

Додаток 11
до пункту 4 розділу IV
Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення

**ПРЕПАРАТИ ГЕННОЇ ТА СОМАТОКЛІТИННОЇ ТЕРАПІЇ ТА
ПРОДУКТИ ТКАНИННОЇ ІНЖЕНЕРІЇ
і спеціальні вимоги до їх реєстраційних досьє**

1. ВСТУП

При поданні лікарських засобів прогресивної терапії на реєстрацію необхідно дотримуватися вимог до матеріалів реєстраційного досьє (модулі 1 – 5), як зазначено в додатку 6 до Порядку.

Вимоги до модулів 3 – 5 застосовуються до біологічних лікарських засобів, як зазначено в додатку 6 до Порядку. Спеціальні вимоги до реєстраційних досьє на лікарські засоби прогресивної терапії описані в цьому додатку. За необхідності, враховуючи особливості лікарських засобів прогресивної терапії, застосовуються додаткові вимоги.

Через специфічну природу лікарських засобів прогресивної терапії може бути застосований підхід на основі оцінки ризику для визначення ступеня якості. Доклінічні та клінічні дані надаються у складі реєстраційного досьє відповідно до наукових керівництв з якості, безпеки та ефективності високотехнологічних продуктів.

Аналіз ризиків може охоплювати всі етапи розробки. Фактори ризику, які можуть розглядатися, включають: походження клітин (аутологічних, алогенних, ксеногенних), здатність до проліферації та/або диференціації та ініціювання імунної відповіді; рівень впливу на клітину, сполучення клітини з біологічно активними молекулами або структурними речовинами, характер

генної терапії лікарськими засобами; ступінь реплікації вірусів або мікроорганізмів, що використовуються *in vivo*; рівень інтеграції послідовності нуклеїнових кислот або генів у геномі; тривале застосування; ризик онкогенності та спосіб введення або застосування.

Відповідні (релевантні) доступні доклінічні та клінічні дані або досвід застосування інших високотехнологічних лікарських засобів також можуть розглядатися під час аналізу ризиків.

Будь-яке відхилення від вимог цієї частини має бути науково обґрунтовано у модулі 2. Якщо застосовується аналіз ризиків, який описано вище, вони повинні бути також включені і описані в модулі 2. У такому випадку методологія, характер виявлених ризиків і наслідків, методика розробки і оцінки програм повинні обговорюватися і будь-які відхилення від вимог цього додатка внаслідок аналізу ризиків мають бути описані.

2. ВИЗНАЧЕННЯ

У рамках цього додатка необхідно застосовувати визначення, викладені у підпунктах 2.1 та 2.2 цього пункту.

2.1. Лікарські засоби генної терапії (людські та ксеногенні)

Лікарський засіб генної терапії – це біологічний лікарський засіб, якому властиві такі характеристики:

- 1) діюча речовина такого лікарського засобу містить або складається з рекомбінантної нуклеїнової кислоти, що використовується або вводиться людині з метою регулювання, відновлення, заміни, додавання або вилучення послідовності генів;
- 2) терапевтична, профілактична або діагностична дія такого лікарського засобу пов'язані безпосередньо з рекомбінантною нуклеїновою кислотою, яку він містить, або з продуктом генетичної експресії цієї послідовності.

До лікарських засобів генної терапії не належать вакцини проти інфекційних захворювань.

2.2. Лікарські засоби соматоклітинної терапії

Лікарські засоби соматоклітинної терапії – це біологічні лікарські засоби, яким властиві такі характеристики:

1) містять чи складаються з клітин або тканин, які піддаються суттєвому впливу таким чином, що біологічні характеристики, фізіологічні функції або структурні властивості, що мають значення для клінічного застосування, змінюються або з клітин чи тканин, які не призначені для використання з однією (одними) і тією (тими) самою (самими) функцією(ями) у реципієнта та донора;

2) при їх використанні або введенні людині з метою лікування, профілактики або діагностики захворювання мають властивість чинити фармакологічну, імунологічну або метаболічну дію на клітини і тканини.

