

Приложение № 8 към [чл. 7, ал. 5](#)

(Изм. - ДВ, бр. 33 от 2010 г., в сила от 05.04.2010 г.)

Специфични изисквания към досието на лекарствени продукти за модерна терапия

При разрешаване за употреба на лекарствени продукти за модерна терапия се следват изискванията относно формата (модули 1, 2, 3, 4 и 5), посочени в [чл. 7, ал. 1, т. 1](#).

Прилагат се техническите изисквания за модули 3, 4 и 5 за биологичните лекарствени продукти, описани в [приложения 4.1](#) и/или [4.2, 5](#) и [6](#). Специалните изисквания за лекарствените продукти за модерна терапия, описани в части А, Б и В на приложението, обясняват по какъв начин изискванията от [приложения № 4.1 \(4.2\), 5](#) и [6](#) се прилагат към лекарствените продукти за модерна терапия. В допълнение там, където това е целесъобразно, и с оглед на спецификата на лекарствените продукти за модерна терапия са определени и допълнителни изисквания.

Поради специфичното естество на лекарствените продукти за модерна терапия при определяне на степента, до която в заявлението за разрешение за употреба трябва да бъдат включени данни относно качеството, клинични и неклинични данни, може да се използва подход в зависимост от риска в съответствие с научните указания относно качеството, безопасността и ефикасността на лекарствените продукти, както са приети от Комитета за лекарствени продукти за хуманна употреба и публикувани от Европейската агенция по лекарствата (ЕАЛ), както и останалите ръководства на Общността, публикувани от Комисията в различни токове на Правилника за лекарствените продукти в Европейската общност.

Анализът на риска може да обхваща целия процес на разработка. Рисковите фактори, които могат да бъдат разглеждани, включват: произход на клетките (автоложни, алогенни, ксеногенни), способност на клетките да пролиферират и/или да се диференцират и да предизвикат имунна реакция, ниво на клетъчна манипулация, замърсяване на клетките с биоактивни молекули или структурни материали, естество на лекарствените продукти за генна терапия, степен на способност за репликация на вируси или микроорганизми, използвани *in vivo*, ниво на интеграция на секвенции от нуклеинови киселини или гени в генома, дългосрочна функционалност, риск от онкогенност и начин на приложение или употреба. В анализа на риска под внимание могат да бъдат взети и други приложими налични неклинични и клинични данни или опит с други, свързани лекарствени продукти за модерна терапия. Всяко едно отклонение от изискванията на това приложение се обосновава научно в модул 2 от заявлението. Когато се прилага описаният по-горе анализ на риска, същият се включва и описва в модул 2. В такъв случай използваната методология, естеството на установените рискове и изводите от основания на риска подход спрямо програмата за разработване и оценка се обсъждат, като се описват всички отклонения от изискванията на приложенията към тази наредба вследствие на анализа на риска.

При разрешаване за употреба на лекарствени продукти за модерна терапия по смисъла на член 2, параграф 1, буква а) от [Регламент 1394/2007](#) на Европейския парламент и Съвета на Европейския съюз, обн., L ОВ, бр. 324 от 10 декември 2007 г., се следват изискванията относно формата (модули 1, 2, 3, 4 и 5), посочени в тази наредба.

А. Специални изисквания към модул 3 от досието на лекарствени продукти за модерна терапия:

1. Специални изисквания за всички лекарствени продукти за модерна терапия

Представя се описание на системата за проследимост, която притежателят на разрешението за употреба възнамерява да създаде и да поддържа с цел да гарантира, че всеки продукт, както и неговите изходни материали и суровини, включително всички вещества, които се съдържат в него и влизат в контакт с клетките и тъканите, могат да бъдат проследени по време

на осигуряването на материалите, производствения процес, опаковането, съхранението, транспорта и доставката до лечебното заведение, в което се използва продуктът.

Системата за проследимост трябва да е допълваща и съответстваща на изискванията на [Закона за трансплантация на органи, тъкани и клетки](#) и на [Закона за кръвта, кръводаряването и кръвопреливането](#) и подзаконовите актове по прилагането им.

