

TILSKIPUN FRAMKVÆMDASTJÓRNARINNAR 2009/120/EB

2011/EES/55/38

frá 14. september 2009

um breytingu, að því er varðar hátæknimeðferðarlyf, á tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2001/83/EB um Bandalagsreglur um lyf sem ætluð eru mönnum (*)

FRAMKVÆMDASTJORN EVROPUBANDALAGANNA
HEFUR,

með hliðsjón af stofnsáttmála Evrópubandalagsins,

með hliðsjón af tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2001/83/
EB frá 6. nóvember 2001 um Bandalagsreglur um lyf sem
ætluð eru mönnum ⁽¹⁾, einkum 120. gr.,

og að teknu tilliti til eftirfarandi:

- 1) Mannalyf má eingöngu setja á markað ef lögbært yfirvald hefur veitt markaðsleyfi á grundvelli umsóknargagna þar sem fram koma niðurstöður prófana og rannsókna á viðkomandi lyfi.
- 2) Í I. viðauka við tilskipun 2001/83/EB er mælt fyrir um ítarlegar vísinda- og tæknilegar kröfur varðandi prófanir á mannalyfjum sem leggja skal til grundvallar mati á gæðum, öryggi og verkun lyfsins. Þessum ítarlegu vísinda- og tæknilegu kröfum skal breyta reglulega með hliðsjón af vísinda- og tækniframförum.
- 3) Vegna vísinda- og tækniframfara á sviði hátæknimeðferðar, sem endurspeglast í reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 1394/2007 frá 13. nóvember 2007 um hátæknimeðferðarlyf og breytingu á tilskipun 2001/83/EB og reglugerð (EB) nr. 726/2004⁽²⁾, þykir rétt að aðlaga I. viðauka. Uppfæra skal skilgreiningar og ítarlegar vísinda- og tæknilegar kröfur er varða genalyf og líkamsfrumulyf. Ennfremur skal kveða á um ítarlegar vísinda- og tæknilegar kröfur er varða vefjateknilyf, sem og hátæknimeðferðarlyf sem innihalda tæki, og samsett hátæknimeðferðarlyf.

- 4) Ráðstafanirnar, sem kveðið er á um í þessari tilskipun, eru í samræmi við álit fastanefndarinnar um lyf sem ætluð eru mönnum.

SAMÞYKKT TILSKIPUN ÞESSA:

1. gr.

Í stað IV. hluta I. viðauka við tilskipun 2001/83/EB komi texti viðaukans við þessa tilskipun.

2. gr.

1. Aðildarríkin skulu samþykkja nauðsynleg lög og stjórnsýslufyrirmæli til að fara að tilskipun þessari eigi síðar en 5. apríl 2010. Þau skulu þegar í stað senda framkvæmdastjórninni texta þessara ákvæða og samsvörunartöflu yfir viðkomandi ákvæði og þessa tilskipun.

Þegar aðildarríkin samþykkja þessi ákvæði skal vera í þeim tilvísun í þessa tilskipun eða þeim fylgja slík tilvísun þegar þau verða birt opinberlega. Aðildarríkin skulu setja nánari reglur um slíka tilvísun.

2. Aðildarríkin skulu senda framkvæmdastjórninni helstu ákvæði úr landslögum sem þau samþykkja um málefni sem tilskipun þessi nær til.

3. gr.

Tilskipun þessi öðlast gildi á tuttugasta degi eftir að hún birtist í *Stjórnartíðindum Evrópusambandsins*.

4. gr.

Tilskipun þessari er beint til aðildarríkjanna.

Gjört í Brussel 14. september 2009.

Fyrir hönd framkvæmdastjórnarinnar

Günter VERHEUGEN

Varaforseti

(*) Þessi EB-gerð birtist í Stjtið. ESB L 242, 15.9.2009, bls. 3. Hennar var getið í ákvörðun sameiginlegu EES-nefndarinnar nr. 72/2011 frá 1. júlí 2011 um breytingu á II viðauka (Tæknilegar reglugerðir, staðlar, prófanir og vottun) við EES-samninginn, sjá *EES-viðbætur við Stjórnartíðindi Evrópusambandsins* nr. 54, 6.10.2011, bls. 38.

⁽¹⁾ Stjtið. EB L 311, 28.11.2001, bls. 67.

⁽²⁾ Stjtið. ESB L 324, 10.12.2007, bls. 121.

VIÐAUKI

„IV. HLUTI

HÁTÆKNIMEÐFERÐARLYF

1. INNGANGUR

Umsókn um markaðsleyfi fyrir hátæknimeðferðarlyfi, eins og það er skilgreint í a-lið 1. mgr. 2. gr. reglugerðar (EB) nr. 1394/2007, skal uppfylla kröfur um snið (1., 2., 3., 4. og 5. eining) sem lýst er í I. hluta þessa viðauka.

Tæknilegu kröfurnar varðandi 3., 4. og 5. einingu um líffræðileg lyf, eins og þeim er lýst í I. hluta þessa viðauka, skulu gilda. Í sértæku kröfunum um hátæknimeðferðarlyf, sem lýst er í 3., 4. og 5. lið þessa hluta, er útskýrt hvernig kröfurnar í I. hluta gilda um hátæknimeðferðarlyf. Þar að auki hafa viðbótarkröfur verið fastsettar þar sem við á og að teknu tilliti sérstakra eiginleika hátæknimeðferðarlyfja.

