

KOMMISJONSDIREKTIV 2009/120/EF

2015/EØS/76/98

av 14. september 2009

om endring av europaparlaments- og rådsdirektiv 2001/83/EF om innføring av et fellesskapsregelverk for legemidler med hensyn til legemidler for avansert terapi(*)

KOMMISJONEN FOR DE EUROPEISKE FELLESKAP HAR —

under henvisning til traktaten om opprettelse av Det europeiske fellesskap,

under henvisning til europaparlaments- og rådsdirektiv 2001/83/EF av 6. november 2001 om innføring av et fellesskapsregelverk for legemidler for mennesker⁽¹⁾, særlig artikkel 120, og

ut fra følgende betraktninger:

- 1) Legemidler for mennesker kan bare bringes i omsetning dersom vedkommende myndighet har utstedt en markedsføringstillatelse på grunnlag av en søknad som inneholder resultatene av prøvinger på og forsøk med de gjeldende produktene.
- 2) I vedlegg I til direktiv 2001/83/EF er det fastsatt utførlige vitenskapelige og tekniske krav til prøving av legemidler for mennesker som kvaliteten, sikkerheten og virkningen til legemiddelet bør vurderes ut fra. Disse utførlige vitenskapelige og tekniske kravene bør regelmessig tilpasses den vitenskapelige og tekniske utvikling.
- 3) Som følge av den vitenskapelige og tekniske utvikling på området avansert terapi, som beskrives i europaparlaments- og rådsforordning (EF) nr. 1394/2007 av 13. november 2007 om legemidler for avansert terapi og om endring av direktiv 2001/83/EF og forordning (EF) nr. 726/2004⁽²⁾, bør vedlegg I tilpasses. Definisjonene og de detaljerte vitenskapelige og tekniske kravene til legemidler for genterapi og legemidler for somatisk celleterapi bør ajourføres. Det bør dessuten fastsettes utførlige vitenskapelige og tekniske krav til vevsteknologiske produkter, til legemidler for avansert terapi som inneholder utstyr, og til kombinasjonslegemidler for avansert terapi.

- 4) Tiltakene i dette direktiv er i samsvar med uttalelse fra Den faste komité for legemidler for mennesker —

VEDTATT DETTE DIREKTIV:

Artikkel 1

Fjerde del i vedlegg I til direktiv 2001/83/EF erstattes med teksten i vedlegget til dette direktiv.

Artikkel 2

1. Medlemsstatene skal innen 5. april 2010 sette i kraft de lover og forskrifter som er nødvendige for å etterkomme dette direktiv. De skal umiddelbart oversende Kommisjonen teksten til disse bestemmelsene og en sammenligningstabell som viser sammenhengen mellom disse bestemmelsene og bestemmelsene i dette direktiv.

Når disse bestemmelsene vedtas av medlemsstatene, skal de inneholde en henvisning til dette direktiv, eller det skal vises til direktivet når de kunngjøres. Nærmere regler for henvisningen fastsettes av medlemsstatene.

2. Medlemsstatene skal oversende Kommisjonen teksten til de viktigste internrettslige bestemmelser som de vedtar på det området dette direktiv omhandler.

Artikkel 3

Dette direktiv trer i kraft den 20. dag etter at det er kunngjort i *Den europeiske unions tidende*.

Artikkel 4

Dette direktiv er rettet til medlemsstatene.

Utferdiget i Brussel, 14. september 2009.

For Kommisjonen

Günter VERHEUGEN

Visepresident

(*) Denne fellesskapsrettsakten, kunngjort i EUT L 242 av 15.9.2009, s. 3, er omhandlet i EØS-komiteens beslutning nr. 72/2011 av 1. juli 2011 om endring av EØS-avtalens vedlegg II (Tekniske forskrifter, standarder, prøving og sertifisering), se EØS-tillegget til *Den europeiske unions tidende* nr. 54 av 6.10.2011, s. 38.

⁽¹⁾ EFT L 311 av 28.11.2001, s. 67.

⁽²⁾ EUT L 324 av 10.12.2007, s. 121.

VEDLEGG

«FJERDE DEL

LEGEMIDLER FOR AVANSERT TERAPI

1. INNLEDNING

Søknader om markedsføringstillatelse for legemidler for avansert terapi som definert i artikkel 2 nr. 1 bokstav a) i forordning (EF) nr. 1394/2007 skal oppfylle formatkravene (modul 1, 2, 3, 4 og 5) som beskrevet i første del i dette vedlegg.