3. СПЕЦІАЛЬНІ ВИМОГИ ДО МОДУЛЯ 3

3.1. Спеціальні вимоги до опису системи простежуваності для лікарських засобів прогресивної терапії

Необхідно надати опис системи простежуваності, яку заявник буде створювати та підтримувати для конкретного продукту, його вихідних матеріалів і сировини, включаючи усі речовини, що можуть міститися в продукті і вступають у контакт з клітинами або тканинами, що дає можливість відстежувати умови виробництва, пакування, зберігання, транспортування та доставки продукту в лікувальний заклад або при його застосуванні у приватній практиці.

Система простежуваності повинна доповнювати і бути сумісною з вимогами, встановленими у відповідному керівництві щодо людських клітин та тканин, за винятком клітин крові.

3.2. Спеціальні вимоги до лікарських засобів генної терапії

3.2.1. Введення: готова продукція, діюча речовина та вихідні матеріали.

3.2.1.1 Лікарські засоби генної терапії містять рекомбіновану нуклеїнову кислоту (послідовність рекомбінованих нуклеїнових кислот) або генетично модифікований(і) мікроорганізм(и) або вірус(и).

Готовий лікарський засіб повинен складатися із нуклеїнової(их) кислоти (кислот) або генетично модифікованого(их) мікроорганізму(ів) або вірусу(ів) і представляє собою лікарську форму в кінцевій упаковці для медичного застосування.

Готовий лікарський засіб може поєднуватися з медичним пристроєм або медичним пристроєм, що імплантується.

Діюча речовина повинна складатися з нуклеїнової кислоти (або послідовності нуклеїнових кислот) або модифікованого(их) мікроорганізму(ів) або вірусу(ів).

3.2.1.2. Лікарські засоби для генної терапії, які містять генетично модифіковані клітини.

Готовий лікарський засіб повинен складатися з генетично модифікованих клітин, являти собою лікарську форму в кінцевій упаковці для медичного застосування. Готовий лікарський засіб може поєднуватися з медичним пристроєм або медичним пристроєм, що імплантується.

Діюча речовина повинна складатися з генетично модифікованих клітин, описаних у підпункті 3.2.1.1 підпункту 3.2 цього пункту.

3.2.1.3. У разі якщо продукт складається з вірусів або вірусних векторів, вихідні матеріали повинні являти собою компоненти, з яких був отриманий вірусний вектор, тобто генетичний матеріал вихідного вірусного вектора або плазмід, які використовують для трансфекції пакувальних клітин, і головний банк клітин пакувальної клітинної лінії.

3.2.1.4. У разі якщо продукт складається із плазмід невірусних векторів і генетично модифікованого(их) мікроорганізму(ів), але не вірусів або вірусних векторів, вихідні матеріали повинні являти собою компоненти, що використовуються для створення виробничої клітини, тобто плазмід, бактерії-носія і головного клітинного банку рекомбінантних мікробіологічних клітин.

3.2.1.5. У разі генетично модифікованих клітин вихідні матеріали повинні являти собою компоненти, які використовуються для отримання генетично модифікованих клітин, тобто вихідні матеріали для виробництва вектора, вектора і людської або тваринної клітини. Принципи належної виробничої практики застосовують, виходячи з банківської системи, яка буде використовуватися для подальшого виробництва вектора.

3.2.2. Спеціальні вимоги.

