

## DIREKTIIVID

## KOMISJONI DIREKTIIV 2009/120/EÜ,

14. september 2009,

millega muudetakse Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivi 2001/83/EÜ (inimtervishoius kasutatavaid ravimeid käsitlevate ühenduse eeskirjade kohta) seoses uudsete ravimitega

(EMPs kohaldatav tekst)

EUROOPA ÜHENDUSTE KOMISJON,

võttes arvesse Euroopa Ühenduse asutamislepingut,

võttes arvesse Euroopa Parlamendi ja nõukogu 6. novembri 2001. aasta direktiivi 2001/83/EÜ inimtervishoius kasutatavaid ravimeid käsitlevate ühenduse eeskirjade kohta, <sup>(1)</sup> eriti selle artiklit 120,

ning arvestades järgmist:

- (1) Inimtervishoius kasutatavaid ravimeid võib turule tuua ainult juhul, kui pädev asutus on asjaomaste ravimitega seotud uuringute ja katsete tulemusi hõlmava taotlusetoomiku alusel väljastanud müügiloa.
- (2) Direktiivi 2001/83/EÜ I lisa on sätestatud inimtervishoius kasutatavate ravimite kontrollimisega seotud üksikasjalikud teaduslikud ja tehnilised nõuded, millest lähtudes ravimite kvaliteeti, ohutust ja tõhusust tuleks hinnata. Kõnealuseid üksikasjalikke teaduslikke ja tehnilisi nõudeid tuleks korrapäraselt kohandada, et võtta arvesse teaduse ja tehnika arengut.
- (3) Võttes arvesse uudsete ravimeetodite valdkonnas toimunud teaduse ja tehnika arengut, mida käsitletakse Euroopa Parlamendi ja nõukogu 13. novembri 2007. aasta määruses (EÜ) nr 1394/2007 (uudsete ravimite ning direktiivi 2001/83/EÜ ja määruse (EÜ) nr 726/2004 muutmise kohta), <sup>(2)</sup> on otstarbekas kohandada direktiivi I lisa. Ajakohastada tuleks geeniteraapia ja somaatilise rakuteraapia ravimite määratlusi ning nende ravimite suhtes kehtestatud üksikasjalikke teaduslikke ja tehnilisi nõudeid. Lisaks tuleks kehtestada üksikasjalikud teaduslikud ja tehnilised nõuded koetehnoloogilistele toodetele, samuti uudsetele ravimitele, mis sisaldavad seadmeid ning kombineeritud uudsetele ravimitele.

- (4) Käesoleva direktiiviga ette nähtud meetmed on kooskõlas inimtervishoius kasutatavate ravimite alalise komitee arvamusega,

ON VASTU VÕTNUD KÄESOLEVA DIREKTIIVI:

## Artikkel 1

Direktiivi 2001/83/EÜ I lisa IV osa asendatakse käesoleva direktiivi lisaga.

## Artikkel 2

1. Liikmesriigid jõustavad käesoleva direktiivi järgimiseks vajalikud õigus- ja haldusnormid hiljemalt 5. aprillil 2010. Nad edastavad kõnealuste normide teksti ning kõnealuste normide ja käesoleva direktiivi vahelise vastavustabeli viivitamata komisjonile.

Kui liikmesriigid need normid vastu võtavad, lisavad nad nendesse normidesse või nende normide ametliku avaldamise korral nende juurde viite käesolevale direktiivile. Sellise viitamise viisi näevad ette liikmesriigid.

2. Liikmesriigid edastavad komisjonile käesoleva direktiiviga reguleeritavas valdkonnas nende poolt vastuvõetavate põhiliste siseriiklike õigusnormide teksti.

## Artikkel 3

Käesolev direktiiv jõustub kahekümnendal päeval pärast selle avaldamist *Euroopa Liidu Teatajas*.

## Artikkel 4

Käesolev direktiiv on adresseeritud liikmesriikidele.

Brüssel, 14. september 2009

Komisjoni nimel  
asepresident

Günter VERHEUGEN

<sup>(1)</sup> EÜT L 311, 28.11.2001, lk 67.

<sup>(2)</sup> ELT L 324, 10.12.2007, lk 121.

## LISA

## „IV OSA

**UUDESED RAVIMID**

## 1. SISSEJUHATUS

Määruse (EÜ) nr 1394/2007 artikli 2 lõike 1 punkti a kohaste uudsete ravimite müügiloo taotlus peab vastama käesoleva lisa I osa moodulites 1, 2, 3, 4 ja 5 kirjeldatud vorminõuetele.

Biopreparaatide puhul tuleb kohaldada käesoleva lisa I osa moodulites 3, 4 ja 5 kirjeldatud tehnilisi nõudeid. Käesoleva osa punktides 3, 4 ja 5 kirjeldatud erinõuetes on täpsustatud, kuidas tuleb kohaldada uudsete ravimite suhtes I osas kirjeldatud nõudeid. Lisaks on vajaduse korral ja võttes arvesse uudsete ravimite erisust, kehtestatud lisanõuded.