2. Специални изисквания към лекарствени продукти за генна терапия (ЛПГТ):

2.1. Въведение: краен лекарствен продукт, активно вещество и изходни материали

2.1.1. Лекарствени продукти за генна терапия, съдържащи секвенция(и) на рекомбинантна нуклеинова киселина или генетично модифициран(и) микроорганизъм(зми) или вирус(и)

Крайният лекарствен продукт се състои от секвенция(и) на нуклеинова киселина или генетично модифициран(и) микроорганизъм(зми) или вирус(и), поставен в първична опаковка и предназначен за употреба. Крайният лекарствен продукт може да бъде комбиниран с медицинско изделие по [чл. 2, ал. 1, т. 3](#) от Закона за медицинските изделия или с активно имплантируемо медицинско изделие.

Активното вещество се състои от секвенция(и) на рекомбинантна нуклеинова киселина или генетично модифициран(и) микроорганизъм(зми) или вирус(и).

2.1.2. Лекарствени продукти за генна терапия, съдържащи генетично модифицирани клетки

Крайният лекарствен продукт се състои от генетично модифицирани клетки, поставен в първична опаковка и предназначен за употреба, и може да бъде комбиниран с медицинско изделие по [чл. 2, ал. 1, т. 3](#) от Закона за медицинските изделия или с активно имплантируемо медицинско изделие.

Активното вещество се състои от клетки, генетично модифицирани с помощта на един от продуктите, описани в част А, т. 2.1.1 от това приложение.

2.1.3. При продукти, състоящи се от вируси или вирусни вектори, изходни материали са компонентите, от които е получен вирусният вектор, т.е. основната култура за вирусния вектор или плазмидите, използвани за трансфекция на пакетажните клетки, и основната клетъчна банка за линията на пакетажните клетки.

2.1.4. При продукти, състоящи се от плазмиди, невирусни вектори и генетично модифицирани организми, различни от вируси и вирусни вектори, изходни материали са компонентите, използвани за генериране на производителната клетка, т.е. плазмидът, бактерията гостоприемник и основната клетъчна банка от рекомбинантни бактериални клетки.

2.1.5. При генетично модифицирани клетки изходни материали са компонентите, използвани за получаване на генетично модифицираните клетки, т.е. изходните материали за получаване на вектора, самият вектор и човешките или животинските клетки. Принципите на добрата производствена практика се прилагат надолу по веригата считано от системата от банки, използвана за производството на вектора.

2.2. Специални изисквания

Освен изискванията, определени в т. 3.2.S и 3.2.P от [приложение № 4](#), се прилагат и следните изисквания:

а) Представя се информация за всички изходни материали, използвани в производството на активното вещество, включително за продуктите, необходими за генетично модифициране на човешки или животински клетки, и доколкото е приложимо, за последващо култивиране и съхраняване на генетично модифицираните клетки, като се има предвид евентуалното отсъствие на етапи на пречистване в производствения процес.

б) При продуктите, съдържащи микроорганизми или вируси, се представят данни за генетичната модификация, анализа на секвенцията, атенюирането на вирулентността, тропизма

по отношение на конкретни видове тъкани и клетки, зависимостта на микроорганизма или вируса от клетъчния цикъл, патогенността и характеристиките на изходния щам.

в) Свързаните с производството онечиствания и тези, свързани с продукта, се описват в съответните раздели на досието, като по-специално се описват потенциалните вирусни замърсители с потенциал за репликация (ако вирусният вектор е разработен като такъв без възможност за репликация).

г) За плазмидите се прави количествено определяне на различните плазмидни форми за целия срок на годност на продукта.

д) За генетично модифицираните клетки се изследват характеристиките на клетките преди и след генетичната модификация, като преди и след евентуални процедури на замразяване/съхранение.

За генетично модифицирани клетки в допълнение към специалните изисквания за ЛПГТ се прилагат изискванията за лекарствени продукти за терапия със соматични клетки и за продуктите, получени чрез тъканно инженерство (вж. част А, т. 3 от това приложение).

3. Специални изисквания към лекарствени продукти за терапия със соматични клетки и към продукти, получени чрез тъканно инженерство

3.1. Въведение: краен лекарствен продукт, активно вещество и изходни материали

Крайният лекарствен продукт се състои от активното вещество, поставен в първична опаковка и предназначен за употреба и в неговата окончателна комбинация за комбинирани лекарствени продукти за модерна терапия.

Активното вещество се състои от клетките и/или тъканите, получени чрез клетъчно или тъканно инженерство.