De tekniske kravene for modul 3, 4 og 5 for biologiske legemidler, som beskrevet i første del i dette vedlegg, skal oppfylles. De særlige kravene til legemidler for avansert terapi, beskrevet i avsnitt 3, 4 og 5 i denne del, beskriver hvordan kravene i første del skal oppfylles for legemidler for avansert terapi. Der det er relevant og idet det tas hensyn til de særlige forholdene for legemidler for avansert terapi, er det dessuten fastsatt tilleggskrav.

Som følge av deres særlige art kan det på legemidler for avansert terapi anvendes en risikobasert metode for å bestemme omfanget av de kvalitetsdata, ikke-kliniske data og kliniske data som skal tas med i søknaden om markedsføringstillatelse, i samsvar med de vitenskapelige retningslinjene for legemidlers kvalitet, sikkerhet og virkning som nevnt i nr. 4 i «Innledning og generelle prinsipper».

Risikoanalysen kan omfatte hele utviklingen. Risikofaktorer kan bestå av: cellenes opprinnelse (autologe, allogene, xenogene), deres evne til formering og/eller differensiering og til å sette i gang en immunrespons, cellemanipulasjonsnivået, cellers kombinasjon med bioaktive molekyler eller strukturelle materialer, arten av legemidler for genterapi, omfanget av replikasjonsevnen hos virus eller mikroorganismer som brukes *in vivo*, graden av nukleinsyresekvensers eller geners integrasjon i genomet, funksjonaliteten på lang sikt, risikoen for onkogenese og tilførsel- eller bruksmåten.

I risikoanalysen kan det også tas hensyn til relevante ikke-kliniske og kliniske data eller erfaringer med andre tilknyttede legemidler for avansert terapi.

Ethvert avvik fra kravene i dette vedlegg skal begrunnes vitenskapelig i modul 2 i søknadsdokumentasjonen. Risikoanalysen beskrevet ovenfor skal når den anvendes, også tas med og beskrives i modul 2. I så fall skal den anvendte metodikken, arten av de identifiserte risikoene og den risikobaserte metodens innvirkning på utviklings- og vurderingsprogrammet drøftes, og alle avvik fra kravene i dette vedlegg som følge av risikoanalysen, skal beskrives.

2. DEFINISJONER

I dette vedlegg får definisjonene i avsnitt 2.1 og 2.2 anvendelse i tillegg til de definisjonene som er fastsatt i forordning (EF) nr. 1394/2007.

2.1. **Legemiddel for genterapi**

Med legemiddel for genterapi menes et biologisk legemiddel med følgende egenskaper:

- a) Det inneholder et virksomt stoff som inneholder eller består av en rekombinant nukleinsyre, som brukes i eller tilføres mennesker med henblikk på å regulere, reparere, erstatte, tilføye eller fjerne en genetisk sekvens.
- b) Dets terapeutiske, forebyggende eller diagnostiske virkning er direkte knyttet til den rekombinante nukleinsyresekvensen som det inneholder, eller til produktet av denne sekvensens genetiske uttrykk.

Legemidler for genterapi skal ikke omfatte vaksiner mot infeksjonssykdommer.

2.2. **Legemiddel for somatisk celleterapi**

Med legemiddel for somatisk celleterapi menes et biologisk legemiddel med følgende egenskaper:

- a) Det inneholder eller består av celler eller vev som er blitt utsatt for vesentlig manipulering, slik at de biologiske kjennetegnene, fysiologiske funksjonene eller strukturelle egenskapene som er relevante for den planlagte kliniske bruken, er blitt endret, eller av celler eller vev som ikke er

- b) Det presenteres som et middel som har egenskaper til eller som kan brukes i eller tilføres mennesker med sikte på å behandle, forebygge eller diagnostisere sykdommer ved at dets celler eller vev har en farmakologisk, immunologisk eller metabolsk virkning.

Ved anvendelse av bokstav a) anses særlig bearbeidingene omhandlet i vedlegg I til forordning (EF) nr. 1394/2007 ikke som vesentlige bearbeidinger.

3. SÆRLIGE KRAV MED HENSYN TIL MODUL 3

3.1. Særlige krav til alle legemidler for avansert terapi

Det skal legges fram en beskrivelse av sporingssystemet som innehaveren av markedsføringstillatelsen skal opprette og vedlikeholde for å sikre at det enkelte produktet og produktets utgangsmateriale og råstoffer, herunder alle stoffer som kommer i kontakt med cellene eller vevet det måtte inneholde, kan spores med hensyn til opprinnelse, framstilling, emballering, lagring og transport fram til levering til sykehuset, institusjonen eller privatpraksisen der produktet brukes.

Sporingssystemet skal supplere og være forenlig med kravene i europaparlaments- og rådsdirektiv 2004/23/EF(*) med hensyn til celler og vev fra mennesker bortsett fra blodceller, og direktiv 2002/98/EF med hensyn til blodceller fra mennesker.

