

DIREKTIVE

DIREKTIVA KOMISIJE 2009/120/ES

z dne 14. septembra 2009

o spremembi Direktive 2001/83/ES Evropskega parlamenta in Sveta o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v humani medicini v zvezi z zdravili za napredno zdravljenje

(Besedilo velja za EGP)

KOMISIJA EVROPSKIH SKUPNOSTI JE –

ob upoštevanju Pogodbe o ustanovitvi Evropske skupnosti,

ob upoštevanju Direktive 2001/83/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 6. novembra 2001 o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v humani medicini ⁽¹⁾ in zlasti člena 120 Direktive,

ob upoštevanju naslednjega:

- (1) Zdravila za uporabo v humani medicini se lahko dajo v promet le, če pristojni organ izda dovoljenje za promet z zdravilom na podlagi vloge za pridobitev dovoljenja, ki vsebuje rezultate preskusov in preskušanj, izvedenih na zadevnih izdelkih.
- (2) V Prilogi I k Direktivi 2001/83/ES so navedene podrobne znanstvene in tehnične zahteve v zvezi s preskušanjem zdravil za uporabo v humani medicini, na podlagi katerih je treba oceniti kakovost, varnost in učinkovitost zdravila. Navedene podrobne znanstvene in tehnične zahteve je treba redno prilagajati, da se upošteva znanstveni in tehnični napredek.
- (3) Kot je navedeno v Uredbi (ES) št. 1394/2007 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 13. novembra 2007 o zdravilih za napredno zdravljenje ter o spremembi Direktive 2001/83/ES in Uredbe (ES) št. 726/2004 ⁽²⁾, je primerno Prilogo I zaradi znanstvenega in tehničnega napredka na področju naprednega zdravljenja prilagoditi. Posodobiti je treba opredelitve ter podrobne znanstvene in tehnične zahteve za zdravila za gensko zdravljenje ter zdravila za somatsko celično zdravljenje. Poleg tega je treba določiti podrobne znanstvene in tehnične zahteve za izdelke tkivnega inženirstva, zdravila za napredno zdravljenje, ki vključujejo pripomočke ter kombinirana zdravila za napredno zdravljenje.

- (4) Ukrepi, predvideni s to direktivo, so v skladu z mnenjem Stalnega odbora za zdravila za uporabo v humani medicini –

SPREJELA NASLEDNJO DIREKTIVO:

Člen 1

Del IV Priloge I k Direktivi 2001/83/ES se nadomesti z besedilom iz Priloge k tej direktivi.

Člen 2

1. Države članice sprejmejo zakone in druge predpise, potrebne za uskladitev s to direktivo, najpozneje 5. aprila 2010. Komisiji takoj sporočijo besedilo navedenih predpisov ter korelacijsko tabelo med navedenimi predpisi in to direktivo.

Države članice se v sprejetih predpisih sklicujejo na to direktivo ali pa sklic nanjo navedejo ob njihovi uradni objavi. Način sklicevanja določijo države članice.

2. Države članice sporočijo Komisiji besedilo temeljnih določb nacionalne zakonodaje, sprejetih na področju, ki ga ureja ta direktiva.

Člen 3

Ta direktiva začne veljati dvajseti dan po objavi v *Uradnem listu Evropske unije*.

Člen 4

Ta direktiva je naslovljena na države članice.

V Bruslju, 14. septembra 2009

Za Komisijo
Günter VERHEUGEN
Podpredsednik

⁽¹⁾ UL L 311, 28.11.2001, str. 67.

⁽²⁾ UL L 324, 10.12.2007, str. 121.

PRILOGA

„DEL IV

ZDRAVILA ZA NAPREDNO ZDRAVLJENJE

1. UVOD

Vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravili za napredno zdravljenje, kot so opredeljene v členu 2(1)(a) Uredbe (ES) št. 1394/2007, upoštevajo zahteve v zvezi s strukturo (moduli 1, 2, 3, 4 in 5) iz dela I te priloge.

Za biološka zdravila se uporabljajo tehnične zahteve za module 3, 4 in 5, kot je navedeno v delu I te priloge. Posebne zahteve za zdravila za napredno zdravljenje, ki so navedene v oddelkih 3, 4 in 5 tega dela, pojasnjujejo način uporabe zahtev iz dela I za zdravila za napredno zdravljenje. Kadar je ustrezno, se ob upoštevanju posebnosti zdravil za napredno zdravljenje poleg tega določijo tudi dodatne zahteve.

Zaradi posebnih lastnosti zdravil za napredno zdravljenje se lahko uporablja pristop, ki temelji na analizi tveganja, da se določijo kakovost ter neklinični in klinični podatki, ki jih je treba v skladu z znanstvenimi smernicami o kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravil iz točke 4 poglavja ‚Uvod in splošna načela‘ vključiti v vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom.

