

DIREKTIIVIT

KOMISSION DIREKTIIVI 2009/120/EY,

annettu 14 päivänä syyskuuta 2009,

ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä koskevista yhteisön säännöistä annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2001/83/EY muuttamisesta pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden osalta

(ETA:n kannalta merkityksellinen teksti)

EUROOPAN YHTEISÖJEN KOMISSIO, joka

ottaa huomioon Euroopan yhteisön perustamissopimuksen,

ottaa huomioon ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä koskevista yhteisön säännöistä 6 päivänä marraskuuta 2001 annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2001/83/EY⁽¹⁾ ja erityisesti sen 120 artiklan,

sekä katsoo seuraavaa:

- (1) Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä saa saattaa markkinoille vain, jos toimivaltainen viranomainen on antanut myyntiluvan sellaisten hakemusasiakirjojen perusteella, jotka sisältävät kyseisille lääkkeille tehtyjen kokeiden ja tutkimusten tulokset.
- (2) Direktiivin 2001/83/EY liitteessä I vahvistetaan ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden testausta koskevat yksityiskohtaiset tieteelliset ja tekniset vaatimukset, joiden mukaan lääkkeen laatua, turvallisuutta ja tehoa arvioidaan. Näitä yksityiskohtaisia tieteellisiä ja teknisiä vaatimuksia olisi säännöllisesti mukautettava tieteen ja tekniikan kehityksen ottamiseksi huomioon.
- (3) Liitettä I on aiheellista mukauttaa pitkälle kehitetyssä terapiassa tapahtuneen tieteellisen ja teknisen kehityksen vuoksi; tämä kehitys käy ilmi pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävistä lääkkeistä sekä direktiivin 2001/83/EY ja asetuksen (EY) N:o 726/2004 muuttamisesta 13 päivänä marraskuuta 2007 annetusta Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksesta (EY) N:o 1394/2007⁽²⁾. Geeniterapiassa käytettävien lääkkeiden ja somaattisessa soluterapiassa käytettävien lääkkeiden määritelmät ja yksityiskohtaiset tieteelliset ja tekniset vaatimukset olisi saatettava ajan tasalle. Lisäksi olisi vahvistettava yksityiskohtaiset tieteelliset ja tekniset vaatimukset kudosmuokkaustuotteille, pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäville laitteita sisältäville lääkkeille sekä pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäville yhdistelmälääkkeille.

- (4) Tässä direktiivissä säädetyt toimenpiteet ovat ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän pysyvän komitean lausunnon mukaiset,

ON ANTANUT TÄMÄN DIREKTIIVIN:

1 artikla

Korvataan direktiivin 2001/83/EY liitteessä I oleva IV osa tämän direktiivin liitteellä.

2 artikla

1. Jäsenvaltioiden on saatettava tämän direktiivin noudattamisen edellyttämät lait, asetukset ja hallinnolliset määräykset voimaan viimeistään 5 päivänä huhtikuuta 2010. Niiden on viipymättä toimitettava komissiolle kirjallisina nämä säännökset sekä kyseisiä säännöksiä ja tätä direktiiviä koskeva vastaavuus- taulukko.

Näissä jäsenvaltioiden antamissa säädöksissä on viitattava tähän direktiiviin tai niihin on liitettävä tällainen viittaus, kun ne virallisesti julkaistaan. Jäsenvaltioiden on säädettävä siitä, miten viittaukset tehdään.

2. Jäsenvaltioiden on toimitettava tässä direktiivissä tarkoitettuista kysymyksistä antamansa keskeiset kansalliset säännökset kirjallisina komissiolle.

3 artikla

Tämä direktiivi tulee voimaan kahdentenakymmenentenä päivänä sen jälkeen, kun se on julkaistu *Euroopan unionin virallisessa lehdessä*.

4 artikla

Tämä direktiivi on osoitettu kaikille jäsenvaltioille.

Tehty Brysselissä 14 päivänä syyskuuta 2009.

Komission puolesta
Günter VERHEUGEN
Varapuheenjohtaja

⁽¹⁾ EYVL L 311, 28.11.2001, s. 67.

⁽²⁾ EUVL L 324, 10.12.2007, s. 121.

LIITE

"IV OSA

PITKÄLLE KEHITETYSSÄ TERAPIASSA KÄYTETTÄVÄT LÄÄKKEET**1. JOHDANTO**

Asetuksen (EY) N:o 1394/2007 2 artiklan 1 kohdan a alakohdassa määriteltyjä pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevien myyntilupahakemusten on täytettävä tämän liitteen I osassa kuvatut muotovaatimukset (moduulit 1, 2, 3, 4 ja 5).

Biologisia lääkevalmisteita koskevia moduulien 3, 4 ja 5 teknisiä vaatimuksia sovelletaan tämän liitteen I osassa kuvatulla tavalla. Tämän osan 3, 4 ja 5 kohdassa kuvatuissa pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevissa erityisvaatimuksissa selitetään, miten I osan vaatimuksia sovelletaan pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviin lääkkeisiin. Lisäksi tarvittaessa on asetettu lisävaatimuksia pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden erityispiirteet huomioon ottaen.

Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden erityisluonteen vuoksi voidaan soveltaa riskianalyysiin perustuvaa lähestymistapaa myyntilupahakemukseen sisällytettävien laatua koskevien, ei-kliinisten ja kliinisten tietojen laajuuden määrittämiseksi otsakkeen "Johdanto ja yleiset periaatteet" 4 kohdassa tarkoitettujen, lääkkeiden laatua, turvallisuutta ja tehoa koskevien tieteellisten ohjeiden mukaisesti.