3.2. Særlige krav til legemidler for genterapi

3.2.1. *Innledning: ferdig produkt, virksomt stoff og utgangsmaterialer*

3.2.1.1. Legemidler for genterapi som inneholder rekombinante nukleinsyresekvenser eller genmodifiserte mikroorganismer eller virus

Det ferdige legemiddelet skal bestå av én eller flere nukleinsyresekvenser eller genmodifiserte mikroorganismer eller virus i en sammensetning utformet for den beregnede medisinske bruken, i sin endelige indre beholder. Det ferdige legemiddelet kan kombineres med medisinsk utstyr eller aktivt implanterbart medisinsk utstyr.

Det virksomme stoffet skal bestå av én eller flere nukleinsyresekvenser eller genmodifiserte mikroorganismer eller virus.

3.2.1.2. Legemidler for genterapi som inneholder genmodifiserte celler

Det ferdige legemiddelet skal bestå av genmodifiserte celler i en sammensetning utformet for den beregnede medisinske bruken, i sin endelige indre beholder. Det ferdige legemiddelet kan kombineres med medisinsk utstyr eller aktivt implanterbart medisinsk utstyr.

Det virksomme stoffet skal bestå av celler som er genmodifisert av ett av de produktene som er beskrevet i avsnitt 3.2.1.1 ovenfor.

3.2.1.3. Dersom produktene består av virus eller virusvektorer, skal utgangsmaterialene være de bestanddelene som virusvektoren er framstilt av, det vil si virusvektorens originalcellebank eller plasmider som benyttes til å transfektere pakkecellene og pakkecellerekkens morcellebank.

3.2.1.4. Dersom produktene består av plasmider, vektorer som ikke er virusbaserte og genmodifiserte mikroorganismer bortsett fra virus eller virusvektorer, skal utgangsmaterialene være de bestanddelene som benyttes til å generere den produserende cellen, det vil si plasmidet, vertsbakterien og de rekombinante mikrobielle cellenes morcellebank.

3.2.1.5. Dersom det dreier seg om genmodifiserte celler, skal utgangsmaterialene være de bestanddelene som benyttes til å framstille genmodifiserte celler, det vil si utgangsmaterialene til framstilling av vektoren, selve vektoren og menneske- eller dyrecellene. Prinsippene for god framstillingspraksis skal anvendes fra lagring av utgangsmaterialet til ferdig framstilt vektor.

3.2.2. *Særlige krav*

I tillegg til kravene i første del avsnitt 3.2.1 og 3.2.2 i dette vedlegg skal følgende krav oppfylles:

- a) Det skal gis opplysninger om alle utgangsmaterialer som benyttes til å framstille det virksomme stoffet, herunder de produktene som er nødvendige til genmodifisering av menneske- eller dyreceller, og når det er relevant, etterfølgende dyrking og konservering av de genmodifiserte cellene idet det tas hensyn til eventuelt manglende rensing.

- b) For produkter som inneholder en mikroorganisme eller et virus, skal det gis opplysninger om genmodifisering, sekvensanalyse, svekkelse av virulens, tropisme for særlige vev og celletyper, hvorvidt mikroorganismen eller viruset er avhengig av cellesyklusen samt foreldrestammens sykdomsframkallende evne og egenskaper.
- c) Prosess- og produktrelaterte urenheter skal beskrives i de relevante avsnitt i dokumentasjonen, særlig smitte med replikasjonsdyktig virus dersom vektoren er utformet for å være replikasjonsudyktig.
- d) For plasmider skal det gjennom produktets hele holdbarhetstid foretas en kvantifisering av de ulike plasmidformene.
- e) For genmodifiserte celler skal cellenes egenskaper undersøkes før og etter genmodifiseringen samt før og etter all etterfølgende frysing/oppbevaring.

For genmodifiserte celler skal, i tillegg til de særlige kravene til legemidler for genterapi, også kvalitetskravene til legemidler for somatisk celleterapi og vevsteknologiske produkter oppfylles (se avsnitt 3.3).

3.3. Særlige krav til legemidler for somatisk celleterapi og vevsteknologiske produkter

3.3.1. *Innledning: ferdig produkt, virksomt stoff og utgangsmaterialer*

Det ferdige legemiddelet skal bestå av det virksomme stoffet i en sammensetning utformet for den beregnede medisinske bruken, i sin indre beholder, og i sin endelige kombinasjon når det gjelder kombinasjonslegemidler for avansert terapi.

Det virksomme stoffet skal bestå av teknologisk bearbejdede celler og/eller vev.