Vegna sérstaks eðlis hátæknimeðferðarlyfja er hægt að beita áhættumati til að ákvarða hvert skuli vera umfang gagna um gæði og umfang óklínískra og klínískra gagna í umsókn um markaðsleyfi, í samræmi við vísindalegu viðmiðunarreglurnar um gæði, öryggi og verkun lyfja sem um getur í 4. lið kaflans „Inngangur og almennar meginreglur“.

Áhættugreiningin getur náð til þróunarinnar í heild. Meðal áhættuþátta, sem taka má til athugunar, eru: uppruni frumnanna (samgena, ósamgena, framandgena frumur), getan til fjölgunar og/eda sérhæfingar og til að koma af stað ónæmissvörun, hversu mikla meðhöndlun frumurnar hafa fengið, samsetning frumna við lífvirkar sameindir eða byggingarefni, eðli genalyfjanna, geta veira eða örvera til eftirmyndunar þegar þær eru hagnýttar í lífi, umfang innlimunar kjarnsýruraða eða gena í genamengið, langtímavirkni, áhætta með tilliti til æxlismyndunargetu og aðferð við lyfjagjöf eða notkun.

Einnig má taka viðeigandi og fyrirliggjandi óklínísk og klínísk gögn til athugunar í áhættugreiningunni eða reynsluna af öðrum, skyldum hátæknimeðferðarlyfjum.

Öll frávik frá kröfunum, sem fram koma í þessum viðauka, skal styðja vísindalegum rökum í 2. einingu umsóknargagnanna. Þegar áhættugreiningunni, sem lýst er hér á undan, er beitt skal hún einnig tekin inn í 2. einingu og skal lýst þar. Í því tilviki skal fjalla um aðferðafræðina sem beitt er, eðli áhættunnar sem greind er og áhrif þeirrar nálgunar, sem byggð er á áhættumati, á þróunar- og matsáætlunina og lýsa skal öllum frávikum frá kröfunum í þessum viðauka sem leiða af áhættugreiningunni.

2. SKILGREININGAR

Í þessum viðauka gilda þær skilgreiningar sem settar eru fram í liðum 2.1. og 2.2. auk þeirra skilgreininga sem mælt er fyrir um í reglugerð (EB) nr 1394/2007.

2.1. Genalyf

Genalyf merkir líffræðilegt lyf sem býr yfir eftirfarandi eiginleikum:

- það inniheldur virkt efni sem inniheldur eða samanstendur af samskeyttri kjarnsýru sem er nýtt í mönnum eða gefin mönnum með það í huga að stilla, lagfæra eða endurnýja kinnaröð, bæta kinnaröð við eða eyða henni,
- bein tenging er á milli verkunar þess í meðferð við sjúkdómum, við forvarnir gegn sjúkdómum og við sjúkdómsgreiningu og samskeyttu kjarnsýruraðarinnar sem það inniheldur, eða afurðar genatjáningar þessarar samskeyttu kjarnsýruraðar.

Bóluefni gegn smitsjúkdómum teljast ekki til genalyfja.

2.2. Líkamsfrumulyf

Líkamsfrumulyf merkir líffræðilegt lyf sem býr yfir eftirfarandi eiginleikum:

- það inniheldur eða samanstendur ýmist af frumum eða vefjum, sem hafa fengið umfangsmikla meðhöndlun svo að líffræðilegum eiginleikum, lífeðlisfræðilegri starfsemi eða byggingareiginleikum, sem skipta máli fyrir fyrirhugaða klíniska notkun, hefur verið breytt, eða af frumum eða vefjum sem ekki er ætlað að sinna sama grundvallarhlutverki í viðtakanda og í gjafanum,

- b) Því er lýst þannig að það búi yfir eiginleikum, sem gera kleift að meðhöndla, fyrirbyggja eða greina sjúkdóm fyrir tilstilli lyfjafræðilegrar eða ónæmisfræðilegrar verkunar frumna eða vefja þess eða verkunar þeirra á efnaskipti, eða sé notað í mönnum eða gefið mönnum.

Að því er varðar a-lið skal ekki líta á þá meðhöndlun, sem um getur í I. viðauka við reglugerð (EB) nr. 1394/2007, sem umfangsmikla meðhöndlun.

3. SÉRTÆKAR KRÖFUR SEM VARÐA 3. EININGU

3.1. Sértaekar kröfur varðandi öll hátæknimeðferðarlyf

Leggja skal fram lýsingu á rekjanleikakerfinu sem handhafi markaðsleyfisins hyggst koma á fót og viðhalda til að tryggja að unnt sé að rekja feril hvers lyfs og allra upphafs- og hráefna þess, þ.m.t. öll efni sem komast í snertingu við frumur eða vefi sem það kann að innihalda, út frá uppruna, framleiðslu, þökkun, geymslu, flutningi og afhendingu til sjúkrahússins, stofnunarinnar eða lækna- og lyfjastofunnar þar sem lyfið er notað.

Rekjanleikakerfið skal koma til viðbótar og vera samrýmanlegt kröfunum sem fastsettar voru í tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2004/23/EB (*), að því er varðar frumur og vefi úr mönnum, að frátöldum blóðkornum, og tilskipun 2002/98/EB að því er varðar blóðkorn úr mönnum.

