένου προϊόντος προηγμένης θεραπείας ως σύνολου.

4. ΕΙΔΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΟΣΟΝ ΑΦΟΡΑ ΤΗΝ ΕΝΟΤΗΤΑ 4

4.1. **Ειδικές απαιτήσεις για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας**

Οι απαιτήσεις του μέρους I, ενότητα 4 του παρόντος παραρτήματος σχετικά με τις φαρμακολογικές και τοξικολογικές δοκιμές των φαρμακευτικών προϊόντων μπορεί μην είναι πάντοτε οι κατάλληλες εξαιτίας των μοναδικών και ποικίλων δομικών και βιολογικών ιδιοτήτων των φαρμακευτικών προϊόντων προηγμένης θεραπείας. Οι τεχνικές απαιτήσεις που περιγράφονται στα τμήματα 4.1, 4.2 και 4.3 κατωτέρω εξηγούν τον τρόπο με τον οποίο εφαρμόζονται οι απαιτήσεις του μέρους I του παρόντος παραρτήματος στα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας. Όταν χρειάζεται, και λαμβανομένων υπόψη των ιδιοτήτων των φαρμακευτικών προϊόντων προηγμένης θεραπείας, ορίζονται πρόσθετες απαιτήσεις.

Η λογική για τη μη κλινική ανάπτυξη και τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για την επιλογή των σχετικών ειδών και μοντέλων (in vitro και in vivo) πρέπει να εξετάζονται και να αιτιολογούνται στη μη κλινική επισκόπηση. Το ή τα επιλεγμένα ζωικά μοντέλα μπορεί να περιλαμβάνουν ανοσοκατεσταλμένα ζώα, ζώα στα οποία έχει ανασταλεί η έκφραση ενός γονιδίου (ζώα knock-out), ανθρωποποιημένα ή διαγονιδιακά ζώα. Πρέπει επίσης να εξετάζεται η χρήση ομόλογων μοντέλων (π.χ. κύτταρα ποντικού που αναλύονται σε ποντικούς) ή μοντέλων προσομοίωσης νοσημάτων, ιδίως όσον αφορά τις μελέτες ανοσογονικότητας και ανοσοτοξικότητας.

Εκτός από τις απαιτήσεις του μέρους I, πρέπει να παρέχονται στοιχεία σχετικά με την ασφάλεια, την καταλληλότητα και τη βιοσυμβατότητα όλων των δομικών συστατικών (όπως μήτρες, ικρίσματα και τεχνολογικά προϊόντα) καθώς και κάθε πρόσθετης ουσίας (όπως κυτταρικά προϊόντα, βιομόρια, βιολικά και χημικές ουσίες) που υπάρχουν στο τελικό προϊόν και θα λαμβάνονται υπόψη οι φυσικές, μηχανικές, χημικές και βιολογικές τους ιδιότητες.

4.2. Ειδικές απαιτήσεις για τα φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας

Για να προσδιοριστεί η έκταση και το είδος των μη κλινικών μελετών που απαιτούνται για τον προσδιορισμό του κατάλληλου επιπέδου των μη κλινικών δεδομένων ασφαλείας, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ο σχεδιασμός και το είδος του φαρμακευτικού προϊόντος γονιδιακής θεραπείας.

4.2.1. Φαρμακολογία

- α) Πρέπει να υποβάλλονται μελέτες *in vitro* και *in vivo* για τις δράσεις που έχουν σχέση με την προτεινόμενη θεραπευτική χρήση (ήτοι μελέτες απόδειξης της ορθότητας των εικαζόμενων φαρμακοδυναμικών χαρακτηριστικών) με τη χρήση μοντέλων και σχετικών ειδών ζώων, προκειμένου να καταδεικνύεται ότι η αλληλουχία νουκλεϊνικού οξέος επιτυγχάνει τον επιδιωκόμενο στόχο (όργανο-στόχος ή κύτταρα-στόχοι) και επιτελεί την προβλεπόμενη λειτουργία της (επίπεδο έκφρασης και λειτουργική δραστηριότητα). Στις κλινικές μελέτες πρέπει επίσης να αναφέρονται η διάρκεια λειτουργίας της αλληλουχίας νουκλεϊνικού οξέος και το προτεινόμενο δοσολογικό σχήμα.
- β) Επιλεκτικότητα ως προς το στόχο: όταν το φαρμακευτικό προϊόν γονιδιακής θεραπείας πρόκειται να έχει επιλεκτική λειτουργικότητα ή περιορισμένη με βάση το στόχο λειτουργικότητα, πρέπει να υποβάλλονται μελέτες για την επιβεβαίωση της ειδικότητας καθώς της διάρκειας της λειτουργικότητας και της δραστηριότητάς του στα κύτταρα και ιστούς-στόχους.

