

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
12.11.2024 № 1895

НАСТАНОВА

СТ-Н МОЗУ 42 – 9.1:2024

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ
ВИМОГИ ДО ДОСЬЄ ДОСЛІДЖУВАНИХ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ПЕРЕДОВОЇ ТЕРАПІЇ У
МЕЖАХ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ

Видання офіційне

Київ
Міністерство охорони здоров'я України
2024

ПЕРЕДМОВА

- 1 РОЗРОБЛЕНО: Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»

ПЕРЕКЛАД І НАУКОВО-ТЕХНІЧНЕ РЕДАГУВАННЯ: **М. Бабенко**, канд. фарм. наук; **М. Лобас**, канд. мед. наук; **Т. Герасимчук**, канд. фарм. наук; **Л. Комар**, канд. фарм. наук

- 2 РЕКОМЕНДОВАНО ДО ПРИЙНЯТТЯ: Міністерство охорони здоров'я України

ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 12 листопада 2024 року № 1895.

- 3 Ця настанова відповідає документам:

Комітету з передових методів лікування (CAT) ЕМА/CAT/852602/2018 «Guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials» (Настанова щодо якості, доклінічних і клінічних вимог до досліджуваних лікарських засобів передової терапії в клінічних дослідженнях) [1];

Шведському агентству з медичної продукції (МРА) 2019-05-09 Guide: Investigational medicinal product dossier for ATMP (Посібник: Досьє досліджуваного лікарського засобу для АТМР) [2];

Комітету з передових методів лікування (CAT) ЕМА/CAT/CPWP/686637/2011 Guideline on the risk-based approach according to annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to Advanced therapy medicinal products (Керівництво щодо підходу, що ґрунтується на оцінці ризику, згідно з додатком I, частина IV Директиви 2001/83/EC для АТМР) [3];

Комітету з передових методів лікування (CAT) ЕМА/CAT/499821/2019 «Questions and answers. Comparability considerations for Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP)» (Міркування щодо порівняльності лікарських засобів передової терапії (АТМР). Питання та відповіді) [4];

Комітету з лікарських засобів для використання людиною (СНМР) ЕМА/СНМР/ВWР/271475/2006 rev.1 «Guideline on potency testing of cell based immunotherapy medicinal products for the treatment of cancer» (Керівництво щодо тестування ефективності імунотерапевтичних лікарських засобів на основі клітин для лікування раку) [5].

Ступінь відповідності - модифікований (MOD)

Переклад з англійської (en)

4 ВВЕДЕНО ВПЕРШЕ

Мінстерство охорони здоров'я України, 2024
Державний експертний центр МОЗ України, 2024

ЗМІСТ

	Стор.
Національний вступ	VI
Сфера застосування	13
Нормативні посилання	14
Терміни та визначення понять	17
Позначки та скорочення	19
Вимоги до досьє досліджуваних лікарських засобів передової терапії у межах клінічних випробуваннях	22
1. Вступ (основна інформація)	22
2. Сфера дії	25
3. Документація з якості	25
S Діюча речовина	28
S.1. Загальна інформація	30
S.2. Виробництво	35
S.3. Характеристика	59
S.4. Контроль діючої речовини	67
S.5. Еталонні стандарти або матеріали	75
S.6. Система закриття контейнера	76
S.7. Стабільність	76
P Досліджуваний лікарський засіб	80
P.1. Опис і склад досліджуваного лікарського засобу	80
P.2. Фармацевтична розробка	81
P.3. Виробництво	82
P.4. Контроль допоміжних речовин	85
P.5. Контроль досліджуваного лікарського засобу	87
P.6. Еталонні стандарти або матеріали	91
P.7. Система закриття контейнера	91
P.8. Стабільність	91
A.1. Приміщення та обладнання.	92
A.2. Оцінка безпеки випадкових агентів	92
A.3. Допоміжні речовини	94
A.4. Розчинники для відновлення та розріджувачі	94
5. Доклінічна документація	94
5.1. Загальні аспекти	94
5.2. Моделі тварин	96
5.3. Фармакологічні дослідження	98
5.4. Дослідження токсичності	102
5.5. Мінімальні вимоги до доклінічних даних перед першими дослідженнями на людях	104
5.6. Доклінічні дані, які можуть бути надані на більш пізніх стадіях розробки	107
5.7. Комбіновані АТМР.	109

