

32009L0120

L 242/3

SLUŽBENI LIST EUROPSKE UNIJE

15.9.2009.

DIREKTIVA KOMISIJE 2009/120/EZ**od 14. rujna 2009.****o izmjeni Direktive 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća o zakoniku Zajednice o lijekovima za humanu primjenu u odnosu na lijekove za naprednu terapiju****(Tekst značajan za EGP)**

KOMISIJA EUROPSKIH ZAJEDNICA,

DONIJELA JE OVU DIREKTIVU:

uzimajući u obzir Ugovor o osnivanju Europske zajednice,

Članak 1.uzimajući u obzir Direktivu 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 6. studenoga 2001. o zakoniku Zajednice o lijekovima za humanu primjenu⁽¹⁾, a posebno njezin članak 120.,

Dio IV. iz Priloga I. Direktivi 2001/83/EZ zamjenjuje se tekstem iz Priloga ovoj Direktivi.

Članak 2.

budući da:

- (1) Lijekovi za humanu primjenu mogu se staviti na tržište samo ako nadležno tijelo izda odobrenje za stavljanje u promet na temelju dokumentacije vezane uz zahtjev koja sadrži rezultate ispitivanja i pokusa provedenih na dotičnim proizvodima.
- (2) U Prilogu I. Direktivi 2001/83/EZ utvrđuju se detaljni znanstveni i tehnički zahtjevi u vezi s ispitivanjem lijekova za humanu primjenu prema kojima treba ocijeniti kakvoću, sigurnost i djelotvornost lijekova. Ove detaljne znanstvene i tehničke zahtjeve potrebno je redovito prilagođavati kako bi se uzeo obzir znanstveni i tehnički napredak.
- (3) Zbog znanstvenog i tehničkog napretka u području naprednih terapija sukladno Uredbi (EZ) br. 1394/2007 Europskog parlamenta i Vijeća od 13. studenoga 2007. o lijekovima za naprednu terapiju i o izmjeni Direktive 2001/83/EZ i Uredbe (EZ) br. 726/2004⁽²⁾ prikladno je prilagoditi Prilog I. Potrebno je ažurirati definicije i detaljne znanstvene i tehničke zahtjeve za lijekove za gensku terapiju i lijekove za terapiju somatskim stanicama. Nadalje, treba utvrditi detaljne znanstvene i tehničke zahtjeve za proizvode tkivnog inženjerstva kao i za lijekove za naprednu terapiju koji sadrže proizvode, i za kombinirane lijekove za naprednu terapiju.
- (4) Mjere predviđene ovom Direktivom u skladu su s mišljenjem Stalnog odbora za lijekove za humanu primjenu,

1. Države članice donose zakone i druge propise potrebne za usklađivanje s ovom Direktivom najkasnije do 5. travnja 2010. Države članice Komisiji odmah dostavljaju tekst tih odredaba zajedno s korelacijskom tablicom između tih odredaba i ove Direktive.

Kad države članice donesu ove odredbe, te odredbe prilikom njihove službene objave sadržavaju uputu na ovu Direktivu ili se uz njih navodi takva uputa. Države članice određuju načine tog upućivanja.

2. Države članice Komisiji dostavljaju tekst glavnih odredaba nacionalnog prava, koje donesu u području na koje se odnosi ova Direktiva.

Članak 3.

Ova Direktiva stupa na snagu dvadesetog dana od dana objave u Službenom listu Europske unije.

Članak 4.

Ova Direktiva je upućena državama članicama.

Sastavljeno u Bruxellesu 14. rujna 2009.

Za Europsku komisiju

Günter VERHEUGEN

Potpredsjednik

⁽¹⁾ SL L 311, 28.11.2001., str. 67.⁽²⁾ SL L 324, 10.12.2007., str. 121.

PRILOG

„Dio IV.

LIJKOVI ZA NAPREDNU TERAPIJU**1. UVOD**

Zahtjevi za davanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova za naprednu terapiju kako je utvrđeno u točki (a) članka 2. stavka 1. Uredbe (EZ) br. 1394/2007 trebaju slijediti zahtjeve za oblik dokumentacije (moduli 1., 2., 3., 4. i 5.) kako je navedeno u dijelu I. ovog Priloga.

Primjenjuju se tehnički zahtjevi za module 3., 4. i 5. za biološke lijekove kako je navedeno u dijelu I. ovog Priloga. Posebni zahtjevi za lijekove za naprednu terapiju navedeni u odjeljcima 3., 4. i 5. ovog dijela obrazlažu kako se zahtjevi iz dijela I. primjenjuju na lijekove za naprednu terapiju. Pored toga, prema potrebi, uzimajući u obzir specifičnosti lijekova za naprednu terapiju utvrđeni su dodatni zahtjevi.