Riskianalyysi voi kattaa koko kehitystoiminnan. Seuraavia riskitekijöitä voidaan tarkastella: solujen alkuperä (autologiset, allogeeniset, ksenogeeniset), kyky jakaantua ja/tai erilaistua, kyky käynnistää immuunivaste, solun käsittelyaste, solujen yhdistäminen bioaktiivisiin molekyyliin tai rakenneaineisiin, geeniterapiassa käytettävien lääkkeiden luonne, sellaisten virusten tai mikro-organismien monistumiskyvyn laajuus, joita käytetään *in vivo*, nukleiinihapposekvenssien tai geenien genomiin integroitumisen aste, pitkän aikavälin toiminnallisuus, kasvaimien kehittymisen riski sekä anto- tai käyttötapa.

Riskianalysissa voidaan tarkastella myös asiaan liittyviä, käytettävissä olevia ei-kliinisiä ja kliinisiä tietoja tai kokemuksia muista näihin lääkkeisiin liittyvistä pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävistä lääkkeistä.

Tämän liitteen vaatimuksista poikkeaminen on perusteltava tieteellisesti hakemusasiakirjojen moduulissa 2. Kun edellä kuvattua riskianalyysia käytetään, se on myös sisällytettävä moduuliin 2 ja kuvattava siinä. Tällöin on käsiteltävä käytettyä menetelmää, todettujen riskien luonnetta ja riskianalyysiin perustuvan lähestymistavan vaikutuksia kehittämisen ja arviointiohjelmaan, ja riskianalysista johtuvat poikkeamat tämän liitteen vaatimuksista on kuvattava.

2. MÄÄRITELMÄT

Tässä asetuksessa käytetään asetuksessa (EY) N:o 1394/2007 säädettyjen määritelmien lisäksi 2.1 ja 2.2 kohdassa säädettyjä määritelmiä.

2.1 Geeniterapiassa käytettävät lääkkeet

Geeniterapiassa käytettävällä lääkkeellä tarkoitetaan biologista lääkettä, jolla on seuraavat ominaispiirteet:

- a) se sisältää vaikuttavaa ainetta, joka sisältää sellaista yhdistelmänukleiinihappoa tai koostuu sellaisesta yhdistelmänukleiinihaposta, jota käytetään ihmisiin tai annetaan ihmisille geenisekvenssin säätelyä, korjaamista, korvaamista, lisäämistä tai poistamista;
- b) sen terapeuttinen, profylaktinen tai diagnostinen vaikutus liittyy suoraan sen sisältämään yhdistelmänukleiinihapposekvenssiin tai tämän sekvenssin geneettisen ilmentymän tuotteeseen.

Geeniterapiassa käytettäviin lääkkeisiin eivät kuulu rokotteet tartuntatauteja vastaan.

2.2 Somaattisessa soluterapiassa käytettävät lääkkeet

Somaattisessa soluterapiassa käytettävällä lääkkeellä tarkoitetaan biologista lääkettä, jolla on seuraavat ominaispiirteet:

- a) se sisältää sellaisia soluja tai kudoksia tai koostuu sellaisista soluista tai kudoksista, joita on merkittävästi muokattu siten, että aiotun kliinisen käytön kannalta tärkeitä biologisia ominaisuuksia, fysiologisia toimintoja tai rakenteellisia ominaisuuksia on muutettu, tai koostuu sellaisista soluista tai kudoksista, joita ei ole tarkoitus käyttää vastaanottajassa samaan olennaiseen toimintoon tai toimintoihin kuin luovuttajassa;

- b) se on tarkoitettu tai sitä käytetään ihmisiin tai annetaan ihmisille jonkin sairauden hoitamiseksi, ehkäisemiseksi tai diagnosoimiseksi sen solujen tai kudosten farmakologisen, immunologisen tai metabolisen vaikutuksen ansiosta.

Edellä olevan a alakohdan osalta erityisesti asetuksen (EY) N:o 1394/2007 liitteessä I lueteltuja käsittelyjä ei pidetä merkittävänä muokkauksena.

3. MODUULIA 3 KOSKEVAT ERITYISVAATIMUKSET

3.1 Kaikkia pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset

On esitettävä kuvaus sellaisesta järjestelmästä, jonka lääkkeen myyntiluvan haltija aikoo perustaa ja jota se aikoo pitää yllä taatakseen, että yksittäinen lääke ja sen lähtö- ja raaka-aineet, mukaan luettuina kaikki sen mahdollisesti sisältämien kudosten tai solujen kanssa kosketuksiin joutuvat aineet, voidaan jäljittää hankinnan, valmistuksen, pakkaamisen, varastoinnin, kuljetuksen ja toimituksen kautta sairaalaan, laitokseen tai yksityisvastaanotolle, jossa lääke käytetään.

Jäljitettävyyssjärjestelmän on täydennettävä ja vastattava Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2004/23/EY (*) vaatimuksia ihmisen muiden solujen ja kudosten kuin verisolujen osalta sekä direktiivin 2002/98/EY vaatimuksia ihmisen verisolujen osalta.

3.2 Geeniterapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset

3.2.1 *Johdanto: lopputuote, vaikuttava aine ja lähtöaineet*

- 3.2.1.1 Geeniterapiassa käytettävät lääkkeet, jotka sisältävät yhden tai useamman yhdistelmänukleiinihapposekvenssin tai yhden tai useamman geneettisesti muunnetun mikro-organismin tai viruksen

Lopullinen lääkevalmiste koostuu yhdestä tai useammasta nukleiinihapposekvenssistä tai geneettisesti muunnetusta mikro-organismita tai viruksesta lopullisessa välittömässä kantajassaan aiottuun lääkintätarkoitukseen käyttöä varten. Lopullinen lääkevalmiste voidaan yhdistää lääkinnälliseen laitteeseen tai aktiiviseen implantoitavaan lääkinnälliseen laitteeseen.