Võttes arvesse uudsete ravimite eripära, võib kvaliteedi hindamisel rakendada riskipõhist lähenemisviisi ning kooskõlas peatüki „Sissejuhatus ja üldpõhimõtted” punktis 4 viidatud ravimite kvaliteedi, ohutuse ja efektiivsuse alaste teaduslike suunistega peab müügiloo taotlus sisaldama mittekliinilisi ja kliinilisi andmeid.

Riskianalüüs võib hõlmata kogu arendusprotsessi. Riskitegurina võib käsitada järgmist: rakkude päritolu (auto- loogne, allogeenne, ksenogeenne), võimet paljuneda ja/või diferentseeruda ja vallandada immuunreaktsiooni, rakumanipulatsioonid ulatust, rakkude kombineerimist bioaktiivsete molekulide või struktuurimaterjalidega, geenit- eraapia ravimite olemust, *in vivo* kasutatavate viiruste või mikroorganismide replikatsioonivõimet, nukleotiidi- järjestuste või geenide integreerumist genoomis, pikaajalist funktsiooni säilimist, onkogeensuse ohtu ning manustamis- või kasutamiskiisi.

Riskianalüüsis võib arvesse võtta ka teiste asjakohaste uudsete ravimitega seotud asjakohaseid kättesaadavaid mittekliinilisi ja kliinilisi andmeid või kogemusi.

Igasugune kõrvalekalduvus käesoleva lisa nõuetest peab olema teaduslikult põhjendatud taotlusetoiimiku moodulis 2. Juhul kui koostatakse eespool kirjeldatud riskianalüüs, lisatakse see ja riskianalüüsi kirjeldus moodu- lisse 2. Kirjeldatakse kasutatud meetodikat, tuvastatud riskide iseloomu ning riskipõhise lähenemisviisi rakenda- mist arendamis- ja hindamisprogrammis ning riskianalüüsist tulenevaid mis tahes kõrvalekaldeid käesoleva lisa nõuetest.

## 2. MÕISTED

Käesolevas lisas kasutatakse lisaks määruses (EÜ) nr 1394/2007 sätestatud mõistetele ka punktides 2.1 ja 2.2 sätestatud mõisteid:

2.1. **Geeniteraapia ravim**

*Geeniteraapia ravim* on bioloogiline ravim, millel on järgmised omadused:

- a) ravim sisaldab rekombinantset nukleiinhapet sisaldavat toimeainet ja seda kasutatakse inimesel või manusta- takse inimesele eesmärgiga reguleerida, taastada, asendada, lisada või kõrvaldada geenijärjestust;
- b) ravimi profülaktiline, diagnostiline või raviotstarve on otseselt seotud ravimis sisalduva rekombinantse nukle- otiidijärjestusega või sellest järjestusest tuleneva geeniekspressiooniga.

Geeniteraapia ravimid ei hõlma nakkushaigustevastaseid vaktsiine.

2.2. **Somaatilise rakuteraapia ravim**

*Somaatilise rakuteraapia ravim* on bioloogiline ravim, millel on järgmised omadused:

- a) sisaldab rakke või kudesid või koosneb rakkudest või kudedest, mida on olulisel määral töödeldud nii, et taotletava kasutusviisi jaoks olulised algsed bioloogilised omadused, füsioloogilised talitlused ja struktuuralsed omadused on muutunud või ravim, mis sisaldab rakke või kudesid või koosneb rakkudest või kudedest, mis ei ole ette nähtud retsiptendil sama põhifunktsiooni või -funktsioonide täitmiseks, mida need täitsid doonoril;

- b) kasutatakse inimestel või manustatakse inimestele ning koosneb rakkudest või kudedest, mille omadusi on ainevahetuslike, farmakoloogiliste või immunoloogiliste manipulatsioonidega muudetud eesmärgiga ravida, ennetada või diagnoosida haigusi.

Käesoleva määratluse punkti a kohaldamisel ei hõlma olulisel määral töötlemine määruse (EÜ) nr 1394/2007 I lisas loetletud töötlusviise.

### 3. ERINÕUDED SEoses MOODULIGA 3

#### 3.1. Kõigi uude ravimitega seotud erinõuded

Uude ravimi müügiloo omanik loob ja haldab süsteemi, mille abil on võimalik jälgida üksiku toote ning selle lähte- ja tooraine, sealhulgas ka kõigi ravimis sisalduda võivate kudede ja rakkudega kokku puutuvate ainete liikumist alates nende algallikast kogu töötlemis-, pakendamise-, ladustamis- ja transpordiprotsessi vältel kuni toote kohaletoimetamiseni selle kasutuskohas kas haiglasse, asutusse või erapraksisesse, ning esitab jälgimissüsteemi kirjelduse.

Jälgimissüsteem on olemuselt täiendav ning peab vastama Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivis 2004/23/EÜ (\*) sätestatud nõuetele inimrakkude ja -kudede suhtes, mis ei ole vererakud, ning vastama direktiivis 2002/98/EÜ sätestatud nõuetele inimvererakkude osas.