Допълнителните вещества (например скелети, матрици, изделия, биоматериали, биомолекули и/или други компоненти), които са комбинирани с манипулирани клетки, с които те представляват неделима част, се считат за изходен материал, дори и да не са от биологичен произход.

Материалите, използвани по време на производството на активното вещество (например хранителна среда, растежни фактори), които не са предназначени да формират част от активното вещество, се считат за суровини.

3.2. Специални изисквания

Освен изискванията, определени в т. 3.2.S и 3.2.P от [приложение № 4](#), се прилагат и следните изисквания:

3.2.1. Изходни материали

Представя се обобщена информация за даряването, осигуряването и диагностиката на човешки тъкани и клетки, използвани като изходни суровини и материали. Тази информация трябва да е в съответствие с изискванията на [Закона за трансплантация на органи, тъкани и клетки](#). Когато като изходен материал се използват болестно променени клетки или тъкани (например ракови клетки), тяхната употреба трябва да бъде мотивирана.

Когато се оформят сборни популации от алогенни клетки, трябва да се опишат стратегиите за създаване на тези сборни популации и мерките за осигуряване на проследимост на отделните елементи на тази популация.

При валидиране на производствения процес, при характеризирането на активното вещество и на крайния продукт, при разработването на анализи, при определяне на спецификациите и при изпитванията за стабилност се обръща внимание на потенциалната вариабилност, дължаща се на човешките или животинските тъкани или клетки.

При продукти на основата на ксеногенни клетки се представя информацията за произхода на животните (географски произход, отглеждане, възраст), наличието на специални критерии за одобряването им, мерките за предотвратяване и проследяване на инфекциите в животните - източници/донори, изследването на животните за причинители на инфекциозни

заболявания, в т.ч. вертикално предавани микроорганизми и вируси, както и доказателства, че предвидените за животните помещения са подходящи за целта.

При продукти на основата на клетки, получени от генетично модифицирани животни, се описват специфичните характеристики на клетките, дължащи се на генната модификация. Дава се подробно описание на метода на създаване на трансгенното животно и на неговите характеристики.

При генетична модификация на клетки се прилагат изискванията, описани в част А, т. 2 от това приложение.

Описва се и се мотивира последователността на изпитване на помощните вещества и компоненти (скелети, матрици, медицински изделия, биоматериали, биомолекули или други компоненти), които са комбинирани с клетки, получени чрез клетъчно инженерство, и които представляват неделима част от тях.

При скелети, матрици или други изделия, които попадат в обхвата на определението за медицинско изделие по [чл. 2, ал. 1, т. 3](#) от Закона за медицинските изделия или за активно имплантируемо медицинско изделие, се представя информация, посочена в част А, т. 4 от приложението, за оценка на комбиниран лекарствен продукт за модерна терапия.

3.2.2. Производствен процес

Производственият процес се валидира с цел гарантиране на повторемостта на партидите и на процеса, функционалната цялост на клетките по време на производството и транспортирането до момента на прилагане или използване, както и подходящия стадий на диференциация.

Когато клетките са култивират директно във/върху матрица, скелет или изделие, се представя информация за валидиране на процеса на клетъчно култивиране по отношение на клетъчния растеж, функция и интегритета на комбинацията.

3.2.3. Характеризиране и контрол

Представя се информация относно характеризирани на клетъчната популация или клетъчната смес по отношение на идентичност, чистота (наличие на примеси, микробно замърсяване), жизнеспособност, активност, кариология, туморогенност и адекватност на предвиденото показание за приложение. Необходимо е доказване на генетична стабилност.

Представя се информация относно качеството, и доколкото е възможно, количествена информация за замърсяванията, свързани с процеса и с продукта, както и за всякакви материали, които по време на производствения процес могат да доведат до появата на разпадни продукти. Допустимата степен на замърсяване трябва да бъде мотивирана.

Когато не може да бъде извършено изпитване за степента на освобождаване на активното вещество или на крайния продукт, а се осъществява само на междинните продукти и/или като изпитване по време на производството, това трябва да бъде мотивирано.

При наличие на биологично активни молекули (растежни фактори, цитокини) като съставки на лекарствен продукт, получен на основата на клетки, тяхното въздействие и взаимодействие с останалите съставки на активното вещество трябва да бъде характеризирани.

Когато 3D структура е част от предвидената функция на продукта, се представя информация относно стадия на диференциация, структурната и функционалната организация на клетките и където е приложимо, извънклетъчна матрица. Когато е необходимо, физикохимичната характеристика се допълва от неклинични изпитвания.