Analiza tveganja lahko zajame razvoj v celoti. Dejavniki tveganja, ki se lahko upoštevajo, vključujejo: izvor celic (avtologne, alogenske, ksenogene), sposobnost za razmnoževanje in/ali razlikovanje ter sprožitev imunskega odziva, stopnjo manipulacije celic, kombinacijo celic in bioaktivnih molekul ali strukturnih materialov, lastnost zdravil za gensko zdravljenje, obseg sposobnosti uporabljenih virusov in mikroorganizmov za razmnoževanje *in vivo*, stopnjo vključevanja verig nukleinskih kislin ali genov v genom, dolgotrajno funkcionalnost, tveganje za rakotvornost in način dajanja ali uporabe.

V analizi tveganja se lahko upoštevajo tudi ustrezni dostopni neklinični in klinični podatki ali izkušnje z drugimi sorodnimi zdravili za napredno zdravljenje.

Vsako odstopanje od zahtev iz te priloge se znanstveno utemelji v modulu 2 vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom. Kadar se uporabi navedena analiza tveganja, se prav tako vključi in opiše v modulu 2. V tem primeru se obravnavajo uporabljena metodologija, ugotovljena tveganja in posledice pristopa, ki temelji na oceni tveganja, za razvoj in ovrednotenje programa ter opišejo vsa odstopanja od zahtev iz te priloge zaradi analize tveganja.

2. OPREDELITVE

V tej prilogi se poleg opredelitev iz Uredbe (ES) št. 1394/2007 uporabljajo tudi opredelitve iz oddelkov 2.1 in 2.2.

2.1 **Zdravilo za gensko zdravljenje**

Zdravilo za gensko zdravljenje pomeni biološko zdravilo z naslednjimi lastnostmi:

- (a) vsebuje zdravilno učinkovino, ki vsebuje ali je sestavljena iz rekombinantne nukleinske kisline, ki se uporablja pri ljudeh ali daje ljudem za urejanje, popravljanje, nadomestitev, dodajanje ali odstranitev genskega zaporedja;
- (b) njegov zdravilen, preprečevalen ali diagnostičen učinek zadeva neposredno zaporedje rekombinantne nukleinske kisline, ki ga vsebuje, ali proizvod izražanja genov tega zaporedja.

Zdravila za gensko zdravljenje ne vključujejo cepiv proti nalezljivim boleznim.

2.2 **Zdravilo za somatsko celično zdravljenje**

Zdravilo za somatsko celično zdravljenje pomeni biološko zdravilo z naslednjimi lastnostmi:

- (a) vsebuje ali je sestavljeno iz celic ali tkiv, ki so bila podvržena bistveni manipulaciji, s čimer so se spremenile njihove biološke značilnosti, fiziološke funkcije ali strukturne lastnosti, pomembne za predvideno klinično uporabo, ali iz celic ali tkiv, ki niso predvidena za uporabo za enake bistvene funkcije v prejemniku in darovalcu;

(b) ima lastnosti za ljudi ali se uporablja pri ljudeh ali se daje ljudem za zdravljenje, preprečevanje ali diagnosticiranje bolezni s farmakološkimi, imunološkimi ali presnovnim delovanjem celic ali tkiv.

Za namene točke (a) se kot bistvene manipulacije ne štejejo zlasti manipulacije iz Priloge I k Uredbi (ES) št. 1394/2007.

3. POSEBNE ZAHTEVE V ZVEZI Z MODULOM 3

3.1 Posebne zahteve za vsa zdravila za napredno zdravljenje

Predloži se opis sistema sledljivosti, ki ga namerava vzpostaviti in vzdrževati imetnik dovoljenja za promet z zdravili, da se prek virov, izdelave, pakiranja, shranjevanja, transporta in dostave bolnišnici, instituciji ali zasebni praksi, v kateri se izdelek uporablja, zagotovi sledljivost posameznega izdelka ter vhodnih snovi in surovin, vključno z vsemi snovmi, ki prihajajo v stik s celicami ali tkivi, ki jih lahko vsebuje.

Sistem sledljivosti mora dopolnjevati in biti v skladu z zahtevami iz Direktive 2004/23/ES Evropskega parlamenta in Sveta (*) v zvezi s človeškimi celicami in tkivi, razen krvnih celic, ter zahtevami iz Direktive 2002/98/ES v zvezi s krvnimi celicami človeškega izvora.

3.2 Posebne zahteve za zdravila za gensko zdravljenje

3.2.1 Uvod: končni izdelek, zdravilna učinkovina in vhodne snovi

3.2.1.1 Zdravilo za gensko zdravljenje, ki vsebuje rekombinantna zaporedja nukleinskih kislin ali gensko spremenjene mikroorganizme ali viruse.