6. Клінічна документація	109
6.1 Загальні аспекти	109
6.2 Дослідницькі клінічні випробування	112
6.3 Підтверджувальна фаза клінічних випробувань	118
6.4 Довгострокове спостереження за ефективністю та безпекою	121
ДОДАТОК А (довідковий) Керівництво щодо підходу, що ґрунтується на оцінці ризику, згідно з додатком I, частина IV Директиви 2001/83/ЕС для АТМР	123
ДОДАТОК Б (довідковий) Порівняність лікарських засобів передової терапії (АТМР). Питання та відповіді	146
ДОДАТОК В (довідковий) Керівництво щодо тестування ефективності імунотерапевтичних лікарських засобів на основі клітин для лікування раку	158
ДОДАТОК Г(довідковий) БІБЛІОГРАФІЯ	167

НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП

Лікарські засоби передової терапії (АТМР) є новою категорією ліків із широким терапевтичним потенціалом для лікування різних типів захворювань, таких як рак, нейродегенеративні та аутоімунні захворювання. Вони включають лікарські засоби генної терапії (ГТМР), лікарські засоби соматоклітинної терапії (СТМР) і продукти тканинної інженерії (ТЕР). Клінічне застосування двох останніх типів часто називають «регенеративною медициною».

Процеси виробництва АТМР відзначаються складністю виробничого процесу. Деякі технології АТМР запозичені з принципів виробництва моноклональних антитіл, представлених у встановленій нормативній документації; інші, більш нові АТМР виготовлені за допомогою суміжних процесів, які охоплюють процеси виготовлення генетично модифікованих продуктів та трансплантатів.

Засоби генної терапії виробляються за допомогою процесу, подібного до інших біологічних продуктів, таких як білкові препарати та вакцини. Процес виготовлення починається з невеликої клітинної культури клітин - господарів, потім культура розширюється та масштабується до серії більших серій, доки не буде досягнуто бажаної кількості клітин-господарів. Ці клітини трансфікуються плазмідною ДНК, що кодує необхідні білки для виробництва вірусу, збираються і лізуються для вивільнення вірусних векторів. Вірусні вектори згодом очищаються та перевіряються на їхню функцію, а також складаються та упаковуються для клінічного використання.

Виробництво СТМР починається зі збору клітин у пацієнта або донора. Після ізоляції, маніпуляцій *in vitro* та розширення на місці виробництва, клітини повертаються тому ж пацієнту (аутологічні) або багатьом іншим пацієнтам (алогенні). Через свою природу терапія аутологічними клітинами здебільшого виробляється в невеликих масштабах на спеціальних виробничих потужностях неподалік від пункту лікування пацієнта. Проте терапію алогенними клітинами можна виробляти серіями, а в розробці процесу задіяні наявні технології біообробки для виробництва біологічних продуктів. Терапевтичні клітини розмножують у великомасштабних біореакторах і зберігають за допомогою кріоконсервації для збільшення обсягів виробництва за меншої вартості терапії.

У більш традиційному біофармацевтичному виробництві кожна серія продукту може містити тисячі доз; щоб захистити пацієнтів, які отримують ці дози, виробники тестують невеликий зразок із цієї серії. Один тест означає, що тисячі людей захищені від імовірного ризику і шкоди здоров'ю.

На виробничих потужностях АТМР це співвідношення виглядає зовсім інакше. Кожна серія виготовлена для невеликої групи пацієнтів. Щоб захистити тисячі пацієнтів, які можуть отримувати ліки в комерційному закладі АТМР, можуть знадобитися тисячі тестів.

Якість відіграє вирішальну роль у профілі безпеки та ефективності АТМР. Відповідність належній виробничій практиці (GMP) гарантує, що продукти постійно виробляються відповідно до стандартів якості. Однак виробництво АТМР представляє унікальні вимоги до якості. АТМР є складними продуктами, і ризики можуть виникнути під час виробництва відповідно до типу продукту, походження вихідних матеріалів і виробничого процесу. Готовий продукт може містити певний ступінь варіабельності внаслідок використання біологічних матеріалів (наприклад, живих матеріалів, які взаємодіють із людським тілом) або складних маніпуляцій (наприклад, зміна функції клітин). Таким чином, для цих продуктів забезпечено певний рівень гнучкості для врахування їх специфічності у відповідності до встановлених вимог GMP для АТМР.

Клінічне використання АТМР на людях може бути пов'язане з певними ризиками для пацієнта та третіх сторін. Ці ризики визначаються різними факторами ризику, які пов'язані з якістю, біологічною активністю та застосуванням АТМР. Оскільки АТМР дуже різноманітні за своєю природою, необхідний гнучкий підхід до вирішення та оцінки потенційних ризиків, пов'язаних із клінічним використанням АТМР, який описано в «Підході, заснованому на оцінці ризику» (risk-based approach) та викладено в Додатку А цієї Настанови.