#### 3.2. Geeniteraapia ravimitega seotud erinõuded

##### 3.2.1. Sissejuhatus: valmistoode, toimeaine ja lähteained

- 3.2.1.1. Geeniteraapia ravim sisaldab rekombinantset nukleotiidjärjestust või geneetiliselt muundatud mikroorganismi või viirust.

Valmisravim sisaldab rekombinantset nukleotiidjärjestust või geneetiliselt muundatud mikroorganismi või viirust, mis on suletud lõplikku kontaktpakendisse raviotstarbeliseks kasutamiseks. Valmisravimit võib kombineerida meditsiiniseadme või aktiivse siirdatava meditsiiniseadmega.

Toimeaine sisaldab rekombinantset nukleotiidjärjestust või geneetiliselt muundatud mikroorganismi või viirust.

- 3.2.1.2. Geeniteraapia ravimid, mis sisaldavad geneetiliselt muundatud rakke

Valmisravim sisaldab geneetiliselt muundatud rakke, mis on suletud lõplikku kontaktpakendisse raviotstarbeliseks kasutamiseks. Valmisravimit võib kombineerida meditsiiniseadme või aktiivse siirdatava meditsiiniseadmega.

Toimeaine sisaldab rakke, mida on geneetiliselt muundatud mõne eespool punktis 3.2.1.1 loetletud tootega.

- 3.2.1.3. Juhul kui ravim sisaldab viirust või viirusvektorit, on lähteaineks viirusvektori saamiseks vajalikud komponendid, st viiruse esmapaljundus või plasmiidid, mida kasutatakse viirusvektorit pakkivate rakkude transfekteerimiseks, ja nende pakkimisrakkude alg-rakupank.

- 3.2.1.4. Juhul kui ravimid sisaldavad plasmide, mitteviiruslike vektoreid või muid geneetiliselt muundatud mikroorganismide kui viirused või viirusvektorid, on lähteaineks produtseerimisvõimeliste rakkude kasvuks vajalikud komponendid, st plasmiidid, peremeesbakterid ja rekombinantsete mikroobirakkude alg-rakupank.

- 3.2.1.5. Geneetiliselt muundatud rakkude puhul koosneb lähteaine komponentidest, mida vajatakse geneetiliselt muundatud rakkude saamiseks, st sisaldab vektori produtseerimiseks vajalikku lähteainet, vektori ning inim- või loomseid rakke. Alates vektori sisaldava panga loomiseks vajaliku rakupanga loomisest lähtutakse hea tava põhimõtetest.

##### 3.2.2. Erinõuded

Lisaks käesoleva lisa I osa punktides 3.2.1 ja 3.2.2 sätestatud nõuetele tuleb järgida järgmisi nõudeid:

- a) esitatakse teave kõigi toimeaine valmistamisel kasutatud lähteainete kohta, sh ainete kohta, mis on vajalikud inim- või loomsete rakkude geneetiliseks muundamiseks, ning vajadusel ka geneetiliselt muundatud rakkude kasvatamise ja säilitamise kohta, võttes arvesse puhastusetaapi võimalikku ärajäämist;

- b) mikroorganismi või viirust sisaldavate ravimite puhul esitatakse teave, mis hõlmab geneetilist muundamist, järjestusanalüüsi, nakatamisvõimelisuse nõrgestamist, tropismi teavat tüüpi kudede ja rakkude suhtes, mikroorganismi või viiruse sõltuvust rakutsüklist ning vanemtüve iseloomu ja patogeneetilisi omadusi;
- c) protsessi ja tootega seotud lisandeid, eelkõige paljunemisvõimelist viirust sisaldavat saastust paljunemisvõimevõimeliste viiruslike vektorite varudes, kirjeldatakse toimiku asjaomasel punktil;
- d) eri plasmiidide kvantitatiivne sisaldus määratakse ravimi kogu kõlblikkusaja kohta;
- e) geneetiliselt muundatud rakkude puhul testitakse raku omadusi enne ja pärast geneetilist muundamist ning samuti enne ja pärast iga olulisemat külmutamis-/hoiustamisprotseduuri.

Geneetiliselt muundatud rakkude puhul kohaldatakse lisaks geeniteraapia ravimitega seotud erinõuetele ka somaatilise rakuteraapia ravimitele ja koetehnoloogilistele toodetele (vt punkt 3.3) kehtestatud kvaliteedinõudeid.

### 3.3. Somaatilise rakuteraapia ravimite ja koetehnoloogiliste toodetega seotud erinõuded

#### 3.3.1. Sissejuhatus: lõpptoode, toimeaine ja lähteained

Valmisravim sisaldab toimeainet, mis on suletud lõplikku kontaktpakendisse raviootstarbeliseks kasutamiseks ning kombineeritud uude ravim on lõpptarbimiseks ette nähtud kombinatsioonis.

