

SMERNICE

SMERNICA KOMISIE 2009/120/ES

zo 14. septembra 2009,

ktorou sa mení a dopĺňa smernica Európskeho parlamentu a Rady 2001/83/ES, ktorou sa ustanovuje zákonník Spoločenstva o humánných liekoch, pokiaľ ide o lieky na inovatívnu liečbu

(Text s významom pre EHP)

KOMISIA EURÓPSKÝCH SPOLOČENSTIEV,

so zreteľom na Zmluvu o založení Európskeho spoločenstva,

so zreteľom na smernicu Európskeho parlamentu a Rady 2001/83/ES zo 6. novembra 2001, ktorou sa ustanovuje zákonník Spoločenstva o humánných liekoch ⁽¹⁾, a najmä na jej článok 120,

keďže:

- (1) Humánne lieky sa môžu uvádzať na trh iba v prípade, že príslušný orgán vydal na základe dokumentácie k žiadosti, ktorá obsahuje výsledky testov a skúšok vykonaných na príslušných výrobkoch, rozhodnutie o registrácii.
- (2) V prílohe I k smernici 2001/83/ES sa stanovujú podrobné vedecké a technické požiadavky týkajúce sa skúšania humánných liekov, na základe ktorých by sa mala hodnotiť ich kvalita, bezpečnosť a účinnosť. Tieto podrobné vedecké a technické požiadavky by sa mali pravidelne prispôbovať s ohľadom na vedecko-technický pokrok.
- (3) Vzhľadom na vedecko-technický pokrok v oblasti inovatívnej liečby, ako sa uvádza v nariadení Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 1394/2007 z 13. novembra 2007 o liekoch na inovatívnu liečbu, ktorým sa mení a dopĺňa smernica 2001/83/ES a nariadenie (ES) č. 726/2004 ⁽²⁾, je vhodné prispôbiť prílohu I. Mali by sa aktualizovať vymedzenia pojmov a podrobné vedecké a technické požiadavky na lieky na génovú terapiu a lieky na somatickú bunkovú terapiu. Okrem toho by sa mali stanoviť podrobné vedecké a technické požiadavky na výrobky pripravené metódou tkanivového inžinierstva, ako aj na lieky na inovatívnu liečbu obsahujúce pomôcky a kombinované lieky na inovatívnu liečbu.

- (4) Opatrenia stanovené v tejto smernici sú v súlade so stanoviskom Stáleho výboru pre humánne lieky,

PRIJALA TÚTO SMERNICU:

Článok 1

Časť IV prílohy I k smernici 2001/83/ES sa nahrádza znením uvedeným v prílohe k tejto smernici.

Článok 2

1. Členské štáty uvedú do účinnosti zákony, iné právne predpisy a správne opatrenia, ktoré sú potrebné na dosiahnutie súladu s touto smernicou najneskôr do 5. apríla 2010. Komisii bezodkladne oznámia znenie týchto ustanovení a tabuľku zhody medzi týmito ustanoveniami a touto smernicou.

Členské štáty uvedú priamo v prijatých opatreniach alebo pri ich úradnom uverejnení odkaz na túto smernicu. Podrobnosti o odkaze upravia členské štáty.

2. Členské štáty oznámia Komisii znenie hlavných ustanovení vnútroštátnych právnych predpisov, ktoré prijímú v oblasti pôsobnosti tejto smernice.

Článok 3

Táto smernica nadobúda účinnosť dvadsiatym dňom po jej uverejnení v *Úradnom vestníku Európskej únie*.

Článok 4

Táto smernica je určená členským štátom.

V Bruseli 14. septembra 2009

Za Komisiu
Günter VERHEUGEN
podpredseda

⁽¹⁾ Ú. v. ES L 311, 28.11.2001, s. 67.

⁽²⁾ Ú. v. EÚ L 324, 10.12.2007, s. 121.

PRÍLOHA

„ČASŤ IV

LIEKY NA INOVATÍVNU LIEČBU

1. ÚVOD

Žiadosti o registráciu liekov na inovatívnu liečbu vymedzených v článku 2 ods. 1 písm. a) nariadenia (ES) č. 1394/2007 musia byť v súlade s požiadavkami na formát (moduly 1, 2, 3, 4 a 5) opísanými v časti I tejto prílohy.

Uplatňujú sa technické požiadavky na biologické lieky stanovené v moduloch 3, 4 a 5 v časti I tejto prílohy. Osobitné požiadavky na lieky na inovatívnu liečbu opísané v oddieloch 3, 4 a 5 tejto časti vysvetľujú, ako sa požiadavky uvedené v časti I uplatňujú na lieky na inovatívnu liečbu. Okrem toho boli v prípade potreby a so zohľadnením osobitných aspektov liekov na inovatívnu liečbu stanovené dodatočné požiadavky.

Vzhľadom na osobitný charakter liekov na inovatívnu liečbu je možné na určenie rozsahu kvalitných predklinických a klinických údajov, ktoré sa majú uviesť v žiadosti o registráciu, v súlade s vedeckými usmerneniami týkajúcimi sa kvality, bezpečnosti a účinnosti liekov podľa bodu 4 kapitoly Úvod a všeobecné zásady, uplatniť prístup založený na hodnotení rizík.