На ранніх стадіях розвитку АТМРs часто вносяться зміни до виробничого процесу препарату, у зв'язку з чим в Дос'є ДЛЗ необхідно описати програму порівнянності для підтримки внесення змін на етапах

розробки АТМР (Додаток Б цієї настанови). Зміни виробничого процесу можуть включати вдосконалення/зміни в обладнанні, сировині та критично важливих вихідних матеріалах, таких як клітини або вектор, або їх постачальників, масштаб виробничого процесу, або стабільність продукту. Кожна зміна у виробництві повинна здійснюватися відповідно до GMP. Критичність змін та оцінка їхнього впливу на характеристики продукту повинні визначати кількість необхідних порівнянних даних. Рівень гнучкості поступово знижується від доклінічної стадії до основного клінічного використання. Порівнянність також є важливим інструментом для підтримки змін після реєстрації, коли очікується, що процес і продукт будуть охарактеризовані та належним чином контролювані специфікаціями якості та інструментами визначення характеристик.

Визначити біологічну активність АТМР, особливо продуктів клітинної імунотерапії, нелегко, оскільки активний інгредієнт зазвичай складається з цілих клітин, і активність цих продуктів, як правило, не можна віднести до однієї конкретної клітинної характеристики. Ефективність (Potency) продуктів клітинної імунотерапії можна виміряти за допомогою тестів *in vivo* або *in vitro*. Відповідним чином валідований аналіз ефективності повинен ґрунтуватися на визначеному біологічному ефекті, якомога ближчому до механізму (-ів) дії/клінічної відповіді. Для демонстрації біологічної активності досліджуваного зразка можуть бути розроблені біологічні аналоги. Розробка та валідація таких аналізів для продуктів клітинної імунотерапії потребує особливих міркувань. Процес визначення біологічної активності продуктів клітинної імунотерапії описаний в Додатку В цієї настанови.

В EU структура реєстраційного досьє встановлена в Загальному технічному документі (Common Technical Document – CTD, eCTD) [6], яка застосовується теж до АТМР. В CTD наведені посилання на спеціальні настанови, відповідно до яких слід проводити фармацевтичні, доклінічні та клінічні дослідження [7].

В Україні контроль якості досліджуваного лікарського засобу проводиться відповідно до статей 7, 8 Закону України «Про лікарські засоби» [8], Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 23 вересня 2009 року № 690, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України від 29 жовтня 2009 року за № 1010/17026 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 12 липня 2012 року № 523) [9], Настанови з належної лабораторної практики [10], Настанови з належної виробничої практики, спеціальні правила належної виробничої практики лікарських засобів передової терапії [11], Настанови з належної клінічної практики [12], Настанови з дослідження біоеквівалентності [13], Настанови щодо якості, доклінічних та клінічних аспектів лікарських засобів, які містять генетично модифіковані клітини [14]. Також до уваги приймаються інші Настанови та міжнародні Керівництва, якщо вони мають відношення до виробництва досліджуваних лікарських засобів та відповідають стадії розробки препарату.

Для забезпечення відповідності виготовлення АТМР принципам і настановам належної виробничої практики, забезпечення постійного якісного виробництва від серії до серії досліджуваного лікарського засобу, що використовується в одному або в різних клінічних випробуваннях та адекватного документування і обґрунтування змін у ході розробки АТМР в Україні вводиться настанова, що містить гармонізовані з положеннями відповідних настанов ЄС та актуалізовані рекомендації до вмісту та об'єму наповнення Досьє досліджуваного лікарського засобу передової терапії.

Настанова містить вказівки щодо структури та вимог до даних для заявки на клінічне випробування для дослідницьких і підтверджувальних випробувань досліджуваних лікарських засобів передової терапії.

Настанова є мультидисциплінарною та стосується розробки, виробництва та контролю якості, а також доклінічної та клінічної розробки досліджуваних лікарських засобів передової терапії (iATMP). До складу Настанови включено міркування щодо інструментів редагування геному, визначення ефективності АТМР, розробки програми порівняльності для продуктів АТМР та оцінки користь-ризиків під час розробки та застосування цих препаратів на людях. У цій настанові описано вимоги до дослідницьких

випробувань (включно з дослідженнями First in Human) і підтверджувальних випробувань.