Zbog specifične prirode lijekova za naprednu terapiju može se primijeniti pristup temeljen na riziku kako bi se utvrdio opseg kvalitete nekliničkih ili kliničkih podataka koji se trebaju uvrstiti u zahtjev za dobivanje odobrenja za stavljanje u promet, u skladu sa znanstvenim smjernicama o kakvoći, sigurnosti i djelotvornosti lijekova iz točke 4. „Uvod i opća načela”.

Analiza rizika može se odnositi na cijeli razvoj. Čimbenici rizika koji se mogu razmatrati uključuju: podrijetlo stanica (autologno, alogeno, ksenogeno), sposobnost proliferacije i/ili diferencijacije te pokretanja imunološke reakcije, razinu manipulacije stanica, kombinaciju stanica s bioaktivnim molekulama ili strukturnim materijalima, prirodu lijekova za gensku terapiju, opseg replikacijske sposobnosti virusa ili mikroorganizama koji se koriste *in vivo*, razina integracije sljedova nukleinske kiseline ili gena u genomu, dugoročna učinkovitost, rizik stvaranja tumora i način primjene ili korištenja.

Pri analizi rizika mogu se također uzeti u obzir relevantni raspoloživi neklinički i klinički podaci ili iskustvo s drugim srodnim lijekovima za naprednu terapiju.

Swako odstupanje od zahtjeva ovog Priloga treba biti znanstveno opravdano u modulu 2. dokumentacije zahtjeva. Gore spomenutu analizu rizika, kada bude primijenjena, treba uključiti i opisati u modulu 2. U tom slučaju treba razmotriti metodologiju koje se treba pridržavati, narav identificiranih rizika i implikacije koje pristup temeljen na riziku ima na razvoj i program ocjene, te opisati swako odstupanje od zahtjeva ovog Priloga koje proizlazi iz analize rizika.

2. DEFINICIJE

Za potrebe ovog Priloga, pored definicija utvrđenih Uredbom (EZ) br. 1394/2007, primjenjuju se definicije iz odjeljaka 2.1. i 2.2.

2.1. Lijek za gensku terapiju

Lijek za gensku terapiju znači biološki lijek koji ima sljedeća svojstva:

- (a) sadrži djelatnu tvar koja sadrži ili se sastoji od rekombinantne nukleinske kiseline koja se koristi ili se daje ljudima radi reguliranja, popravljanja, zamjene, dodavanja ili uklanjanje genske slijeda;
- (b) njegov se terapijski, preventivan ili dijagnostički učinak izravno odnosi na slijed rekombinantne nukleinske kiseline koju sadrži ili na proizvod genske ekspresije tog slijeda.

Lijekovi za gensku terapiju ne uključuju cjepiva protiv zaraznih bolesti.

2.2. Lijek za terapiju somatskim stanicama

Lijek za terapiju somatskim stanicama znači biološki lijek koji ima sljedeća svojstva:

- (a) sadrži ili se sastoji od stanica ili tkiva koja su podvrgnuta znatnoj manipulaciji tako da su izmijenjene biološke karakteristike, fiziološke funkcije ili strukturna svojstva važna za namijenjenu kliničku uporabu, ili stanica ili tkiva koja nisu namijenjena za istu osnovnu funkciju/funkcije primatelja i davatelja;

- (b) na njemu je naznačeno da sadrži svojstva za, ili se koristi za, ili se daje ljudima za liječenje, prevenciju ili dijagnosticiranje bolesti pomoću farmakološkog, imunološkog ili metaboličkog djelovanja njegovih stanica ili tkiva.

Za potrebe točke (a), manipulacije navedene u Prilogu I. Uredbi (EZ) br. 1394/2007 ne smatraju se značajnim manipulacijama.

3. POSEBNI ZAHTJEVI KOJI SE ODNOSE NA MODUL 3.

3.1. **Posebni zahtjevi za sve lijekove za naprednu terapiju**

Potrebno je opisati sustav sljedivosti koji nositelj odobrenja za stavljanje u promet namjerava uspostaviti i održavati kako bi se pojedini lijek, njegovi polazni materijali i sirovine, uključujući sve tvari koje dolaze u dodir sa stanicama ili tkivom koje može sadržavati, mogao pratiti kroz podrijetlo, proizvodnju, pakiranje, skladištenje, prijevoz te isporuku bolnici, instituciji ili privatnoj praksi u kojoj se lijek koristi.

Sustav sljedivosti treba biti komplementaran s Direktivom 2004/23/EZ Europskog parlamenta i Vijeća (*) u pogledu ljudskih stanica i tkiva koje nisu krvne stanice i u skladu sa zahtjevima utvrđenima u njoj i s Direktivom 2002/98/EZ u pogledu ljudskih krvnih stanica.