Končno zdravilo vsebuje zaporedja nukleinskih kislin ali gensko spremenjene mikroorganizme ali viruse, ki so pripravljene v končnem stičnem vsebniku za predvideno medicinsko uporabo. Končno zdravilo se lahko kombinira z medicinskim pripomočkom ali aktivnim medicinskim pripomočkom za vsaditev.

Zdravilna učinkovina vsebuje zaporedja nukleinskih kislin ali gensko spremenjene mikroorganizme ali viruse.

3.2.1.2 Zdravilo za gensko zdravljenje, ki vsebuje gensko spremenjene celice

Končno zdravilo vsebuje gensko spremenjene celice, ki so pripravljene v končnem stičnem vsebniku za predvideno medicinsko uporabo. Končno zdravilo se lahko kombinira z medicinskim pripomočkom ali aktivnim medicinskim pripomočkom za vsaditev.

Zdravilna učinkovina je sestavljena iz celic, ki jih gensko spremeni eden od izdelkov, opisanih v oddelku 3.2.1.1.

3.2.1.3 Če izdelki vsebujejo viruse ali virusne vektorje, so vhodne snovi sestavine, iz katerih se pridobi virusni vektor, tj. glavni sev virusnega vektorja ali plazmidi, ki se uporabljajo za transfekcijo pakirnih celic, in glavna celična banka celične linije za pakiranje.

3.2.1.4 Če vsebujejo izdelki plazmide, nevirusne vektorje in gensko spremenjene mikroorganizme, ki niso virusi ali virusni vektorji, so vhodne snovi sestavine, ki se uporabljajo za pridobitev celice proizvajalke, tj. plazmid, bakterije gostiteljice in glavna celična banka rekombinantnih mikrobnih celic.

3.2.1.5 Če so celice gensko spremenjene, so vhodne snovi sestavine, ki se uporabljajo pri pridobivanju gensko spremenjenih celic, tj. vhodne snovi za pridobivanje vektorjev, vektorskih in človeških ali živalskih celic. Načela dobre proizvodne prakse se uporabljajo od sistema banke, ki se uporablja pri pridobivanju vektorja.

3.2.2 Posebne zahteve

Poleg zahtev iz oddelkov 3.2.1 in 3.2.2 dela I te priloge se uporabljajo tudi naslednje zahteve:

(a) Predložijo se informacije o vseh vhodnih snoveh, ki se uporabljajo pri izdelavi zdravilnih učinkovin, vključno z izdelki, ki so potrebni za gensko spremembo človeških ali živalskih celic ter, kadar je ustrezno, za nadaljnje gojenje in shranjevanje gensko spremenjenih celic, pri čemer se upošteva, da se prečiščevanje morda ni izvedlo.

- (b) Za izdelke, ki vsebujejo mikroorganizem ali virus, se navedejo podatki o genski spremembi, analizi zaporedja, slabljenju virulence, tropizmu za posebne vrste celic in tkiv, odvisnosti celičnega ciklusa od mikroorganizma ali virusa, patogenosti in lastnostih starševskega seva.
- (c) V ustreznih delih vloge se opišejo nečistote, povezane s postopkom in izdelkom, ter zlasti virusni kontaminanti, sposobni za razmnoževanje, če vektor ni sposoben za razmnoževanje.
- (d) Pri plazmidih se med celotnim rokom uporabnosti izdelka določa količina različnih oblik plazmidov.
- (e) Pri gensko spremenjenih celicah se preskušajo lastnosti celic pred gensko spremembo in po njej ter pred postopkom zamrzovanja/hranjenja in po vsakem nadaljnjem takem postopku.

Poleg posebnih zahtev za zdravila za gensko zdravljenje se za gensko spremenjene celice uporabljajo zahteve v zvezi s kakovostjo zdravil za somatsko celično zdravljenje in izdelke tkivnega inženirstva (glej oddelek 3.3).

3.3 Posebne zahteve za zdravila za somatsko celično zdravljenje in izdelke tkivnega inženirstva

3.3.1 Uvod: končni izdelek, zdravilna učinkovina in vhodne snovi

Končno zdravilo vsebuje zdravilno učinkovino, ki je pripravljena v končnem stičnem vsebniku za predvideno zdravstveno uporabo in končni kombinaciji za kombinirana zdravila za napredno zdravljenje.

Zdravilna učinkovina je sestavljena iz gojenih celic in/ali tkiv.

Dodatne snovi (npr. ogrodja, matrice, pripomočki, biomateriali, biomolekule in/ali druge sestavine), ki se kombinirajo z manipuliranimi celicami, katerih sestavni del so, se obravnavajo kot vhodne snovi, čeprav njihov izvor ni biološki.