4.2.2. Φαρμακοκινητική

- α) Οι μελέτες κατανομής στον οργανισμό πρέπει να περιλαμβάνουν διερεύνηση της παραμονής, της κθάαρσης και της κινητοποίησης. Οι μελέτες κατανομής στον οργανισμό πρέπει επίσης να εξετάζουν τον κίνδυνο μετάδοσης διά των γεννητικών κυττάρων.
- β) Μαζί με αξιολόγηση των περιβαλλοντικών κινδύνων, πρέπει να υποβάλλονται πληροφορίες σχετικά με την απέκκριση λοιμογόνων στοιχείων από τον οργανισμό και τον κίνδυνο μετάδοσης σε τρίτους, εκτός εάν αιτιολογείται δεόντως διαφορετικά στην αίτηση με βάση το είδος του συγκεκριμένου προϊόντος.

4.2.3. Τοξικολογία

- α) Πρέπει να αξιολογείται η τοξικότητα του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος γονιδιακής θεραπείας. Επιπλέον, και ανάλογα με το είδος του προϊόντος, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη μεμονωμένες δοκιμές της δραστηρικής ουσίας και των εκδόχων, και να αξιολογείται η *in vivo* δράση των προϊόντων που σχετίζονται με την εκφραζόμενη αλληλουχία νουκλεϊνικού οξέος και τα οποία δεν έχουν σχέση με τη φυσιολογική λειτουργία του προϊόντος.
- β) Οι μελέτες τοξικότητας εφάπαξ δόσης μπορούν να συνδυάζονται με φαρμακολογικές μελέτες ασφαλείας και μελέτες φαρμακοκινητικής, π.χ. για τη διερεύνηση της παραμονής του φαρμακευτικού προϊόντος.
- γ) Όταν προβλέπεται η χορήγηση πολλαπλών δόσεων στον άνθρωπο, πρέπει να υποβάλλονται μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης. Ο τρόπος και το σχήμα χορήγησης πρέπει να αντανακλούν πιστά τη σχεδιασθείσα κλινική δοσολογία. Όταν η χορήγησης εφάπαξ δόσης μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την παρατεταμένη λειτουργικότητα στον άνθρωπο της αλληλουχίας νουκλεϊνικού οξέος, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης. Η διάρκεια των μελετών αυτών μπορεί να είναι μεγαλύτερη από τη διάρκεια των συνηθών μελετών τοξικότητας, ανάλογα με τη διάρκεια παραμονής του φαρμακευτικού προϊόντος γονιδιακής θεραπείας και τους προβλεπόμενους δυνητικούς κινδύνους. Η διάρκεια των μελετών πρέπει επίσης να αιτιολογείται.
- δ) Πρέπει να διεξάγονται μελέτες γονιδιοτοξικότητας. Ωστόσο, συνηθεις μελέτες γονιδιοτοξικότητας διεξάγονται μόνον όταν οι μελέτες αυτές είναι απαραίτητες για τη δοκιμασία συγκεκριμένης επιμόλυνσης ή συγκεκριμένου συστατικού του συστήματος αποδέσμευσης της δραστηρικής ουσίας.
- ε) Πρέπει να διεξάγονται μελέτες καρκινογένεσης. Δεν απαιτείται η διεξαγωγή των συνηθών μελετών διά βίου καρκινογένεσης σε τρωκτικά. Ωστόσο, ανάλογα με το είδος του προϊόντος, πρέπει να αξιολογείται το ογκογόνο δυναμικό σε σχετικά μοντέλα *in vivo/in vitro*.
- στ) Τοξικότητα στην αναπαραγωγή και στην ανάπτυξη. Πρέπει να υποβάλλονται μελέτες σχετικά με τα αποτελέσματα επί της γονιμότητας και της γενικής αναπαραγωγικής λειτουργίας. Εκτός εάν αιτιολογείται δεόντως διαφορετικά στην αίτηση ανάλογα με το είδος του συγκεκριμένου προϊόντος, πρέπει να υποβάλλονται και μελέτες εμβρυϊκής και περιγεννητικής τοξικότητας καθώς και μελέτες μετάδοσης διά των γεννητικών κυττάρων.
- ζ) Πρόσθετες μελέτες τοξικότητας
- Μελέτες ενσωμάτωσης του γονιδίου: για κάθε φαρμακευτικό προϊόν γονιδιακής θεραπείας πρέπει να υποβάλλονται μελέτες ενσωμάτωσης του γονιδίου, εκτός εάν η μη διεξαγωγή τους μπορεί να δικαιολογηθεί επιστημονικά, π.χ. επειδή οι αλληλουχίες νουκλεϊνικού οξέος δεν εισέρχονται στον πυρήνα του κυττάρου. Όσον αφορά τα φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας τα οποία δεν αναμένεται να διαθέτουν ικανότητα ενσωμάτωσης, πρέπει να διεξάγονται μελέτες ενσωμάτωσης εάν από τα δεδομένα σχετικά με την κατανομή στον οργανισμό προκύπτει ότι υπάρχει κίνδυνος μετάδοσης διά των γεννητικών κυττάρων.
 - Ανοσογονικότητα και ανοσοτοξικότητα: πρέπει να μελετάται η δυνητική ανοσογόνος και ανοσοτοξική δράση.