3.2. **Posebni zahtjevi za lijekove za gensku terapiju**

3.2.1. *Uvod: gotov proizvod, djelatna tvar i polazni materijali*

3.2.1.1. Lijek za gensku terapiju koji sadrži slijed (sljedove) rekombinantne nukleinske kiseline ili genetski modificirani mikroorganizam (mikroorganizme) ili virus(viruse)

Gotov lijek treba sadržavati slijed(sljedove) nukleinske kiseline ili genetski modificirani mikroorganizam(-me), ili virus(e) formulirane u njegov primarni spremnik za predviđenu medicinsku uporabu. Gotov lijek se može kombinirati s medicinskim proizvodom ili s aktivnim medicinskim proizvodom za ugradnju.

Djelatna tvar treba sadržavati slijed(sljedove) nukleinske kiseline ili genetski modificirani mikroorganizam(-me) ili virus(e).

3.2.1.2. Lijek za gensku terapiju koji sadrži genetski modificirane stanice

Gotov lijek treba sadržavati genetski modificirane stanice formulirane u konačni primarni spremnik za predviđenu medicinsku uporabu. Gotov lijek se može kombinirati s medicinskim proizvodom ili s aktivnim medicinskim proizvodom za ugradnju.

Djelatna tvar treba sadržavati stanice genetski modificirane jednim od proizvoda koji je opisan u gore navedenom odjeljku 3.2.1.1.

3.2.1.3. U slučaju lijeka koji se sastoje od virusa ili virusnih vektora, polazni materijali trebaju biti komponente iz kojih se dobiva virusni vektor tj. matični sjemenski virusni vektor ili plazmidi koji se koriste za transfekciju pakirnih stanica, i matična banka stanica stanične linije za pakiranje.

3.2.1.4. U slučaju proizvoda koji se sastoje od plazmida, nevirusnih vektora i genetski modificiranog mikroorganizma(-ama) koji nisu virusi ili virusni vektori, polazni materijali trebaju biti komponente koje se koriste za dobivanje proizvodne stanice, tj. plazmida, bakterije domaćina i matične banke stanica rekombinantnih mikrobnih stanica.

3.2.1.5. U slučaju genetski modificiranih stanica, polazni materijali trebaju biti komponente koje se koriste za dobivanje genetski modificiranih stanica, tj. polazni materijali za proizvodnju vektora, vektor i ljudske ili životinjske stanice. Načela dobre proizvođačke prakse trebaju se primjenjivati počevši od sustava banke koji se koristi za proizvodnju vektora pa nadalje.

3.2.2. *Posebni zahtjevi*

Uz zahtjeve navedene u odjeljcima 3.2.1. i 3.2.2., u dijelu I. ovog Priloga primjenjuju se sljedeći zahtjevi:

- (a) potrebno je osigurati informacije o svim polaznim materijalima koji se koriste za proizvodnju djelatne tvari, uključujući proizvode potrebne za genetsku modifikaciju ljudskih ili životinjskih stanica i ako je potrebno, naknadnu kulturu stanica i čuvanje genetski modificiranih stanica, uzimajući u obzir moguć izostanak koraka za pročišćavanje;

- (b) za proizvode koji sadrže mikroorganizam ili virus, potrebno je osigurati podatke o genetskoj modifikaciji, analizi slijeda, atenuaciji virulencije, tropizmu za posebne tipove tkiva i stanica, ovisnosti staničnog ciklusa o mikroorganizmu ili virusu, patogenosti i značajkama roditeljskog soja;
- (c) onečišćenja vezana uz postupak i onečišćenja vezana uz proizvod treba opisati u odgovarajućim odjeljcima dokumentacije, a posebno onečišćenje koje uzrokuje replicirajući virus ako je vektor oblikovan tako da se ne može replicirati;
- (d) za plazmide se kvantifikacija različitih plazmidnih oblika treba provoditi tijekom cjelokupnog roka valjanosti lijeka;
- (e) za genetski modificirane stanice treba ispitati značajke stanica prije i nakon genetske modifikacije, kao i prije i nakon nekog naknadnog postupka smrzavanja/skladištenja.

Za genetski modificirane stanice, dodatno posebnim zahtjevima za lijekove za gensku terapiju, primjenjuju se uvjeti kakvoće za lijekove za terapiju somatskim stanicama i lijekove tkivnog inženjerstva (vidjeti odjeljak 3.3.).

3.3. Posebni zahtjevi za lijekove za terapiju somatskim stanicama i lijekove tkivnog inženjerstva

3.3.1. Uvod: gotov proizvod, djelatna tvar i polazni materijali

Gotov lijek treba sadržavati djelatnu tvar formuliranu u konačni primarni spremnik za predviđenu medicinsku uporabu i u svoju konačnu kombinaciju za kombinirane lijekove za naprednu terapiju.

Djelatna tvar se sastoji od uzgojenih stanica i/ili tkiva.

Dodatne tvari (npr. potporne strukture, mediji, naprave, biomaterijali, biomolekule i/ili druge komponente) kombinirane s manipuliranim stanicama čiji su sastavni dio, smatraju se polaznim materijalima, čak i ako nisu biološkog podrijetla.