Vaikuttava aine koostuu yhdestä tai useammasta nukleiinihapposekvenssistä tai geneettisesti muunnetusta mikro-organismita tai viruksesta.

- 3.2.1.2 Geeniterapiassa käytettävät lääkkeet, jotka sisältävät geneettisesti muunnettuja soluja

Lopullinen lääkevalmiste koostuu geneettisesti muunnetuista soluista lopullisessa välittömässä kantajassa aiottuun lääkintätarkoitukseen käyttöä varten. Lopullinen lääkevalmiste voidaan yhdistää lääkinnälliseen laitteeseen tai aktiiviseen implantoitavaan lääkinnälliseen laitteeseen.

Vaikuttava aine koostuu soluista, jotka on geneettisesti muunnettu jollakin edellä olevassa 3.2.1.1 kohdassa kuvatuista tuotteista.

- 3.2.1.3 Kun on kyse viruksia tai virusvektoreita sisältävistä tuotteista, lähtöaineita ovat ne komponentit, joista virusvektori saadaan, eli alkuperäinen virusvektorikanta tai plasmidit, joita käytetään transfektoimaan pakkaussoluja ja pakkaussolulinjan pääsolupankkia.

- 3.2.1.4 Kun on kyse tuotteista, jotka koostuvat plasmideista, muista kuin virusvektoreista ja geneettisesti muunnetuista mikro-organismeista (jotka ovat muita kuin viruksia tai virusvektoreita), lähtöaineita ovat ne komponentit, joita käytetään tuotantosolun luomiseen, eli plasmidit, isäntäbakteerit ja yhdistelmämikrobisolujen pääsolupankki.

- 3.2.1.5 Kun on kyse geneettisesti muunnetuista soluista, lähtöaineita ovat ne komponentit, joita käytetään geneettisesti muunnettujen solujen hankkimiseen, eli vektorin tuottavat lähtöaineet, vektori ja ihmisten tai eläinten solut. Hyvien tuotantotapojen periaatteita on noudatettava vektorin tuottamiseen käytetystä pankkijärjestelmästä lähtien.

3.2.2 *Erityisvaatimukset*

Tämän liitteen I osassa olevan 3.2.1 ja 3.2.2 kohdan vaatimusten lisäksi sovelletaan seuraavia vaatimuksia:

- a) On annettava tiedot kaikista vaikuttavan aineen valmistamisessa käytetyistä lähtöaineista, mukaan lukien ihmisten tai eläinten solujen geneettisessä muuntamisessa tarvittavat tuotteet sekä tarvittaessa geneettisesti muunnettujen solujen myöhempi viljely ja säilöntä, ottaen huomioon puhdistusvaiheiden mahdollinen puuttuminen.

- b) Mikro-organismin tai viruksen sisältävien tuotteiden osalta on annettava tiedot geneettisestä muutoksesta, sekvenssianalyysistä, virulenssin heikentymisestä, tropismista tiettyjen kudosis- ja solutyypin osalta, mikro-organismin tai viruksen riippuvuudesta solusyklistä, patogeenisuudesta ja emokannan ominaispiirteistä.
- c) Prosessiin ja tuotteeseen liittyvät epäpuhtaudet on kuvattava asiakirjan asianomaisissa kohdissa, ja erityisesti on mainittava monistumiskykyiset viruskontaminantit, jos vektorin ei ole tarkoitus kyetä monistumaan.
- d) Plasmidien osalta eri plasmidimuodot on ilmaistava määrällisesti tuotteen koko säilyvyysajan osalta.
- e) Geneettisesti muunnettujen solujen osalta on testattava solujen ominaisuudet ennen ja jälkeen geneettisen muuntamisen sekä ennen ja jälkeen mahdollisen myöhemmin tehtävän jäädyttämisen/varastoinnin.

Geneettisesti muunnettujen solujen osalta sovelletaan geeniterapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevien erityisvaatimusten lisäksi somaattisessa soluterapiassa käytettäviä lääkkeitä ja kudostuotteita koskevia laatuvaatimuksia (ks. 3.3 kohta).

3.3 Somaattisessa soluterapiassa käytettäviä lääkkeitä ja kudostuotteita koskevat erityisvaatimukset

3.3.1 Johdanto: lopputuote, vaikuttava aine ja lähtöaineet

Lopputuote koostuu vaikuttavasta aineesta välittömässä kantajassaan aiottuun lääkintätarkoitukseen käyttöä varten ja lopullisena yhdistelmänä pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien yhdistelmä lääkkeiden tapauksessa.

Vaikuttava aine muodostuu muokatuista soluista ja/tai kudoksista.

Lähtöaineiksi katsotaan myös muut aineet (esimerkkeinä kehikko- ja tukimateriaalit, matriksit, laitteet, biomateriaalit, biomolekyylit ja/tai muut komponentit), jotka yhdistetään käsiteltyihin soluihin, joihin ne kuuluvat olennaisena osana, vaikka nämä muut aineet eivät olisikaan biologista alkuperää.

Materiaaleja, joita käytetään vaikuttavan aineen valmistuksessa (esim. viljelyalustat, kasvutekijät) ja joiden ei ole tarkoitus olla osa vaikuttavaa ainetta, pidetään raaka-aineina.