В цій настанові враховано досвід провідних країн світу у розробці та застосуванні лікарських засобів передової терапії. Настанова розроблена на підставі керівництва ЕМА/САТ/852602/2018 Комітету з передових методів лікування (САТ) «Guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials» (Керівництво щодо якості, доклінічних і клінічних вимог до досліджуваних лікарських засобів передової терапії в клінічних дослідженнях) [1]; і доповнена абзацами та додатками з керівництв:

2019-05-09 Шведське агентство з медичної продукції (МРА) Guide: Investigational medicinal product dossier for ATMP (Посібник: Досьє досліджуваного лікарського засобу для АТМР) [2];

ЕМА/САТ/CPWP/686637/2011 Комітету з передових методів лікування (САТ) Guideline on the risk-based approach according to annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to Advanced therapy medicinal products (Керівництво щодо підходу, що ґрунтується на оцінці ризику, згідно з додатком I, частина IV Директиви 2001/83/ЕС для АТМР) [3];

ЕМА/САТ/499821/2019 Комітету з передових методів лікування (САТ) «Questions and answers. Comparability considerations for Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP)» (Міркування щодо порівнянності лікарських засобів передової терапії (АТМР). Питання та відповіді)[4];

ЕМА/СНМР/ВWР/271475/2006 rev.1 Комітету з лікарських засобів для використання людиною (СНМР) «Guideline on potency testing of cell based immunotherapy medicinal products for the treatment of cancer» (Керівництво щодо тестування ефективності імунотерапевтичних лікарських засобів на основі клітин для лікування раку)[5].

Організацією, відповідальною за цю настанову, є Міністерство охорони здоров'я України.

До цієї настанови внесено окремі зміни, зумовлені правовими положеннями і прийнятими в Україні гармонізованими нормативними документами. Деякі редакційні зміни було долучено безпосередньо до пунктів, яких вони стосуються.

До настанови внесено такі редакційні зміни та додаткову інформацію:

- назву цієї настанови наведено відповідно до положень ДСТУ 1.5:2015 «Національна стандартизація. Правила розроблення, викладання та оформлення національних нормативних документів» [15];
- додатково введено такі структурні елементи настанови, як «Передмова», «Національний вступ», «Сфера застосування», «Нормативні посилання», «Позначки та скорочення», «Терміни та визначення понять» а також «Бібліографія», які оформлені згідно з положеннями ДСТУ 1.5:2015 «Національна стандартизація. Правила розроблення, викладання та оформлення національних нормативних документів» [15] та ДСТУ 1.7-2015 «Національна стандартизація. Правила та методи прийняття міжнародних і регіональних нормативних документів» [16]. Зміст цієї настанови подано з урахуванням додаткових структурних елементів;
- основні положення викладено у розділі «Вимоги до досьє досліджуваних лікарських засобів передової терапії у межах клінічних випробувань»;
- у розділі «Нормативні посилання» додатково наведено бібліографічний опис нормативних документів, що згадуються у цій настанові;
- у розділі «Бібліографія» додатково наведено бібліографічний опис нормативних документів, посилання на які наведено у цій настанові;
- перелік скорочень, що використовуються у цій настанові, наведено в розділі «Позначки та скорочення»;
- у розділі «Терміни та визначення понять» наведені використані в цьому стандарті науково-технічні терміни;
- у цій настанові словосполучення «дозвіл на продаж» («marketing authorisation») замінено словом «державна реєстрація» або «реєстраційне посвідчення»;
- у цій настанові разом із міжнародною абривіатурою «АТМР» вживається абривіатура українська «ЛЗПТ»;
- у цій настанові поняття «партія» замінено на «серія»;
- продукти CAR T-клітин у цій настанові названі CAR T-клітинами;
- по всьому тексту внесено редакційні зміни у посилання на структурні елементи цієї настанови;

- додатково до посилань на керівництва ІСН та ЕМА зроблено посилання на відповідні гармонізовані документи, затверджені в Україні.

Юридична сила цієї настанови відповідає юридичній силі відповідних керівництв у ЄС та інших країнах ІСН, з якими гармонізовано розроблену настанову. Цю настанову слід розглядати як технічний документ для надання консультацій заявникам та власникам реєстраційних посвідчень, компетентним уповноваженим органам та/або іншим зацікавленим особам щодо найкращого та найбільш прийняттого способу дотримання положень, встановлених фармацевтичним законодавством України. Положення цієї настанови демонструють гармонізований (у рамках ЄС та ІСН) підхід, вони базуються на останніх наукових досягненнях у цій галузі знань.