Analýza rizík sa môže vzťahovať na celý vývoj. Medzi rizikové faktory, ktoré sa môžu zohľadniť, patria: pôvod buniek (autológový, alogénny, xenogénny), schopnosť proliferácie a (alebo) diferenciacie a vyvolania imunitnej odpovede, úroveň manipulácie buniek, kombinácia buniek s bioaktívnymi molekulami alebo štrukturálnymi materiálmi, charakter liekov na génovú terapiu, úroveň schopnosti replikácie vírusov alebo mikroorganizmov používaných in vivo, úroveň integrácie sekvencií nukleových kyselín alebo génov do genómu, dlhodobá funkčnosť, riziko onkogenity a spôsob podávania alebo užívania.

Pri analýze rizík sa môžu zohľadniť aj relevantné dostupné predklinické a klinické údaje alebo skúsenosti s inými príbuznými liekmi na inovatívnu liečbu.

Všetky odchýlky od požiadaviek tejto prílohy musia byť vedecky odôvodnené v module 2 dokumentácie k žiadosti. V module 2 musí byť v prípade použitia zahrnutá a opísaná aj uvedená analýza rizík. V tomto prípade je potrebné prediskutovať použitú metodiku, charakter zistených rizík a dôsledky vyplývajúce z prístupu založeného na hodnotení rizík pre program vývoja a hodnotenia a je potrebné opísať všetky odchýlky od požiadaviek tejto prílohy vyplývajúce z analýzy rizík.

2. VYMEDZENIE POJMOV

Na účely tejto prílohy sa okrem vymedzení pojmov uvedených v nariadení (ES) č. 1394/2007 uplatňujú vymedzenia pojmov uvedené v oddieloch 2.1 a 2.2.

2.1. Liek na génovú terapiu

Liek na génovú terapiu je biologický liek, ktorý má tieto vlastnosti:

- obsahuje účinnú látku, ktorá obsahuje rekombinantnú nukleovú kyselinu používanú u ľudí alebo podávanú ľuďom na reguláciu, opravu, výmenu, doplnenie alebo odstránenie génovej sekvencie, alebo z takejto rekombinantnej nukleovej kyseliny pozostáva;
- jeho terapeutický, profylaktický alebo diagnostický účinok sa vzťahuje priamo na sekvenciu rekombinantnej nukleovej kyseliny, ktorú obsahuje, alebo na produkt génovej expície tejto sekvencie.

Lieky na génovú terapiu nezahŕňajú vakcíny proti infekčným ochoreniam.

2.2. Liek na somatickú bunkovú terapiu

Liek na somatickú bunkovú terapiu je biologický liek, ktorý má tieto vlastnosti:

- obsahuje bunky alebo tkanivá, ktoré boli predmetom zásadnej manipulácie, v dôsledku ktorej sa zmenili biologické vlastnosti, fyziologické funkcie alebo štruktúrne vlastnosti relevantné pre zamýšľané klinické použitie, alebo z takýchto buniek alebo tkanív pozostáva, alebo z buniek alebo tkanív, ktoré nemajú plniť rovnakú(-é) základnú(-é) funkciu(-e) u príjemcu a darcu;

- b) prezentuje sa tak, že má vlastnosti vhodné na liečbu, prevenciu alebo diagnostiku ochorení ľudí na základe farmakologického, imunologického alebo metabolického účinku ich buniek alebo tkanív, alebo sa na tento účel používa u ľudí alebo sa ľuďom podáva.

Na účely písmena a) sa za zásadné manipulácie nepovažujú najmä manipulácie uvedené v prílohe I k nariadeniu (ES) č. 1394/2007.

3. OSOBITNÉ POŽIADAVKY TÝKAJÚCE SA MODULU 3

3.1. Osobitné požiadavky na všetky lieky na inovatívnu liečbu

Uvedie sa opis systému sledovateľnosti, ktorý chce držiteľ rozhodnutia o registrácii zriadiť a viesť, aby sa zabezpečilo, že každý výrobok a jeho vstupné materiály a suroviny vrátane všetkých látok, ktoré prichádzajú do kontaktu s bunkami alebo tkanivami, ktoré môže obsahovať, je možné vysledovať od zdroja cez výrobu, balenie, uskladňovanie, dopravu a dodávku do nemocnice, zariadenia alebo súkromnej ambulancie, kde sa výrobok používa.

Systém sledovateľnosti musí byť komplementárny a zlučiteľný s požiadavkami stanovenými v smernici Európskeho parlamentu a Rady 2004/23/ES (*), pokiaľ ide o ľudské bunky a tkanivá iné ako krvné bunky, a v smernici 2002/98/ES, pokiaľ ide o ľudské krvné bunky.

3.2. Osobitné požiadavky na lieky na génovú terapiu

3.2.1. Úvod: hotový výrobok, účinná látka a východiskové materiály

- 3.2.1.1. Liek na génovú terapiu obsahujúci sekvenciu(-ie) rekombinantnej nukleovej kyseliny alebo geneticky modifikovaný(-é) mikroorganizmus(-y) alebo vírus(-y).