На додаток до вимог, викладених у пунктах 3.2.1 та 3.2.2 модуля 3, застосовуються такі вимоги:

- 1) інформація повинна бути надана про всі вихідні матеріали, що використовуються для виробництва діючої речовини, в тому числі про продукти, необхідні для генетичної модифікації людських або тваринних клітин, і при необхідності – про більш пізні культури і законсервовані генетично модифіковані клітини, беручи до уваги можливу відсутність стадій очистки;
- 2) для продуктів, які містять мікроорганізми або віруси, повинні надаватися дані про генетичні модифікації, аналіз послідовності (генів), послаблення вірулентності, тропізму для специфічних тканинних та клітинних типів, залежності клітинного циклу мікроорганізму або вірусу, патогенності і характеристик батьківського штаму;
- 3) процес-зв'язані та продукт-зв'язані домішки повинні бути описані у відповідних розділах досьє, зокрема контамінація реплікаційно компетентного вірусу, у разі якщо вектор реплікаційно некомпетентний;
- 4) для плазмід кількісна оцінка різних їх форм повинна проводитися протягом усього терміну придатності продукту;
- 5) для генетично модифікованих клітин характеристики клітин до і після генетичної модифікації, а також до і після будь-якого наступного заморожування/процедури зберігання, повинні бути перевірені.

Для генетично модифікованих клітин на доповнення до вимог, які висуваються до лікарських засобів генної терапії, застосовуються вимоги до якості препаратів соматоклітинної терапії і продуктів тканинної інженерії (підпункт 3.3 цього пункту).

3.3. Спеціальні вимоги до препаратів соматоклітинної терапії і продуктів тканинної інженерії

3.3.1. Введення: готовий лікарський засіб, діючі речовини та вихідні матеріали.

Готовий лікарський засіб повинен складатися з діючих речовин, які знаходяться безпосередньо в кінцевій упаковці для передбачуваного медичного застосування, та у його кінцевій комбінації для комбінованої терапії продуктами прогресивної терапії.

Діючі речовини складаються із спроектованих (інженерних) клітин і/або тканин.

Додаткові речовини (наприклад клітинні каркаси, матриці, пристрої, біоматеріали, біомолекули і/або інші компоненти), які комбінуються з клітинами, на які чинять вплив, являють собою їх складову і повинні розглядатися як вихідні матеріали, навіть якщо їх походження не біологічне.

Матеріали, які використовуються при виробництві діючих речовин (наприклад поживні середовища, фактори росту) і не призначені для формування частини діючої речовини, розглядаються як вихідна сировина.

3.3.2. Спеціальні вимоги.

На додаток до вимог, викладених у пунктах 3.2.1 і 3.2.2 модуля 3, застосовуються такі спеціальні вимоги:

3.3.2.1. Вихідні матеріали:

- 1) повинна бути надана основна інформація про донорство, отримання і тестування людських тканин і клітин, що використовуються як вихідний матеріал, яка приведена у відповідність з Директивою Європейського Парламенту та Ради 2004/23/ЄС. Якщо використовуються нездорові клітини або тканини (наприклад, ракові тканини) як вихідний матеріал, їх використання необхідно обґрунтувати;
- 2) якщо популяції алогенних клітин сформовані в пули, повинні бути описані стратегії формування пулу і заходи щодо забезпечення гарантій простежуваності;
- 3) потенційну варіабельність, внесену за допомогою клітин і тканин людини або тварини, необхідно розглядати як частину валідації технологічного процесу, характеристики діючої речовини і готового продукту, розробки аналізу, створення специфікацій і стабільності;
- 4) для ксеногенних клітинних продуктів необхідно надати інформацію про походження тварин (географічне походження, умови утримання, вік), визначення критеріїв прийнятності, заходи щодо попередження і моніторингу інфекцій у джерелі/донорі тварин, тестування тварин щодо інфекційних збудників, у тому числі мікроорганізмів і вірусів, що передаються вертикально, а також доказ відповідності приміщень для утримання тварин;
- 5) для клітинних продуктів, отриманих із генетично модифікованих тварин, потрібно описати специфічні особливості клітин, які пов'язані з генетичною

модифікацією. Необхідно надати детальний опис методики створення і характеристику трансгенної тварини;

6) для генетично модифікованих клітин застосовуються технічні вимоги, зазначені у підпункті 3.2 цього пункту;

7) повинні бути описані й обґрунтовані режими тестування будь-яких додаткових речовин (клітинних каркасів, матриць, пристроїв, біоматеріалів, біомолекул або інших компонентів), що комбінуються зі спроектованими (інженерними) клітинами і являють собою складову частину таких клітин.