Toimeaine koosneb koetehnoloogiliselt saadud rakkudest ja/või kudedest.

Lisaaineid (nt toensed, maatriksid, seadmed, biomaterjalid, biomolekulid ja/või muud komponendid), mis on kombineeritud muundatud rakkudega ja on nende lahutamatu osa, käsitatakse lähteainetena, isegi kui need ei ole bioloogilist päritolu.

Toimeaine tootmisel kasutatavaid aineid (nt kasvukeskkond, kasvufaktorid), mis ei ole toimeaine osad, käsitatakse toorainena.

#### 3.3.2. Erinõuded

Lisaks käesoleva lisa I osa punktides 3.2.1 ja 3.2.2 sätestatud nõuetele tuleb järgida järgmisi nõudeid:

##### 3.3.2.1. Lähteained

- a) Kooskõlas direktiivi 2004/23/EÜ sätetega esitatakse kokkuvõtlik teave lähteainena kasutatud inimrakkude ja -kudede annetamise, hankimise ja testimise kohta. Kui lähteainena kasutatakse haigeid rakke või kudesid (nt kasvaja kude), põhjendatakse nende kasutamist.
- b) Kui allogeensetest rakupopulatsioonidest moodustatakse kogumid, kirjeldatakse kogumite moodustamise strateegiat ja selle jälgitavuse tagamise meetmeid.
- c) Inim- või loomsetest kudedest ja rakkudest tingitud võimalikku varieerumist käsitletakse tootmisprotsessi valideerimisel, toimeaine ja lõpptoote kirjelduste, testide arendamise ning spetsifikatsioonide ja püsivusnõuete kehtestamisega.
- d) Ksenogeenseid rakke sisaldavate toodete puhul esitatakse teave, mis hõlmab loomade päritolu (geograafiline päritolu, pidamistingimused, vanus), erilisi vastuvõetavuskriteeriume, meetmeid nakkuste vältimiseks ja jälgimiseks päritolu-/doonorloomadel, kontrolli nakkusetekitajate suhtes, kaasa arvatud vertikaalselt edasikanduvad mikroorganismid ja viirused, ning tõendeid loomapidamisrajatiste sobivuse kohta.
- e) Geneetiliselt muundatud loomadelt pärit rakke sisaldavate toodete puhul esitatakse kirjeldus geneetilise muundamisega seotud rakkude eriomaduste kohta. Lisaks esitatakse transgeensete loomade ja nende saamismeetodi üksikasjalik kirjeldus.
- f) Rakkude geneetiliselt muundamisel tuleb järgida punktis 3.2 sätestatud tehnilisi nõudeid.

- g) Esitatakse kõigi nende lisaainete (toesed, maatriksid, seadmed, biomaterjalid, biomolekulid või muud komponendid) testimise kirjeldus, mis on kombineeritud koetehnoloogia abil toodetud rakkudega ja on nende lahutamatu osa.
- h) Kombineeritud uudse ravimi hindamiseks esitatakse meditsiiniseadme või aktiivse siirdatava meditsiiniseadme määratluse alla kuuluvate toestike, maatriksite ja seadmete kohta punktis 3.4 nõutud teave.

#### 3.3.2.2. Tootmisprotsess

- a) Tootmisprotsess valideeritakse, et tagada partiide ja protsessi ühtlus, rakkude funktsionaalne terviklikkus tootmise ja transportimise käigus kuni toote kasutamise või manustamiseni ning rakkude diferentseerumise tase.
- b) Kui rakud on kasvatatud otse maatriksi, toese või seadme sees või peal, esitatakse rakukultuuriga seotud toimingute valideerimiseks teave rakkude kasvatamise, toimimise ja kombinatsiooni terviklikkuse kohta.

#### 3.3.2.3. Identifitseerimiseks vajalikud omadused ja kontrollistrateegia

- a) Esitatakse asjakohane teave rakupopulatsiooni või rakkude segu iseloomustamiseks: nimetus, puhtus (näiteks võimalikud mikroobid ja rakulised lisandid), eluvõimelisus, toimetugevus, karioloogilised ja kantserogeensuse uuringud, samuti sobivus kavatsetavaks meditsiiniliseks kasutamiseks. Esitatakse tõendid ravimi geneetilise püsivuse kohta.
- b) Esitatakse teave toote ja tootmisega seotud lisandite kvaliteedi ning võimalusel ka koguse kohta, samuti kõigi ainete kohta, mis võivad tekitada tootmise käigus laguprodukte. Esitatakse põhjendus lisandite kindlaksmääramise ulatuse kohta.
- c) Kui teatavaid turuleviimiseks vajalikke teste ei saa teha toimeaine või valmisravimiga, vaid ainult oluliste vahesaadustega ja/või kui testimist saab korraldada ainult tootmisprotsessi käigus, esitatakse asjakohane põhjendus.
- d) Kui rakke sisaldava toote koostisesse kuuluvad bioloogiliselt aktiivsed molekulid (nt kasvufaktorid ja tsütokiinid), kirjeldatakse nende mõju ning koostoimet toimeaine teiste komponentidega.
- e) Kui kavandatava funktsiooni täitmiseks on vajalik kolmemõõtmeline struktuur, märgitakse rakke sisaldava toote kirjelduses rakkude diferentseerumise tase, kirjeldatakse rakkude struktuurset ja funktsionaalset organiseeritust ning olemasolu korral ka loodud rakuvälist maatriksit. Vajaduse korral lisatakse füüsikalise-keemilisele iseloomustusele mittekliiniliste uuringute tulemused.