Hotový liek pozostáva zo sekvencie(-í) nukleovej kyseliny alebo geneticky modifikovaného(-ých) mikroorganizmu(-ov) alebo vírusu(-ov) v konečnom bezprostrednom obale v úprave na zamýšľané lekárske použitie. Hotový liek sa môže kombinovať so zdravotníckou pomôckou alebo aktívnou implantovateľnou zdravotníckou pomôckou.

Účinná látka pozostáva zo sekvencie(-í) nukleovej kyseliny alebo modifikovaného(-ých) mikroorganizmu(-ov) alebo vírusu(-ov).

- 3.2.1.2. Liek na génovú terapiu obsahujúci geneticky modifikované bunky

Hotový liek pozostáva z geneticky modifikovaných buniek v konečnom bezprostrednom obale v úprave na zamýšľané lekárske použitie. Hotový liek sa môže kombinovať so zdravotníckou pomôckou alebo aktívnou implantovateľnou zdravotníckou pomôckou.

Účinná látka pozostáva z buniek geneticky modifikovaných jedným z výrobkov uvedených v oddiele 3.2.1.1.

- 3.2.1.3. V prípade výrobkov pozostávajúcich z vírusov alebo vírusových vektorov sú východiskovými materiálmi zložky, z ktorých sa vírusový vektor získava, t. j. východisková kultúra vírusového vektoru alebo plazmidy použité na transfekciu obalových buniek a materská bunková banka obalovej bunkovej línie.

- 3.2.1.4. V prípade výrobkov pozostávajúcich z plazmidov, nevírusových vektorov a geneticky modifikovaného(-ých) mikroorganizmu(-ov) iných ako vírusy alebo vírusové vektory sú východiskovými materiálmi zložky používané na tvorbu produkčnej bunky, t. j. plazmid, hostiteľská baktéria a materská bunková banka rekombinantných mikrobiálnych buniek.

- 3.2.1.5. V prípade geneticky modifikovaných buniek sú východiskovými materiálmi zložky používané na získanie geneticky modifikovaných buniek, t. j. východiskové materiály na tvorbu vektora, vektorových a ľudských alebo zvieracích buniek. Uplatnia sa zásady správnej výrobnéj praxe zo systému banky použitého na produkciu vektoru.

3.2.2. Osobitné požiadavky

Okrem požiadaviek stanovených v oddiele 3.2.1 a 3.2.2 v časti I tejto prílohy sa uplatňujú tieto požiadavky:

- a) Poskytnú sa informácie o všetkých východiskových materiáloch použitých na výrobu účinnej látky vrátane výrobkov potrebných na genetickú modifikáciu ľudských alebo zvieracích buniek a podľa potreby na následnú kultiváciu a konzerváciu geneticky modifikovaných buniek, s ohľadom na prípadnú absenciu purifikačných krokov.

- b) V prípade výrobkov obsahujúcich mikroorganizmus alebo vírus sa poskytnú údaje o genetickej modifikácii, sekvenčnej analýze, oslabení virulencie, tropizme v prípade osobitných tkanív a typov buniek, závislosti mikroorganizmu alebo vírusu od bunkového cyklu, o patogenite a vlastnostiach rodičovského kmeňa.
- c) V príslušných oddieloch dokumentácie musia byť opísané nečistoty súvisiace s procesmi a výrobkami a najmä vírusové kontaminanty schopné replikácie, ak daný vektor nemá byť schopný replikácie.
- d) V prípade plazmidov sa kvantifikujú rôzne formy plazmidov počas celého obdobia použiteľnosti výrobku.
- e) V prípade geneticky modifikovaných buniek sa testujú vlastnosti buniek pred genetickou modifikáciou a po nej a pred prípadnými následnými postupmi zmrazenia/skladovania a po nich.

V prípade geneticky modifikovaných buniek sa okrem osobitných požiadaviek na lieky na génovú terapiu použijú požiadavky na kvalitu liekov na somatickú bunkovú terapiu a výrobkov pripravených metódou tkani-
vového inžinierstva (pozri oddiel 3.3).

3.3. Osobitné požiadavky na lieky na somatickú bunkovú terapiu a na výrobky pripravené metódou tkani- vového inžinierstva

3.3.1. Úvod: hotový výrobok, účinná látka a východiskové materiály

Hotový liek pozostáva z účinnej látky v bezprostrednom obale v úprave na zamýšľané lekárske použitie a v konečnej kombinácii v prípade kombinovaných liekov na inovatívnu liečbu.

Účinná látka sa skladá z upravených buniek a (alebo) tkanív.

Za východiskové materiály sa považujú ďalšie látky [napr. nosné skelety, matrice, zdravotnícke pomôcky, biomateriály, biomolekuly a (alebo) iné zložky] v kombinácii s manipulovanými bunkami, ktorých sú integrálnou súčasťou, aj keď nemusia mať biologický pôvod.