8) для клітинних каркасів, матриць і виробів, які відповідають визначенню медичного виробу або активного медичного виробу, що імплантується, необхідно надати інформацію відповідно до підпункту 3.4 цього пункту, для оцінки їх комбінації з препаратами прогресивної терапії.

3.3.2.2. Виробничий процес:

1) виробничий процес повинен бути валідованим для забезпечення постійності серій і процесів, функціональної цілісності клітин під час виробництва та транспортування до моменту застосування або введення і належного стану диференціації;

2) якщо клітини вирощені безпосередньо всередині або на матриці, клітинному каркасі або пристрої, необхідно надати інформацію про валідацію процесу вирощування клітинних культур відносно росту клітин, функцій та цілісності комбінації.

3.3.2.3. Характеристика і стратегія контролю:

1) відповідну інформацію необхідно надати про характеристику клітинної популяції або клітинного складу на основі ідентичності, чистоти (наприклад, випадкові мікробні агенти і клітинна контамінація), життєздатності, активності, каріології, канцерогенності і придатності для передбачуваного медичного застосування. Генетична стабільність клітин повинна бути підтверджена;

2) необхідно надати інформацію щодо якісного, а якщо можливо – кількісного складу продукту та процес-зв'язаних домішок, а також про будь-який матеріал, який може розпадатися під час виробничого процесу. Необхідно обґрунтувати межі визначення домішок;

- 3) якщо деякі випробування неможливо виконати з діючою речовиною або готовим продуктом при випуску, а тільки з основними проміжними продуктами та/або можливе тільки тестування під час виробництва, це необхідно обґрунтувати;
- 4) якщо біологічно активні молекули (такі як фактори росту, цитокіни) представлені як компоненти клітинних продуктів, необхідно характеризувати їх вплив і взаємодію з іншими компонентами активної речовини;
- 5) якщо тримірна структура є частиною цільової функції, стану диференціації, структурна і функціональна організація клітин і, якщо необхідно, позаклітинна матриця, яку отримують, повинні бути частиною характеристики цих клітинних продуктів. Якщо необхідно, доклінічні дослідження повинні доповнювати фізико-хімічну характеристику.

3.3.2.4. Допоміжні речовини.

Для допоміжної(их) речовини (речовин), яка(і) використовується(ються) в лікарських засобах, виготовлених на основі клітин і тканин (наприклад, компоненти середовища транспортування), вимоги до нових допоміжних речовин застосовуються, якщо наявні дані про їх взаємодію з клітинами або тканинами і наповнювачами, відповідно до викладеного у додатку 6 до Порядку.

3.3.2.5. Дослідження з розробки.

Опис програми розробки повинен стосуватися як вибору матеріалів, так і виробничого процесу. Зокрема, необхідно розглянути цілісність клітинної популяції у кінцевій композиції.

3.3.2.6. Референтні матеріали.

Референтний стандарт, який є важливим і специфічним для діючої речовини та/або готового продукту, необхідно задокументувати і охарактеризувати.

3.4. Основні вимоги до лікарських засобів прогресивної терапії, що містять пристрої для введення

3.4.1. Лікарські засоби прогресивної терапії, що містять пристрої для введення, які зазначені в статті 7 Регламенту (ЄС) №1394/2007.

Необхідно надати опис фізичних характеристик та дії продукту, а також опис методів проектування продукту.

Необхідно описати взаємодію та сполучуваність генів, клітин та/або тканин та структурних компонентів.

3.4.2. Комбіновані лікарські засоби прогресивної терапії, визначені у статті 2(1)(d) Регламенту (ЄС) №1394/2007.

Що стосується клітинної або тканинної частини комбінованого високотехнологічного лікарського засобу, необхідно застосовувати особливі вимоги до лікарських засобів соматоклітинної терапії та лікарських засобів тканинного інжинірингу, викладені в підпункті 3.3 пункту 3 цього додатку, а у разі генетично модифікованих клітин застосовуються особливі вимоги до генно-інженерних лікарських засобів, які описані в підпункті 3.2 пункту 3 цього додатку.