Andre stoffer (f.eks. støttestrukturer, matriser, utstyr, biomaterialer, biomolekyler og/eller andre bestanddeler) som kombineres med manipulerte celler som de er en integrert del av, skal anses som utgangsmaterialer, selv om de ikke er av biologisk opprinnelse.

Materialer som benyttes under framstillingen av det virksomme stoffet (f.eks. dyrkingsmedier, vekstfaktorer), og som ikke er beregnet på å utgjøre en del av det virksomme stoffet, skal anses som råstoffer.

3.3.2. *Særlige krav*

I tillegg til kravene i første del avsnitt 3.2.1 og 3.2.2 i dette vedlegg, skal følgende krav oppfylles:

3.3.2.1. Utgangsmaterialer

- a) Det skal gis sammenfattende opplysninger om donasjon, innhenting og prøving av vev og celler fra mennesker som benyttes som utgangsmaterialer, i samsvar med bestemmelsene i direktiv 2004/23/EF. Dersom syke celler eller sykt vev (f.eks. kreftvev) benyttes som utgangsmaterialer, skal dette begrunnes.
- b) Dersom allogene cellepopulasjoner blandes, skal blandingsstrategiene og tiltakene for å sikre sporbarhet, beskrives.
- c) Den mulige variasjonen som innføres gjennom vev og celler fra mennesker eller dyr, skal behandles i forbindelse med valideringen av framstillingsprosessen, beskrivelse av det virksomme stoffet og det ferdige produktet, utvikling av analyser, fastsettelse av spesifikasjoner og stabilitet.
- d) For xenogene cellebaserte produkter skal det gis opplysninger om dyrenes opphav (f.eks. geografisk opprinnelse, dyrehold, alder), særlige godkjenningskriterier, tiltak for å forebygge og overvåke infeksjoner hos kilde-/donordyrene, undersøkelse av dyrene for smittsom agens, herunder vertikalt overførte mikroorganismer og virus, samt dokumentasjon om dyreanleggenes egnethet.
- e) For cellebaserte produkter som stammer fra genmodifiserte dyr, skal de særlige egenskapene til cellene som vedrører genmodifiseringen, beskrives. En detaljert beskrivelse av utviklingsmetoden og karakteriseringen av transgene dyr skal legges fram.
- f) For genmodifisering av cellene skal de tekniske kravene i avsnitt 3.2 oppfylles.

- g) Prøvningsprogrammet for eventuelle andre stoffer (f.eks. støttestrukturer, matriser, utstyr, biomaterialer, biomolekyler eller andre bestanddeler) som kombineres med teknologisk bearbejdede celler som de er en integrert del av, skal beskrives og begrunnes.
- h) For støttestrukturer, matriser og utstyr som omfattes av definisjonen av medisinsk utstyr eller aktivt implanterbart medisinsk utstyr, skal det gis de opplysninger som kreves i henhold til avsnitt 3.4, for vurdering av kombinasjonslegemiddelet for avansert terapi.

3.3.2.2. Framstillingsprosess

- a) Framstillingsprosessen skal valideres for å sikre et ensartet parti og en ensartet prosess, cellenes funksjonelle integritet under framstilling og transport fram til de blir anvendt eller tilført samt riktig differensieringsnivå.
- b) Dersom celler dyrkes direkte inne i eller på en matrise, støttestrukturer eller utstyr, skal det gis opplysninger om valideringen av celledyrkningsprosessen med hensyn til cellevekst, funksjon og kombinasjonens integritet.

3.3.2.3. Karakterisering og kontrollstrategi

- a) Det skal legges fram relevante opplysninger om karakteriseringen av cellepopulasjonen eller celleblandingen med hensyn til identitet, renhet (f.eks. fremmede mikrobielle agenser og cellulære forurensende stoffer), levedyktighet, styrke, karyologi, svulstframkallende evne og egnethet for den beregnede medisinske bruken. Cellenes genetiske stabilitet skal påvises.
- b) Det skal gis kvalitative og om mulig kvantitative opplysninger om produkt- og prosessrelaterte urenheter samt om alle materialer som kan danne nedbrytingsprodukter under produksjonen. Omfanget av bestemmelsen av urenheter skal begrunnes.
- c) Dersom visse prøvinger ikke kan utføres på det virksomme stoffet eller det ferdige produktet før frigivelse, men bare på viktige mellomprodukter og/eller i form av prosesskontroller, skal dette begrunnes.
- d) Dersom biologisk aktive molekyler (f.eks. vekstfaktorer, cytokiner) er til stede som bestanddeler i det cellebaserte produktet, skal deres virkning og interaksjon med andre bestanddeler i det virksomme stoffet beskrives.
- e) Dersom en tredimensjonal struktur er en del av den tiltenkte funksjonen, skal differensieringsnivået, cellenes strukturelle og funksjonelle organisering og eventuelt den genererte ekstracellulære matrisen være en del av karakteriseringen for disse cellebaserte produktene. Ved behov skal ikke-kliniske studier supplere den fysisk-kjemiske karakteriseringen.