Materiály použité pri výrobe účinnej látky (napr. kultivačné médiá, rastové faktory), ktoré nemajú byť súčasťou účinnej látky, sa považujú za suroviny.

3.3.2. Osobitné požiadavky

Okrem požiadaviek stanovených v oddieloch 3.2.1 a 3.2.2 v časti I tejto prílohy sa uplatňujú tieto požiadavky:

3.3.2.1. Východiskové materiály

- a) Poskytnú sa súhrnné informácie o darcovstve, odbere a testovaní ľudských tkanív a buniek použitých ako východiskové materiály a uskutočnených v súlade so smernicou 2004/23/ES. Ak sa ako východiskové materiály použijú nezdravé bunky alebo tkanivá (napr. rakovinové tkanivo), musí sa ich použitie zdôvodniť.
- b) Ak sa vytvárajú zmesi alogénnych bunkových populácií, opíšu sa spôsoby vytvárania zmesí a opatrenia na zabezpečenie sledovateľnosti.
- c) V rámci validácie výrobného procesu, charakterizácie účinnej látky a hotového výrobku, vývoja skúšok, stanovenia špecifikácií a stability je potrebné zohľadniť potenciálnu variabilitu spôsobenú ľudskými alebo zvieracími tkanivami a bunkami.
- d) V prípade xenogénnych výrobkov na báze buniek sa poskytnú informácie o pôvode zvierat (ako napr. zemepisný pôvod, chov zvierat, vek), osobitných kritériách prijateľnosti, opatreniach na prevenciu a sledovanie infekcií v prípade zvieracích zdrojov/darcov, skúškach zvierat na prítomnosť infekčných agensov vrátane vertikálne prenášaných mikroorganizmov a vírusov, a dôkazy o vhodnosti chovných zariadení.
- e) V prípade výrobkov na báze buniek pochádzajúcich z geneticky modifikovaných zvierat sa opíšu osobitné vlastnosti buniek súvisiace s genetickou modifikáciou. Uvedie sa podrobný opis spôsobu, akým bolo trans-
génne zviera vytvorené, a jeho charakterizácia.
- f) V prípade genetickej modifikácie buniek sa uplatňujú technické požiadavky uvedené v oddiele 3.2.

- g) V prípade skúšania akejkoľvek ďalšej látky (nosných skeletov, matric, zdravotníckych pomôcok, biomateriálov, biomolekúl alebo iných zložiek) kombinovanej s upravenými bunkami, ktorých je integrálnou súčasťou, sa uvedie opis a odôvodnenie.
- h) V prípade nosných skeletov, matric a zdravotníckych pomôcok, na ktoré sa vzťahuje definícia zdravotníckej pomôcky alebo aktívnej implantovateľnej zdravotníckej pomôcky, sa uvedú informácie požadované v rámci oddielu 3.4 na hodnotenie kombinovaného lieku na inovatívnu liečbu.

3.3.2.2. Výrobný proces

- a) Výrobný proces musí byť validovaný, aby sa zabezpečila zhoda medzi jednotlivými šaržami a procesmi, funkčná integrita buniek počas celej výroby a prepravy až do okamihu aplikácie alebo podania a správna úroveň diferenciácie.
- b) Ak sa bunky kultivujú priamo vnútri matrice, nosného skeletu alebo zdravotníckej pomôcky, alebo na matrici, nosnom skelete alebo zdravotníckej pomôčke, uvedú sa informácie o validácii procesu kultivácie buniek, pokiaľ ide o rast buniek, funkciu a integritu kombinácie.

3.3.2.3. Charakterizácia a stratégia kontroly

- a) Uvedú sa podstatné informácie o charakterizácii bunkovej populácie alebo zmesi buniek, pokiaľ ide o identitu, čistotu (napr. cudzí mikrobiálny agens a bunkové kontaminanty), životaschopnosť, účinnosť, karyológiu a tumorogenitu a vhodnosť na zamýšľané liečebné použitie. Je potrebné preukázať genetickú stabilitu buniek.
- b) Uvedú sa kvalitatívne a podľa možnosti kvantitatívne údaje o nečistotách súvisiacich s výrobkami a procesmi a o všetkých materiáloch, ktoré by mohli počas výroby spôsobiť vznik rozkladných produktov. Je potrebné odôvodniť rozsah stanovenia nečistôt.
- c) Ak určité skúšky uvoľňovania nie je možné realizovať na účinnej látke alebo na hotovom výrobku, ale len na hlavných medziproduktoch a (alebo) ako skúšky v priebehu výrobného procesu, je potrebné uviesť odôvodnenie.
- d) Ak sú ako zložky výrobku na báze buniek prítomné biologicky aktívne molekuly (ako napr. rastové faktory, cytokíny), je potrebné charakterizovať ich vplyv a interakciu s inými zložkami účinnej látky.
- e) Ak je súčasťou zamýšľanej funkcie trojrozmerná štruktúra, musí charakterizácia týchto výrobkov na báze buniek obsahovať úroveň diferenciácie, štruktúrne a funkčné usporiadanie buniek a prípadne vytvorenú extracelulárnu maticu. Podľa potreby sa fyzikálno-chemická charakterizácia doplní o predklinické hodnotenia.