Materiali, ki se uporabljajo med izdelavo zdravilnih učinkovin (npr. mediji za gojenje, rastni faktorji) in za katere ni predvideno, da so del zdravilne učinkovine, se obravnavajo kot surovine.

3.3.2 Posebne zahteve

Poleg zahtev iz oddelkov 3.2.1 in 3.2.2 dela I te priloge se uporabljajo tudi naslednje zahteve:

3.3.2.1 Vhodne snovi

- (a) V skladu z Direktivo 2004/23/ES se pripravi in predloži povzetek informacij o darovanju, preskrbi in preskušanju človeškega tkiva in celic, ki se uporabljajo kot vhodne snovi. Če se kot vhodne snovi uporabljajo nezdrave celice ali tkiva (npr. rakasto tkivo), se njihova uporaba utemelji.
- (b) Če se združujejo populacije alogenskih celic, se navedejo strategije združevanja in ukrepi za zagotovitev sledljivosti.
- (c) Morebitna variabilnost, vnesena prek človeških ali živalskih tkiv in celic, se obravnava kot del validacije postopka izdelave, opisa lastnosti zdravilne učinkovine in končnega izdelka, razvoja preskusov določanja vsebnosti, določanja specifikacij in stabilnosti.
- (d) Za izdelke, ki temeljijo na ksenogenskih celicah, se predložijo informacije o izvoru živali (kot so geografsko poreklo, reja živali, starost), posebnih merilih sprejemljivosti, ukrepil za preprečevanje in spremljanje okužb pri viru/živalih donatorkah, ter preskušanju živali na povzročitelje okužb, vključno z vertikalno prenosljivimi mikroorganizmi in virusi, ter dokazilo o primernosti objektov za živali.
- (e) Za izdelke, ki temeljijo na celicah in se pridobijo iz gensko spremenjenih živali, se navedejo posebne lastnosti celic, povezane z gensko spremembo. Predloži se podroben opis metode nastanka transgene živali in opis njenih lastnosti.
- (f) Za gensko spremembo celic se uporabljajo tehnične zahteve iz oddelka 3.2.

(g) Navede in utemelji se režim preskušanja vseh dodatnih snovi (ogrodij, matric, pripomočkov, biomaterialov, biomolekul ali drugih sestavin), ki se kombinirajo z inženirsko obravnavanimi celicami, katerih sestavni del so.

(h) Za ogrodja, matrice in pripomočke, ki so zajeti v opredelitvi medicinskega pripomočka ali aktivnega medicinskega pripomočka za vsaditev, se predložijo informacije, ki se v skladu z oddelkom 3.4 zahtevajo za oceno kombiniranih zdravil za napredno zdravljenje.

3.3.2.2 Postopek izdelave

(a) Postopek izdelave se validira, da se zagotovijo konsistentnost serij in postopka, funkcijska neokrnjenost celic od izdelave in transporta do aplikacije ali dajanja ter ustrezna stopnja diferenciacije.

(b) Če so celice gojene neposredno v matrici, ogrodju ali pripomočku ali na njih, se predložijo informacije o validaciji postopka gojenja celic v zvezi z rastjo celic, funkcijo in neokrnjenostjo kombinacije.

3.3.2.3 Opis lastnosti in strategija nadzora

(a) Predložijo se ustrezne informacije v zvezi z opisom lastnosti celične populacije ali mešanice celic v smislu identitete, čistote (npr. naključnih mikrobnih agensov in celičnih kontaminantov), sposobnosti preživetja, učinkovitosti, kariologije, rakotvornosti in primernosti za predvideno medicinsko uporabo. Dokaže se genska stabilnost celic.

(b) Predložijo se kvalitativne informacije in, če je mogoče, kvantitativne informacije o nečistotah, povezanih z izdelkom in postopkom, ter vseh materialih, ki so med izdelavo sposobni vnesti razpadne produkte. Utemelji se obseg določanja nečistot.

(c) Če na zdravilni učinkovini ali končnem izdelku ni mogoče opraviti nekaterih preskusov za sproščanje, ampak je to mogoče le na ključnih intermediatih in/ali kot preskus med izdelavo, se to utemelji.

(d) Kadar so biološko aktivne molekule (kot so rastni faktorji, citokini) prisotne kot sestavine izdelka na podlagi celic, se opredelijo njihov vpliv in medsebojno delovanje z drugimi sestavinami zdravilne učinkovine.