Пристрій для введення або активний медичний виріб, що імплантується, може бути невід'ємною частиною діючої речовини. Якщо пристрій для введення або активний медичний виріб, що імплантується, комбінується з клітинами під час виробництва, застосування або введення готових продуктів, він повинен розглядатися як невід'ємна частина готового лікарського засобу.

Необхідно надати інформацію, що стосується пристрою для введення або активного медичного виробу, що імплантується (що є невід'ємною частиною діючої речовини або готового лікарського засобу), та є необхідною для оцінки комбінованого високотехнологічного лікарського засобу. Така інформація має включати:

- 1) інформацію про вибір та заплановану функцію пристрою для введення та демонстрацію сумісності пристрою для введення з іншими складовими продукту;
- 2) докази відповідності частини пристрою для введення загальним вимогам, встановленим Директивою Комісії 93/42/ЄЕС або іншим чинним нормативним актом, відповідності частини активного медичного виробу, що імплантується, загальним вимогам, встановленим Директивою Комісії 90/385/ЄЕС або іншим чинним нормативним актом;
- 3) за необхідності доказ відповідності пристрою для введення або активного медичного виробу, що імплантується, з посиланням на Керівні вказівки ЄМА з мінімізації ризику передачі губчастої енцефалопатії тварин через лікарські

засоби для людини та ветеринарні препарати (2011/С 73/01) (діюче видання, опубліковане Комісією в Офіційному Бюлетені Європейського Союзу);

4) за наявності результатів будь-якої оцінки частини пристрою для введення або частини активного медичного виробу, що імплантується, проведеної компетентним органом відповідно до вимог Директиви Комісії 93/42/ЄЕС або Директиви Комісії 90/385/ЄЕС, компетентний орган, що проводив оцінку, має надати на вимогу Центру ці результати. Вони можуть включати інформацію і документи, які зазначені у заяві на оцінку відповідності, якщо вона необхідна для оцінки комбінованого високотехнологічного лікарського засобу, що розглядається як одне ціле.

4. СПЕЦІАЛЬНІ ВИМОГИ ДО МОДУЛЯ 4

4.1. Спеціальні вимоги до всіх лікарських засобів прогресивної терапії

Вимоги частини 1 модуля 4 щодо фармакологічного і токсикологічного тестування лікарських засобів не завжди можуть застосовуватись у зв'язку з винятковими та різноманітними структурними та біологічними властивостями високотехнологічних лікарських засобів.

Технічні вимоги, викладені в підпунктах 4.1, 4.2 і 4.3 цього пункту, пояснюють, як вимоги, які викладені у додатку 6 до Порядку, можна застосовувати до препаратів прогресивної терапії. У разі необхідності і з урахуванням специфіки високотехнологічних лікарських засобів встановлено додаткові вимоги.

Обґрунтування для неклінічної розробки та критеріїв, що використані для вибору відповідних видів і моделей (*in vitro* і *in vivo*), повинні обговорюватися та підтверджуватися в огляді доклінічних даних. Обрана модель з використанням тварин може включати тварин з ослабленим імунітетом, нокаутних, гуманізованих або трансгенних тварин. Необхідно розглядати застосування гомологічних моделей (наприклад, мишачі клітини, проаналізовані на мишах) або моделей, що імітують захворювання, особливо для досліджень імуногенності та імунотоксичності.

На додаток до вимог додатка 6 до Порядку повинна бути надана інформація про безпеку, стабільність та біосумісність усіх структурних компонентів (таких як матриці, клітинні каркаси і пристрої) та будь-яких додаткових речовин (таких як клітинні продукти, біомолекули, біоматеріали та хімічні речовини), які

присутні в готовій продукції. Їх фізичні, механічні, хімічні та біологічні властивості потрібно взяти до уваги.