3.3.2.4. Pomocné látky

V prípade pomocnej(ých) látky(-ok) používanej(ých) v bunkových alebo tkanivových liekoch (napr. zložky transportného média) sa uplatňujú požiadavky na nové pomocné látky stanovené v časti I tejto prílohy, ak neexistujú údaje o interakciách medzi bunkami alebo tkanivami a pomocnými látkami.

3.3.2.5. Vývojové štúdie

Opis vývojového programu sa týka výberu materiálov a procesov. Prediskutuje sa najmä integrita bunkovej populácie v konečnom zložení.

3.3.2.6. Referenčné materiály

Musí byť doložený a charakterizovaný referenčný štandard, relevantný a špecifický pre danú účinnú látku a (alebo) hotový výrobok.

3.4. Osobitné požiadavky na lieky na inovatívnu liečbu obsahujúce pomôcky

3.4.1. Liek na inovatívnu liečbu obsahujúci pomôcky uvedené v článku 7 nariadenia (ES) č. 1394/2007

Uvedie sa opis fyzikálnych vlastností a účinku výrobku a opis metód vývoja výrobku.

Opíše sa interakcia a kompatibilita medzi génmi, bunkami a (alebo) tkanivami a štruktúrnymi zložkami.

3.4.2. *Kombinované lieky na inovatívnu liečbu vymedzené v článku 2 ods. 1 písm. d) nariadenia (ES) č. 1394/2007*

V prípade bunkovej alebo tkanivovej časti kombinovaného lieku na inovatívnu liečbu sa uplatňujú osobitné požiadavky na lieky na somatickú bunkovú terapiu a na výrobky pripravené metódou tkanivového inžinierstva uvedené v oddiele 3.3 a v prípade geneticky modifikovaných buniek sa uplatňujú osobitné požiadavky na lieky na génovú terapiu uvedené v oddiele 3.2.

Zdravotnícka pomôcka alebo aktívna implantovateľná zdravotnícka pomôcka môže byť integrálnou súčasťou účinnej látky. V prípade, že je zdravotnícka pomôcka alebo aktívna implantovateľná zdravotnícka pomôcka počas výroby, aplikácie alebo podania hotového výrobku kombinovaná s bunkami, považuje sa za integrálnu súčasť hotového výrobku.

Uvedú sa informácie týkajúce sa zdravotníckej pomôcky alebo aktívnej implantovateľnej zdravotníckej pomôcky (ktorá je integrálnou súčasťou účinnej látky alebo hotového výrobku), ktoré sú relevantné na hodnotenie kombinovaného lieku na inovatívnu liečbu. Tieto informácie zahŕňajú:

- a) Informácie o výbere a zamýšľanej funkcii zdravotníckej pomôcky alebo aktívnej implantovateľnej zdravotníckej pomôcky a o preukázaní kompatibility pomôcky s inými zložkami výrobku.
- b) Preukázanie zhody časti pozostávajúcej zo zdravotníckej pomôcky so základnými požiadavkami stanovenými v prílohe I k smernici 93/42/EHS (**), alebo zhody časti pozostávajúcej z aktívnej implantovateľnej zdravotníckej pomôcky so základnými požiadavkami stanovenými v prílohe I k smernici 90/385/EHS (***).
- c) Prípadné preukázanie súladu zdravotníckej pomôcky alebo implantovateľnej zdravotníckej pomôcky s požiadavkami týkajúcimi sa BSE/TSE stanovenými v smernici Komisie 2003/32/ES (****).
- d) Ak sú dispozícii, výsledky akéhokoľvek posúdenia časti pozostávajúcej zo zdravotníckej pomôcky alebo časti pozostávajúcej z aktívnej implantovateľnej zdravotníckej pomôcky, ktoré vykonal notifikovaný orgán v súlade so smernicou 93/42/EHS alebo smernicou 90/385/EHS.

Notifikovaný orgán, ktorý vykonal posúdenie uvedené v písm. d) tohto oddielu, poskytne na požiadanie príslušného orgánu, ktorý danú žiadosť posudzuje, všetky informácie týkajúce sa výsledkov tohto posúdenia v súlade so smernicou 93/42/EHS alebo so smernicou 90/385/EHS. Môžu sem patriť informácie a dokumenty zahrnuté v príslušnej žiadosti o posúdenie zhody, ak je to potrebné na hodnotenie kombinovaného lieku na inovatívnu liečbu ako celku.

4. OSOBITNÉ POŽIADAVKY TÝKAJÚCE SA MODULU 4

4.1. **Osobitné požiadavky na všetky lieky na inovatívnu liečbu**

Z dôvodu jedinečných a rozmanitých štruktúrnych a biologických vlastností liekov na inovatívnu liečbu nemusia byť požiadavky časti I modulu 4 tejto prílohy o farmakologických a toxikologických skúškach liekov vždy vhodné. Technické požiadavky uvedené v oddieloch 4.1, 4.2 a 4.3 slúžia na vysvetlenie toho, ako sa požiadavky uvedené v časti I tejto prílohy uplatňujú na lieky na inovatívnu liečbu. V prípade potreby a so zohľadnením osobitných aspektov liekov na inovatívnu liečbu boli stanovené dodatočné požiadavky.