3.3.2 Erityisvaatimukset

Tämän liitteen I osassa olevan 3.2.1 ja 3.2.2 kohdan vaatimusten lisäksi sovelletaan seuraavia vaatimuksia:

3.3.2.1 Lähtöaineet

- a) On esitettävä tiivistelmä lähtöaineina käytettävien ihmiskudosten ja -solujen direktiivin 2004/23/EY mukaisesti tapahtuvasta luovuttamisesta, hankinnasta ja testaamisesta. Jos lähtöaineina käytetään muita kuin terveitä soluja tai kudoksia (esim. syöpäkudosta), niiden käyttö on perusteltava.
- b) Jos allogeenisten solujen populaatioita kootaan yhteen, kokoamisstrategiat ja jäljitettävyyden varmistamiseksi toteutetut toimenpiteet on kuvattava.
- c) Ihmisten tai eläinten kudoksista ja soluista johtuva tuotteisiin mahdollisesti tuleva vaihtelu on otettava huomioon valmistusprosessia valitessa, vaikuttavan aineen ja lopputuotteen ominaispiirteitä kuvattaessa, määrittämismenetelmiä kehitettäessä ja vaatimuksia ja säilyvyyttä vahvistettaessa.
- d) Ksenogeneesiin soluihin perustuvien tuotteiden osalta on annettava tiedot eläinten alkuperästä (kuten maantieteellinen alkuperä, kotieläintalous, ikä), tietyistä hyväksymiskriteereistä, lähde-/luovuttajaeläinten infektioiden ennaltaehkäisy- ja seurantamenetelmistä, eläinten testaamisesta infektiivien tekijöiden, mukaan luettuna vertikaalisesti siirtyvät mikro-organismit ja virukset, varalta sekä näyttöä eläimiin liittyvien tilojen ja laitteiden soveltuvuudesta.
- e) Geneettisesti muunnetuista eläimistä saatujen solupohjaisten tuotteiden osalta on kuvattava geneettiseen muutokseen liittyvien solujen erityisominaisuudet. On annettava yksityiskohtainen kuvaus menetelmästä ja siirto-geenisen eläimen ominaispiirteistä.
- f) Solujen geneettisen muuntelun osalta sovelletaan 3.2 kohdassa täsmennettyjä teknisiä vaatimuksia.

g) Sellaisten mahdollisten muiden aineiden (kehikko- ja tukimateriaalit, matriksit, laitteet, biomateriaalit, biomo-lekyylit tai muut komponentit) testausohjelma, jotka yhdistetään käsiteltyihin soluihin, joihin ne kuuluvat olennaisena osana, on kuvattava ja perusteltava.

h) Sellaisten kehikko- ja tukimateriaalien, matriksien ja laitteiden osalta, jotka kuuluvat lääkinnällisen laitteen tai aktiivisen implantoitavan lääkinnällisen laitteen määritelmän piiriin, on annettava tiedot, joita 3.4 kohdassa edellytetään pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän yhdistelmä lääkkeen arvioimiseksi.

3.3.2.2 Valmistusprosessi

a) Valmistusprosessi on validoitava, jotta varmistetaan erän ja prosessin yhdenmukaisuus, solujen toiminnallinen eheys koko valmistusprosessin ja kuljetuksen ajan aina niiden käyttö-, applikointi- tai antohetkeen saakka sekä asianmukainen erilaistumisen aste.

b) Jos soluja kasvatetaan suoraan matriksin, kehikko- ja tukimateriaalin tai laitteen sisällä tai matriksin, kehikko- ja tukimateriaalin tai laitteen pinnalla, on annettava tiedot soluviljelyprosessin validoinnista solujen kasvun, toiminnan ja yhdistelmän eheyden suhteen.

3.3.2.3 Ominaispiirteiden kuvaus ja valvontastrategia

a) On annettava solupopulaation tai soluseoksen kuvauksen kannalta olennaiset tiedot, jotka koskevat identiteettiä, puhtautta (esim. vieraat mikrobit ja solujen epäpuhtaudet), elinkelpoisuutta, tehoa, karyologiaa, tuumorigeenisyyttä sekä aiottuun lääkintäkäyttöön soveltuvuutta. Solujen geneettinen säilyvyys on osoitettava.

b) On annettava laadulliset ja mahdollisuuksien mukaan myös määrälliset tiedot tuotteeseen ja prosessiin liittyvistä epäpuhtauksista sekä kaikista sellaisesta materiaalista, joka voi tuoda hajoamistuotteita tuotantoon. Epäpuhtauksien määrittämisen laajuus on perusteltava.

c) Jos tiettyjä vapautustestejä ei voida tehdä vaikuttaville aineille eikä lopputuotteelle vaan vain keskeisille välituotteille ja/tai valmistuksen aikaisina testeinä, tämä on perusteltava.

d) Jos biologisesti aktiivisia molekyylejä (kuten kasvutekijöitä tai sytokiinejä) esiintyy solupohjaisen tuotteen komponentteina, niiden vaikutus ja vuorovaikutus vaikuttavan aineen muiden komponenttien kanssa on kuvattava.

e) Jos kolmiulotteinen rakenne on osa aiottua toimintoa, solujen erilaistumisen aste ja rakenteellinen ja toiminnallinen organisaatio sekä – tarvittaessa – luotu solunulkoinen matriksi ovat osa näiden solupohjaisten tuotteiden kuvausta. Fysikaalis-kemiallista kuvausta on tarvittaessa täydennettävä ei-kliinisillä tutkimuksilla.