У рамках чинного законодавства ця настанова носить рекомендаційний характер. Дотримання її положень зацікавленими сторонами (такими як заявники, власники реєстраційних посвідчень, розробники та виробники лікарських засобів, експертні та регуляторні органи) підвищить безпеку проведення клінічних випробувань, сприятиме вдосконаленню документації з якості досліджуваних лікарських засобів та прискоренню впровадження в медичну практику нових лікарських засобів. Однак можуть бути застосовані альтернативні підходи за умови їх відповідного наукового обґрунтування.

Такий підхід до правового статусу більшості наукових настанов викладено у документі Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА). Вказаний підхід відповідає позиції ВТО щодо застосування стандартів.

НАСТАНОВА

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Вимоги до досьє досліджуваних лікарських засобів передової терапії у межах клінічних випробувань

MEDICINAL PRODUCTS

Requirements for the dossier of investigational medicinal products of advanced therapy within clinical trials

Чинна від 12 листопада 2024 року

СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Ця настанова визначає положення щодо спеціальних вимог до документації стосовно біологічної та фармацевтичної якості досліджуваного лікарського засобу передової терапії іАТМР, що надаються для отримання дозволу на проведення клінічного дослідження (випробування) або повідомлення про суттєві поправки у Досьє на досліджуваний лікарський засіб (Investigational Medicinal Product Dossier — IMPD) до уповноваженого органу контролю України.

Ця настанова рекомендується для суб'єктів господарювання (далі – організації), які займаються розробкою, доклінічним та клінічним вивченням, поданням заявок на проведення клінічних досліджень (випробувань) лікарських засобів на території України незалежно від відомчого підпорядкування та форми власності, для науково-експертних організацій, експертів, що проводять експертизу матеріалів клінічних досліджень (випробувань), а також для аудиторів та інспекторів, які проводять аудит клінічних досліджень (випробувань) лікарських засобів.

Ця настанова застосовується разом із Законом України «Про лікарські засоби», Порядком проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики, затвердженим наказом Міністерства охорони здоров'я

України від 23 вересня 2009 року № 690, зареєстрованим в Міністерстві юстиції України від 29 жовтня 2009 року за № 1010/17026 [9], Директивою 2001/20/ЕС та Регламентом (ЄС) № 536/2014 щодо клінічних випробувань [17], Регламентом АТМР (ЄС) № 1394/2007 [18] та Директивою 2009/120/ЕС про внесення змін до Директиви 2001/83/ЕС Європейського Парламенту та Ради щодо Кодексу Співтовариства щодо лікарських засобів для використання людиною щодо лікарських засобів передової терапії.

Відповідність вимогам GMP, викладеним у Рекомендаціях з належної виробничої практики, що стосуються лікарських засобів для передової терапії (EudraLex том 4) та відповідної гармонізованої настанови, є необхідною умовою для проведення клінічних випробувань.

Для продуктів, що складаються з генетично модифікованих організмів (ГМО) або містять їх, необхідна відповідність законодавству щодо ГМО.

Донорство, придбання та тестування продуктів на основі людських клітин має відповідати вимогам Директиви 2004/23/ЕС або, якщо це застосовно, Директиви 2002/98/ЕС.

Загалом для іАТМРs застосовуються ті самі принципи, що й для інших ДЛЗів для клінічної розробки (наприклад, ІСН Е8 Загальні міркування щодо клінічних випробувань), особливо поточні рекомендації щодо конкретних терапевтичних зон. Зверніть увагу, що також застосовуються вимоги GCP (Настанови ІСН Е6 щодо належної клінічної практики та Настанови з належної клінічної практики, що стосуються лікарських засобів для передової терапії).

НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ

У цій настанові є посилання на такі нормативні документи:

Закон України «Про лікарські засоби» [8]

Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23 вересня 2009 року № 690 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового

положення про комісії з питань етики», зареєстрований у Міністерстві юстиції України від 29 жовтня 2009 року за № 1010/17026 [9].

Regulation (EU) No 536/2014 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC (Регламент (ЄС) № 536/2014 Європейського Парламенту та Ради від 16 квітня 2014 р. щодо клінічних випробувань лікарських засобів для людини, та, що відміняє Директиву 2001/20/ЄС) [17].