4.2. Спеціальні вимоги до лікарських засобів генної терапії

З метою визначення обсягу та типу доклінічних досліджень, необхідних для визначення відповідного рівня доклінічних даних з безпеки, необхідно взяти до уваги дизайн та тип лікарського засобу для генної терапії.

4.2.1. Фармакологія

1) у дослідженнях *in vitro* та *in vivo* дії, пов'язані з передбачувані терапевтичним застосуванням (тобто фармакодинамічний «доказ концепції» дослідження), яке здійснюється з використанням моделей та відповідних видів тварин, повинні показати, що послідовність нуклеїнової кислоти досягає запланованої мети (цільового органу або клітини) і виконує свої функції (рівень експресії і функціональної активності). У клінічних дослідженнях потрібно передбачити термін дії функцій послідовності нуклеїнових кислот та пропонуваній режим дозування;

2) цільова вибірковість: у разі якщо лікарський засіб для генної терапії призначено для виконання вибірових функцій або з обмеженою метою, повинні бути надані дослідження, що підтверджують специфіку та тривалість його функціональних можливостей і активності в клітинах-мішенях та тканинах.

4.2.2. Фармакокінетика

1) дослідження біорозподілу повинні включати дослідження персистенції, кліренсу та мобілізації. Дослідження біорозподілу повинно додатково враховувати ризик передачі зародкової лінії;

2) дослідження виділення мікроорганізму та ризику передачі третім особам повинно бути надано з аналізом екологічного ризику, якщо інші підходи не обґрунтовані належним чином на підставі типу лікарського засобу, поданого на реєстрацію.

4.2.3. Токсикологія

1) необхідна оцінка токсичності готового лікарського засобу для генної терапії. Додатково залежно від типу продукту слід враховувати індивідуальні дослідження діючих речовин і допоміжних речовин, повинна бути зроблена

оцінка *in vivo* ефекту експресивних послідовностей продуктів нуклеїнових кислот, не призначених для фізіологічних функцій;

2) дослідження токсичності при одноразовому введенні можна об'єднати з фармакологічними та фармакокінетичними дослідженнями, наприклад, для вивчення персистенції;

3) дослідження токсичності при повторному введенні необхідно передбачити, якщо планується багаторазове введення доз людині. Спосіб та схема введення повинні безпосередньо відображати заплановане клінічне дозування. Для випадків, коли однократне введення може призвести до пролонгованої функціональної послідовності нуклеїнової кислоти у людини, необхідно розглядати дослідження токсичності при повторному введенні. Тривалість досліджень може бути більша, ніж при стандартних дослідженнях токсичності, що залежить від персистенції лікарського засобу для генної терапії та очікуваних потенційних ризиків. Необхідно надати обґрунтування щодо тривалості досліджень;

4) повинна бути вивчена генотоксичність. Але стандартні дослідження генотоксичності потрібно проводити тільки тоді, коли вони необхідні для тестування конкретних домішок або компонентів системи доставки;

5) повинна бути вивчена канцерогенність. Стандартні дослідження канцерогенності на прикладі тривалості життя гризунів не вимагаються. Але залежно від типу лікарського засобу на відповідних *in vivo/in vitro* моделях необхідно оцінювати туморогенний потенціал;

6) репродуктивна та онтогенотоксичність: повинні бути представлені дослідження про вплив на фертильність і загальну репродуктивну функцію. Необхідно забезпечити проведення перинатальної, ембріофетальної токсичності і зародкової лінії, якщо інше не обґрунтовано належним чином відповідно до типу лікарського засобу, що розглядається;

7) додаткові дослідження токсичності:

дослідження інтеграції: для лікарських засобів генної терапії повинні бути передбачені дослідження інтеграції, за винятком тих випадків, коли їх відсутність науково обґрунтована, наприклад, коли послідовність нуклеїнових кислот не входить до ядра клітини. Якщо не очікується, що лікарський засіб

генної терапії буде здатний до інтеграції, дослідження інтеграції повинні бути проведені у разі, якщо дані біорозподілу вказують на ризик для зародкової лінії; імуногенність та імунотоксичність: повинні бути вивчені потенційні імуногенні та імунотоксичні ефекти.