3.3.2.4 Apuaineet

Solu- tai kudospohjaisissa lääkkeissä käytettävien apuaineiden (esim. kuljetuseluksaineen komponentit) osalta sovelletaan tämän liitteen I osassa vahvistettuja, uusia apuaineita koskevia vaatimuksia, ellei ole olemassa tietoa solujen tai kudosten ja apuaineiden välisestä vuorovaikutuksesta.

3.3.2.5 Kehitystutkimukset

Kehitysohjelman kuvauksessa on käsiteltävä materiaalien ja prosessien valintaa. Erityisesti on käsiteltävä solupopulaation integriteettiä lopullisessa valmistemuodossa.

3.3.2.6 Referenssimateriaalit

Tiettyä vaikuttavaa ainetta ja/tai lopputuotetta koskeva referenssistandardi on osoitettava asiakirjalla ja kuvattava.

3.4 Laitteita sisältäviä pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset

3.4.1 Asetuksen (EY) N:o 1394/2007 7 artiklassa tarkoitetut laitteita sisältävät pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävät lääkkeet

On annettava kuvaus tuotteen fysikaalisista ominaispiirteistä ja tuotteen toiminnasta sekä kuvaus tuotteen suunnittelumenetelmistä.

Geenien, solujen ja/tai kudosten ja rakenneosien välinen vuorovaikutus ja yhteensopivuus on kuvattava.

3.4.2 *Asetuksen (EY) N:o 1394/2007 2 artiklan 1 kohdan d alakohdassa määritellyt pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävät yhdistelmä lääkkeet*

Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän yhdistelmä lääkkeen solu- tai kudoksen osalta sovelletaan 3.3 kohdassa esitettyjä somaattisessa soluterapiassa käytettäviä lääkkeitä ja kudostuokkautustuotteita koskevia erityisvaatimuksia, ja geneettisesti muunnettujen solujen tapauksessa sovelletaan 3.2 kohdassa esitettyjä geeniterapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevia erityisvaatimuksia.

Lääkinnällinen laite tai aktiivinen implantoitava lääkinällinen laite voi olla olennainen osa vaikuttavaa ainetta. Jos lääkinällinen laite tai aktiivinen implantoitava lääkinällinen laite yhdistetään soluihin valmistuksen aikana tai lopputuotteiden käyttö-, applikointi- tai antohetkellä, niiden katsotaan muodostavan olennaisen osan lopputuotteesta.

Lääkinällisestä laitteesta tai aktiivisesta implantoitavasta lääkinällisestä laitteesta (joka on olennainen osa vaikuttavaa ainetta tai lopputuotetta) on annettava tiedot, joita tarvitaan pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän yhdistelmä lääkkeen arvioimiseksi. Tällaisia tietoja ovat seuraavat:

- a) Tiedot lääkinällisen laitteen tai implantoitavan lääkinällisen laitteen valinnasta ja aiotusta tehtävästä sekä osoitus laitteen yhteensopivuudesta muiden tuotteen komponenttien kanssa.
- b) Näyttö siitä, että lääkinällisestä laitteesta koostuva osa on neuvoston direktiivin 93/42/EY (**) liitteessä I vahvistettujen olennaisten vaatimusten mukainen tai että aktiivisesta implantoitavasta lääkinällisestä laitteesta koostuva osa on neuvoston direktiivin 90/385/EY (***) liitteessä I vahvistettujen olennaisten vaatimusten mukainen.
- c) Tarvittaessa näyttö siitä, että lääkinällinen laite tai implantoitava lääkinällinen laite on komission direktiivissä 2003/32/EY (****) vahvistettujen BSE:tä/TSE:tä koskevien vaatimusten mukainen.
- d) Tarvittaessa sellaisen arvioinnin tulokset, jonka direktiivin 93/42/EY mukainen ilmoitettu laitos on tehnyt lääkinällisestä laitteesta koostuvasta osasta tai direktiivin 90/385/EY mukainen ilmoitettu tarkastuslaitos on tehnyt aktiivisesta implantoitavasta lääkinällisestä laitteesta koostuvasta osasta.

Tämän kohdan d alakohdassa tarkoitetun arvioinnin tehneen ilmoitetun laitoksen tai tarkastuslaitoksen on hakemusta arvioivan toimivaltaisen viranomaisen pyynnöstä toimitettava kaikki tiedot, jotka liittyvät direktiivin 93/42/EY tai direktiivin 90/385/EY mukaisen arvioinnin tuloksiin. Näihin voivat kuulua asianomaiseen vaatimustenmukaisuuden arviointihakemukseen sisältyvät tiedot, jotka ovat tarpeen koko pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän yhdistelmä lääkkeen arvioinnin kannalta.

4. MODUULIA 4 KOSKEVAT ERITYISVAATIMUKSET

4.1 **Kaikkia pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset**

Lääkkeiden farmakologista ja toksikologista testaamista koskevat tämän liitteen I osan moduulissa 4 esitetyt vaatimukset eivät aina sovellu pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviin lääkkeisiin niiden ainutlaatuisen ja monimuotoisten rakenteellisten ja biologisten ominaisuuksien vuoksi. Jäljempänä olevassa 4.1, 4.2 ja 4.3 kohdassa esitetyissä teknisissä vaatimuksissa selitetään, miten tämän liitteen I osan vaatimuksia sovelletaan pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviin lääkkeisiin. Lisäksi tarvittaessa on asetettu lisävaatimuksia pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden erityispiirteet huomioon ottaen.