V predklinickom súhrne sa prediskutuje a odôvodní predklinický vývoj a kritériá výberu príslušných druhov a modelov (*in vitro* a *in vivo*). Zvolený(-é) zvierací(-ie) model(-y) môže(-u) zahŕňať zvieratá so zníženou imunitou, zvieratá s vyradeným (knock-out) génom, humanizované alebo transgénne zvieratá. Najmä v prípade štúdií imunogenity a imunotoxicity sa zväži použitie homologických modelov (napr. bunky myši analyzované u myši) alebo modelov imitujúcich ochorenia.

Okrem požiadaviek uvedených v časti I sa musia poskytnúť údaje o bezpečnosti, vhodnosti a biokompatibilite všetkých štruktúrnych zložiek (ako sú matrice, nosné skelety a zdravotnícke pomôcky) a prípadných ďalších látok (ako sú výrobky na báze buniek, biomolekuly, biomateriály a chemické látky), ktoré sú prítomné v hotovom výrobku. Zohľadnia sa ich fyzikálne, mechanické, chemické a biologické vlastnosti.

4.2. Osobitné požiadavky na lieky na génovú terapiu

Aby sa určil rozsah a typ predklinických štúdií potrebných na stanovenie vhodnej úrovne predklinických údajov o bezpečnosti, musí sa zohľadniť koncepcia a typ lieku na génovú terapiu.

4.2.1. Farmakológia

- a) Poskytnú sa štúdie pôsobenia *in vitro* a *in vivo* týkajúce sa navrhnutého terapeutického použitia (t. j. farmakodynamické štúdie na „overenie koncepcie“), s použitím modelov a príslušných druhov zvierat, s cieľom preukázať, že sekvencia nukleovej kyseliny dosiahne svoj zamýšľaný cieľ (cieľový orgán alebo bunky) a splní svoju zamýšľanú funkciu (úroveň expresie a funkčnú aktivitu). Poskytnú sa údaje o trvaní funkcie sekvencie nukleovej kyseliny a o navrhnutých schémach dávkovania v klinických štúdiách.
- b) Cielená selektívnosť: ak má mať liek na génovú terapiu selektívnu funkčnosť alebo funkčnosť s obmedzeným zacielením, poskytnú sa štúdie na potvrdenie špecifickosti a trvania funkčnosti a účinnosti v cieľových bunkách a tkanivách.

4.2.2. Farmakokinetika

- a) Štúdie biodistribúcie musia zahŕňať hodnotenie perzistencie, klírensu a mobilizácie. Štúdie biodistribúcie sa okrem toho musia zamerať na riziko prenosu v zárodočnej línii.
- b) Spolu s posúdením rizika pre životné prostredie sa poskytnú údaje o hodnotení exkrécie a rizika prenosu na tretie strany, ak ich neposkytnutie nie je v žiadosti s ohľadom na typ príslušného výrobku náležite odôvodnené.

4.2.3. Toxikológia

- a) Posúdi sa toxicita hotového lieku na génovú terapiu. Okrem toho sa v závislosti od typu výrobku zohľadnia jednotlivé skúšky účinnej látky a pomocných látok a zhodnotí sa *in vivo* účinok výrobkov odvodených od exprimovanej sekvencie nukleovej kyseliny, ktoré nemajú mať fyziologickú funkciu.
- b) Štúdie toxicity po jednej dávke môžu byť kombinované s farmakologickými a farmakokinetickými štúdiami bezpečnosti, napr. na hodnotenie perzistencie.
- c) Štúdie toxicity po opakovaných dávkach sa poskytnú v prípadoch, že sa plánuje viacnásobné dávkovanie u ľudí. Spôsob a schéma podávania musí presne zodpovedať plánovanému klinickému dávkovaniu. V prípadoch, že jednorazové dávkovanie môže u ľudí spôsobiť predĺženú funkčnosť sekvencie nukleovej kyseliny, sa zväžia štúdia toxicity po opakovaných dávkach. Trvanie štúdií môže byť dlhšie ako v prípade štandardných štúdií toxicity v závislosti od perzistencie lieku na génovú terapiu a očakávaných potenciálnych rizík. Poskytnú sa odôvodnenie trvania.
- d) Preskúma sa genotoxicita. Štandardné štúdie genotoxicity sa však vykonajú iba v prípadoch, ak sú potrebné pre skúšky určitej nečistoty alebo zložky prenášača.
- e) Preskúma sa karcinogenita. Nepožadujú sa štandardné celoživotné štúdie karcinogenity u hlodavcov. V závislosti od typu výrobku sa však v príslušných modeloch *in vivo/in vitro* musí zhodnotiť tumorogénny potenciál.
- f) Reprodukčná a vývojová toxicita: poskytnú sa štúdie účinkov na fertilitu a všeobecnú reprodukčnú funkciu. Poskytnú sa štúdie embryonálnej/fetálnej a perinatálnej toxicity a štúdie prenosu v zárodočnej línii, ak ich neposkytnutie nie je v žiadosti s ohľadom na typ príslušného výrobku náležite odôvodnené.
- g) Doplnkové štúdie toxicity
 - Integračné štúdie: na každý liek na génovú terapiu sa poskytnú integračné štúdie, ak nie je neposkytnutie týchto štúdií vedecky odôvodnené, napr. pretože sekvencie nukleovej kyseliny nepreniknú do bunkového jadra. Integračné štúdie sa vykonajú v prípade liekov na génovú terapiu, pri ktorých sa neočakáva schopnosť integrácie, avšak údaje o biodistribúcii svedčia o riziku prenosu v zárodočnej línii.
 - Imunogenita a imunotoxicita: preskúmajú sa potenciálne imunogénne a imunotoxické účinky.