(CAT) EMA/CAT/852602/2018 «Guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials» (Настанова щодо якості, доклінічних і клінічних вимог до досліджуваних лікарських засобів передової терапії в клінічних дослідженнях) [1];

Шведське агентство з медичної продукції (MPA) 2019-05-09 Guide: Investigational medicinal product dossier for ATMP (Посібник: Досьє досліджуваного лікарського засобу для АТМР) [2];

EMA/CAT/CPWP/686637/2011 Committee for Advanced Therapies (CAT) Guideline on the risk-based approach according to annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to Advanced therapy medicinal products (Керівництво щодо підходу, що ґрунтується на оцінці ризику, згідно з додатком I, частина IV Директиви 2001/83/ЄС для АТМР) [3];

Комітет з передових методів лікування (CAT) EMA/CAT/499821/2019 «Questions and answers. Comparability considerations for Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP)» (Міркування щодо порівнянності лікарських засобів передової терапії (АТМР). Питання та відповіді) [4];

Комітет з лікарських засобів для використання людиною (CHMP) EMA/CHMP/BWP/271475/2006 rev.1 «Guideline on potency testing of cell based immunotherapy medicinal products for the treatment of cancer» (Керівництво щодо тестування ефективності імунотерапевтичних лікарських засобів на основі клітин для лікування раку) [5].

European Pharmacopoeia. 9th Edition. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). – Council of Europe, Strasbourg Cedex, France 2016(Європейська фармакопея (Ph. Eur.) 9-е видання. Європейський директорат з якості ліків і охорони здоров'я – Рада Європи, Strasbourg Cedex, Франція 2016) [19];

European Pharmacopoeia. 11th Edition. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). – Council of Europe, Strasbourg Cedex, France 2023 (Європейська фармакопея (Ph. Eur.) 11-е видання. Європейський директорат з якості ліків і охорони здоров'я – Рада Європи, Strasbourg Cedex, Франція 2023) [20];

2010/C 82/01 Communication from the Commission — Detailed guidance on the request to the competent authorities for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use, the notification of substantial amendments and the declaration of the end of the trial (СТ-1) (Докладне Керівництво щодо отримання дозволу від уповноваженого органу на проведення клінічного випробування лікарського засобу для використання людиною, повідомлення про суттєві зміни та оголошення про закінчення випробування (СТ-1)) [21].

Крім того, відповідні європейські настанови та керівництва надають інформацію про вимоги до реєстраційного досьє та, таким чином, інформують про процес розробки лікарських засобів. Вони частково перераховані нижче та у відповідних розділах цього документа містяться посилання на них:

Керівництво щодо лікарських засобів на основі людських клітин (ЕМЕА/СНМР/410869/2006) [22];

Керівництво щодо якості, доклінічних та клінічних аспектів лікарських засобів генної терапії(ЕМА/САТ/80183/2014) [23];

Керівництво щодо підходу, заснованого на оцінці ризику, згідно з додатком 1, частина IV Директиви 2001/83/ЕС, застосованої до АТМРs (ЕМА/САТ/СРWР/686637/2011) [24];

Керівництво щодо лікарських засобів на основі ксеногенних клітин (ЕМЕА/СНМР/СРWР/83508/2009) [25];

Примітка до вказівок щодо мінімізації ризику передачі збудників губкоподібної енцефалопатії тварин через лікарські засоби для людини та ветеринарні препарати (ЕМЕА/410/01) [26];

Керівництво щодо контролю за безпекою та ефективністю та управління ризиками лікарських засобів передової терапії (ЕМЕА/149995/2008 rev.1) [27];

Керівництво з подальшого спостереження за пацієнтами, які отримують лікарські засоби генної терапії (ЕМЕА/СНМР/ГТWP/60436/2007) [28].

ТЕРМІНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТЬ

Біологічна активність — специфічна здатність продукту досягати визначеного біологічного ефекту.

Валідація процесу — це задокументований доказ того, що виробничий процес може постійно давати результат у межах певних параметрів.

Вектор — це транспортний засіб, що складається з біологічного матеріалу або отриманий з нього і призначений для доставки генетичного матеріалу.

Вихідними матеріалами є всі матеріали, які включені в активну речовину або є її частиною, такі як клітини, тканини або вірусні вектори.

Перше дослідження на людях (FII) — це підмножина дослідницьких випробувань, коли iATMP вперше переходить з доклінічних досліджень до досліджень на людях.

Ефективність (Potency) — це кількісна міра біологічної активності, заснована на атрибуті продукту, який пов'язаний з відповідними біологічними властивостями. Вимірювання біологічної активності за допомогою відповідного кількісного біологічного аналізу (також званого аналізом ефективності або біотестом), заснованого на атрибуті продукту, який пов'язаний з відповідними біологічними властивостями.