3.3.2.4. Hjelpstoff

For hjelpstoff som benyttes i celle- eller vevsbaserte legemidler (f.eks. transportmediets bestanddeler), skal de kravene for nye hjelpstoff som er fastsatt i første del i dette vedlegg, oppfylles, med mindre det finnes data om interaksjonen mellom cellene eller vevene og hjelpstoffene.

3.3.2.5. Utviklingsstudier

I beskrivelsen av utviklingsprogrammet skal valget av materialer og prosesser tas opp. Særlig skal cellepopulasjonens integritet i den endelige sammensetningen drøftes.

3.3.2.6. Referansematerialer

En referansestandard som er relevant og spesifikk for det virksomme stoffet og/eller det ferdige produktet, skal dokumenteres og beskrives.

3.4. Særlige krav til legemidler for avansert terapi som inneholder utstyr

3.4.1. *Legemidler for avansert terapi som inneholder utstyr som nevnt i artikkel 7 i forordning (EF) nr. 1394/2007*

Det skal gis en beskrivelse av produktets fysiske kjennetegn og egenskaper samt en beskrivelse av framstillingsmetoden.

Interaksjonen og kompatibiliteten mellom gener, celler og/eller vev og de strukturelle komponentene, skal beskrives.

3.4.2. *Kombinasjonslegemidler for avansert terapi som definert i artikkel 2 nr. 1 bokstav d) i forordning (EF) nr. 1394/2007*

For celle- eller vevsdelen av kombinasjonslegemiddelet for avansert terapi skal de særlige kravene til legemidler for somatisk celleterapi og vevsteknologiske produkter fastsatt i avsnitt 3.3 oppfylles, og dersom det dreier seg om genmodifiserte celler, skal de særlige kravene til legemidler for genterapi i henhold til avsnitt 3.2 oppfylles.

Det medisinske utstyret eller det aktive implanterbare medisinske utstyret kan utgjøre en integrert del av det virksomme stoffet. Dersom det medisinske utstyret eller det aktive implanterbare medisinske utstyret kombineres med cellene på tidspunktet for framstilling, bruk eller tilførsel av de ferdige produktene, skal det anses som en integrert del av det ferdige produktet.

Opplysninger som er relevante for vurderingen av kombinasjonslegemiddelet for avansert terapi, skal gis om det medisinske utstyret eller det aktive implanterbare medisinske utstyret (som er en integrert del av det virksomme stoffet eller det ferdige produktet). Disse opplysningene skal omfatte

- a) opplysninger om valget av og den tiltenkte funksjonen til det medisinske utstyret eller det implanterbare medisinske utstyret samt påvisning av at utstyret er kompatibelt med andre av produktets bestanddeler,
- b) dokumentasjon på at det medisinske utstyret oppfyller de vesentlige kravene som er fastsatt i vedlegg I til rådsdirektiv 93/42/EØF(**), eller at det aktive implanterbare utstyret oppfyller de vesentlige kravene som er fastsatt i vedlegg I til rådsdirektiv 90/385/EØF(***),
- c) der det er relevant, dokumentasjon på at det medisinske utstyret eller det implanterbare medisinske utstyret oppfyller kravene som gjelder BSE/TSE, fastsatt i kommisjonsdirektiv 2003/32/EF(****),
- d) der dette foreligger, resultatene av enhver vurdering av det medisinske utstyret eller det aktive implanterbare medisinske utstyret som er foretatt av et meldt organ, i samsvar med direktiv 93/42/EØF eller direktiv 90/385/EØF.

Det meldte organet som har foretatt vurderingen nevnt i bokstav d) i dette avsnitt, skal på anmodning fra vedkommende myndighet som vurderer søknaden, stille alle de opplysningene til rådighet som gjelder resultatene av vurderingen, i samsvar med direktiv 93/42/EØF eller direktiv 90/385/EØF. Dette kan omfatte opplysninger og dokumenter i den berørte søknaden om samsvarsvurdering dersom det er nødvendig for å vurdere kombinasjonslegemiddelet for avansert terapi i sin helhet.