Materijali korišteni tijekom proizvodnje djelatne tvari (npr. podloge, čimbenici rasta) koji ne čine dio djelatne tvari smatraju se sirovinama.

3.2.2. Posebni zahtjevi

Uz zahtjeve navedene u odjeljcima 3.2.1. i 3.2.2., u dijelu I. ovog Priloga primjenjuju se sljedeći zahtjevi:

3.3.2.1. Polazni materijali

- (a) Potrebno je dostaviti sažetak informacija o doniranju, prikupljanju i ispitivanju ljudskog tkiva i stanica koje se koriste kao polazni materijali i sastaviti u skladu s Direktivom 2004/23/EZ. Korištenje nezdravih stanica ili tkiva (npr. kancerogenog tkiva) kao polaznog materijala treba opravdati.
- (b) Ako se objedinjuje alogena populacija stanica, potrebno je opisati strategije objedinjavanja i mjere kako bi se osigurala sljedivost.
- (c) Moguća varijabilnost uvedena putem ljudskih ili životinjskih tkiva i stanica obuhvaća se u okviru validacije proizvodnog procesa, karakterizacije djelatne tvari i gotovog proizvoda, razvoja ispitivanja, određivanja zahtjeva kakvoće i stabilnosti.
- (d) Za ksenogene proizvode koji se temelje na stanicama potrebno je osigurati informacije o podrijetlu životinja (kao npr. zemljopisnom podrijetlu, brizi o životinjama, dobi), posebne kriterije odobravanja, mjere za sprečavanje i praćenje infekcija kod izvornih životinja/životinja davatelja, ispitivanje životinja na zaražene, uključujući vertikalno prenosive mikroorganizme i viruse i dokaz o prikladnosti prostora i opreme za životinje.
- (e) Za proizvode koji se temelje na stanicama dobivenim od genetski modificiranih životinja treba opisati posebne značajke stanica povezane s genetskom modifikacijom. Potrebno je osigurati detaljan opis metode stvaranja i značajki transgeničkih životinja.
- (f) Za genetsku modifikaciju stanica primjenjuju se tehnički zahtjevi navedeni u odjeljku 3.2.

- (g) Potrebno je opisati i opravdati režim ispitivanja nekih dodatnih tvari (potpornih struktura, medija, naprava, biomaterijala, biomolekula ili drugih komponenata) koje se kombiniraju s uzgojenim stanicama čiji su sastavni dio.
- (h) Za potporne strukture, medije i naprave koje odgovaraju definiciji medicinskog proizvoda ili aktivnog medicinskog proizvoda za ugradnju potrebno je osigurati informacije propisane u odjeljku 3.4. o ocjeni kombiniranog lijeka za naprednu terapiju.

3.3.2.2. Proizvodni proces

- (a) Potrebno je validirati proizvodni proces kako bi se osigurala dosljednost serija i procesa, funkcionalna cjelovitost stanica tijekom proizvodnje i prijevoza, sve do trenutka primjene i korištenja, te ispravno stanje diferencijacije.
- (b) Ako se stanice uzgajaju izravno u ili na mediju, potpornoj strukturi ili napravi potrebno je osigurati informacije o validaciji procesa stanične kulture u vezi s rastom stanica, funkcijom i cjelovitošću kombinacije.

3.3.2.3. Karakterizacija i strategija za kontrolu

- (a) Potrebno je osigurati relevantne informacije o karakterizaciji stanične populacije ili stanične mješavine obzirom na identitet, čistoću (slučajni mikrobnj agensi i stanične kontaminante), vijabilnost, potentnost, kariologiju, tumorigenost i prikladnost za namjeravanu medicinsku uporabu. Genetska stabilnost stanice treba biti dokazana.
- (b) Potrebno je osigurati kvalitativne i, ako je moguće, kvantitativne informacije o onečišćenjima koja su povezana s proizvodom ili postupkom, kao i informacije o svim materijalima koji mogu unižeti razgradne produkte tijekom proizvodnje. Treba opravdati opseg određivanja onečišćenja.
- (c) Ako se određena ispitivanja ne mogu provesti na djelatnoj tvari ili gotovom proizvodu pri puštanju, nego samo na ključnim međuproizvodima i/ili kao ispitivanje tijekom procesa, to je potrebno opravdati.
- (d) Kada su biološki aktivne molekule (kao npr. čimbenici rasta, citokini) prisutne kao komponente proizvoda koji se temelji na stanicama, potrebno je odrediti njihov učinak i međudjelovanje s drugim komponentama djelatne tvari.
- (e) Kada je trodimenzionalna struktura dio predviđene funkcije, stanje diferencijacije, strukturna i funkcionalna organizacija stanica i, prema potrebi, generirani izvanstanični matriks, trebaju biti uključeni u karakterizaciju tih proizvoda koji se temelje na stanicama. Prema potrebi, fizikalno-kemijsku karakterizaciju treba nadopuniti nekliničkim istraživanjima.