(e) Kadar je tridimenzionalna struktura del predvidene funkcije, so stopnja diferenciacije, strukturna in funkcijska organizacija celic ter, kadar je primerno, pripravljena zunajcelična matrica del opisa lastnosti teh izdelkov na podlagi celic. Kadar je potrebno, neklinične raziskave dopolnijo fizikalno-kemijski opis lastnosti.

3.3.2.4 Pomožne snovi

Za pomožne snovi, uporabljene v zdravilih na podlagi celic ali tkiva (npr. sestavine transportnega gojišča), se uporabljajo zahteve za nove pomožne snovi iz dela I te priloge, razen če obstajajo podatki o medsebojnem delovanju celic ali tkiv in pomožnih snovi.

3.3.2.5 Razvojne študije

Opis razvojnega programa obravnava izbiro materialov in postopkov. Obravnava se zlasti neokrnjenost celične populacije, kakršna je v končni sestavi.

3.3.2.6 Referenčni materiali

Dokumentirajo in opredelijo se referenčni standardi, pomembni in značilni za zdravilne učinkovine in/ali končni izdelek.

3.4 Posebne zahteve za zdravila za napredno zdravljenje, ki vključujejo pripomočke

3.4.1 Zdravila za napredno zdravljenje, ki vključujejo pripomočke, kot so opredeljeni v členu 7 Uredbe (ES) št. 1394/2007

Predloži se opis fizikalnih lastnosti in učinkovitosti izdelka ter metod načrtovanja izdelka.

Opišeta se medsebojno delovanje in združljivost genov, celic in/ali tkiv ter strukturnih sestavin.

3.4.2 *Kombinirana zdravila za napredno zdravljenje, kot so opredeljena v členu 2(1)(d) Uredbe (ES) št. 1394/2007*

Za celični ali tkivni del kombiniranega zdravila za napredno zdravljenje se uporabljajo posebne zahteve za zdravila za somatsko celično zdravljenje in izdelke tkivnega inženirstva iz oddelka 3.3, v primeru gensko spremenjenih celic pa se uporabljajo posebne zahteve za zdravila za gensko zdravljenje iz oddelka 3.2.

Medicinski pripomoček ali aktivni medicinski pripomoček za vsaditev je lahko sestavni del zdravilne učinkovine. Kadar je medicinski pripomoček ali aktivni medicinski pripomoček za vsaditev med izdelavo, aplikacijo ali dajanjem končnega izdelka kombiniran s celicami, se te štejejo kot sestavni del končnega izdelka.

Predložijo se informacije o medicinskem pripomočku ali aktivnem medicinskem pripomočku za vsaditev (ki je sestavni del zdravilne učinkovine ali končnega izdelka), pomembne za oceno kombiniranega zdravila za napredno zdravljenje. Te informacije vključujejo:

- (a) informacije o izbiri in predvideni funkciji medicinskega pripomočka ali medicinskega pripomočka za vsaditev ter dokaz združljivosti pripomočka z drugimi sestavinami izdelka;
- (b) dokazilo o skladnosti dela medicinskega pripomočka z bistvenimi zahtevami iz Priloge I k Direktivi Sveta 93/42/EGS (**) ali dokazilo o skladnosti dela aktivnega pripomočka z bistvenimi zahtevami iz Priloge 1 k Direktivi Sveta 90/385/EGS (***);
- (c) kadar je primerno, dokazilo o skladnosti medicinskega pripomočka ali medicinskega pripomočka za vsaditev z zahtevami glede BSE/TSE iz Direktive Komisije 2003/32/ES (****);
- (d) kadar so dostopni, rezultate vseh ocen dela medicinskega pripomočka ali dela aktivnega medicinskega pripomočka za vsaditev, ki jih je v skladu z Direktivo 93/42/EGS ali Direktivo 90/385/EGS izvedel priglašeni organ.

Priglašeni organ, ki je izvedel oceno iz točke (d) tega oddelka, zagotovi na zahtevo organa, ki je pristojen za oceno vloge, vse informacije v zvezi z rezultati ocene v skladu z Direktivo 93/42/EGS ali Direktivo 90/385/EGS. To so lahko informacije in dokumenti iz zadevnih vlog v zvezi z oceno skladnosti, kadar je to potrebno za vrednotenje kombiniranega zdravila za napredno zdravljenje kot celoto.

4. POSEBNE ZAHTEVE V ZVEZI Z MODULOM 4

4.1 **Posebne zahteve za vsa zdravila za napredno zdravljenje**

Zahteve iz dela I, modula 4, te priloge o farmakološkem in toksikološkem preskušanju zdravil niso vedno primerne zaradi edinstvenih ter raznolikih strukturnih in bioloških lastnosti zdravil za napredno zdravljenje. Tehnične zahteve v oddelkih 4.1, 4.2 in 4.3 pojasnjujejo, kako se zahteve iz dela I te priloge uporabljajo za zdravila za napredno zdravljenje. Kadar je bilo ustrezno, so bile ob upoštevanju posebnosti zdravil za napredno zdravljenje določene dodatne zahteve.