Ei-kliniinisen kehittämisen taustalla olevat syyt ja asiaankuuluvien lajien ja mallien (*in vitro* ja *in vivo*) valintaperusteet on käsiteltävä ja perusteltava ei-kliniisessä katsauksessa. Valittuihin eläinmalleihin voi kuulua eläimiä, joiden immunitetti on huonontunut, tai poistogeenisiä (knockout), humanisoituja tai siirtogeenisiä eläimiä. Homologisten mallien (esim. hiirissä analysoidut hiiren solut) tai tautia jäljittelevien mallien käyttöä on harkittava erityisesti immunogeenisuus- ja immunotoksisuustutkimusten osalta.

Niiden vaatimusten lisäksi, jotka esitetään I osassa, on annettava tiedot kaikkien lopputuotteessa olevien rakenneosien (kuten matriksien, kehikko- ja tukimateriaalien ja laitteiden) ja mahdollisten muiden aineiden (kuten solutuotteiden, biomolekyylien, biomateriaalien ja kemiallisten aineiden) turvallisuudesta, soveltuvuudesta ja biologisesta yhteensopivuudesta. Niiden fyysiset, mekaaniset, kemialliset ja biologiset ominaisuudet on otettava huomioon.

4.2 Geeniterapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset

Kun päätetään sitä, kuinka laajoja ja minkätyyppisiä ei-kliinisiä tutkimuksia on tehtävä, jotta saadaan riittävästi ei-kliinisiä turvallisuustietoja, on otettava huomioon, millainen geeniterapiassa käytettävä lääke on.

4.2.1 Farmakologia

- a) Ehdotettuun terapeuttiseen käyttöön liittyvien toimien *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimukset (eli farmakodynaamiset periaatteen toimivuutta osoittavat tutkimukset) on toimitettava käyttäen malleja, joilla on tarkoitus relevantteilla eläinlajeilla osoittaa, että nukleiinihapposekvenssi tavoittaa aiotun kohteensa (kohde-elin tai -solut) ja huolehtii sen aiotusta tehtävästä (ilmentymistaso ja toiminnallinen tehtävä). Tiedot nukleiinihapposekvenssin toiminnan kestosta ja ehdotetusta annostasosta kliinisissä tutkimuksissa on toimitettava.
- b) Kohdeselektiivisyys: Kun geeniterapiassa käytettävällä lääkkeellä on tarkoitus olla selektiivinen tai kohteen kannalta rajoitettu tehtävä, on toimitettava tiedot tutkimuksista, joissa vahvistetaan kohdesoluissa ja -kudosissa toteutettavan tehtävän ja toiminnan spesifisyys ja kesto.

4.2.2 Farmakokinetiikka

- a) Biologista jakautumista koskeviin biodistributiututkimuksiin on kuuluttava tutkimuksia pysyvyydestä, puhdistumasta ja kulkeutumisesta. Biodistributiututkimuksissa on lisäksi käsiteltävä iturataan siirtymisen riskiä.
- b) Ympäristöriskin arvioinnin mukana on toimitettava tiedot tutkimuksista, jotka koskevat erittymistä ja siirtymisriskiä kolmansiin osapuoliin, ellei tätä ole hakemuksessa muutoin asianmukaisesti perusteltu kyseisen tuotetyypin perusteella.

4.2.3 Toksikologia

- a) Geeniterapiassa käytettävän lopullisessa muodossaan olevan lääkkeen toksisuus on arvioitava. Lisäksi, tuotetyypin mukaan, on huomioitava vaikuttavan aineen ja apuaineiden yksittäinen testaus ja arvioitava niiden ilmennettäviin nukleiinihapposekvensseihin perustuvien muiden tuotteiden *in vivo* -vaikutus, joita ei ole tarkoitettu aikaansaamaan lopullisen lääkkeen vaikutuskohteena olevia fysiologisia toimintoja.
- b) Kerta-annoksen toksisuuskokeet voidaan yhdistää turvallisuuskysymyksiä koskeviin farmakologisiin ja farmakokineettisiin tutkimuksiin esim. pysyvyyden tutkimiseksi.
- c) Toistetun annon toksisuustutkimukset on esitettävä silloin, kun ihmisille on tarkoitus antaa moninkertainen annos. Antotavan ja -järjestelyn on tiiviisti noudatettava suunniteltua kliinistä annostusta. Tapauksissa, joissa kerta-annos voi johtaa nukleiinihapposekvenssin pitkittymiseen toimintaan ihmisessä, on harkittava toistetun annostelun toksisuustutkimuksia. Tutkimusten kesto voi olla pidempi kuin vakioimuotoisissa toksisuustutkimuksissa geeniterapiassa käytettävien lääkkeiden pysyvyyden ja ennakoitujen mahdollisten riskien mukaan. Kesto on perusteltava.
- d) Genotoksisuutta on tutkittava. Vakioimuotoiset genotoksisuustutkimukset on tehtävä kuitenkin vain silloin, kun ne ovat tarpeen tietyn epäpuhtauden tai kuljetusjärjestelmän komponentin testaamiseksi.
- e) Karsinogeenisuutta on tutkittava. Jyrsijöillä tehtäviä vakioimuotoisia eliniän karsinogeenisuustutkimuksia ei edellytetä. Tuotetyypin mukaan on kuitenkin arvioitava tuumorigeeninen potentiaali asian kannalta merkityksellisissä *in vivo* / *in vitro* -malleissa.
- f) Lisääntymis- ja kehitystoksisuus: On toimitettava tiedot tutkimuksista, joissa käsitellään vaikutuksia hedelmällisyyteen ja yleiseen lisääntymiskykyyn. On toimitettava tiedot alkio-/sikiötoksisuuskokeista ja perinataalitutkimuksista sekä iturataan siirtymistä koskevista tutkimuksista, ellei tätä ole hakemuksessa muutoin asianmukaisesti perusteltu kyseisen tuotetyypin perusteella.