3.3.2.4. Pomoćne tvari

Za pomoćne tvari korištene u lijekovima koji se temelje na stanicama ili tkivu (npr. komponente transportnog medija), primjenjuju se zahtjevi vezani uz nove pomoćne tvari, kako je predviđeno u dijelu I. ovog Priloga, osim ako ne postoje podaci o interakciji između stanica ili tkiva i pomoćnih tvari.

3.3.2.5. Razvojna istraživanja

Opis razvojnog programa treba obuhvatiti izbor materijala i procese. Posebno treba razmotriti cjelovitost stanične populacije kakva je u konačnoj formulaciji.

3.3.2.6. Referentni materijali

Treba dokumentirati i odrediti značajke referentnog standarda koje su relevantne i specifične za djelatnu tvar i/ili gotov proizvod.

3.4. Posebni zahtjevi za lijekove za naprednu terapiju koji sadrže medicinske proizvode

3.4.1. Lijekovi za naprednu terapiju koji sadrže medicinske proizvode kako je predviđeno u članku 7. Uredbe (EZ) br. 1394/2007

Potrebno je opisati fizičke značajke i učinkovitost proizvoda te metode oblikovanja proizvoda.

Potrebno je opisati međudjelovanje i usklađenost gena, stanica i/ili tkiva te strukturne komponente.

3.4.2. *Kombinirani lijekovi za naprednu terapiju kako je utvrđeno u članku 2. stavku 1. točki (d) Uredbe (EZ) br. 1394/2007*

Za stanični ili tkivni dio kombiniranog lijeka za naprednu terapiju primjenjuju se posebni zahtjevi za lijekove za terapiju somatskim stanicama i proizvode tkivnog inženjerstva utvrđeni u odjeljku 3.3., a u slučaju genetski modificiranih stanica primjenjuju se posebni zahtjevi za lijekove za gensku terapiju utvrđeni u odjeljku 3.2.

Medicinski proizvod ili aktivni medicinski proizvod za ugradnju može biti sastavni dio djelatne tvari. Kada se medicinski proizvod ili aktivni medicinski proizvod za ugradnju kombinira sa stanicama u trenutku proizvodnje ili primjene gotovog proizvoda, oni se smatraju sastavnim dijelom gotovog proizvoda.

Potrebno je osigurati informacije vezane uz medicinski proizvod ili aktivni medicinski proizvod za ugradnju (koji je sastavni dio djelatne tvari ili gotovog proizvoda) koje su bitne za ocjenu kombiniranog lijeka za naprednu terapiju. Te informacije uključuju:

- (a) informacije o izboru i predviđenoj funkciji medicinskog proizvoda ili medicinskog proizvoda za ugradnju i dokaz o njihovoj usklađenosti s drugim komponentama proizvoda;
- (b) dokaz o sukladnosti dijela medicinskog proizvoda s nužnim zahtjevima navedenim u Prilogu I. Direktivi Vijeća 93/42/EEZ (**), ili o sukladnosti dijela aktivnog medicinskog proizvoda za ugradnju s nužnim zahtjevima navedenim u Prilogu I. Direktivi Vijeća 90/385/EEZ (***);
- (c) prema potrebi, dokaz o usklađenosti medicinskog proizvoda ili medicinskog proizvoda za ugradnju sa zahtjevima u vezi s BSE/TSE navedenim u Direktivi komisije 2003/32/EZC (****);
- (d) ako postoje, rezultate svake ocjene dijela medicinskog proizvoda ili dijela medicinskog proizvoda za ugradnju koju je izvršilo prijavljeno tijelo, u skladu s Direktivom 93/42/EEZ ili Direktivom 90/385/EEZ.

Na zahtjev nadležnog tijela koje ocjenjuje zahtjev prijavljeno tijelo koje je izvršilo ocjenu iz točke (d) ovog odjeljka treba staviti na raspolaganje sve informacije vezane uz rezultate ocjene u skladu s Direktivom 93/42/EEZ ili Direktivom 90/385/EEZ. To može uključivati informacije i dokumente koji su sadržani u predmetnom zahtjevu za ocjenu sukladnosti kada je to potrebno za ocjenu kombiniranog lijeka za naprednu terapiju u cjelini.

4. POSEBNI ZAHTJEVI KOJI SE ODNOSU NA MODUL 4.

4.1. **Posebni zahtjevi za sve lijekove za naprednu terapiju.**

Zahtjevi iz dijela I. modula 4 ovog Priloga o farmakološkim i toksikološkim ispitivanjima lijekova ne moraju uvijek biti prikladna zbog jedinstvenih i različitih strukturnih i bioloških svojstava lijekova za naprednu terapiju. Tehnički zahtjevi iz niže navedenih odjeljaka 4.1., 4.2. i 4.3. obrazlažu kako se zahtjevi iz dijela I. ovog Priloga primjenjuju na lijekove za naprednu terapiju. Prema potrebi, uzimajući u obzir specifičnosti lijekova za naprednu terapiju utvrđuju se dodatni zahtjevi.