3.2.4. Помощни вещества

За помощните вещества, използвани в лекарствени продукти на основата на клетки или тъкани (например компоненти на транспортната среда), се прилагат изискванията за новите помощни вещества, определени в приложенията към наредбата, освен ако има данни относно взаимодействията между клетките или тъканите и помощните вещества.

3.2.5. Фармацевтично разработване

В описанието на програмата за разработване на продукта трябва да се обърне внимание на избора на материали и процеси, и по-специално на целостта на клетъчната популация в крайното формулиране.

3.2.6. Референтни материали

Описва се референтният стандарт, приложим и специфичен за активното вещество и/или крайния продукт.

4. Специални изисквания към лекарствени продукти за модерна терапия, съдържащи медицински изделия (комбинирани лекарствени продукти за модерна терапия):

4.1. Лекарствени продукти за модерна терапия, съдържащи медицински изделия в съответствие с разпоредбата на член 7 от [Регламент \(ЕО\) № 1394/2007](#)

Представя се описание на физическите характеристики, на действието на продукта и описание на методите за създаване на продукта.

Описва се взаимодействието и съвместимостта между гените, клетките и/или тъканите и структурните компоненти.

4.2. Комбиниран лекарствен продукт за модерна терапия

За клетъчната или тъканната част на комбинирания лекарствен продукт за модерна терапия се прилагат специалните изисквания за лекарствените продукти за терапия със соматични клетки и продукти на тъканното инженерство, описани в част А, т. 3 от това приложение, а при генетично модифицирани клетки - специалните изисквания към продуктите за генна терапия, описани в част А, т. 2 от това приложение.

Медицинското изделие по [чл. 2, ал. 1, т. 3](#) от Закона за медицинските изделия или активното имплантируемо медицинско изделие може да е неделима част от активното вещество. Когато медицинското изделие по [чл. 2, ал. 1, т. 3](#) от Закона за медицинските изделия или активното имплантируемо медицинско изделие е комбинирано с клетките по време на производството си или при прилагането или въвеждането на крайния продукт, клетките се считат за неделима част от крайния продукт.

Представя се информация за съответното медицинско изделие, която е необходима за оценката на комбинирания лекарствен продукт за модерна терапия. Информацията трябва да включва:

а) Информация относно избора и предвидената функция на медицинското изделие по [чл. 2, ал. 1, т. 3](#) от Закона за медицинските изделия или на активното имплантируемо медицинско изделие и доказателства за съвместимостта на изделието с останалите съставки на лекарствения продукт.

б) Доказателства за съответствие на медицинското изделие по [чл. 2, ал. 1, т. 3](#) от Закона за медицинските изделия със съществените изисквания съгласно [Наредбата за съществените изисквания и процедурите за оценяване на съответствието със съществените изисквания на медицинските изделия по чл. 2, ал. 1, т. 3 от Закона за медицинските изделия](#), приета с ПМС № 186 от 2007 г. (обн., ДВ, бр. 65 от 2007 г.; изм. и доп., бр. 106 от 2008 г.) или доказателство за съответствие на активното имплантируемо медицинско изделие със съществените изисквания съгласно [Наредбата за съществените изисквания и процедурите за оценяване на съответствието със съществените изисквания на активни имплантируеми медицински изделия](#), приета с ПМС № 185 от 2007 г. (обн., ДВ, бр. 65 от 2007 г.; изм. и доп., бр. 106 от 2008 г.)

в) Доказателства за съответствие на медицинското изделие по [чл. 2, ал. 1, т. 3](#) от Закона за медицинските изделия или на имплантируемо медицинско изделие по [чл. 2, ал. 1, т. 3](#) от Закона за медицинските изделия с изискванията относно спонгиформна енцефалопатия при говедата/трансмисивна спонгиформна енцефалопатия съгласно [Наредбата за съществените изисквания и процедурите за оценяване на съответствието със съществените изисквания на медицинските изделия по чл. 2, ал. 1, т. 3 от Закона за медицинските изделия](#), когато е приложимо.