4.3. Osobitné požiadavky na lieky na somatickú bunkovú terapiu a na výrobky pripravené metódou tkanivového inžinierstva

4.3.1. Farmakológia

- a) Primárne farmakologické štúdie musia byť vhodné na overenie koncepcie. Skúma sa interakcia výrobkov na báze buniek s okolitým tkanivom.

- b) Stanoví sa množstvo výrobku potrebné na dosiahnutie predpokladaného účinku/účinná dávka a v závislosti od typu výrobku frekvencia podávania.
- c) Zohľadnia sa sekundárne farmakologické štúdie na zhodnotenie potenciálnych fyziologických účinkov, ktoré nesúvisia s očakávaným terapeutickým účinkom lieku na somatickú bunkovú terapiu, výrobku pripraveného metódou tkanivového inžinierstva alebo ďalších látok, keďže okrem sledovanej(-ých) bielkoviny(-ín) môže dôjsť k vylúčeniu biologicky aktívnych molekúl alebo sledovaná(-é) bielkovina(-y) by mohla(-li) pôsobiť na neželané cieľové miesta.

4.3.2. Farmakokinetika

- a) Nepožadujú sa konvenčné farmakokinetické štúdie na hodnotenie absorpcie, distribúcie, metabolizmu a vylučovania. Preskúmajú sa však parametre ako životaschopnosť, dĺžka života, distribúcia, kultivácia, diferenciácia a migrácia, ak ich nepreskúmanie nie je v žiadosti s ohľadom na typ príslušného výrobku náležite odôvodnené.
- b) V prípade liekov na somatickú bunkovú terapiu a výrobkov pripravených metódou tkanivového inžinierstva, ktoré systematicky produkujú aktívne biomolekuly, sa preskúma distribúcia, trvanie a úroveň expresie týchto molekúl.

4.3.3. Toxikológia

- a) Posúdi sa toxicita hotového výrobku. Zohľadnia sa jednotlivé skúšky účinnej(-ých) látky(-ok), pomocných látok, ďalších látok a všetkých nečistôt súvisiacich s procesmi.
- b) Trvanie pozorovania môže byť dlhšie ako v prípade štandardných štúdií toxicity a zohľadní sa aj očakávaná životnosť lieku spolu s jeho farmakodynamickým a farmakokinetickým profilom. Poskytne sa odôvodnenie trvania.
- c) Nepožadujú sa konvenčné štúdie karcinogenity a genotoxicity okrem štúdií tumorogénneho potenciálu výrobku.
- d) Preskúmajú sa potenciálne imunogénne a imunotoxické účinky.
- e) V prípade výrobkov na báze buniek obsahujúcich zvieracie bunky sa treba zamerať na súvisiace špecifické obavy týkajúce sa bezpečnosti, ako je prenos xenogénnych patogénov na človeka.

5. OSOBITNÉ POŽIADAVKY TÝKAJÚCE SA MODULU 5

5.1. Osobitné požiadavky na všetky lieky na inovatívnu liečbu

- 5.1.1. Osobitné požiadavky uvedené v tomto oddiele časti IV sú doplnkovými požiadavkami k požiadavkám stanoveným v module 5 v časti I tejto prílohy.
- 5.1.2. Ak si klinická aplikácia liekov na inovatívnu liečbu vyžaduje osobitnú sprievodnú liečbu a sú s ňou spojené chirurgické zákroky, preskúma a opíše sa celý liečebný postup. Poskytnú sa informácie o štandardizácii a optimalizácii týchto zákrokov v priebehu klinického vývoja.

Ak môžu mať zdravotnícke pomôcky použité v priebehu chirurgických zákrokov na aplikáciu, implantáciu alebo podanie lieku na inovatívnu liečbu vplyv na účinnosť alebo bezpečnosť lieku na inovatívnu liečbu, poskytnú sa informácie o týchto pomôckach.

Stanoví sa, aká odborná spôsobilosť je potrebná na aplikáciu, implantáciu, podávanie alebo nadväznú činnosť. Podľa potreby sa poskytnú plán odbornej prípravy zdravotníckeho personálu, pokiaľ ide o postupy užívania, aplikácie, implantácie alebo podávania týchto výrobkov.