U nekliničkom izvješću trebaju se razmotriti i obrazložiti razlozi za neklinički razvoj i kriteriji za odabir relevantnih vrsta i modela (*in vitro* i *in vivo*). Odabrani životinjski model/modeli mogu uključivati imuno-kompromitirane, knockout životinje, životinje s ljudskim obilježjima ili transgenične životinje. Potrebno je razmotriti korištenje homolognih modela (npr. mišjih stanica koje se analiziraju na miševima) ili modela koji oponašaju bolest, posebno za studije imunogenosti i imunotoksičnosti.

Dodatno zahtjevima iz dijela I., potrebno je osigurati sigurnost, prikladnost i biološku kompatibilnost svih strukturnih komponenti (kao što su mediji, potporne strukture i naprave) i sve dodatne tvari (kao što su stanični proizvodi, biomolekule, biomaterijali i kemijske tvari), koje su prisutne u gotovom proizvodu. Uzimaju se u obzir njihova fizička, mehanička, kemijska i biološka svojstva.

4.2 Posebni zahtjevi za lijekove za gensku terapiju

Kako bi se odredio opseg i tip nekliničkih ispitivanja nužnih za određivanje prikladne razine sigurnosnih podataka potrebno je uzeti u obzir dizajn i tip lijeka za gensku terapiju.

4.2.1. Farmakologija

- (a) Potrebno je osigurati *in vitro* i *in vivo* ispitivanja o aktivnostima koje se odnose na predloženu terapijsku uporabu (tj. farmakodinamička ispitivanja „o dokazu koncepta“) koristeći modele i relevantne životinjske vrste koje su dizajnirane tako da prikazuju da li slijed nukleinske kiseline doseže svoj predviđeni cilj (ciljni organizam ili stanice) i da li ispunjava svoju predviđenu funkciju (razinu ekspresije i funkcionalnu aktivnost). Potrebno je odrediti trajanje funkcije slijeda nukleinske kiseline i predloženi režim doziranja u kliničkim ispitivanjima.
- (b) Selektivnost cilja: kada je namjena lijeka za gensku terapiju selektivna funkcionalnost ili funkcionalnost ograničena ciljem, potrebno je osigurati ispitivanja kojima se potvrđuje specifičnost i trajanje funkcionalnosti i aktivnosti u ciljnim stanicama i tkivima.

4.2.2. Farmakokinetika

- (a) Ispitivanja biološke raspodjele trebaju uključivati istraživanje postojanosti, klirensa i mobilizacije. Studije o biološkoj raspodjeli dodatno trebaju obrazložiti rizik transmisije linije zametnih stanica.
- (b) U okviru procjene rizika za okoliš potrebno je predvidjeti ispitivanja vezana uz rasipanje i rizik prijenosa na treće strane, osim ako nije drukčije opravdano u zahtjevu na osnovu tipa predmetnog proizvoda.

4.2.3. Toksikologija

- (a) Potrebno je ocijeniti toksičnost gotovog lijeka za gensku terapiju. Dodatno, ovisno o tipu proizvoda, uzima se u obzir individualno testiranje djelatne tvari i pomoćnih tvari, te se ocjenjuje *in vivo* učinak proizvoda povezanih s izraženim slijedom nukleinske kiseline koji nisu namijenjeni za fiziološku funkciju.
- (b) Ispitivanja toksičnosti jednokratne doze mogu se kombinirati sa farmakološkim i farmakokinetičkim ispitivanjima, kako bi se npr. istražila postojanost.
- (c) Potrebno je predvidjeti ispitivanja toksičnosti kod ponavljane doze kada se planira višekratna primjena kod ljudi. Način i sustav primjene treba pažljivo odražavati planirano kliničko doziranje. U slučajevima u kojima jednokratno doziranje može dovesti do produljenja funkcionalnosti slijeda nukleinske kiseline kod ljudi, potrebno je razmotriti ponavljanje toksikoloških ispitivanja. Ovisno o postojanosti lijeka za gensku terapiju i očekivane potencijalne rizike, ova ispitivanja mogu trajati duže nego standardna toksikološka ispitivanja. Potrebno je obrazložiti trajanje.
- (d) Potrebno je proučavati geotoksičnost. Ipak, standardna ispitivanja geotoksičnosti treba provesti samo onda kada su ona nužna za ispitivanje specifičnog onečišćenja ili komponente sustava isporuke.
- (e) Potrebno je proučavati karcinogenost. Nisu potrebne standardne kancerogene studije životnog vijeka glodavaca ipak, ovisno o tipu proizvoda, potrebno je procijeniti mogućost stvaranje tumora kod relevantnih *in vivo/in vitro* modela.
- (f) Reproduktivna i razvojna toksičnost: Potrebno je provesti ispitivanja o učincima na plodnost i opću reproduktivnu funkciju. Potrebno je provesti ispitivanja toksičnosti u embrio-fetalnoj i perinatalnoj fazi kao i ispitivanja transmisije linije zametnih stanica, ako nije drukčije valjano opravdano u zahtjevu na osnovu tipa predmetnog proizvoda.
- (g) Dodatna ispitivanja toksičnosti
 - Ispitivanja o integraciji: potrebno je provesti ispitivanja o integraciji za svaki lijek za gensku terapiju, osim ako neprovođenje takvih ispitivanja nije znanstveno opravdano, npr. zato što slijedovi nukleinske kiseline ne ulaze u jezgru stanice. Za lijekove za gensku terapiju za koje se ne očekuje da imaju sposobnost integracije treba provesti ispitivanja o integraciji ako podaci o biološkoj raspodjeli upućuju na rizik transmisije linije zametnih stanica.
 - Imunogenost i imunitoksičnost: potrebno je proučavati moguće imunogene i imunitoksične učinke.