g) Toksisuutta koskevat lisätutkimukset

- Integrintitestit: Tiedot integrintitesteistä on toimitettava kaikista geeniterapiassa käytettävistä lääkkeistä, ellei näiden tutkimusten tekemättä jättämistä voida perustella tieteellisesti, esim. koska nukleiinihapposekvenssit eivät hakeudu solun tumaan. Niistä geeniterapiassa käytettävistä lääkkeistä, joiden ei oleteta kykenevän integroitumaan, on tehtävä integrintitestit, jos biodistributiutiedoista ilmenee, että on olemassa iturataan siirtymisen riski.
- Immunogeenisuus ja immunotoksisuus: mahdollisia immunogeenisiä ja immunotoksisia vaikutuksia on tutkittava.

4.3 Somaattisessa soluterapiassa käytettäviä lääkkeitä ja kudosuokkaustuotteita koskevat erityisvaatimukset

4.3.1 Farmakologia

- a) Primaariset farmakologiset tutkimukset riittävät osoittamaan periaatteen toimivuuden. Solupohjaisten tuotteiden vuorovaikutusta ympäröivän kudoksen kanssa on tutkittava.

- b) On määritettävä se tuotteen määrä, joka tarvitaan halutun vaikutuksen / efektiivisen annoksen saamiseksi, ja tuotetyypin mukaan annostelutiheys.
- c) Sekundaariset farmakologiset tutkimukset on otettava huomioon niiden mahdollisten fysiologisten vaikutusten arvioimiseksi, jotka eivät liity somaattisessa soluterapiassa käytettävien lääkkeiden, kudosuokkaustuotteiden tai muiden aineiden haluttuun terapeuttiseen vaikutukseen, sillä asiaankuuluvan proteiinin tai asiaankuuluvien proteiinien lisäksi saattaa erittyä biologisesti aktiivisia molekyylejä tai asiaankuuluvalla proteiinilla tai asiaankuuluvilla proteiineilla saattaa olla ei-haluttuja kohteita.

4.3.2 Farmakokinetiikka

- a) Perinteisiä farmakokineettisiä tutkimuksia, joissa tutkitaan imeytymistä, jakautumista, aineenvaihduntaa ja erittymistä, ei edellytetä. Sellaisia parametreja kuin elinkelpoisuus, pysyvyys, jakautuminen, kasvu, eriytyminen ja kulkeutuminen on kuitenkin tutkittava, ellei tätä ole hakemuksessa muutoin asianmukaisesti perusteltu kyseisen tuotetyypin perusteella.
- b) Sellaisten somaattisessa soluterapiassa käytettävien lääkkeiden ja kudosuokkaustuotteiden osalta, jotka tuotetaan systeemisesti aktiivisia biomolekyylejä, on tutkittava näiden molekyylien ilmentymisen jakautumista, kestoa ja määrää.

4.3.3 Toksikologia

- a) Lopullisen tuotteen toksisuus on arvioitava. Vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden), apuaineiden, muiden aineiden ja mahdollisesti prosessiin liittyvien epäpuhtauksien yksittäinen testaus on otettava harkintaan.
- b) Havaintojen kesto voi olla pidempi kuin vakimuotoisissa toksisuustutkimuksissa, ja lääkkeen ennakoitu käyttöikä sekä sen farmakodynaaminen ja farmakokineettinen profiili on otettava huomioon. Kesto on perusteltava.
- c) Perinteisiä karsinogeenisuus- ja genotoksisuustutkimuksia ei edellytetä paitsi tuotteen tuumorigeenisen potentiaalin osalta.
- d) Mahdollisia immunogeenisiä ja immunotoksisia vaikutuksia on tutkittava.
- e) Kun on kyse eläinten soluja sisältävistä solupohjaisista tuotteista, on käsiteltävä niihin liittyviä spesifisiä turvallisuusnäkökohtia, kuten ksenogeenisten patogeenien siirtymistä ihmiseen.

5. MODUULIA 5 KOSKEVAT ERITYISVAATIMUKSET

5.1 Kaikkia pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset

5.1.1 Tässä IV osan kohdassa esitetyt vaatimukset täydentävät tämän liitteen I osan 5 moduulissa esitettyjä vaatimuksia.

5.1.2 Jos pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän lääkkeen kliininen käyttö edellyttää spesifistä samanaikaista hoitoa ja siihen liittyy kirurgisia toimenpiteitä, on tutkittava ja kuvattava koko terapeuttinen menettely. On annettava tietoa kyseisten menettelyjen standardoinnista ja optimoinnista kliinisen kehittämisen aikana.

Jos niillä lääkinnällisillä laitteilla, joita käytetään pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän lääkkeen applikoimiseksi, implantoimiseksi tai antamiseksi tehtävän kirurgisen toimenpiteen aikana, saattaa olla vaikutusta pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän lääkkeen tehoon tai turvallisuuteen, on näistä laitteista annettava tiedot.

On määritettävä applikoimisessa, implantoinnissa, antamisessa tai seurantatoimissa tarvittava erityinen asiantuntemus. Tarvittava näiden tuotteiden käyttöä, applikoimista, implantoimista tai antamista käsittelevä terveydenhuollon ammattihenkilöille suunnattu koulutus suunnitelma.