г) Резултати от оценяване на медицинското изделие по [чл. 2, ал. 1, т. 3](#) от Закона за медицинските изделия или на активното имплантируемо медицинско изделие, когато такова се извършва, от нотифициран орган в съответствие с [Наредбата за съществените изисквания и процедурите за оценяване на съответствието със съществените изисквания на медицинските изделия по чл. 2, ал. 1, т. 3 от Закона за медицинските изделия](#), респективно с [Наредбата за съществените изисквания и процедурите за оценяване на съответствието със съществените изисквания на активни имплантируеми медицински изделия](#).

Нотифицираният орган, извършил оценяването, трябва да предостави при поискване от ИАЛ всякаква информация, свързана с резултатите от него. Това може да включва информация и документация, съдържащи се в съответното заявление за оценяване на съответствието, когато такива са необходими за оценяване на комбинирания лекарствен продукт за модерна терапия като цяло.

Б. Специални изисквания към модул 4 от досието на лекарствени продукти за модерна терапия

1. Специални изисквания за всички лекарствени продукти за модерна терапия

Възможно е поради уникалните и разнообразни структурни и биологични свойства на лекарствените продукти за модерна терапия изискванията на [Приложение № 5](#) относно фармакологичното и токсикологичното изследване на лекарствените продукти невинаги да бъдат уместни. Там, където това е целесъобразно, и с оглед на спецификата на лекарствените продукти за модерна терапия са определени и допълнителни изисквания.

Мотивацията за неклинична разработка и критериите, използвани за избор на съответните видове и модели (in vitro и in vivo), се представят и обосновават в неклиничния преглед. Избраният(те) модел(и) на организми могат да включват животни, които са имунокомпрометирани, нокаутни, хуманизирани или трансгенетични. Разглежда се използването на хомоложни модели (например клетки на мишки, анализирани у мишки) и модели, имитиращи заболявания, особено при проучване на имуногенността и имунотоксичността.

Освен изискванията от [приложения № 1 - 6](#) се представят безопасността, уместността и биосъвместимостта на всички структурни компоненти (като матрици, скелети и изделия) и на допълнителните вещества (като клетъчни продукти, биомолекули, биоматериали и химически вещества), съдържащи се в крайния продукт. Вземат се предвид техните физични, механични, химични и биологични свойства.

2. Специални изисквания към лекарствени продукти за генна терапия

С цел определяне на степента и вида на неклиничните изпитвания, необходими за определяне на уместното ниво на неклиничните данни за безопасност, трябва да се отчитат изработката и типът на лекарствения продукт за генна терапия.

2.1. Фармакология

Представят се проучвания in vivo и in vitro във връзка с предлаганото терапевтично показание, в които са използвани модели и съответните животински видове, с цел да се покаже, че секвенцията от нуклеинова киселина достига до предвидената цел (прицелен орган или прицелни клетки) и изпълнява своята функция (степен на експресия и функционална активност). Представя се продължителността на действие на секвенцията на нуклеиновата киселина и предлаганата доза за клиничните изпитвания.

Прицелна чувствителност: Когато лекарственият продукт за генна терапия е предназначен да има селективна или целево ограничена функционалност, се представят проучвания, които да потвърдят спецификата и продължителността на функционалността и действието в прицелните клетки и тъкани.

2.2. Фармакокинетика

Проучванията на биоразпределението включват анализи на персистенцията, клирънса и мобилизацията както и на риска от предаване на зародишната линия. Освен оценката на риска за

околната среда се представят и анализи за отделянето на вирусите и риска от предаването им на трети страни. Когато тези анализи не са проведени, това се обосновава в заявлението въз основа на типа на съответния продукт.

2.3. Токсикология

Оценява се токсичността на крайния лекарствен продукт за генна терапия. В зависимост от вида на продукта и като се вземат предвид индивидуалните анализи на активни вещества и на помощни вещества, се оценява ефектът *in vivo* на продуктите, свързани със секвенцията на експресираната нуклеинова киселина, които нямат предназначение по отношение на физиологичната функция.

Проучванията за токсичност на единичната доза могат да се съчетаят с фармакологични и фармакокинетични изпитвания за безопасност.

Когато продуктът ще бъде прилаган многократно, трябва да се представят проучвания за токсичност при многократно приложение. Начинът и схемата на приложение трябва да отразяват в голяма степен планираната клинична дозировка. В случаите, когато единичната доза може да доведе до продължителна функционалност на секвенцията на нуклеинова киселина, се разглежда необходимостта от проучвания за токсичност при многократно приложение. Продължителността на проучванията може да бъде по-голяма от тази на стандартните проучвания за токсичност в зависимост от персистенцията на лекарствения продукт за генна терапия и очакваните възможни рискове. Представя се обосновка на продължителността.