3.2. Sértaekar kröfur varðandi genalyf

3.2.1. *Inngangur: fullbúið lyf, virkt efni og upphafsefni*

- 3.2.1.1. Genalyf sem innihalda eina eða fleiri samskeyttar kjarnsýruraðir eða erfðabreyttar örverur eða veirur.

Fullbúið lyf skal samanstanda af einni eða fleiri kjarnsýruröðum eða erfðabreyttum örverum eða veirum í endanlegum, innri umbúðum, tilbúið til fyrirhugaðrar, læknisfræðilegrar notkunar. Fullbúna lyfið má sameina lækningatæki eða virku, ígræðanlegu lækningatæki.

Virka efnið skal samanstanda af einni eða fleiri kjarnsýruröðum eða erfðabreyttum örverum eða veirum.

- 3.2.1.2. Genalyf sem inniheldur erfðabreyttar frumur.

Fullbúið lyf skal samanstanda af erfðabreyttum frumum í endanlegum innri umbúðum, tilbúið til fyrirhugaðrar, læknisfræðilegrar notkunar. Fullbúna lyfið má sameina lækningatæki eða virku, ígræðanlegu lækningatæki.

Virka efnið skal samanstanda af frumum sem eru erfðabreyttar með einhverju lyfjanna sem lýst er í lið 3.2.1.1 hér á undan.

- 3.2.1.3. Þegar um er að ræða lyf sem samanstanda af veirum eða veirugenaferjum skulu upphafsefnið vera efnisþættirnir sem veirugenaferjan fæst úr, þ.e. frumsáningarstofn veirugenaferjunnar eða plasmíðin sem eru notuð til að innleiða pakkaðar frumur og stofnfrumusafn frumupökkunarlinunnar.

- 3.2.1.4. Ef um er að ræða lyf sem samanstanda af plasmíðum, genaferjum sem ekki eru veirur og erfðabreyttri örveru eða örverum, öðrum en veirum eða veirugenaferjum, skulu upphafsefnið vera efnisþættirnir sem eru notaðir til að mynda framleiðslufrumuna, þ.e. plasmíðið, hýsilbakteríurnar og stofnfrumusafn erfðabreyttu örverufrumnanna.

- 3.2.1.5. Ef um er að ræða erfðabreyttar frumur skulu upphafsefnið vera efnisþættirnir sem eru notaðir til að fá erfðabreyttu frumurnar, þ.e. upphafsefnið til framleiðslu á genaferjunni, genaferjan og manna- eða dýrafrumurnar. Meginreglurnar um góða framleiðsluhætti skulu gilda allt frá frumusafninu sem notað er til að framleiða genaferjuna.

3.2.2. *Sértaekar kröfur*

Auk krafanna, sem settar eru fram í liðum 3.2.1. og 3.2.2. í I. hluta þessa viðauka, skulu eftirfarandi kröfur gilda:

- a) Leggja skal fram upplýsingar um öll upphafsefni sem eru notuð til framleiðslu á virka efninu, þ.m.t. þær afurðir sem nauðsynlegar eru fyrir erfðabreytingu á manna- eða dýrafrumum og, eftir því sem við á, fyrir síðari ræktun og varðveislu erfðabreyttu frumnanna, að teknu tilliti til þess möguleika að hreinsun fari ekki fram.

- b) Þegar um er að ræða lyf sem innihalda örveru eða veiru skal leggja fram gögn um erfðabreytingu, raðgreiningu, deyfingu á meinvirkni, leitni í tiltekna tegundir vefja og frumna, tengsl örverunnar eða veirunnar við mismunandi stig frumhringsins, smithæfni og eiginleika arfgjafastofnsins.
- c) Lýsa skal óhreinindum tengdum vinnslu og óhreinindum tengdum lyfinu í viðeigandi reitum í mállskjölunum, einkum aðskotaveirum sem eru færar um eftirmyndun, ef genaferjan er hönnuð svo að hún sé ófær um eftirmyndun.
- d) Þegar um er að ræða plasmíð skal mæla magn mismunandi forma plasmíða á öllum geymslupólstíma lyfsins.
- e) Þegar um er að ræða erfðabreyttar frumur skal gera prófun á eiginleikum frumnanna fyrir og eftir erfðabreytinguna og einnig fyrir og eftir hvers kyns síðari frýstingar- eða geymslumeðferð.

Þegar um er að ræða erfðabreyttar frumur gilda gæðakröfurnar varðandi líkamsfrumulyf og vefjateknilyf (sjá lið 3.3.), auk sértæku krafanna varðandi genalyf.

3.3. Sértækar kröfur varðandi líkamsfrumulyf og vefjateknilyf

3.3.1. *Inngangur: fullbúið lyf, virkt efni og upphafsefni*

Fullbúið lyf skal samstanda af virka efninu í innri umbúðum sínum, tilbúið til fyrirhugaðrar, læknisfræðilegrar notkunar, og í endanlegri samsetningu sinni þegar um er að ræða hátæknimeðferðarlyf.

Virka efnið skal samstanda af breyttu frumunum og/eða vefjunum.

Viðbótarefni (t.d. stoðmót, stoðnet, tæki, lífefni, lífsameindir og/eða aðrir efnisþættir), sem eru sameinuð meðhöndluðu frumunum sem þær eru óaðskiljanlegur hluti af, teljast upphafsefni þó þau séu ekki af líffræðilegum uppruna.