Utemeljitev nekliničnega razvoja ter meril za izbor ustreznih vrst in modelov (*in vitro* ter *in vivo*) se obravnava in obrazloži v nekliničnem pregledu. Izbrani živalski modeli lahko vključujejo imunsko ogrožene živali, živali z izbitim genom, živali s človeškimi lastnostmi in transgene živali. Upošteva se uporaba homolognih modelov (npr. mišje celice, analizirane v miših) ali modelov, ki posnemajo bolezni, zlasti za študije imunogenosti in imunotoksičnosti.

Poleg zahtev iz dela I se navedejo varnost, primernost in biološka združljivost vseh strukturnih sestavin (kot so matrice, ogrodja in pripomočki) ter vse dodatne snovi (kot so celični izdelki, biomolekule, biomateriali in kemične snovi), ki so prisotne v končnem izdelku. Upoštevajo se njihove fizikalne, mehanske, kemične in biološke lastnosti.

4.2 Posebne zahteve za zdravila za gensko zdravljenje

Za določitev obsega in vrste nekliničnih študij, potrebnih za določitev ustrezne ravni nekliničnih podatkov o varnosti, se upoštevata oblika in vrsta zdravila za gensko zdravljenje.

4.2.1 Farmakologija

- (a) Študije učinkov *in vitro* ter *in vivo* v zvezi s predlagano terapevtsko uporabo (tj. farmakodinamične študije za 'potrditev koncepta') se predložijo z uporabo modelov in ustreznih živalskih vrst, ki so načrtovani za dokaz, da zaporedje nukleinskih kislin doseže predvideni cilj (ciljni organ ali celice) in opravlja predvideno funkcijo (raven izražanja in funkcionalno delovanje). V kliničnih študijah se navedeta trajanje funkcije zaporedja nukleinskih kislin in predlagan režim odmerjanja.
- (b) Selektivnost cilja: kadar je predvideno, da ima zdravilo za gensko zdravljenje selektivno funkcionalnost ali funkcionalnost, omejeno s ciljem, se predložijo študije, ki potrjujejo posebnost in trajanje funkcionalnosti ter delovanja v ciljnih celicah in tkivih.

4.2.2 Farmakokinetika

- (a) Študije o biološki porazdelitvi vključujejo raziskave o obstojnosti, očistku in mobilizaciji. Študije o biološki porazdelitvi poleg tega obravnavajo tudi tveganje za prenos na zarodno linijo.
- (b) Glede na vrsto zadevnega izdelka se v oceni tveganja za okolje navedejo raziskave vnosa in tveganja za prenos tretjim stranem, razen če vloga vsebuje temeljito utemeljitev.

4.2.3 Toksikologija

- (a) Oцени se toksičnost končnega zdravila za gensko zdravljenje. Poleg tega se glede na vrsto izdelka upošteva posamezno preskušanje zdravilnih učinkovin in pomožnih snovi, pri čemer se ovrednoti *in vivo* učinek izdelkov, povezanih z izraženim zaporedjem nukleinskih kislin, ki niso predvideni za fiziološko funkcijo.
- (b) Študije o toksičnosti enkratnega odmerka se lahko združijo s študijami o farmakologiji varnosti in farmakokinetiki, npr. za raziskovanje obstojnosti.
- (c) Študije o toksičnosti ponavljajočih odmerkov se predložijo, kadar se predvideva večkratno odmerjanje za človeka. Način in načrt uporabe jasno izražata načrtovano klinično odmerjanje. Kadar je lahko posledica enkratnega odmerjanja podaljšana funkcionalnost zaporedja nukleinskih kislin pri ljudeh, se upoštevajo študije o toksičnosti ponavljajočih odmerkov. Študije lahko trajajo dlje od običajnih študij o toksičnosti, kar je odvisno od obstojnosti zdravil za gensko zdravljenje in pričakovanih morebitnih tveganj. Navede se utemeljitev trajanja.
- (d) Prouči se genotoksičnost. Vendar se običajne študije o genotoksičnosti izvedejo le, kadar so potrebne za preskušanje posebne nečistote ali sestavine prenosnega sistema.
- (e) Prouči se rakotvornost. Običajne študije o rakotvornosti v življenjskem obdobju glodavcev niso potrebne. Vendar se glede na vrsto izdelka na primernih modelih *in vivo/in vitro* ovrednotijo možnosti za nastanek tumorjev.
- (f) Reprodukтивna in razvojna toksičnost: predložijo se študije o učinkih na plodnost in splošno reprodukтивno funkcijo. Glede na vrsto zadevnega izdelka se predložijo študije o toksičnosti za zarodek in plod ter obporodni toksičnosti ter študije o prenosu zarodne linije, razen če vloga vsebuje temeljito utemeljitev.
- (g) Dodatne študije o toksičnosti
 - Študije o združevanju: študije o združevanju se predložijo za vsa zdravila za gensko zdravljenje, razen če je pomanjkanje teh študij znanstveno utemeljeno, npr. ker zaporedje nukleinskih kislin ne bo vstopilo v celično jedro. Za zdravila za gensko zdravljenje, za katere se ne predvideva sposobnost združevanja, se izvedejo študije o združevanju, če kažejo podatki o biološki porazdelitvi tveganje za prenos zarodne linije.
 - Imunogenost in imunotoksičnost: proučijo se morebitni imunogeni in imunotoksični učinki.