#### 3.3.2.4. Abiained

Kui rakke või kudesid sisaldavas ravimis kasutatakse abiaineid (nt transportsöötme komponendid) kohaldatakse käesoleva lisa I osas uute abiaainete suhtes sätestatud nõudeid, välja arvatud juhul, kui on olemas andmed rakkude või kudede ning abiaainete vastastikuse toime kohta.

#### 3.3.2.5. Arendamisega seotud uuringud

Arenduskavas selgitatakse materjalide ja protsesside valikut. Eelkõige kirjeldatakse, kuidas on tagatud valmistootes rakupopulatsiooni terviklikkus.

#### 3.3.2.6. Etalonained

Toimeaine ja/või lõpptoote suhtes kehtivad standardid ja eristandardid dokumenteeritakse ning lisatakse nende kirjeldus.

### 3.4. Seadmeid sisaldavate uudsete ravimitega seotud erinõuded

#### 3.4.1. Määruse (EÜ) nr 1394/2007 artiklis 7 osutatud uudsed ravimid, mis sisaldavad seadmeid

Esitatakse toote füüsikaliste omaduste ja toime kirjeldus ning tootearendusmeetodite kirjeldus.

Kirjeldatakse geenide, rakkude ja/või kudede ja struktuurikomponentide vahelist toimet ja sobivust.

3.4.2. Määruse (EÜ) nr 1394/2007 artikli 2 lõike 1 punktis d osutatud kombineeritud uued ravimid

Kombineeritud uued ravimite puhul kohaldatakse ravimi kudesid ja rakke sisaldava osa suhtes punktis 3.3 sätestatud somaatilise rakuteraapia ravimite ja koetehnoloogiliste toodetega seotud erinõudeid ning geneetiliselt muundatud rakkude suhtes punktis 3.2 sätestatud geeniteraapia ravimitega seotud erinõudeid.

Meditsiiniseade või aktiivne siirdatav meditsiiniseade võib olla toimeaine lahutamatu osa. Lõpptoote lahutamatu osana käsitatakse meditsiiniseadmeid või aktiivseid siirdatavaid meditsiiniseadmeid, millele on tootmise käigus lisatud rakud või mis lõpptoote kasutamisel või manustamisel on kombineeritud rakkudega.

Kui meditsiiniseade või aktiivne siirdatav meditsiiniseade on toimeaine või lõpptoote lahutamatu osa, esitatakse kombineeritud uude ravimi hindamiseks vajalik teave. Kõnealune teave hõlmab järgmist:

- a) teavet meditsiiniseadme või aktiivse siirdatava meditsiiniseadme valiku ja kavandatud otstarbe kohta ning tõendeid seadme sobivuse kohta toote muude komponentidega;
- b) tõendeid meditsiiniseadme vastavuse kohta nõukogu direktiivi 93/42/EMÜ (\*\*), I lisa sätestatud oluliste nõuetele või aktiivse siirdatava meditsiiniseadme vastavuse kohta nõukogu direktiivi 90/385/EMÜ (\*\*\*) 1. lisa sätestatud oluliste nõuetele;
- c) vajaduse korral tõendeid meditsiiniseadme või aktiivse siirdatava meditsiiniseadme vastavuse kohta komisjoni direktiivis 2003/32/EÜ (\*\*\*\*) sätestatud BSE/TSEd käsitlevatele nõuetele;
- d) olemasolu korral meditsiiniseadme või aktiivse siirdatava meditsiiniseadme osade sellise hindamise tulemused, mille on koostanud registreeritud asutus kooskõlas direktiividega 93/42/EMÜ või 90/385/EMÜ.

Taotlust hindava pädeva asutuse nõudmisel esitab käesoleva punkti alapunktis d osutatud registreeritud asutus, kes hindamise koostas, kogu teabe hindamise tulemuste kohta vastavalt direktiivile 93/42/EMÜ või 90/385/EMÜ. See võib hõlmata vastavushindamise taotluses esitatud teavet ja dokumente, kui see on vajalik kombineeritud uude ravimi terviklikkuse hindamiseks.