4.3. Posebni zahtjevi za lijekove za terapiju somatskim stanicama i proizvode tkivnog inženjerstva

4.3.1. Farmakologija

- (a) Primarna farmakološka ispitivanja trebaju biti primjerena za pružanje dokaza koncepta. Potrebno je proučavati interakciju proizvoda koji se temelje na stanicama s tkivom koje ih okružuje.

- (b) Potrebno je odrediti količinu proizvoda za postizanje željenog učinka/učinkovite doze, i ovisno o tipu proizvoda, učestalost doziranja.
- (c) Treba uzeti u obzir sekundarna farmakološka ispitivanja kao bi se ocijenio potencijal fizioloških učinaka koji nisu povezani sa željenim terapijskim učinkom lijekova za terapiju somatskim stanicama, proizvodima tkivnog inženjerstva ili dodatnih tvari, budući da uz izlučivanje relevantnih protein(a) može doći do izlučivanja biološki aktivnih molekula ili relevantni proteini mogu biti usmjereni u neželjena ciljna područja.

4.3.2. Farmakokinetika

- (a) Nisu potrebna konvencionalna farmakokinetička ispitivanja za istraživanje apsorpcije, raspodjele, metabolizma i izlučivanja. Ipak, potrebno je istražiti parametre poput održivosti, dugovječnosti, raspodjele, rasta, diferencijacije i migracije, osim ako nije drukčije valjano opravdano u zahtjevu na osnovu tipa predmetnog proizvoda.
- (b) Za lijekove za terapiju somatskim stanicama i proizvode tkivnog inženjerstva koji proizvode sistemski aktivne biomolekule potrebno je istražiti raspodjelu, trajanje i količinu ekspresije tih molekula.

4.3.3. Toksikologija

- (a) Potrebno je ocijeniti toksičnost gotovog lijeka. Uzima se u obzir individualno ispitivanje djelatnih tvari, pomoćnih tvari, dodatnih tvari i svih onečišćenja povezanih s procesom.
- (b) Promatranje može trajati duže nego u standardnim toksikološkim ispitivanjima i treba uzeti u obzir očekivani životni vijek lijeka, kao i njegov farmakodinamički i farmakokinetički profil. Potrebno je obrazložiti trajanje.
- (c) Konvencionalna ispitivanja karcinogenosti i genotoksičnosti nisu potrebna, osim vezano uz potencijal proizvoda za stvaranje tumora.
- (d) Potrebno je proučavati moguće imunogene i imunotoksične učinke.
- (e) U slučaju proizvoda koji se temelje na stanicama a sadrže životinjske stanice potrebno je obuhvatiti povezane specifične sigurnosne interese kao što je prenošenje ksenogenih patogena ljudima.

5. POSEBNI ZAHTJEVI KOJI SE ODOSE NA MODUL 5.

5.1 Posebni zahtjevi za sve lijekove za naprednu terapiju.

5.1.1. Posebni zahtjevi u ovom odjeljku dijela IV. su dodatni zahtjevi onima utvrđenima u modulu 5 u dijelu I. ovog Priloga.

5.1.2. Kada klinička primjena lijekova za naprednu terapiju zahtjeva posebnu primjenu druge terapije i uključuje kirurške postupke potrebno je u cjelini istražiti i opisati terapijski postupak. Treba osigurati informacije o standardizaciji i optimizaciji tih postupaka tijekom kliničkog razvoja.

Potrebno je osigurati informacije o medicinskim proizvodima koji se koriste tijekom kirurških postupaka za primjenu, ugradnju ili davanje lijeka za naprednu terapiju i koji mogu utjecati na učinak ili sigurnost lijeka za naprednu terapiju.

Potrebno je definirati posebna stručna znanja potrebna za primjenu, ugradnju, davanje ili popratne aktivnosti. Prema potrebi, za zdravstvene radnike treba osigurati plan izobrazbe o postupcima primjene, ugradnje ili davanja ovih proizvoda.