4.3. Спеціальні вимоги до препаратів соматоклітинної терапії та продуктів тканинної інженерії

4.3.1. Фармакологія

- 1) для підтвердження концепції достатньо первинних фармакологічних досліджень. Необхідно вивчити взаємодію клітинних продуктів з навколишніми тканинами;
- 2) визначаються кількість продукту, яка необхідна для досягнення бажаного ефекту/ефективна доза, і залежно від типу лікарського засобу – частота дозування;
- 3) вторинні фармакологічні дослідження повинні бути враховані для оцінки потенційних фізіологічних ефектів, не пов'язаних з очікуваним терапевтичним ефектом лікарських засобів соматоклітинної терапії, препаратів тканинної інженерії або додаткових субстанцій, таких як біологічні активні молекули, крім протеїнів, які можуть секретуватися або можуть мати небажані сайти-мішені.

4.3.2. Фармакокінетика

- 1) звичайні фармакокінетичні дослідження для вивчення абсорбції, розподілення, метаболізму та екскреції не вимагаються. Але повинні бути досліджені такі параметри, як життєздатність, тривалість, розподіл, ріст, диференціація та міграція, якщо інше не обґрунтовано належним чином у реєстраційному досьє відповідно до типу лікарського засобу, що розглядається;
- 2) для лікарських засобів соматоклітинної терапії та лікарських засобів тканинної інженерії, які систематично продукують активні біомолекули, повинні бути вивчені розподіл, тривалість дії та рівень експресії цих молекул.

4.3.3. Токсикологія

- 1) необхідно оцінити токсичність готового лікарського засобу. Необхідно взяти до уваги індивідуальне тестування діючої речовини, наповнювачів, допоміжних речовин та будь-яких домішок, які стосуються виробничого процесу;

- 2) тривалість дослідження може бути довшою, ніж для стандартних досліджень токсичності, і очікуваний життєвий цикл лікарського засобу разом з його фармакодинамічним та фармакокінетичним профілями повинен бути взятий до уваги. Необхідно надати обґрунтування тривалості досліджень;
- 3) звичайні дослідження канцерогенності і генотоксичності не вимагаються, за винятком випадків, коли лікарський засіб має онкогенний потенціал;
- 4) повинні бути вивчені потенційні імуногенні та імунотоксичні ефекти;
- 5) у разі лікарських засобів клітинної терапії, які містять клітини тварин, повинні бути вирішені конкретні питання щодо безпеки, а саме стосовно ризику передачі людям ксеногенних збудників.

5. СПЕЦІАЛЬНІ ВИМОГИ ДО МОДУЛЯ 5

5.1. Спеціальні вимоги до усіх лікарських засобів прогресивної терапії

5.1.1. Спеціальні вимоги цього розділу доповнюються вимогами, які викладені в модулі 5 ЗТД.

5.1.2. Якщо клінічне застосування лікарських засобів прогресивної терапії потребує спеціальної супутньої терапії і включає хірургічні процедури, то необхідно дослідити та описати лікувальну процедуру в цілому. Необхідно надати інформацію про стандартизацію та оптимізацію цих процедур під час клінічної розробки.

У разі якщо медичні пристрої, які використовуються під час процедури впровадження, імплантації, введення високотехнологічного лікарського засобу, можуть вплинути на ефективність та безпеку терапії такими лікарськими засобами, повинна бути надана інформація про такі пристрої.

Необхідно визначити спеціальну кваліфікацію, яка вимагається для втілення дій щодо застосування, імплантації, введення або нагляду. Якщо необхідно, потрібно надати план підготовки спеціалістів-медиків з процедур використання, застосування, імплантації та введення цих лікарських засобів.

5.1.3. Зважаючи на природу високотехнологічних лікарських засобів, процес їх виробництва може змінюватися під час клінічної розробки, можуть бути потрібні додаткові дослідження для демонстрації порівняння.