4. ERINÕUDED SEOSSES MOODULIGA 4

4.1. **Kõigi uuedete ravimitega seotud erinõuded**

Käesoleva lisa I osa moodulis 4 sätestatud nõuded ravimite farmakoloogiliste ja toksikoloogiliste testide kohta ei pruugi olla alati asjakohased uuedete ravimite ainulaadsete ja eripäraste struktuursete ja bioloogiliste omaduste tõttu. Punktides 4.1, 4.2 ja 4.3 esitatud tehnilistes nõuetes kirjeldatakse, kuidas kohaldatakse käesoleva lisa I osa nõudeid uuedete ravimite suhtes. Vajaduse korral ja võttes arvesse uuedete ravimite erisust, on kehtestatud lisanõuded.

Mittekliinilise arenduse loogiline põhjendus ja asjakohase liigi või mudeli valiku (*in vitro* ja *in vivo*) kriteeriumid peavad olema nõuetekohaselt kajastatud ja põhjendatud mittekliinilises ülevaates. Katselooma(de) valik võib hõlmata nõrgestatud immuunsüsteemiga, teatava geeni ekspressiooni inaktivatsiooniga, iningenidega või transgeenseid loomi. Vajaduse korral, eelkõige immuunsus- ja immuunotoksilise usuuringute puhul, tuleb kaaluda homoloogsete (nt hiire rakkude kasutamine hiirtel) või haigusi imiteerivate mudelite kasutamist

Lisaks I osas sätestatud nõuetele tõendatakse lõpptootes sisalduvate kõigi struktuurikomponentide (maatriksid, tosed ja seadmed) ning kõigi lisaainete (rakulised materjalid, biomolekulid, biomaterjalid ja keemilised ained) ohutust, sobivust ja bioloogilist kokkusobivust. Arvesse võetakse nende füüsikalisi, mehaanilisi, keemilisi ja bioloogilisi omadusi.

#### 4.2. Geeniteraapia ravimitega seotud erinõuded

Mittekliiniliste ohutusandmete asjakohase taseme kindlaksmääramiseks vajalike mittekliiniliste uuringute ulatuse ja tüübi puhul võetakse arvesse geeniteraapia ravimi ehitust ja tüüpi.

##### 4.2.1. Farmakoloogia

- a) Selleks et tõendada nukleotiidijärjestusega soovitud sihtkohta (organ või rakk) ja kavandatud funktsiooni (ekspressiooni tase ja funktsionaalsus) saavutamist, uuritakse kavandatud terapeutilisi toiminguid *in vitro* ja *in vivo* (s.o uuringud kontseptsiooni tõestamiseks), kasutades mudeleid ja asjakohaseid loomaliike. Esitatakse andmed, mis käsitlevad nukleotiidijärjestuse funktsiooni säilimise kestust ja soovitatavat manustamisrežiimi kliinilises uuringus.
- b) Eesmärgi kohane selektiivsus: kui geeniteraapia ravimi puhul kavandatakse selektiivset või piiratud eesmärgipärast toimet, tõendatakse ravimi spetsiifikat ning eesmärgipärase toime ja aktiivsuse kestust sihtrakkudes ja -kudedes asjakohaste uuringutega.

##### 4.2.2. Farmakokineetika

- a) Biojaotuvuse uuringud hõlmavad püsivuse, kliirensi ja mobiliseerumise uuringuid. Lisaks hinnatakse biojaotuvuse uuringute käigus geneetilise edasikandumise ohtu.
- b) Uuritakse toote organismist väljaviimise ja edasikandumise ohtu kolmandatele isikutele ning koostatakse keskkonnaohu hinnang, välja arvatud juhul, kui taotluses on asjaomase tootetüübi puhul vastupidine piisavalt tõendatud.

##### 4.2.3. Toksikoloogia

- a) Antakse hinnang geeniteraapia valmisravimi toksilisuse kohta. Sõltuvalt toote tüübist uuritakse vajadusel eraldi toime- ja abiaineid ning hinnatakse *in vivo* mõju ekspressiivse nukleotiidijärjestusega toodete puhul, millel ei ole kavandatavat füsioloogilist mõju.
- b) Ühekordse doosi toksilisuseuuringuid võib kombineerida ohutusfarmakoloogia ja farmakokineetiliste uuringutega, nt püsivuse uurimisel.
- c) Korduvdooside toksilisuse uuringuid tehakse juhul, kui on kavas toodet inimestele korduvalt manustada. Manustamisviis ja -skeem peavad täpselt kajastama kavandatud kliinilist manustamist. Korduvdooside toksilisust tuleb uurida ka juhul, kui ühekordse doseerimisega võib inimestel kaasnedes nukleotiidijärjestuse pikaajaline toime. Sõltuvalt geeniteraapia ravimi püsivusest ja võimalikest ennetatavatest ohtudest, võivad uuringud kesta kauem kui tavapärasel toksilisuse uuringud. Uuringute kestust tuleb põhjendada.
- d) Uuritakse genotoksilisust. Standardne genotoksilisuse uuring tehakse vaid juhul, kui see on vajalik seoses teatava lisandi või manustamissüsteemi komponendiga.
- e) Uuritakse kantserogeensust. Standardset testi kantserogeensuse avaldumise kohta näriliste eluea jooksul ei nõuta. Sõltuvalt toote tüübist hinnatakse võimalikku kantserogeensust asjakohase *in vivo* / *in vitro* mudeli abil.
- f) Paljunemisvõimet ja arengut kahjustav toksiline toime: uuritakse mõju viljakusele ja üldisele reproduktiivsusele. Uuritakse toksilist mõju embrüo/loote ja perinataalses faasis ning geneetilist edasikandumist, välja arvatud juhul, kui taotluses on asjaomase tootetüübi puhul vastupidine piisavalt tõendatud.
- g) Täiendavad toksilisuseuuringud
  - Integreerumise uuringud: integreerumise uuringute tulemused esitatakse kõigi geeniteraapia ravimite puhul, välja arvatud juhul, kui selliste uuringute puudumine on teaduslikult põhjendatud, nt juhul kui nukleotiidijärjestus ei integreeru rakutuuma. Geeniteraapia ravimitel, mille puhul integreerumist ei eeldata, tehakse integreerumise uuringud siiski, kui biojaotuvuse andmed osutavad geneetilise edasikandumise ohule.
  - Immunogeensus ja immuuntoksilisus: uuritakse võimalikku immunogeenset ja immuuntoksilist mõju.