5.1.3 Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden luonteen vuoksi niiden valmistusprosessi voi muuttua kliinisen kehittämisen kuluessa, joten vertailukelpoisuuden osoittavia lisätutkimuksia saatetaan edellyttää.

5.1.4 Kliinisen kehittämisen aikana on käsiteltävä riskejä, jotka liittyvät mahdollisiin infektoiviin tekijöihin tai eläinlähteistä saadun materiaalin käyttöön, ja tällaisten riskien vähentämiseksi toteutettuja toimenpiteitä.

5.1.5 Annoksen valinta ja käyttöaikataulu on määriteltävä annosten määrittelyä koskevilla tutkimuksilla.

5.1.6 Ehdotettujen käyttöaiheiden tehon tueksi on esitettävä merkityksellisiä tuloksia kliinisistä tutkimuksista, joissa on käytetty aiotun käyttötarkoituksen kannalta kliinisesti merkityksellisiä tutkittavia ominaisuuksia. Tietyissä kliinisissä oloissa saatetaan edellyttää näyttöä pitkän aikavälin tehosta. On esitettävä strategia pitkän aikavälin tehon arvioimiseksi.

5.1.7 Turvallisuuden ja tehon pitkän aikavälin seurantaa koskeva strategia on sisällytettävä riskinhallintasuunnitelmaan.

5.1.8 Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien yhdistelmä lääkkeiden turvallisuutta ja tehoa koskevat tutkimukset on suunniteltava koko yhdistelmä lääkettä varten ja toteutettava koko yhdistelmä lääkkeellä.

5.2 Geeniterapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset

5.2.1 Ihmisiä koskevat farmakokineettiset tutkimukset

Ihmisiä koskeviin farmakokineettisiin tutkimuksiin on sisällyttävä seuraavat näkökohdat:

- a) geeniterapiassa käytettävien lääkkeiden erittymistä käsittelevät tutkimukset;
- b) biodistributiotutkimukset;
- c) lääkkeen farmakokineettiset tutkimukset ja geenin ilmenemistuote (esim. tuotetut proteiinit tai geeniyhdistelmät).

5.2.2 Ihmisiä koskevat farmakodynaamiset tutkimukset

Ihmisiä koskevilla farmakodynaamisilla tutkimuksilla on käsiteltävä nukleiinihapposekvenssin ilmentymistä ja toimintaa geeniterapiassa käytettävän lääkkeen antamisen jälkeen.

5.2.3 Turvallisuustutkimukset

Turvallisuustutkimuksissa on käsiteltävä seuraavia näkökohtia:

- a) monistumiskykyisen vektorin ilmaantuminen;
- b) uusien kantojen ilmaantuminen;
- c) olemassa olevien genomisekvenssien uudelleenjärjestely;
- d) insertiomutagenisuudesta johtuva neoplastinen jakaantuminen.

5.3 Somaattisessa soluterapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset

5.3.1 Somaattisessa soluterapiassa käytettävät lääkkeet, joiden vaikutustapa perustuu määriteltyjen aktiivisten biomolekyylien tuotantoon

Niiden somaattisessa soluterapiassa käytettävien lääkkeiden osalta, joiden vaikutustapa perustuu määriteltyjen aktiivisten biomolekyylien tuotantoon, on käsiteltävä kyseisten molekyylien farmakokineettistä profiilia (erityisesti ilmentymisen jakautumista, kestoa ja määrää), mikäli tämä on mahdollista.

5.3.2 Somaattisessa soluterapiassa käytettävien lääkkeiden komponenttien biodistributio, pysyvyys ja pitkäaikainen pysyvyys siirteinä

Somaattisessa soluterapiassa käytettävien lääkkeiden komponenttien biodistributiota, pysyvyyttä ja pitkäaikaista pysyvyyttä siirteinä on käsiteltävä kliinisen kehittämisen aikana.

5.3.3 Turvallisuustutkimukset

Turvallisuustutkimuksissa on käsiteltävä seuraavia näkökohtia:

- a) jakautuminen ja siirteen pysyvyys tarkoitetussa kohteessa tuotteen paikalleen asettamisen, applikoinnin tai antamisen jälkeen;
- b) ektooppinen siirto;
- c) onkogeeninen transformaatio ja solu-/kudoslinjan muuttumattomuus.

5.4 Kudosmuokkaustuotteita koskevat erityisvaatimukset**5.4.1 Farmakokineettiset tutkimukset**

Jos tavanomaisilla farmakokineettisillä tutkimuksilla ei ole merkitystä kudosmuokkaustuotteiden kannalta, kudosmuokkaustuotteiden komponenttien biodistributiota, pysyvyyttä ja hajoamista on käsiteltävä kliinisen kehittämisen aikana.

5.4.2 Farmakodynaamiset tutkimukset

Farmakodynaamiset tutkimukset on suunniteltava nimenomaan kudosmuokkaustuotteiden erityispiirteet huomioon ottaen. On esitettävä näyttöä periaatteen toimivuudesta ja tuotteen kinetiikasta aiotun uudistamis-, korjaamis- tai korvaamisvaikutuksen saamiseksi. Aiottuun toimintaan ja rakenteeseen liittyvät soveltuvat farmakodynaamiset merkkiaineet on otettava huomioon.

5.4.3 Turvallisuustutkimukset

Sovelletaan 5.3.3 kohtaa.

(*) EUVL L 102, 7.4.2004, s. 48.

(**) EYVL L 169, 12.7.1993, s. 1.

(***) EYVL L 189, 20.7.1990, s. 17.

(****) EUVL L 105, 26.4.2003, s. 18.”