- 5.1.3. Keďže vzhľadom na povahu liekov na inovatívnu liečbu sa môže ich výrobný proces v priebehu klinického vývoja zmeniť, môžu sa na preukázanie porovnateľnosti požadovať ďalšie štúdie.
- 5.1.4. V priebehu klinického vývoja sa treba zamerať na riziká vyplývajúce z potenciálnych infekčných agensov alebo použitia materiálu živočíšneho pôvodu a na opatrenia prijaté na zníženie takéhoto rizika.
- 5.1.5. Voľba dávok a rozvrh použitia sa určia na základe štúdií na stanovenie dávky.

5.1.6. Účinnosť navrhnutých indikácií musí byť podložená príslušnými výsledkami klinických štúdií s využitím klinicky významných parametrov na zamýšľané použitie. V určitých klinických podmienkach sa môže požadovať dôkaz o dlhodobej účinnosti. Poskytne sa stratégia hodnotenia dlhodobej účinnosti.

5.1.7. Plán riadenia rizík musí obsahovať stratégiu dlhodobého sledovania bezpečnosti a účinnosti.

5.1.8. V prípade kombinovaných liekov na inovatívnu liečbu sa štúdie bezpečnosti a účinnosti navrhujú a vykonávajú tak, aby sa vzťahovali na kombinovaný výrobok ako celok.

5.2. Osobitné požiadavky na lieky na génovú terapiu

5.2.1. Farmakokinetické štúdie u ľudí

Farmakokinetické štúdie u ľudí zahŕňajú tieto aspekty:

- a) štúdie exkrécie na riešenie exkrécie liekov na génovú terapiu;
- b) štúdie biodistribúcie;
- c) farmakokinetické štúdie lieku a funkčných skupín zodpovedných za expresiu génov (napr. exprimované bielkoviny alebo genomické podpisy).

5.2.2. Farmakodynamické štúdie u ľudí

Farmakodynamické štúdie u ľudí sa musia zamerať na expresiu a funkciu sekvencie nukleovej kyseliny po podaní lieku na génovú terapiu.

5.2.3. Štúdie bezpečnosti

Štúdie bezpečnosti sa musia zamerať na tieto aspekty:

- a) výskyt vektoru schopného replikácie;
- b) výskyt nových kmeňov;
- c) výmena existujúcich sekvencií genómu;
- d) neoplastická proliferácia spôsobená mutagenitou po inzercii.

5.3. Osobitné požiadavky na lieky na somatickú bunkovú terapiu

5.3.1. Lieky na somatickú bunkovú terapiu, pri ktorých je spôsob účinku založený na produkcii určitej(-ých) aktívnej(-ych) biomolekuly(-úl)

V prípade liekov na somatickú bunkovú terapiu, pri ktorých je spôsob účinku založený na produkcii určitej(-ých) aktívnej(-ych) biomolekuly(-úl), je podľa možnosti potrebné zaoberať sa farmakokinetickým profilom (najmä distribúciou, trvaním a úrovňou expresie) týchto molekúl.

5.3.2. Biodistribúcia, perzistencia a dlhodobý engraftment (uchytenie) zložiek lieku na somatickú bunkovú terapiu

V priebehu klinického vývoja je potrebné zamerať sa na biodistribúciu, perzistenciu a dlhodobý engraftment zložiek lieku na somatickú bunkovú terapiu.

5.3.3. Štúdie bezpečnosti

Štúdie bezpečnosti sa musia zamerať na tieto aspekty:

- a) distribúcia a engraftment po podaní;
- b) ektopický engraftment;
- c) onkogénna transformácia a stálosť buniek/tkanív.

5.4. Osobitné požiadavky na výrobky pripravené metódou tkanivového inžinierstva**5.4.1. Farmakokinetické štúdie**

Ak pre výrobky pripravené metódou tkanivového inžinierstva nie sú relevantné konvenčné farmakokinetické štúdie, je potrebné sa v priebehu klinického vývoja zamerať na biodistribúciu, perzistenciu a odbúravanie zložiek výrobku pripraveného metódou tkanivového inžinierstva.

5.4.2. Farmakodynamické štúdie

Farmakodynamické štúdie musia byť navrhnuté a prispôbené s ohľadom na osobitné aspekty výrobkov pripravených metódou tkanivového inžinierstva. Poskytne sa dôkaz o overení koncepcie a kinetike výrobku na dosiahnutie zamýšľanej regenerácie, opravy alebo výmeny. Zohľadnia sa vhodné farmakodynamické markery súvisiace so zamýšľanou(-ými) funkciou(-ami) a štruktúrou.

5.4.3. Štúdie bezpečnosti

Použije sa oddiel 5.3.3 písm. c).

(*) Ú. v. EÚ L 102, 7.4.2004, s. 48.

(**) Ú. v. ES L 169, 12.7.1993, s. 1.

(***) Ú. v. ES L 189, 20.7.1990, s. 17.

(****) Ú. v. EÚ L 105, 26.4.2003, s. 18.“