5.1.3. S obzirom da zbog prirode lijekova za naprednu terapiju njihov proizvodni proces može biti izmijenjen tijekom kliničkog razvoja, moguća su dodatna ispitivanja kako bi se dokazala usporedivost.

5.1.4. Tijekom kliničkog razvoja potrebno je uzeti u obzir rizike koji nastaju zbog mogućih infektivnih uzročnika ili korištenja materijala dobivenim od životinjskih izvora te poduzete mjere za smanjivanje takvih rizika.

5.1.5. Odabir doza i plan uporabe treba definirati u ispitivanjima utvrđivanje doza.

5.1.6. Učinkovitost predloženih indikacija je potrebno potkrijepiti relevantnim rezultatima iz kliničkih ispitivanja koristeći prikladne kliničke parametre za planiranu uporabu. U određenim kliničkim uvjetima može biti potreban dokaz o dugoročnoj učinkovitosti. Treba osigurati strategiju za ocjenjivanje dugoročne učinkovitosti.

5.1.7. Strategija za dugoročno praćenje sigurnosti i djelotvornosti uključuje se u plan upravljanja rizikom.

5.1.8. Za kombinirane lijekove za naprednu terapiju ispitivanja sigurnosti i djelotvornosti treba napraviti za i provesti na kombiniranim proizvodima u cjelini.

5.2. *Posebni zahtjevi za lijekove za gensku terapiju*

5.2.1. *Farmakokinetička ispitivanja na ljudima*

Farmakokinetička ispitivanja na ljudima uključuju sljedeće značajke:

- (a) studije rasipanja koje obuhvaćaju izlučivanje lijekova za gensku terapiju;
- (b) studije o biološkoj raspodjeli;
- (c) farmakokinetička ispitivanja lijekova i udjela ekspresije gena (npr. izraženi proteini ili genomski potpisi).

5.2.2. *Farmakodinamička ispitivanja na ljudima*

Farmakodinamička ispitivanja na ljudima obuhvaćaju ekspresiju i funkciju slijeda nukleinske kiseline nakon primjene lijeka za gensku terapiju.

5.2.3. *Studije o sigurnosti*

Studije o sigurnosti se bave sljedećim značajkama:

- (a) pojavljivanje replicirajućeg vektora;
- (b) pojavljivanje novih sojeva;
- (c) preraspodjela postojećih genomskih sljedova;
- (d) neoplastična proliferacija zbog insercijske mutagenosti.

5.3. **Posebni zahtjevi za lijekove za terapiju somatskim stanicama**

5.3.1. *Lijekovi za terapiju somatskim stanicama u kojima je način djelovanja temeljen na proizvodnji definirane aktivne biomolekule/biomolekula*

Za lijekove za terapiju somatskim stanicama u kojima se način djelovanja temelji na proizvodnji definirane aktivne(-ih) biomolekule(-a), potrebno je, ako je moguće, uzeti u obzir farmakokinetički profil (posebno raspodjelu, trajanje i količinu ekspresije) tih molekula.

5.3.2. *Biološka raspodjela, postojanost i dugoročno usađivanje komponenti lijeka za terapiju somatskim stanicama*

Biološka raspodjela, postojanost i dugoročno usađivanje komponenti lijeka za terapiju somatskim stanicama uzima se u obzir tijekom kliničkog razvoja.

5.3.3. *Studije o sigurnosti*

Studije o sigurnosti se bave sljedećim značajkama:

- (a) distribucija i usađivanje nakon davanja lijeka;
- (b) ektopično usađivanje;
- (c) onkogeno preoblikovanje i vjernost staničnog/tkivnog slijeda.

5.4. Posebni zahtjevi za proizvode tkivnog inženjerstva**5.4.1. Farmakokinetička ispitivanja**

Kada konvencionalna farmakokinetička ispitivanja nisu relevantna za proizvode tkivnog inženjerstva, biološka raspodjela, postojanost i razgradnja proizvoda tkivnog inženjerstva uzima se u obzir tijekom kliničkog razvoja.

5.4.2. Farmakodinamička ispitivanja

Farmakodinamička ispitivanja treba izraditi i prilagoditi specifičnostima proizvoda tkivnog inženjerstva. Treba pružiti 'dokaz koncepta' i kinetiku proizvoda da bi se postigla predviđena regeneracija, popravljjanje ili zamjena. Uzimaju se u obzir prikladni farmakodinamički markeri povezani s predviđenom funkcijom/funkcijama i strukturom.

5.4.3. Studije o sigurnosti

Primjenjuje se odjeljak 5.3.3.

(*) SL L 102, 7.4.2004., str. 48.

(**) SL L 169, 12.7.1993., str. 1.

(***) SL L 189, 20.7.1990., str. 17.

(****) SL L 105, 26.4.2003., str. 18."