#### 4.3. Somaatilise rakuteraapia ravimite ja koetehnoloogiliste toodetega seotud erinõuded

##### 4.3.1. Farmakoloogia

- a) Esmased farmakoloogilised uuringud peavad olema piisavad kontseptsiooni tõestamiseks. Uuritakse rakke sisaldavate toodete koostoimet ümbritsevate kudedega.

- b) Määratakse kindlaks kavandatud mõju saavutamiseks vajalik tootekogus/efektiivdoos ja sõltuvalt toote tüübist ka manustamise sagedus.
- c) Korraldatakse kõrvaltoime farmakoloogilised uuringud, et hinnata somaatilise rakuteraapia ravimite, koetehnoloogiliste toodete või lisaainete võimalikku füsioloogilist mõju, mis ei ole seotud soovitava raviefektiga, sest lisaks valkudele võib nõristuda bioaktiivseid molekule, samuti võivad uuritavad valgud siduda end soovimatute sihtmärkidega.

#### 4.3.2. Farmakokineetika

- a) Tavapäraste farmakokineetika uuringute tegemist ravimite imendumise, jaotumise, omastatavuse ja eritumise uurimiseks ei nõuta. Siiski uuritakse teatavaid parameetreid nagu eluvõimelisus, pikaajalisus, jaotumine, kasv, diferentseerumine ja migratsioon, välja arvatud juhul, kui taotluses on asjaomase tootetüübi puhul vastupidine piisavalt tõendatud.
- b) Süsteemselt aktiivseid biomolekule tootvate somaatilise rakuteraapia ravimite ja koetehnoloogiliste toodete puhul uuritakse kõnealuste molekulide jaotumist ning ekspressiooni kestust ja taset.

#### 4.3.3. Toksikoloogia

- a) Hinnatakse lõpptoote toksilisust. Vajaduse korral uuritakse eraldi toime-, abi- ja lisaaineid ning protsessiga seotud lisandeid.
- b) Uuringute kestus võib olla pikem kui toksikoloogiliste uuringute puhul tavaliselt, arvesse võetakse ravimi eeldatavat eluiga ning farmakodünaamilisi ja farmakokineetilisi omadusi. Esitatakse põhjendus uuringute kestuse kohta.
- c) Tavapäraseid kantserogeensuse ja genotoksilisuse uuringuid ei nõuta, v.a toote võimalike kasvajate tekkimist soodustavate omaduste puhul.
- d) Uuritakse võimalikku immunogeensust ja immuuntoksilisust.
- e) Loomseid rakke sisaldavate toodete puhul selgitatakse ohtudega (nt ksenogeensete patogeenide edasikandumine inimesele) seotud spetsiifilisi küsimusi.

### 5. ERINÕUDED SEoses MOODULIGA 5

#### 5.1. Kõigi uudsete ravimitega seotud erinõuded

5.1.1. IV osa käesolevas punktis sätestatud erinõuded kehtivad lisaks käesoleva lisa I osa moodulis 5 sätestatud nõuetele.

5.1.2. Kui uudse ravimi kliiniline kasutamine eeldab kaasnevat ravi või kirurgilist protseduuri, uuritakse ja kirjeldatakse raviprotseduuri ühtse tervikuna. Esitatakse teave nende protseduuride standardimise ja optimeerimise kohta kliinilise arenduse käigus.

Esitatakse teave kirurgiliste protseduuride käigus uudse ravimi kasutamiseks, siirdamiseks või manustamiseks kasutatavate meditsiiniseadmete kohta, mis võivad mõjutada uudse toote efektiivsust või ohutust.

Määratakse kindlaks kasutamise, siirdamise, manustamise ja järelmeetmetega seotud asjakohased erinõuded. Vajadusel esitatakse tervishoiutöötajate koolituskava seoses kõnealuste toodete kasutamise, pealekandmise, siirdamise ja manustamisega.