Efni, sem eru notuð við framleiðslu á virka efninu (t.d. ræktunarmiðlar, vaxtarþættir) og er ekki ætlað að verða hluti af virka efninu, teljast hráefni.

3.3.2. *Sértækar kröfur*

Auk krafanna, sem settar eru fram í liðum 3.2.1. og 3.2.2. í I. hluta þessa viðauka, skulu eftirfarandi kröfur gilda:

3.3.2.1. Upphafsefni:

- a) Veita skal upplýsingar í samanteknu formi um gjöf, öflun og prófun á vefjum og frumum úr mönnum sem eru notaðar sem upphafsefni, sbr. tilskipun 2004/23/EB. Ef óheilbrigðar frumur eða vefir (t. d. krabbameinsvefur) eru notaðir sem upphafsefni skal færa rök fyrir notkun þeirra.
- b) Ef safnhópur er gerður úr ósamgena frumuhópum skal lýsa aðferðum til að slá saman frumuhópum og ráðstöfunum til að tryggja rekjanleika.
- c) Í gildingu framleiðsluferlisins, lýsingu á eiginleikum virka efnisins og fullbúna lyfsins, þróun prófana, ákvörðun gæðalýsinga og stöðugleika skal tekinn fyrir hugsanlegur breytileiki sem stafar af því að notaðir eru vefir og frumur úr mönnum eða dýrum.
- d) Þegar um er að ræða lyf sem eru að stofni til úr framandgena frumum skal veita upplýsingar um uppruna dýranna (t.d. landfræðilegan uppruna, búfjarrækt, aldur), sértækar samþykktarviðmiðanir, ráðstafanir til að koma í veg fyrir og vakta sýkingar í upprunadýrum/gjafadýrum, prófun á dýrunum með tilliti til sýkla, þ.m.t. örverur og veirur sem berast milli kynslóða, og gögn sem sýna fram á að dýraaðstaðan er við hæfi.
- e) Þegar um er að ræða lyf sem eru að stofni til úr erfðabreyttum dýrum skal lýsa þeim sérstöku eiginleikum frumnanna sem tengjast erfðabreytingunni. Lýsa skal ítarlega aðferð við erfðabreytingu og eiginleikum genskeytta dýrsins.
- f) Að því er varðar erfðabreytingu frumnanna gilda tæknilegu kröfurnar, sem lýst er í lið 3.2.

- g) Lýsa skal tilhögun á prófun allra viðbótarefna (stoðmótum, stoðnetum, tækjum, lífefnum, lífsameindum eða öðrum efnisþáttum), sem kunna að vera fyrir hendi og eru sameinuð breyttum frumum sem þau eru óaðskiljanlegur hluti af, og færa skal rök fyrir því fyrirkomulagi.
- h) Að því er varðar stoðmót, stoðnet og tæki sem falla undir skilgreininguna á lækningatæki eða virku, ígræðanlegu lækningatæki, skal veita þær upplýsingar sem krafist er samkvæmt lið 3.4. fyrir matið á samsetta hátæknimeðferðarlyfinu.

3.3.2.2. Framleiðsluferlið

- a) Gilda skal framleiðsluferlið til að tryggja innbyrðis samræmi milli lota og milli vinnsluferla, starfrænan áreiðanleika frumnanna í framleiðslu og flutningi fram að beitingu eða lyfjagjöf, og rétt sérhæfingarstig.
- b) Ef frumur eru ræktaðar beint inni í eða á stoðneti, stoðmóti eða tæki skal veita upplýsingar um gildingu frumuræktunarferlisins að því er varðar frumuvöxt, verkunarmáta og áreiðanleika samsetningarinnar.

3.3.2.3. Lýsing á eiginleikum og fyrirkomulag á eftirliti

- a) Veita skal viðeigandi upplýsingar um eiginleika frumuhópsins eða frumublöndunnar að því er varðar auðkenni, hreinleika (t.d. utanaðkomandi örverur og aðskotaefni úr frumum), lífvænleika, styrk, litningafræði, æxlismyndandi áhrif og hæfi til fyrirhugaðrar, læknisfræðilegrar notkunar. Sýna skal fram á erfðafræðilegan stöðugleika frumnanna.
- b) Veita skal eigindlegar og, þegar mögulegt er, meginlegar upplýsingar um óhreinindi tengd lyfinu og vinnslunni og einnig um allan efnivið sem getur leitt af sér myndun niðurbrotsefna meðan á framleiðslu stendur. Færa skal rök fyrir umfangi ákvörðunar óhreininda.
- c) Ef ekki er hægt að framkvæma tiltekna lokasamþykktarprófanir á virka efninu eða fullbúna lyfinu heldur aðeins á mikilvægum milliefnum og/eða prófanir í vinnsluferlinu skal færa rök fyrir því.
- d) Þegar líffræðilega virkar sameindir (s.s. vaxtarþættir og frumuboðar) eru fyrir hendi sem efnisþættir lyfs, sem er að stofni til úr frumum, skal lýsa áhrifum þeirra og víxlverkun við aðra efnisþætti virka efnisins.
- e) Þegar þrívíð bygging er hluti af fyrirhugaðri virkni skal sérhæfingarstig, fyrirkomulag byggingar og virkni frumnanna og, þegar við á, utanfrumuefnið sem myndast, vera hluti af lýsingunni á eiginleikum þessara lyfja sem eru að stofni til úr frumum. Þegar nauðsyn krefur skulu niðurstöður óklínískra rannsókna koma til viðbótar lýsingu á eðlisefnafræðilegum eiginleikum.