Проучвания за генотоксичност: Стандартни изпитвания за генотоксичност се провеждат само ако такива са необходими за изследването на конкретен замърсител или компонент на системата за доставка.

Проучвания за канцерогенност: Не се изисква провеждането на стандартните изследвания за канцерогенност с гризачи, наблюдавани през целия им жизнен цикъл. Въпреки това в зависимост от вида на продукта туморогенният потенциал се оценява по съответните *in vivo/in vitro* модели.

Репродуктивна токсичност и токсичност по отношение на развитието: представят се проучвания върху фертилитета и общата репродуктивна функция. В зависимост от вида на продукта се представят проучвания по отношение на ембрио-феталната и перинатална токсичност и проучвания на предаването на зародишната линия (освен ако непровеждането на такива проучвания не е научно обосновано).

Допълнителни проучвания за токсичност:

а) Проучвания за интегритет:

За всеки лекарствен продукт за генна терапия се представят проучвания на интеграцията, освен ако отсъствието на такива проучвания не е научно оправдано, например поради това, че секвенциите на нуклеинова киселина няма да проникнат в ядрата на клетките. При лекарствените продукти за генна терапия, за които не се очаква да са способни да се интегрират, не се провеждат интеграционни проучвания, ако данните за биоразпределението сочат риск от предаване на зародишната линия.

б) Имуногенност и имунотоксичност:

Проучват се потенциалните ефекти на имуногенност и имунотоксичност.

3. Специални изисквания към лекарствени продукти за терапия със соматични клетки и към продукти, получени чрез тъканно инженерство

3.1. Фармакология

Първичните фармакологични изпитвания трябва да са достатъчни за доказване на концепцията. Проучва се взаимодействието на продуктите на основата на клетки с обкръжаващата ги тъкан.

Определя се количеството продукт, необходимо за постигане на желания ефект (определяне на дозата), и в зависимост от вида на продукта честотата на приложение.

Вторични фармакологични проучвания се вземат предвид с цел оценка на потенциалните физиологични ефекти, които не са свързани с желаните терапевтични ефекти на лекарствения продукт за терапия със соматични клетки, на продукта, получен чрез тъканно инженерство или на допълнителните вещества, тъй като освен представляващите интерес протеини могат да бъдат секретирани и биологично активни молекули или представляващите интерес протеини могат да имат нежелани целеви местоположения.

3.2. Фармакокинетика

Не се изискват конвенционални фармакокинетични проучвания за оценка на абсорбция, разпределение, метаболизъм и екскреция. Параметри като жизнеспособност, продължителност на живот, разпределение, растеж, диференциация и миграция на клетките трябва да се изследват. Когато това проучване не е проведено, това се обосновава в заявлението въз основа на типа на съответния продукт.

За лекарствения продукт за терапия със соматични клетки и за продукти, получени чрез тъканно инженерство, които произвеждат биологично активни молекули, трябва да се представят проучвания за разпределение, продължителност на действието и степен на експерсия на тези молекули.

3.3. Токсикология

Оценява се токсичността на крайния продукт. Вземат се предвид анализ на активното вещество, помощните вещества, допълнителните вещества и евентуално свързаните с производствения процес замърсявания.

При определяне продължителността на проучванията трябва да се има предвид очакваният жизнен цикъл на лекарствения продукт, както и неговият фармакодинамичен и фармакокинетичен профил. Представя се обосновка на продължителността.

Не се изискват конвенционални проучвания за канцерогенност и генотоксичност освен по отношение на туморогенния потенциал на продукта.

Трябва да бъдат представени проучвания за възможен имуногенен и имунотоксичен ефект.

Когато продукти на основата на клетки съдържат животински клетки, трябва да се представят проучвания на специфичните проблеми, свързани с безопасността, като например вероятността от предаване на човека на ксеногенни патогени.

V. Специални изисквания към модул 5 от досието на лекарствени продукти за модерна терапия

1. Специални изисквания към всички лекарствени продукти за модерна терапия

Когато клиничното приложение на лекарствени продукти за модерна терапия изисква специална съпътстваща терапия и предполага хирургически интервенции, трябва да се анализира и опише терапевтичната процедура. Представя се информация за стандартизирането и оптимизирането на тези процедури по време на клиничното разработване на продукта.