5.1.3. Kuna uudsete ravimite olemusest lähtuvalt võib nende tootmisprotsess kliinilise arendamise käigus muutuda, võidakse nõuda lisauuringuid võrreldavuse kinnitamiseks.

5.1.4. Esitatakse teave võimaliku nakkusohu või loomsete materjalidega seotud riskide kohta kliinilise arendamise käigus ja meetmete kohta nende ohtude vähendamiseks.

5.1.5. Doosivalik ja raviskeem määratakse kindlaks doosiuuringutega.



- 5.1.6. Esitatud näidustuste tõhusust tõendatakse kliiniliste uuringute asjakohaste tulemustega, hinnates kavandatud kasutust kliiniliselt olulise lõpptulemuse seisukohalt. Teatavate kliiniliste tingimuste puhul võidakse nõuda tõendeid pikaajalise tõhususe kohta. Esitatakse pikaajalise tõhususe hindamise strateegia.
- 5.1.7. Pikaajalise järelevalve strateegia ohutuse ja tõhususe tagamiseks esitatakse riskijuhtimise kavas.
- 5.1.8. Kombineeritud uued ravimid ohutuse ja tõhususe uuringute kavandamisel ja uuringute käigus lähtutakse kombineeritud tootest kui tervikust.
- 5.2. **Geeniteraapia ravimitega seotud erinõuded**
- 5.2.1. *Inimesel korraldatavad farmakokineetilised uuringud*  
Inimesel korraldatavad farmakokineetilised uuringud hõlmavad järgmist:
- organismist väljaviimise uuringud, et teha kindlaks geeniteraapia ravimi väljumine organismist;
  - biojaotuvuse uuringud;
  - ravimi ja geeniekspressiooniga seotud fragmentide (nt sünteetiliselt valgu või genoomilise signatuuri) farmakokineetilised uuringud.
- 5.2.2. *Inimesel korraldatavad farmakodünaamilised uuringud*  
Farmakodünaamiliste uuringutega tehakse kindlaks nukleotiidjärjestuse ekspresioon ja toime pärast geeniteraapia ravimi manustamist.
- 5.2.3. *Ohutusuuritud*  
Ohutusuuritud käigus uuritakse järgmist:
- paljunemisvõimeliste vektorite tekkimine;
  - uute tüvede tekkimine;
  - olemasolevate genoomijärjestuste ümberkorraldamine;
  - neoplastiline paljunemine rakkudes sisestatud mutageensuse tagajärjel.
- 5.3. **Somaatilise rakuteraapia ravimitega seotud erinõuded**
- 5.3.1. *Somaatilise rakuteraapia ravimid, mille puhul ravimi toimemehhanism on seotud teatava(te) aktiivse(te) biomolekuli(de) tootmisega.*  
Somaatilise rakuteraapia ravimite puhul, mille toimemehhanism on seotud teatava(te) aktiivse(te) biomolekuli(de) tootmisega, uuritakse võimaluse korral nende molekulide farmakokineetilisi omadusi, eelkõige jaotuvust ning ekspresiooni kestust ja taset.
- 5.3.2. *Somaatilise rakuteraapia ravimi komponentide biojaotuvus, püsivus ja sulandumine genoomi.*  
Somaatilise rakuteraapia ravimi komponentide biojaotuvust, püsivust ja sulandumist genoomi uuritakse kliinilise arenduse käigus.
- 5.3.3. *Ohutusuuritud*  
Ohutusuuritudel uuritakse järgmist:
- jaotuvus ja sulandumine genoomi pärast manustamist;
  - väärsulandumine genoomi;
  - onkogeenne muundumine ja rakkude/kudede geeniliini säilimine.

#### 5.4. Koetehnoloogiliste toodetega seotud erinõuded

##### 5.4.1. Farmakokineetilised uuringud

Kui tavapärased farmakokineetilised uuringud ei ole koetehnoloogiliste toodete puhul asjakohased, uuritakse koetehnoloogiliste toodete komponentide biojaotuvust, püsivust ja lagunemist kliinilise arenduse käigus.

##### 5.4.2. Farmakodünaamilised uuringud

Farmakodünaamiliste uuringute kavandamisel ja korraldamisel võetakse arvesse koetehnoloogiliste toodete eripära. Esitatakse tõendid kontseptsiooni ja toote kineetika (kavandatud regenererimise, taastamise ja muutmise) tõestamiseks. Arvesse võetakse jälgitavaid farmakodünaamilisi markereid, mis on seotud kavandatava(te) funktsiooni(de) ja struktuuriga.

##### 5.4.3. Ohutusuuringud

Kohaldatakse punkti 5.3.3.

---

(\*) ELT L 102, 7.4.2004, lk 48.

(\*\*) EÜT L 169, 12.7.1993, lk 1.

(\*\*\*) EÜT L 189, 20.7.1990, lk 17.

(\*\*\*\*) ELT L 105, 26.4.2003, lk 18."

---