5.1.4. Під час клінічної розробки необхідно розглянути ризики, які пов'язані з потенційно інфікованими агентами або матеріалом, отриманим із джерел

тваринного походження, а також заходи, яких вживають для зниження таких ризиків.

5.1.5. Вибір дози і режим застосування необхідно визначати під час досліджень з визначення дози.

5.1.6. Ефективність відносно запропонованого показання до застосування повинна бути підтверджена відповідними результатами клінічних досліджень з використанням важливих клінічних кінцевих точок для запланованого застосування. У певних клінічних умовах можуть бути потрібні докази віддаленої ефективності. Повинна бути надана стратегія для оцінювання віддаленої ефективності.

5.1.7. Стратегії довгострокового нагляду за безпекою і ефективністю повинні бути включені в план управління ризиками.

5.1.8. Для комбінованих високотехнологічних лікарських засобів дослідження безпеки і ефективності повинні бути розроблені і виконані для комбінованих засобів у цілому.

5.2. Спеціальні вимоги до лікарських засобів генної терапії

5.2.1. Фармакокінетичні дослідження у людини.

Фармакокінетичні дослідження у людини повинні включати такі аспекти:

- 1) дослідження виведення лікарського засобу для генної терапії;
- 2) дослідження біорозподілу;
- 3) фармакокінетичні дослідження лікарського засобу і експресії фрагментів гена (наприклад, виражені білкові або геномні підписи).

5.2.2. Фармакодинамічні дослідження у людини.

Під час фармакодинамічних досліджень у людини необхідно розглянути експресію і функцію послідовності нуклеїнової кислоти після введення лікарського засобу генної терапії.

5.2.3. Дослідження безпеки.

При дослідженні безпеки необхідно розглянути такі аспекти:

- 1) поява реплікації компетентних векторів;
- 2) поява нових штамів;

- 3) рекомбінація існуючих геномних послідовностей;
- 4) непластична проліферація внаслідок інсерційної мутагенності.

5.3. Спеціальні вимоги до лікарських засобів соматоклітинної терапії

5.3.1. Лікарські засоби соматоклітинної терапії, механізм дії яких ґрунтується на виробництві певної(их) активної(их) біомолекули (біомолекул).

Для лікарських засобів соматоклітинної терапії, механізм дії яких ґрунтується на виробництві певної(их) активної(их) біомолекули (біомолекул), за необхідності потрібно розглянути фармакокінетичний профіль цих молекул (зокрема розподіл, тривалість та рівень експресії).

5.3.2. Біорозподіл, персистенція та тривале приживлення компонентів лікарських засобів соматоклітинної терапії.

Біорозподіл, персистенція та тривале приживлення компонентів лікарських засобів соматоклітинної терапії повинні бути розглянуті під час клінічної розробки.

5.3.3. Дослідження безпеки.

Під час дослідження безпеки необхідно розглянути такі аспекти:

- 1) розподіл та приживлення після введення;
- 2) ектопічне приживлення;
- 3) онкогенну трансформацію та клітинну/тканинну клональну відповідність.

5.4. Спеціальні вимоги до лікарських засобів тканинної інженерії

5.4.1. Фармакокінетичні дослідження.

Коли звичайні фармакокінетичні дослідження не мають значення для лікарських засобів тканинної інженерії, то під час клінічної розробки необхідно розглянути біорозподіл, персистенцію та деградацію компонентів лікарського засобу тканинної інженерії.

5.4.2. Фармакодинамічні дослідження.

Фармакодинамічні дослідження повинні бути спроектовані з урахуванням особливостей лікарських засобів тканинної інженерії. Необхідно забезпечити доказ для підтвердження концепції та кінетики лікарського засобу для отримання бажаної регенерації, відновлення або заміни. Підходящі

фармакодинамічні маркери, що мають відношення до запланованої(их) функції(ій), та структура повинні бути взяті до уваги.

5.4.3. Дослідження безпеки.

Необхідно застосовувати пункт 5.3.3 модуля 5.