3.3.2.4. Hjálparefni

Að því er varðar hjálparefni sem eru notuð í lyfjum sem eru að stofni til úr frumum eða vefjum (t.d. efnisþættir flutningsefnisins) gilda kröfur um ný hjálparefni, sem mælt er fyrir um í I. hluta þessa viðauka, nema fyrir liggi gögn um víxlverkanir milli frumnanna eða vefjanna og hjálparefnanna.

3.3.2.5. Þróunarannsóknir

Í lýsingu á þróunaráætluninni skal fjalla um val á efniviði og vinnsluferlum. Einkum skal fjalla um heilleika frumuhópsins í endanlegu samsetningunni.

3.3.2.6. Viðmiðunarefni

Skrá skal viðmiðunarstaðal, sem er viðeigandi og sértækur fyrir virka efnið og/eða fullbúna lyfið, og lýsa eiginleikum hans.

3.4. Sértækar kröfur varðandi hátæknimeðferðarlyf sem innihalda lækningatæki

3.4.1. Hátæknimeðferðarlyf sem innihalda lækningatæki eins og um getur í 7. gr. reglugerðar (EB) nr. 1394/2007.

Lýsa skal eðliseiginleikum og virkni lyfsins og aðferðum til hönnunar lyfsins.

Lýsa skal víxlverkun og samrýmanleika milli gena, frumna og/eða vefja og byggingarhlutanna.

3.4.2. *Samsett hátæknimeðferðarlyf eins og þau eru skilgreind í d-lið 1. mgr. 2. gr. reglugerðar (EB) nr. 1394/2007*

Að því er varðar frumu- eða vefjarhluta samsetts hátæknimeðferðarlyfs gilda sértæku kröfurnar í lið 3.3 varðandi líkamsfrumulyf og vefjateknilyf og þegar um er að ræða erfðabreyttar frumur gilda sértæku kröfurnar í lið 3.2 varðandi genalyf.

Lækningatækið eða virka, ígræðanlega lækningatækið getur verið óaðskiljanlegur hluti af virka efninu. Þegar lækningatækið eða virka, ígræðanlega lækningatækið er sameinað frumunum við framleiðslu eða við beitingu eða gjöf fullbúnu lyfjanna teljast þau óaðskiljanlegur hluti af fullbúna lyfinu.

Veita skal upplýsingar sem varða lækningatækið eða virka, ígræðanlega lækningatækið (sem er óaðskiljanlegur hluti af virka efninu eða fullbúna lyfinu) og sem skipta máli fyrir matið á samsetta hátæknimeðferðarlyfinu. Í upplýsingunum skal eftirfarandi koma fram:

- a) upplýsingar um val og fyrirhugaða virkni lækningatækisins eða ígræðanlega lækningatækisins og sýnt skal fram á samrýmanleika tækisins við aðra hluta lyfsins,
- b) gögn sem sýna fram á að sá þáttur lyfsins, sem er lækningatæki, samræmist grunnkröfunum, sem mælt er fyrir um í I. viðauka við tilskipun ráðsins 93/42/EBE(**), eða að virka, ígræðanlega tækið samræmist grunnkröfunum sem mælt er fyrir um í tilskipun ráðsins 90/385/EBE(***),
- c) eftir atvikum, gögn sem sýna fram á að lækningatækið eða ígræðanlega lækningatækið uppfylli kröfur varðandi kúariðu og smitandi heilahrörnun sem mælt er fyrir um í tilskipun ráðsins 2003/32/EB(****),
- d) þar sem við á, niðurstöður hvers konar mats á þeim þætti lyfsins, sem er lækningatæki eða virkt, ígræðanlegt lækningatæki, sem unnið er af tilkynntum aðila í samræmi við tilskipun 93/42/EBE eða tilskipun 90/385/EBE.

Tilkynnti aðilinn, sem unnið hefur matið sem um getur í d-lið í þessum lið, skal að beiðni lögbæra yfirvaldsins, sem leggur mat á umsóknina, veita allar upplýsingar er varða niðurstöður matsins í samræmi við tilskipun 93/42/EBE eða tilskipun 90/385/EBE. Til slíkra upplýsinga geta talist upplýsingar og skjöl sem er að finna í viðkomandi umsókn um samræmismat, ef þau eru nauðsynleg fyrir mat á samsetta hátæknimeðferðarlyfinu í heild.

4. SÉRTÆKAR KRÖFUR SEM VARÐA 4. EININGU

4.1. Sértækar kröfur varðandi öll hátæknimeðferðarlyf

Kröfurnar í 4. einingu í I. hluta þessa viðauka, er varða lyfjafræðilegar og eiturefnafræðilegar prófanir á lyfjum, eiga hugsanlega ekki alltaf við vegna sérstakra og ólíkra byggingar- og líffræðilegra eiginleika hátæknimeðferðarlyfja. Í tæknilegu kröfunum í liðum 4.1., 4.2 og 4.3 hér á eftir er útskýrt hvernig kröfurnar í I. hluta þessa viðauka gilda um hátæknimeðferðarlyf. Viðbótarkröfur eru fastsettar þar sem við á og að teknu tilliti til sérstakra eiginleika hátæknimeðferðarlyfja.