4. SÆRLIGE KRAV MED HENSYN TIL MODUL 4

4.1. Særlige krav til alle legemidler for avansert terapi

Kravene i første del modul 4 i dette vedlegg om farmakologiske og toksikologiske prøvinger av legemidler er ikke alltid hensiktsmessige på grunn av de unike og forskjellige strukturelle og biologiske egenskapene til legemidler for avansert terapi. De tekniske kravene i avsnitt 4.1, 4.2 og 4.3 nedenfor beskriver hvordan kravene i første del i dette vedlegget får anvendelse på legemidler for avansert terapi. Der det er relevant og idet det tas hensyn til de særlige forholdene for legemidler for avansert terapi, er det fastsatt tilleggskrav.

Den logiske begrunnelsen for den ikke-kliniske utviklingen og kriteriene for valg av relevante arter og modeller (*in vitro* og *in vivo*) skal drøftes og begrunnes i den ikke-kliniske oversikten. De valgte dyremodellene kan omfatte dyr med svekket immunitet, knockout-dyr, humaniserte dyr eller transgene dyr. Bruk av homologe modeller (f.eks. museceller analysert i mus) eller modeller som etterligner sykdommer, skal tas i betraktning, særlig i forbindelse med studier av immunogenisitet og immuntoksitet.

I tillegg til kravene i første del skal det gis opplysninger om sikkerhet, egnethet og biokompatibilitet i forbindelse med alle strukturelle komponenter (f.eks. matriser, støttestrukturer og utstyr) og eventuelle andre stoffer (f.eks. celleprodukter, biomolekyler, biomaterialer og kjemiske stoffer) som finnes i det ferdige produktet. Det skal tas hensyn til deres fysiske, mekaniske, kjemiske og biologiske egenskaper.

4.2. Særlige krav til legemidler for genterapi

For å kunne fastsette omfanget og typen av de ikke-kliniske studiene som er nødvendige for å bestemme passende nivå for de ikke-kliniske sikkerhetsdataene, skal det tas hensyn til utformingen av og type legemiddel for genterapi.

4.2.1. Farmakologi

- a) Det skal legges fram *in vitro*- og *in vivo*-undersøkelser av virkninger i forbindelse med den tiltenkte terapeutiske bruken (dvs. farmakodynamiske studier om legemiddelets virkning («proof of concept»), ved hjelp av modeller og relevante dyrearter med henblikk på å vise at nukleinsyresekvensen når det tiltenkte målet (målorgan eller -celler) og har den tiltenkte funksjonen (uttrykksnivå og funksjonell aktivitet). Varigheten av nukleinsyresekvensfunksjonen og den foreslåtte tilførselsplanen i de kliniske studiene skal angis.
- b) Målselektivitet: Dersom legemiddelet for genterapi er beregnet på å ha en selektiv eller målbegrenset funksjonalitet, skal det legges fram studier som bekrefter spesifisitet og varighet av funksjonalitet og aktivitet i målceller og -vev.

4.2.2. Farmakokinetikk

- a) Biodistribusjonsstudier skal omfatte undersøkelser av persistens, eliminasjon og mobilisering. Biodistribusjonsstudier skal dessuten omfatte risikoen for overføring til kimbanen.
- b) Sammen med miljørisikovurderingen skal det legges fram undersøkelser om ekskresjon og risiko for overføring til tredjemann, med mindre det er behørig begrunnet i søknaden at dette ikke er nødvendig for den gjeldende produkttypen.

4.2.3. Toksikologi

- a) Toksisiteten til det ferdige legemiddelet for genterapi skal vurderes. Avhengig av type produkt skal det dessuten tas hensyn til individuell prøving av det virksomme stoffet og hjelpestoffene, og *in vivo*-virkningen av produkter som er tilknyttet den uttrykte nukleinsyresekvensen og som ikke er beregnet på den fysiologiske funksjonen, skal vurderes.
- b) Studiene av toksisitet ved enkelttilførsel kan kombineres med farmakologiske og farmakokinetiske sikkerhetsstudier, for eksempel for å undersøke persistens.
- c) Studier av toksisitet ved gjentatt tilførsel skal legges fram ved gjentatt tilførsel hos mennesker. Tilførselsmåte og -plan skal nøye gjenspeile den planlagte kliniske tilførselen. I de tilfellene der enkelttilførsel kan føre til at nukleinsyresekvensens funksjonalitet hos mennesker forlenges, bør det overveies å gjennomføre studier av toksisitet ved gjentatt tilførsel. Studiene kan være av lengre varighet enn standardstudier for toksisitet, avhengig av persistensen til legemiddelet for genterapi og de forventede mulige risikoene. Studiens varighet skal begrunnes.
- d) Genotoksisitet skal undersøkes. Likevel skal standardstudier for genotoksisitet bare gjennomføres dersom de er nødvendige for å prøve en spesifikk urenhets eller en bestanddel i leveringssystemet.
- e) Kreftframkallende egenskaper skal undersøkes. Standard livsløpsstudier av gnagere med hensyn til kreftframkallende egenskaper er ikke nødvendig. Avhengig av type produkt skal det svulstframkallende potensialet likevel vurderes i relevante *in vivo*- / *in vitro*-modeller.
- f) Reproduksjons- og utviklingstoksisitet: Det skal gjennomføres studier av virkningen på fruktbarheten og den generelle forplantningsevnen. Det skal legges fram studier av toksisk virkning på embryo/foster og i perinatalperioden samt studier av overføring til kimbanen, med mindre det er behørig begrunnet i søknaden at dette ikke er nødvendig for den gjeldende produkttypen.
- g) *Supplerende toksisitetsstudier*
 - Integreringsstudier: Det skal gjennomføres integreringsstudier for alle legemidler for genterapi, med mindre det foreligger en vitenskapelig begrunnelse for manglende studier, f.eks. fordi nukleinsyresekvensene ikke trenger inn i cellekjernen. Det skal gjennomføres integreringsstudier for legemidler for genterapi som ikke forventes å være i stand til integrering, dersom biodistribusjonsdata viser en risiko for overføring til kimbanen.
 - Immunogenisitet og immuntoksisitet: Mulige immunogene og immuntoksiske virkninger skal undersøkes.