4.3 Posebne zahteve za zdravila za somatsko celično zdravljenje in izdelke tkivnega inženirstva

4.3.1 Farmakologija

- (a) Primarne farmakološke študije so zadostne, da dokažejo potrditev koncepta. Prouči se medsebojno delovanje izdelkov na podlagi celic, ki jih obdaja tkivo.

- (b) Določita se količina izdelka, ki je potrebna za doseganje zelenega učinka/učinkovitega odmerka, in pogostost odmerjanja, kar je odvisno od vrste izdelka.
- (c) Sekundarne farmakološke študije se upoštevajo pri ovrednotenju morebitnih fizioloških učinkov, ki niso povezani z želenim zdravilnim učinkom zdravil za somatsko celično zdravljenje v obliki izdelkov tkivnega inženirstva ali dodatnih snovi, ker so lahko biološko zdravilne molekule poleg želenih beljakovin skrite ali ker lahko imajo zelene beljakovine neželena ciljna območja.

4.3.2 Farmakokinetika

- (a) Običajne študije o farmakokinetiki za raziskovanje absorpcije, porazdelitve, presnove in izločanja niso potrebne. Vendar se glede na vrsto zadevnega izdelka raziščejo parametri, kot so sposobnost preživetja, dolgoživost, porazdelitev, rast, diferenciacija in migracija, razen če vloga vsebuje temeljito utemeljitev, da to ni potrebno.
- (b) Za zdravila za somatsko celično zdravljenje in izdelke tkivnega inženirstva, ki proizvajajo sistemsko zdravilne biomolekule, se proučijo porazdelitev, trajanje in količina izraženih molekul.

4.3.3 Toksikologija

- (a) Oцени se toksičnost končnega izdelka. Upošteva se posamezno preskušanje zdravilnih učinkovin, dodatnih snovi in vseh nečistot, povezanih s postopkom.
- (b) Opazovanja lahko trajajo dlje kot pri običajnih študijah o toksičnosti, pri čemer se upošteva pričakovana življenjska doba zdravila skupaj s farmakodinamičnimi in farmakokinetičnimi lastnostmi. Navede se utemeljitev trajanja.
- (c) Običajne študije o rakotvornosti in genotoksičnosti niso potrebne, razen v zvezi z rakotvornim potencialom izdelka.
- (d) Proučijo se imunogeni in imunotoksični učinki.
- (e) Če vsebujejo izdelki na podlagi celic živalske celice, se obravnavajo s tem povezani posamezni pomisleki glede varnosti, kot je prenos ksenogenih patogenov na ljudi.

5. POSEBNE ZAHTEVE V ZVEZI Z MODULOM 5

5.1 Posebne zahteve za vsa zdravila za napredno zdravljenje

5.1.1 Posebne zahteve v tem oddelku dela IV so dodatne zahteve poleg zahtev iz modula 5 v delu I te priloge.

5.1.2 Kadar je zaradi klinične uporabe zdravil za napredno zdravljenje potrebno posebno hkratno zdravljenje in kadar vključuje taka uporaba kirurške postopke, se razišče in opiše postopek zdravljenja kot celota. Predložijo se informacije o standardizaciji in optimizaciji teh postopkov med kliničnim razvojem.

Kadar lahko medicinski pripomočki, ki se uporabljajo med kirurškim postopkom za aplikacijo, vsaditev ali dajanje zdravila za napredno zdravljenje, vplivajo na učinkovitost ali varnost izdelka za napredno zdravljenje, se predložijo informacije o teh pripomočkih.

Določi se posebno strokovno znanje, ki se zahteva za aplikacijo, vsaditev, dajanje ali spremljevalne dejavnosti. Po potrebi se predloži načrt usposabljanja zdravstvenih delavcev za postopke uporabe, aplikacije, vsaditve ali dajanja teh izdelkov.