Í óklíniska yfirlitinu skal fjalla um grunnforsendurnar fyrir óklínískri þróun og viðmiðanirnar, sem eru notaðar til að velja viðeigandi dýrategundir og líkön (í glasi og í lífi), og færa rök fyrir þeim. Dýralíkanið eða -líkönin, sem valin eru, geta m.a. verið dýr með skerta ónæmissvörun eða genskert (e. knockout), mannaðlögð (e. humanised) eða genskeytt dýr. Notkun samgena líkana (t.d. músafrumna sem greindar eru í músunum) eða líkana sem herma eftir sjúkdómum skal íhuguð, einkum fyrir rannsóknir á ónæmingargetu og ónæmiseiturhrifum.

Auk þess að uppfylla kröfurnar í I. hluta skal lýsa öryggi, hæfi og lífsamrýmanleika allra byggingarhluta (s.s. stoðneti, stoðmóta og tækja) og allra viðbótarefna (s.s. frumuafurða, lífsameinda og hreinna efna) sem er að finna í fullbúna lyfinu. Taka skal tillit til eðlisfræðilegra, aflfræðilegra, efnafræðilegra og líffræðilegra eiginleika þeirra.

4.2. Sértekjar kröfur varðandi genalyf

Við ákvörðun á umfangi og tegund óklínískra rannsókna, sem þarf til að ákvarða viðeigandi magn óklínískra öryggisgagna, skal taka tillit til útfærslu og tegundar genalyfsins.

4.2.1. Líflyfjafræði

- a) Leggja skal fram niðurstöður úr rannsóknum í glasi og í lífi á verkunum sem tengjast fyrirhugaðri notkun til lækninga (þ.e. lyfhrifarannsóknir til að færa sönnur á gildi hugmyndar (e. proof of concept)) og skulu rannsóknirnar gerðar með líkönum og viðeigandi dýrategundum og hannaðar til að sýna fram á að kjarnsýruröðin nái fyrirhuguðu marki (marklíffæri eða -frumum) og skili fyrirhugaðri virkni (umfang tjáningar og virkni). Gefa skal upp hversu lengi virkni kjarnsýruraðarinnar varir og tillagða tilhögun á gjöf skammta í klínísku rannsóknunum.
- b) Valvis marksækni: Þegar genalyfið á að hafa valvíska eða markbundna virkni skal leggja fram rannsóknir sem staðfesta sérstaka eiginleika og tímallengd virkninnar og starfsemi í markfrumum og -vefjum.

4.2.2. Lyfjahvarfjafræði

- a) Rannsóknir á lífdreifingu skulu fela í sér athaganir á þrávirkni, hreinsun úr blóði og útleysingu. Í rannsóknum á lífdreifingu skal áhætta á kímlínusmiti einnig tekin fyrir.
- b) Með áhættumatinu skal leggja fram niðurstöður úr rannsóknum á losun (e. shedding) og áhættu á smiti til þriðju aðila nema tilhlýðileg rök séu færð fyrir öðru í umsókninni á grundvelli þeirrar tegundar lyfs sem um er að ræða.

4.2.3. Eiturefnafræði

- a) Leggja skal mat á eiturrhrif fullbúna genalyfsins. Að auki, og eftir tegund lyfs, skal taka tillit til prófana sem eiga við um virka efnið og hjálparefni og meta skal í lífi áhrifin frá afurðum sem tengjast tjáðum kjarnsýruröðum og sem ekki er ætlað að hafa áhrif á lífeðlisfræðilega starfsemi.
- b) Sameina má rannsóknir á eiturrhrifum eftir einn skammt og lyfjafræðilegar og lyfjahvarfjafræðilegar rannsóknir sem tengjast öryggi, t.d. til að rannsaka þrávirkni.
- c) Rannsóknir á eiturrhrifum við endurtekna skammta skal leggja fram þegar fyrirhugað er að gefa mönnum marga skammta. Aðferð við lyfjagjöf og lyfjagjafaráætlun skulu endurspegla nákvæmlega ráðgerða, klíníska skömmtun. Í tilvikum, þar sem stakir skammtar kunna að leiða til framlengdrar virkni kjarnsýruraðarinnar í mönnum, skal íhugað að gera rannsóknir á eiturrhrifum við endurtekna skammta. Sá tími, sem rannsóknirnar taka, kann að vera lengri en þegar um er að ræða staðlaðar rannsóknir á eiturrhrifum og fer það eftir þrávirkni genalyfsins og þeirri hugsanlegu áhættu sem gert er ráð fyrir. Færa skal rök fyrir tímallengdinni.
- d) Rannsaka skal erfðaeiturrhrif. Staðlaðar rannsóknir á erfðaeiturrhrifum skal þó aðeins gera þegar þær eru nauðsynlegar til að prófa tiltekin óhreinindi eða hluta lyfjagjafarbúnaðarinnar.
- e) Rannsaka skal krabbameinsvaldandi áhrif. Ekki skal krefjast staðlaðra rannsókna á krabbameinsvaldandi áhrifum sem nagdýr verða fyrir á ævi sinni. Hins vegar skal, eftir tegund lyfs, leggja mat á æxlismyndunargetu í viðeigandi líkönum í lífi eða í glasi.
- f) Eiturrhrif á æxlun og þroskun: Leggja skal fram niðurstöður úr rannsóknum á áhrifum á frjósemi og almenna æxlunarstarfsemi. Leggja skal fram niðurstöður úr rannsóknum á eiturrhrifum í fósturvisum/fóstrum og við burðarmál og úr rannsóknum á kímlínusmiti nema tilhlýðileg rök séu færð fyrir öðru í umsókninni á grundvelli tegundar lyfsins sem um er að ræða.
- g) *Frekari rannsóknir á eiturrhrifum*
 - Rannsóknir á innlimun: leggja skal fram niðurstöður úr rannsóknum á innlimun fyrir öll genalyf nema stutt sé vísindalegum rökum að slíkar rannsóknir séu óþarfar, t.d. vegna þess að kjarnsýruraðir fari ekki inn í kjarna frumunnar. Þegar um er að ræða genalyf sem búið er við að sé ófært um innlimun skal framkvæma rannsóknir á innlimun ef lífdreifing bendir til áhættu á kímlínusmiti.
 - Ónæmingargeta og ónæmiseiturrhrif: rannsaka skal möguleikann á ónæmisvaldandi og ónæmiseitrandi áhrifum.