Підхід, що ґрунтується на оцінці ризику — стратегія визначення обсягу якісних, доклінічних і клінічних даних, які мають бути включені до досьє заявки на реєстраційне посвідчення.

Проміжні клітинні продукти — це продукти, які можна виділити під час процесу виробництва; специфікації цих продуктів повинні бути встановлені для забезпечення відтворюваності процесу та консистенції кінцевого продукту.

Профілювання ризиків — методологічний підхід до систематичної інтеграції всієї доступної інформації про ризики та фактори ризику з метою отримання профілю кожного окремого ризику.

Реагенти — матеріали, які використовуються для виробництва (наприклад, ріст клітин, диференціювання, відбір, очищення або інші критичні етапи виробництва), і не призначені бути частиною кінцевого продукту.

Ризик — це потенційний несприятливий ефект, який можна віднести до клінічного використання досліджуваного АТМР (іАТМР) і який викликає занепокоєння у пацієнта та/або інших груп населення (наприклад, осіб, які доглядають за пацієнтом, і неповнолітніх). Типовими ризиками можуть бути утворення пухлини через нецільову активність, передача захворювання через мікробіологічні зараження або наявність вірусних або невірусних додаткових агентів, імуногенність, токсичність або просто відсутність ефективності.

Сировина — це реагенти, які використовуються під час процесу, але не призначені для того, щоб бути частиною кінцевого продукту, наприклад, культуральні середовища або ферменти.

Стратегія контролю — це короткий перелік засобів контролю, запроваджених для забезпечення відповідності кінцевого продукту критичним атрибутам якості.

Фактор ризику — це якісна або кількісна характеристика, яка сприяє певному ризику після обробки та/або введення АТМР, наприклад походження клітин, метод, використаний для генетичної модифікації, процес виробництва, неклітинні компоненти та конкретне терапевтичне використання, якщо це застосовно.

ПОЗНАКИ ТА СКОРОЧЕННЯ

ЄС	— Європейський Союз
ГМО	— Генетично модифікований організм
Маркування СЕ	— Маркування медичного приладу(Conformité Européenne)
AAV	— Аденоасоційований вірус
АЕ	— побічна подія АТМР
АТМР	— Лікарський засіб передової терапії
іАТМР	— Досліджуваний лікарський засіб передової терапії
СВІМР	— Клітинний досліджуваний лікарський засіб
СЕР	— Certificate of suitability (сертифікат відповідності)
СРМР або СНМР	— Committee for Medicinal Products for Human Use (Комітет з лікарських препаратів для людини)
СТД	— Common Technical Document (Загальний технічний документ)
СТМР	— Cell therapy drugs (лікарські засоби соматоклітинної терапії)
СрG	— цитозин-фосфатний залишок-гуанін ділянки молекули ДНК
DMF	— Drug Master File (майстер-файл на активну субстанцію)
DP	— Drug product (Лікарський засіб)
DS	— Drug substance (АФІ/ лікарська речовина/ діюча речовина)
EDQM	— European Directorate for the Quality of Medicines (Європейський Директорат з якості лікарських засобів)
ERA	— Оцінка екологічного ризику
EMA	— European Medicines Agency (Європейське агентство з лікарських засобів)
ESC	— ембріональні стовбурові клітини

FIH	— First in Human (перше застосування лікарського засобу людиною)
FP	— готовий продукт (лікарський продукт)
GCP	— належна клінічна практика
GMP	— належна виробнича практика
GTMP	— Gene therapy medical drugs (лікарські засоби генної терапії)
GTIMP	— досліджуваний лікарський засіб для генної терапії
ICH	— International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Міжнародна конференція з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських препаратів для людини)
IPC	— process parameters and in-process-tests (параметри процесу та випробування у процесі виробництва)
IMP	— Investigational Medicinal Product (досліджуваний лікарський засіб)
IMPD	— Investigational Medicinal Product Dossier (Досьє на досліджуваний лікарський засіб)
TEP	— Tissue engineering products (продукти тканинної інженерії)
hESC	— ембріональна стовбурова клітина людини
НС	— Центральна нервова система
HLA	— людський лейкоцитарний антиген
Ph.Eur	— European Pharmacopoeia (Європейська Фармокопея)
PoC	— доказ концепції
PV	— process validation (перевірка процесу)
RVA	— оцінка ризику
RMP	— План управління ризиками
MCB/MSB	— Master Cell Bank (головний банк клітин/посівного матеріалу)

SmPC	— summary of product characteristics (коротка характеристика)
WCB/WSB	— робочий банк клітин/насіння

ВИМОГИ ДО ДОСЬЄ ДОСЛІДЖУВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ПЕРЕДОВОЇ ТЕРАПІЇ У МЕЖАХ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ

1. Вступ (основна інформація)

Лікарські засоби передової терапії (АТМР) включають генну терапію, лікарські засоби соматичної клітинної терапії та продукти тканинної інженерії. Наукові знання про продукти генної та клітинної терапії швидко розширюються, і для того, щоб забезпечити генерацію даних, які можна відобразити щодо цих складних продуктів, необхідні на високому рівні організовані та проведені клінічні випробування для визначення профілю користі та ризику.