4.3. Ειδικές απαιτήσεις για τα θεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα σωματικών κυττάρων και τα προϊόντα ιστομηχανικής

4.3.1. Φαρμακολογία

- α) Οι πρωτεύουσες φαρμακολογικές μελέτες πρέπει να μπορούν να αποδεικνύουν την ορθότητα της αρχής. Πρέπει επίσης να μελετώνται οι αλληλεπιδράσεις των προϊόντων με βάση κύτταρα με τους περιβάλλοντες ιστούς.

β) Πρέπει να προσδιορίζεται η ποσότητα του προϊόντος που απαιτείται για την επίτευξη του επιθυμητού αποτελεσματικού αποτελέσματος/δόση και, ανάλογα με το είδος του προϊόντος, πρέπει να προσδιορίζεται και η συχνότητα χορήγησης των δόσεων.

γ) Για την αξιολόγηση των δυνητικών φυσιολογικών αποτελεσμάτων τα οποία δεν έχουν σχέση με το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα του θεραπευτικού φαρμακευτικού προϊόντος σωματικών κυττάρων, του προϊόντος ιστομηχανικής ή πρόσδετων ουσιών, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη δευτερεύουσες φαρμακολογικές μελέτες, επειδή μπορεί να εκκρίνονται βιολογικά δραστικά μόρια, εκτός από τις πρωτεΐνες που αποτελούν το αντικείμενο ενδιαφέροντος, ή επειδή οι εν λόγω πρωτεΐνες μπορεί να στοχεύουν μη επιθυμητά σημεία.

4.3.2. Φαρμακοκινητική

α) Δεν απαιτείται η διεξαγωγή συμβατικών μελετών φαρμακοκινητικής για τη διερεύνηση της απορρόφησης, της κατανομής, του μεταβολισμού και της αποβολής. Ωστόσο, πρέπει να διερευνώνται παράμετροι όπως η βιωσιμότητα, η μακροβιότητα, η κατανομή, η ανάπτυξη, η διαφοροποίηση και η μετανάστευση, εκτός εάν αιτιολογείται δεόντως διαφορετικά στην αίτηση ανάλογα με το είδος του συγκεκριμένου προϊόντος.

β) Όσον αφορά τα θεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα σωματικών κυττάρων και τα προϊόντα ιστομηχανικής τα οποία παράγουν βιομόρια με συστηματική δράση, πρέπει να μελετώνται η κατανομή, η διάρκεια και ο βαθμός έκφρασης των μορίων αυτών.

4.3.3. Τοξικολογία

α) Πρέπει να γίνεται εκτίμηση της τοξικότητας του τελικού προϊόντος και πρέπει να λαμβάνονται υπόψη μεμονωμένες δοκιμασίες της ή των δραστικών ουσιών, των εκδόχων, των πρόσδετων ουσιών και κάθε επιμολυντή που έχει σχέση με τη διαδικασία.

β) Η διάρκεια των παρατηρήσεων μπορεί να είναι μεγαλύτερη από τη διάρκεια των συνήθων μελετών τοξικότητας και πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η προβλεπόμενη διάρκεια ζωής του φαρμακευτικού προϊόντος, μαζί με τα φαρμακοδυναμικά και φαρμακοκινητικά του χαρακτηριστικά. Η διάρκεια των παρατηρήσεων πρέπει να αιτιολογείται.

γ) Με εξαίρεση ό,τι αφορά το ογκογόνο δυναμικό του προϊόντος, δεν απαιτούνται συμβατικές μελέτες καρκινογένεσης και γονιδιοτοξικότητας.

δ) Πρέπει να μελετάται η δυνητική ανοσογόνος και ανοσοτοξική δράση.