4.3. Sértekjar kröfur varðandi líkamsfrumulyf og vefjatækniulyf

4.3.1. Líflyfjafræði

- a) Lyfjafræðilegar grunnrannsóknir skulu vera fullnægjandi til að færa sönnur á gildi hugmyndar. Rannsaka skal víxlverkun lyfja, sem eru að stofni til úr frumum, við nærliggjandi vefi.

- b) Ákvarða skal það magn lyfs sem þarf til að ná tilætluðum áhrifum/verkunarskammt og, eftir tegund lyfs, hversu oft skammtagjöf á að fara fram.
- c) Taka skal tillit til lyfjafraðilegra viðbótarrannsókna til að meta hugsanleg lífeðlisfræðileg áhrif sem tengjast ekki tilætlaðri lækningaverkun líkamsfrumulyfsins, vefjateknilyfsins eða viðbótarefna þar eð seyting líffræðilega virkra sameinda, auk viðkomandi prótíns eða prótína, kann að eiga sér stað, eða viðkomandi prótín gætu haft óæskileg markset.

4.3.2. Lyfjahvarfafraði

- a) Ekki skal gera kröfu um hefðbundnar lyfjahvarfafraðilegar rannsóknir á frásogi, dreifingu, efnaskiptum og útskilnaði. Hins vegar skal rannsaka þætti eins og lífvænleika, endingu, dreifingu, vöxt, sérhæfingu og flæði nema tilhlýðileg rök séu færð fyrir öðru í umsókninni á grundvelli tegundar viðkomandi lyfs.
- b) Þegar um er að ræða líkamsfrumulyf og vefjateknilyf sem framleiða virkar lífsameindir með altæk áhrif skal rannsaka dreifingu, varanleika og umfang tjáningar þessara sameinda.

4.3.3. Eiturefnafræði

- a) Meta skal eiturhrif fullbúna lyfsins. Taka skal tillit til prófana sem eiga við um virka efnið eða efnin, hjálparefnið og viðbótarefnið sem og öll óhreinindi sem tengjast vinnslunni.
- b) Athuganir kunna að taka lengri tíma en í stöðluðum rannsóknum á eiturhrifum og taka skal tillit til áætlaðrar endingar lyfsins sem og lyfhrifafræðilegra og lyfjahvarfafraðilegra einkenna þess. Færa skal rök fyrir tímalengdinni.
- c) Ekki skal krefjast hefðbundinna rannsókna á krabbameinsvaldandi áhrifum og erfðaeiturhrifum nema að því er varðar æxlismyndunargetu lyfsins.
- d) Rannsaka skal hugsanleg ónæmisvaldandi og ónæmiseitrandi áhrif.
- e) Þegar um er að ræða lyf sem eru að stofni til úr dýrafrumum skulu sértæk öryggisvandamál sem tengjast þeim, eins og t.d. smit framandgena sjúkdómsvalda til manna, tekin fyrir.

5. SÉRTÆKAR KRÖFUR SEM VARÐA 5. EININGU

5.1. Sértækar kröfur varðandi öll hátæknimeðferðarlyf

5.1.1. Sértæku kröfurnar í þessum lið IV. hluta eru viðbótarkröfur við þær sem fastsettar eru í 5. einingu í I. hluta þessa viðauka.

5.1.2. Þegar klínísk notkun hátæknimeðferðarlyfja krefst sértækra, samhliða meðferðar og felur í sér skurðaðgerðir skal rannsaka meðferðina í heild sinni og lýsa henni. Upplýsingar um stöðlun og bestun þessara aðgerða í klínískri þróun skulu lagðar fram.

Þegar lækningatæki, sem notuð eru við skurðaðgerðirnar til beitingar, ígræðslu eða gjafar hátæknimeðferðarlyfsins, geta haft áhrif á verkun eða öryggi hátæknimeðferðarlyfsins skal veita upplýsingar um þessi tæki.

Skilgreina skal þá sértæku sérþekkingu sem er nauðsynleg við beitingu, ígræðslu, lyfjagjöf eða eftirfylgni. Þegar nauðsyn krefur skal leggja fram hjálfunaráætlun fyrir faglærðra heilbrigðisstarfsmenn að því er varðar notkun, beitingu, ígræðslu og aðferð við gjöf þessara lyfja.