4.3. Særlige krav til legemidler for somatisk celleterapi og vevsteknologiske produkter

4.3.1. Farmakologi

- a) De primære farmakologiske studiene skal være tilstrekkelige til å demonstrere legemiddelets virkning («proof of concept»). De cellebaserte produktene interaksjon med det omgivende vevet skal undersøkes.

- b) Den mengden av produktet som kreves for å oppnå den ønskede virkningen / den effektive dosen, skal fastsettes, og avhengig av produkttypen skal også tilhørselshyppigheten fastsettes.
- c) Det skal tas hensyn til sekundære farmakologiske studier ved vurderingen av mulige fysiologiske virkninger som ikke er knyttet til den ønskede terapeutiske virkningen av legemiddelet for somatisk celleterapi, av det vevsteknologiske produktet eller av andre stoffer, da det ut over de berørte proteinene også kan skilles ut biologisk aktive molekyler, eller de berørte proteinene kan ha virkning på uønskede steder.

4.3.2. Farmakokinetikk

- a) Konvensjonelle farmakokinetiske studier med henblikk på å undersøke opptak, distribusjon, stoffskifte og utskilling er ikke nødvendige. Parametere som levedyktighet, levetid, distribusjon, vekst, differensiering og migrasjon skal likevel undersøkes, med mindre det er behørig begrunnet i søknaden at dette ikke er nødvendig for den gjeldende produkttypen.
- b) For legemidler for somatisk celleterapi og vevsteknologiske produkter som systematisk produserer aktive biomolekyler, skal disse molekylens distribusjon, varighet og uttrykksnivå undersøkes.

4.3.3. Toksikologi

- a) Toksisiteten til det ferdige preparatet skal vurderes. Det skal tas hensyn til individuelle prøvinger av virksomme stoffer, hjelpestoffer, andre stoffer og eventuelle prosessrelaterte urenheter.
- b) Observasjonstiden kan være lenger enn ved standardstudier for toksisitet, og legemiddelets forventede levetid skal tas i betraktning sammen med dets farmakodynamiske og farmakokinetiske profil. Studiens varighet skal begrunnes.
- c) Det skal ikke kreves konvensjonelle studier av kreftframkallende egenskaper og genotoksisitet, bortsett fra studier av produktets svulstframkallende potensial.
- d) Mulige immunogene og immuntoksiske virkninger skal undersøkes.
- e) Dersom det dreier seg om cellebaserte produkter som inneholder dyreceller, skal særlige sikkerhetsproblemer som overføring av xenogene sykdomsframkallende stoffer til mennesker håndteres.

5. SÆRLIGE KRAV MED HENSYN TIL MODUL 5

5.1. Særlige krav til alle legemidler for avansert terapi

- 5.1.1. De særlige kravene i dette avsnitt i fjerde del supplerer kravene i modul 5 i første del i dette vedlegg.
- 5.1.2. Dersom den kliniske anvendelsen av legemidler for avansert terapi krever at annen terapi gis samtidig og omfatter kirurgiske inngrep, skal den terapeutiske framgangsmåten i sin helhet undersøkes og beskrives. Det skal gis opplysninger om standardisering og optimering av disse framgangsmåtene under den kliniske utviklingen.

Dersom medisinsk utstyr som brukes under kirurgiske inngrep for bruk, implantering eller tilførsel av legemiddel for avansert terapi, kan innvirke på legemiddelets virkning eller sikkerhet, skal det gis opplysninger om dette utstyret.