ε) Σε περίπτωση προϊόντων με βάση κύτταρα που περιέχουν ζωικά κύτταρα, πρέπει να εξετάζονται τα σχετικά ειδικά προβλήματα ασφάλειας, όπως η μετάδοση ξενογενών παθογόνων στον άνθρωπο.

5. ΕΙΔΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΟΣΟΝ ΑΦΟΡΑ ΤΗΝ ΕΝΟΤΗΤΑ 5

5.1. Ειδικές απαιτήσεις για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας

5.1.1. Οι ειδικές απαιτήσεις που παρατίθενται στο παρόν τμήμα του μέρους IV είναι συμπληρωματικές εκείνων που παρατίθενται στην ενότητα 5 του μέρους I του παρόντος παραρτήματος.

5.1.2. Όταν η κλινική εφαρμογή των φαρμακευτικών προϊόντων προηγμένης θεραπείας προϋποθέτει την πραγματοποίηση ειδικής συνοδού θεραπείας και χειρουργικών επεμβάσεων, πρέπει να διερευνάται και να περιγράφεται η θεραπευτική διαδικασία ως σύνολο, πρέπει δε να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με την τυποποίηση και τη βελτιστοποίηση των διαδικασιών αυτών κατά τη διάρκεια της κλινικής ανάπτυξης του φαρμακευτικού προϊόντος.

Όταν κατά τις χειρουργικές διαδικασίες για την εφαρμογή, την εμφύτευση ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος προηγμένης θεραπείας χρησιμοποιούνται ιατροτεχνολογικά προϊόντα που μπορεί να έχουν αντίκτυπο στην αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια του φαρμακευτικού προϊόντος προηγμένης θεραπείας, πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τα εν λόγω ιατροτεχνολογικά προϊόντα.

Πρέπει να καθορίζεται η ειδική εμπειρογνωμοσύνη που απαιτείται για την εκτέλεση της εφαρμογής, της εμφύτευσης, της χορήγησης ή των δραστηριοτήτων παρακολούθησης. Όταν χρειάζεται, πρέπει να υποβάλλονται το πρόγραμμα κατάρτισης των επαγγελματιών του τομέα της υγείας στις διαδικασίες χρήσης, εφαρμογής, εμφύτευσης ή χορήγησης των προϊόντων αυτών.

5.1.3. Δεδομένου ότι, λόγω της φύσης των φαρμακευτικών προϊόντων προηγμένης θεραπείας, κατά την κλινική ανάπτυξη των προϊόντων η διαδικασία παρασκευής τους μπορεί να τροποποιείται, μπορεί να απαιτούνται πρόσθετες μελέτες για την απόδειξη της συγκρισιμότητας.

5.1.4. Κατά την κλινική ανάπτυξη πρέπει να εξετάζονται οι κίνδυνοι που προκύπτουν από δυνητικούς λοιμογόνους παράγοντες ή τη χρήση υλικών ζωικής προέλευσης καθώς και τα μέτρα που λαμβάνονται για τη μείωση αυτών των κινδύνων.

5.1.5. Η επιλογή της δόσης και το σχήμα χρήσης πρέπει να καθορίζονται σε μελέτες προσδιορισμού της δόσης.