5.1.3. Í ljósi þess að framleiðsluferli hátæknimeðferðarlyfja kunna að breytast, vegna eiginleika lyfjanna, í klíniska þróun kann að vera nauðsynlegt að gera frekari rannsóknir til að sýna fram á sambærileika.

5.1.4. Í klínískri þróun skal áhætta, sem stafar af hugsanlegum sýklum eða notkun efna úr dýraríkinu, tekin fyrir og gerðar ráðstafanir til að draga úr slíkri áhættu.

5.1.5. Ákvarða skal skammta og skammtaáætlun með skammtaákvörðunarrannsóknum.

5.1.6. Virkni tillögðu ábendinganna skal studd viðeigandi niðurstöðum úr klínískum rannsóknum með klínískt mikilvægum endapunktum að því er varðar fyrirhugaða notkun. Í sumum tilvikum kann tiltekið sjúkdómsástand að útheimta gögn sem sýna fram á langtímavirkni. Lýsa skal aðferðinni sem beitt er til að meta langtímavirkni.

5.1.7. Aðferð til langtímaeftirfylgni, að því er varðar öryggi og verkun, skal lýst í áætluninni um áhættustjórnun.

5.1.8. Að því er varðar hátæknimeðferðarlýf skulu rannsóknir á öryggi og verkun hannaðar fyrir samsetta lyfið og framkvæmdar á því sem heild.

5.2. Sértekjar kröfur varðandi genalyf

5.2.1. Lyfjahvarfafraeðilegar rannsóknir á mönnum

Lyfjahvarfafraeðilegar rannsóknir á mönnum skulu fela í sér eftirfarandi þætti:

- a) rannsóknir á losun til að kanna útskilnað genalyfsins,
- b) rannsóknir á lífdreifingu,
- c) lyfjahvarfafraeðilegar rannsóknir á lyfinu og genatjáníningarhlutunum (t.d. tjáðum prótínunum eða genamengjakennum (e. genomic signatures)).

5.2.2. Lyfhrifarannsóknir á mönnum

Í lyfhrifarannsóknunum á mönnum skal tjáníng og virkni kjarnsýruraðarinnar, eftir að genalyfið hefur verið gefið inn, tekin fyrir.

5.2.3. Rannsóknir á öryggi

Í rannsóknum á öryggi skulu eftirfarandi þættir teknir fyrir:

- a) uppkoma genaferju sem er fær um eftirmyndun,
- b) uppkoma nýrra stofna,
- c) endursamröðun genamengjanna sem fyrir eru,
- d) útbreiðsla æxlisfrumna vegna stökkbreytandi hrifa sem verða við innskot basa í kjarnsýru.

5.3. Sértekjar kröfur varðandi líkamsfrumulyf

5.3.1. Líkamsfrumulyf þar sem verkunarmátinn byggist á framleiðslu skilgreindrar, virkrar lífsameindar eða lífsameinda

Þegar um er að ræða líkamsfrumulyf þar sem verkunarhátturinn byggist á framleiðslu skilgreindrar, virkrar lífsameindar eða lífsameinda skulu lyfjahvarfafraeðileg einkenni (einkum dreifing, varanleiki og umfang tjáníngar) þessara sameinda tekin fyrir ef unnt er.

5.3.2. Líffraeðileg dreifing, þrávirkni og langtímaárangur af ígræðslu hluta líkamsfrumulyfsins

Lífdreifing, þrávirkni og langtímaárangur af ígræðslu hluta líkamsfrumulyfsins skal tekinn fyrir í klínískri þróun.

5.3.3. Rannsóknir á öryggi

Í rannsóknum á öryggi skulu eftirfarandi þættir teknir fyrir:

- a) dreifing og árangur af ígræðslu eftir lyfjagjöf,
- b) árangur af utansetsígræðslu,
- c) umbreyting í átt til æxlismyndunargetu og stöðugleiki frumu-/vefjalinnar.

5.4. Sérstækar kröfur er varða vefjatæknilyf**5.4.1. Lyfjahvarfafraeðilegar rannsóknir**

Þegar hefðbundnar lyfjahvarfafraeðilegar rannsóknir eiga ekki við um vefjatæknilyf skal líffraeðileg dreifing, þrávirkni og niðurbrot hluta vefjatæknilyfsins tekin fyrir í klínískri þróun.

5.4.2. Lyfhrifarannsóknir

Lyfhrifarannsóknir skulu hannaðar og sérsniðnar að sérstökum eiginleikum vefjatæknilyfja. Leggja skal fram gögn sem færa sönnur á gildi hugmynda og sýna fram á lyfjahvörfin sem gera kleift að fá fyrirhugaða endurmyndun, viðgerðir eða endurnýjun. Taka skal tillit til hentugra lyfhrifafræðilegra merkja, sem tengjast fyrirhugaðri notkun og byggingu.

5.4.3. Rannsóknir á öryggi

Liður 5.3.3. gildir.“

-
- (*) Stjtið. ESB L 102, 7.4.2004, bls. 48.
 - (**) Stjtið. EB L 169, 12.7.1993, bls. 1.
 - (***) Stjtið. EB L 189, 20.7.1990, bls. 17.
 - (****) Stjtið. ESB L 105, 26.4.2003, bls. 18.
-