Dersom det kreves særlig sakkunnskap om bruk, implantering, tilførsel eller oppfølging, skal dette angis. Ved behov skal opplæringsplanen for helsepersonell legges fram når det gjelder bruk, implantering eller tilførsel av disse produktene.
- 5.1.3. Ettersom framstillingsprosessen for legemidler for avansert terapi kan forandre seg under den kliniske utviklingen på grunn av legemiddelets art, kan det bli nødvendig med supplerende studier for å påvise sammenlignbarhet.
- 5.1.4. Under den kliniske utviklingen skal risikoen knyttet til mulige smittsomme agenser eller bruk av materiale fra dyr samt tiltak som er truffet for å minske risikoen, gjennomgås.
- 5.1.5. Valg av dose og en tidsplan for bruken skal fastsettes gjennom studier for å fastsette dette.

5.1.6. Virkningen av de foreslåtte indikasjonene skal understøttes av relevante resultater fra kliniske studier med klinisk relevante endepunkter for den beregnede bruken. Under visse kliniske forhold kan det kreves bevis for langtidsvirkning. Det skal legges fram en strategi for vurdering av langtidsvirkningen.

5.1.7. Risikohåndteringsplanen skal omfatte en strategi for langsiktig oppfølging av sikkerhet og virkning.

5.1.8. Når det gjelder kombinasjonslegemidler for avansert terapi, skal studiene av sikkerhet og virkning utformes for å gjennomføres på kombinasjonsproduktet i sin helhet.

5.2. **Særlige krav til legemidler for genterapi**

5.2.1. *Farmakokinetiske studier av mennesker*

Farmakokinetiske studier av mennesker skal omfatte følgende aspekter:

- a) studier som skal belyse problemet med utskilling av legemidler for genterapi,
- b) biodistribusjonsstudier,
- c) farmakokinetiske studier av legemiddelet og genuttrykk (f.eks. uttrykte proteiner eller genomiske signaturer).

5.2.2. *Farmakodynamiske studier av mennesker*

Farmakodynamiske studier av mennesker skal omfatte nukleinsyresekvensens uttrykk og funksjon etter tilførsel av legemiddelet for genterapi.

5.2.3. *Sikkerhetsstudier*

Sikkerhetsstudier skal behandle følgende aspekter:

- a) framkomst av replikasjonsdyktige vektorer,
- b) framkomst av nye stammer,
- c) omgruppering av eksisterende genomsekvenser,
- d) neoplastisk formering som følge av innsettingsmutagenese.

5.3. **Særlige krav til legemidler for somatisk celleterapi**

5.3.1. *Legemidler for somatisk celleterapi der virkemåten bygger på produksjon av definerte aktive biomolekyler*

For legemidler for somatisk celleterapi der virkemåten bygger på produksjon av definerte aktive biomolekyler, skal disse molekylenes farmakokinetiske profil (særlig distribusjon, varighet og uttrykksnivå) undersøkes dersom det er mulig.

5.3.2. *Biodistribusjon, persistens og implantasjon på lang sikt for bestanddeler i legemidler for somatisk celleterapi*

Biodistribusjon, persistens og implantasjon på lang sikt for bestanddeler i legemidler for somatisk celleterapi skal undersøkes under den kliniske utviklingen.

5.3.3. *Sikkerhetsstudier*

Sikkerhetsstudier skal behandle følgende aspekter:

- a) distribusjon og implantasjon etter tilførsel,
- b) ektopisk implantasjon,
- c) onkogen transformasjon og celle-/vevslinjens stabilitet.

5.4. Særlige krav til vevsteknologiske produkter

5.4.1. Farmakokinetiske studier

Dersom konvensjonelle farmakokinetiske studier ikke er relevante for vevsteknologiske produkter, skal biodistribusjon, persistens og nedbryting av bestanddelene i vevsteknologiske produkter undersøkes under den kliniske utviklingen.

5.4.2. Farmakodynamiske studier

Farmakodynamiske studier skal utformes for og tilpasses de vevsteknologiske produktenes særlige egenskaper. Det skal legges fram bevis for legemiddelets virkning («proof of concept») og for at legemiddelets kinetikk kan føre til den tiltenkte regenerering, reparasjon eller erstatning. Det skal tas hensyn til passende farmakodynamiske markører som har forbindelse til den tiltenkte funksjonen og strukturen.

5.4.3. Sikkerhetsstudier

Avsnitt 5.3.3 får anvendelse.

(*) EUT L 102 av 7.4.2004, s. 48.

(**) EFT L 169 av 12.7.1993, s. 1.

(***) EFT L 189 av 20.7.1990, s. 17.

(****) EUT L 105 av 26.4.2003, s. 18.»