- 5.1.6. Η αποτελεσματικότητα των προτεινόμενων ενδείξεων πρέπει να υποστηρίζεται με σχετικά αποτελέσματα κλινικών μελετών στις οποίες θα έχουν χρησιμοποιηθεί κλινικώς σημαντικά τελικά σημεία για την προβλεπόμενη χρήση. Για ορισμένες κλινικές συνθήκες μπορεί να απαιτείται και η απόδειξη της μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας. Στις περιπτώσεις αυτές πρέπει να υποβάλλεται και η στρατηγική για την αξιολόγηση της μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας.
- 5.1.7. Στο σχέδιο διαχείρισης των κινδύνων πρέπει να περιλαμβάνεται στρατηγική για τη μακροπρόθεσμη παρακολούθηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας.
- 5.1.8. Όσον αφορά τα συνδυασμένα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας, οι μελέτες ασφάλειας και αποτελεσματικότητας πρέπει να σχεδιάζονται και να διενεργούνται για το συνδυασμένο προϊόν ως σύνολο.
- 5.2. **Ειδικές απαιτήσεις για τα φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας**
- 5.2.1. *Μελέτες φαρμακοκινητικής στον άνθρωπο*
- Οι μελέτες φαρμακοκινητικής στον άνθρωπο θα περιλαμβάνουν τις ακόλουθες πτυχές:
- α) μελέτες απέκκρισης για τη μελέτη της αποβολής των φαρμακευτικών προϊόντων γονιδιακής θεραπείας·
- β) μελέτες κατανομής στον οργανισμό·
- γ) μελέτες φαρμακοκινητικής του φαρμακευτικού προϊόντος και των λειτουργικών ομάδων που είναι υπεύθυνες για τη γονιδιακή έκφραση (π.χ. εκφραζόμενες πρωτεΐνες ή γονιδιακές υπογραφές).
- 5.2.2. *Μελέτες φαρμακοδυναμικής στον άνθρωπο*
- Οι μελέτες φαρμακοδυναμικής στον άνθρωπο πρέπει να εξετάζουν την έκφραση και τη λειτουργία της αλληλουχίας νουκλεϊνικού οξέος μετά τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος γονιδιακής θεραπείας.
- 5.2.3. *Μελέτες ασφάλειας*
- Οι μελέτες ασφάλειας πρέπει να εξετάζουν:
- α) την εμφάνιση ικανού προς πολλαπλασιασμό φορέα·
- β) την εμφάνιση νέων στελεχών·
- γ) την ανακατάταξη υφιστάμενων γονιδιωματικών αλληλουχιών·
- δ) τη νεοπλασματική εξεργασία που οφείλεται στο μεταλλαξιγόνο δυναμικό του ενσωματωθέντος γενετικού υλικού.
- 5.3. **Ειδικές απαιτήσεις για τα θεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα σωματικών κυττάρων**
- 5.3.1. *Θεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα σωματικών κυττάρων, ο τρόπος δράσης των οποίων βασίζεται στην παραγωγή συγκεκριμένων δραστικών βιομορίων*
- Όσον αφορά τα θεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα σωματικών κυττάρων των οποίων ο τρόπος δράσης βασίζεται στην παραγωγή συγκεκριμένων δραστικών βιομορίων, πρέπει να εξετάζονται, εάν είναι εφικτό, τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά (και ειδικότερα η κατανομή, η διάρκεια και ο βαθμός της έκφρασης) αυτών των μορίων.
- 5.3.2. *Κατανομή στον οργανισμό, παραμονή και μακροχρόνια εμφύτευση των συστατικών των θεραπευτικών φαρμακευτικών προϊόντων σωματικών κυττάρων*
- Η κατανομή στον οργανισμό, η παραμονή και η μακροχρόνια εμφύτευση των συστατικών των θεραπευτικών φαρμακευτικών προϊόντων σωματικών κυττάρων πρέπει να εξετάζονται κατά τη διάρκεια της κλινικής ανάπτυξης του προϊόντος.
- 5.3.3. *Μελέτες ασφάλειας*
- Οι μελέτες ασφάλειας πρέπει να εξετάζουν:
- α) την κατανομή και την εμφύτευση μετά τη χορήγηση·
- β) την έκτοπη εμφύτευση·
- γ) τον ογκογόνο μετασχηματισμό και την πιστότητα της κυτταρικής/ιστικής σειράς.

5.4. Ειδικές απαιτήσεις για τα προϊόντα ιστομηχανικής

5.4.1. Μελέτες φαρμακοκινητικής

Όταν οι συμβατικές μελέτες φαρμακοκινητικής δεν είναι κατάλληλες για τα προϊόντα ιστομηχανικής, η κατανομή στον οργανισμό, η παραμονή και η αποδόμηση των συστατικών του προϊόντος ιστομηχανικής πρέπει να εξετάζονται κατά τη διάρκεια της κλινικής ανάπτυξης του προϊόντος.

5.4.2. Μελέτες φαρμακοδυναμικής

Οι μελέτες φαρμακοδυναμικής πρέπει να σχεδιάζονται και να προσαρμόζονται ανάλογα με τις ιδιαιτερότητες των προϊόντων ιστομηχανικής. Πρέπει να αποδεικνύεται η ορθότητα της αρχής και να παρέχονται στοιχεία σχετικά με την κινητική του προϊόντος, προκειμένου να επιτευχθεί η προβλεπόμενη αναγέννηση, επιδιόρθωση ή αντικατάσταση. Πρέπει να λαμβάνονται επίσης υπόψη κατάλληλοι φαρμακοδυναμικοί δείκτες που έχουν σχέση με την προβλεπόμενη λειτουργία ή λειτουργίες και τη δομή του προϊόντος.

5.4.3. Μελέτες ασφάλειας

Εφαρμόζονται τα προβλεπόμενα στο τμήμα 5.3.3.

(*) EE L 102 της 7.4.2004, σ. 48.

(**) EE L 169 της 12.7.1993, σ. 1.

(***) EE L 189 της 20.7.1990, σ. 17.

(****) EE L 105 της 26.4.2003, σ. 18.*.