5.1.3 Ker se lahko postopek izdelave zdravil za napredno zdravljenje zaradi njihovih lastnosti med kliničnim razvojem spremeni, se lahko zahtevajo dodatne študije za dokaz primerljivosti.

5.1.4 Med kliničnim razvojem se obravnavajo tveganja, ki so povezana z morebitnimi povzročitelji okužb ali uporabo materiala, pridobljenega iz živalskih virov, in ukrepi za zmanjšanje takšnega tveganja.

5.1.5 Izbira odmerka in časovni raspored uporabe se opredelita s študijami za ugotavljanje odmerkov.

- 5.1.6 Učinkovitost predlaganih indikacij se podpre z ustreznimi rezultati kliničnih študij, ki uporabljajo klinično smiselne končne točke za predvideno uporabo. V nekaterih kliničnih pogojih je lahko potrebno dokazilo o dolgoročni učinkovitosti. Zagotovi se strategija za ovrednotenje dolgoročne učinkovitosti.
- 5.1.7 Strategija za dolgoročno spremljanje varnosti in učinkovitosti se vključi v načrt za obvladovanje tveganja.
- 5.1.8 Za kombinirana zdravila za napredno zdravljenje se načrtujejo in izvedejo študije s kombiniranim izdelkom kot celoto.
- 5.2 **Posebne zahteve za zdravila za gensko zdravljenje**
- 5.2.1 *Študije o farmakokinetiki pri ljudeh*
Študije o farmakokinetiki pri ljudeh vključujejo naslednje vidike:
- (a) študije za obravnavanje izločanja zdravil za gensko zdravljenje;
 - (b) študije o biološki porazdelitvi;
 - (c) študije o farmakokinetiki zdravila in delih izražanja genov (npr. izražene beljakovine ali genovski podpisi).
- 5.2.2 *Študije o farmakodinamiki pri ljudeh*
Študije o farmakodinamiki pri ljudeh obravnavajo izražanje in funkcijo zaporedja nukleinskih kislin po dajanju zdravil za gensko zdravljenje.
- 5.2.3 *Študije o varnosti*
Študije o varnosti obravnavajo naslednje vidike:
- (a) nastanek vektorja, sposobnega za razmnoževanje;
 - (b) nastanek novih sevov;
 - (c) preureditev sedanjih genomskih zaporedij;
 - (d) neoplastično širjenje zaradi insercijske mutagenosti.
- 5.3 **Posebne zahteve za zdravila za somatsko celično zdravljenje**
- 5.3.1 *Zdravila za somatsko celično zdravljenje, pri katerih temelji način delovanja na proizvodnji določenih aktivnih biomolekul*
Za zdravila za somatsko celično zdravljenje, pri katerih temelji način delovanja na proizvodnji določenih aktivnih biomolekul, se obravnavajo farmakokinetične lastnosti (zlasti porazdelitev, trajanje in količina izražanja) teh molekul, če je to izvedljivo.
- 5.3.2 *Biološka porazdelitev, obstojnost in dolgoročna vsaditev sestavin zdravil za somatsko celično zdravljenje*
Med kliničnim razvojem se obravnavajo biološka porazdelitev, obstojnost in dolgoročna vsaditev sestavin zdravila za somatsko celično zdravljenje.
- 5.3.3 *Študije o varnosti*
Študije o varnosti obravnavajo:
- (a) porazdelitev in vsaditev po dajanju zdravila;
 - (b) ektopično vsaditev;
 - (c) onkogeno preoblikovanje in zanesljivost celičnih/tkivnih rodov.

5.4 **Posebne zahteve za izdelke tkivnega inženirstva**

5.4.1 *Študije o farmakokinetiki*

Kadar običajne študije o farmakokinetiki niso pomembne za izdelke tkivnega inženirstva, se med kliničnim razvojem obravnavajo biološka porazdelitev, obstojnost in razgradnja sestavin izdelkov tkivnega inženirstva.

5.4.2 *Študije o farmakodinamiki*

Študije o farmakodinamiki obravnavajo posebne lastnosti izdelkov tkivnega inženirstva, katerim so te študije tudi prilagojene. Predložita se dokazilo o ‚potrditvi koncepta‘ in kinetičnost izdelka, da se doseže predvidena obnovev, popravljanje ali nadomestitev. Upoštevajo se ustrezni farmakodinamični označevalci, povezani s predvidenimi funkcijami in strukturo.

5.4.3 *Študije o varosti*

Uporablja se oddelek 5.3.3.

(*) UL L 102, 7.4.2004, str. 48.
(**) UL L 169, 12.7.1993, str. 1.
(***) UL L 189, 20.7.1990, str. 17.
(****) UL L 105, 26.4.2003, str. 18.“