Когато медицинските изделия, използвани по време на хирургични манипулации за прилагане, имплантиране или поставяне на лекарствения продукт за модерна терапия, могат да окажат въздействие върху безопасността и ефикасността на продукта, се представя информация за тези изделия.

Определят се специализираните експертни познания, необходими за извършване на дейностите по прилагане, имплантиране, поставяне и последващите действия. Когато е необходимо, трябва да се представи план за обучение на медицинските специалисти по процедурите по употреба, прилагане, имплантиране или поставяне на тези продукти.

Като се има предвид, че поради естеството на лекарствения продукт за модерна терапия процесът на тяхното производство може да се промени по време на клиничното разработване, може да се изискват допълнителни проучвания за доказване на съпоставимостта.

По време на клиничното разработване трябва да се направи необходимото по отношение на рисковете, възникващи от потенциални инфекциозни причинители или от използването на материал, получен от животински източници, и на мерките, предприети за тяхното намаляване.

Изборът на дозата и схемата на приложение се определят чрез проучвания за установяване на подходящата доза.

Ефикасността за предлаганите показания за приложение се подкрепя с резултати от клинични изпитвания, използващи клинично значими крайни точки за целевата употреба на продукта. При някои клинични състояния може да бъдат изисквани доказателства за дългосрочна ефикасност. Представя се стратегия за оценка на дългосрочната ефикасност.

Планът за управление на риска трябва да включва стратегия за дългосрочно проследяване на безопасността и ефикасността.

При комбинираните лекарствени продукти за модерна терапия проучванията за безопасност и ефикасност се планират за комбинирания продукт като цяло и се извършват с него.

2. Специални изисквания за лекарствени продукти за генна терапия

2.1. Проучвания за фармакокинетика у човека

Проучванията на фармакокинетиката у човека трябва да съдържат:

а) Проучвания на вирусотделянето с цел информация относно екскрецията на лекарствения продукт за генна терапия.

б) Проучвания на биоразпределението.

в) Фармакокинетични проучвания на лекарствения продукт на продуктите на гената експресия.

2.2. Проучвания на фармакодинамиката у човека

Фармакодинамичните проучвания у човека трябва да включват експресията и функцията на генната секвенция след прилагане на лекарствения продукт за генна терапия.

2.3. Проучвания за безопасност

Проучванията за безопасност трябва да включват:

а) Поява на способни на репликация вектори.

б) Поява на нови щамове.

в) Пресортиране на съществуващи геномни секвенции.

г) Неоплазмена пролиферация вследствие на инсерционна мутагенност.

3. Специални изисквания към лекарствените продукти за терапия със соматични клетки

3.1. Лекарствените продукти за терапия със соматични клетки, при които механизмът на действие е на основата на производство на дефинирани биологично активни молекули

Когато е приложимо, се представя фармакокинетичният профил на тези молекули, и поспециално разпределение, продължителност и количество на експресия.

3.2. Биоразпределение, персистенция и дългосрочна адхезия на компонентите на лекарствените продукти за терапия със соматични клетки

По време на клиничното разработване се разглеждат биоразпределението, персистенцията и дългосрочното прикрепване на компонентите на лекарствените продукти за терапия със соматични клетки.

3.3. Проучвания за безопасност.

Проучванията за безопасност трябва да включват:

а) Разпределение и адхезия след приложение.

б) Ектопично прикрепване.

в) Онкогенна трансформация и достоверност на клетъчните/тъканните линии.

4. Специални изисквания към продуктите, получени чрез тъканно инженерство

4.1. Фармакокинетични проучвания

Ако конвенционалните фармакокинетични проучвания са неподходящи за този вид лекарствени продукти, по време на клиничното разработване се разглеждат биоразпределението,

персистенцията и разграждането на компонентите на получения чрез тъканно инженерство продукт.

4.2. Фармакодинамични проучвания

Проучванията на фармакодинамиката се разработват и адаптират според спецификата на получените чрез тъканно инженерство продукти. Представят се доказателства за "доказване на концепцията" и кинетиката на продукта за получаване на целевата регенерация, възстановяване или замяна. Вземат се предвид подходящите фармакодинамични маркери, свързани с целевата функция(и) и структура.

4.3. Проучвания за безопасност

Вземат се предвид изискванията, описани в част В, точка 3.3 от това приложение.