Лікарські засоби на основі клітин неоднорідні за походженням і типом клітин, а також за складністю продукту. Клітини можуть бути людського (аутологічного або алогенного) або тваринного походження і також можуть бути стовбуровими клітинами, що самовідновлюються, клітинами-попередниками або кінцево диференційованими клітинами, які виконують певну визначену фізіологічну функцію. Крім того, клітини також можуть бути генетично модифіковані з нововстановленим генотипом/фенотипом для очікуваного терапевтичного ефекту. Клітини можна використовувати окремо, у поєднанні з біомолекулами чи іншими хімічними речовинами або в поєднанні зі структурними матеріалами, які самі по собі можуть класифікуватися як медичні пристрої (комбіновані лікарські засоби передової терапії).

ГТМР зазвичай складаються з вектора або препарату/системи доставки, що містить генетичну конструкцію, для експресії специфічного трансгену (терапевтичної послідовності) для регуляції, відновлення, заміни, додавання або видалення генетичної послідовності. Використовуючи такі конструкції генної терапії *in vivo*, генетична регуляція або генетична модифікація соматичних клітин може бути досягнута *in situ*. Той самий вектор генної терапії можна використовувати *ex vivo* для виробництва генетично

модифікованих клітин. Для розробки продуктів, що складаються з генетично модифікованих клітин, необхідно враховувати аспекти якості векторних і клітинних продуктів.

Історично багато підходів генної терапії базувалися на експресії трансгену, що кодує функціональний білок (тобто трансгенний продукт). Розробляються нові інструменти, які змінюють або редагують безпосередньо клітинний геном *in vitro* або навіть *in vivo*. В обох випадках відповідні інструменти можуть бути доставлені за допомогою вірусного вектора або за допомогою невірусного підходу.

Загалом розробка АТМР повинна відповідати тим самим загальним принципам, що й інші лікарські засоби. Однак визнається, що відмінні характеристики та особливості АТМР матимуть вплив на розробку продукту. Розробникам рекомендується звертатися за консультаціями на національному чи європейському рівнях, щоб керувати розробкою продукту.

Ризик-орієнтований підхід

При визначенні змісту IMPD можна застосувати підхід, що ґрунтується на оцінці ризику [1] для визначення пріоритетів експериментальної роботи або для обґрунтування прийнятого підходу до розробки.

Зміст досьє можна адаптувати з урахуванням визначених ризиків. На початку розробки продукту заявник, зокрема, може виконати початковий аналіз ризику на основі наявних знань про тип продукту та його призначення. Аспекти, які слід брати до уваги, включають походження клітин, тип вектора та/або метод, використаний для генетичної модифікації, процес виробництва, неклітинні компоненти та конкретне терапевтичне використання, якщо це застосовно.

Незважаючи на те, що ризики, типові для іАТМР, часто оцінюються в доклінічних дослідженнях, аспекти якості повинні бути представлені в частині якості IMPD. Аналіз ризиків у STD має бути представлено в модулі 2.2. Резюме щодо ризиків може бути подано в Р.2 «Фармацевтична розробка», у S.2.6 «Розробка виробничого процесу», або в розділі характеристики,

наприклад S.3.1 «Виявлення структури та інші характеристики». Інформація також може бути представлена поза структурою CTD, у вступі до якості або в додатку.

Аналіз ризику повинен оновлюватися заявником протягом життєвого циклу продукту, коли надходять нові дані. Ключові моменти, важливі для розуміння підходу до розробки продукту, мають бути підсумовані в IMPD.

При прийнятті рішення щодо відповідних заходів для усунення виявлених ризиків пріоритетом має бути безпека суб'єктів, залучених до дослідження. Керівництво щодо стратегій виявлення та зниження ризиків для перших клінічних випробувань досліджуваних лікарських засобів на людях [28] виключає АТМР, але його принципи, однак, також корисні при розробці перших випробувань на людях (FII) іАТМР.

Рівень зусиль і документування має відповідати рівню ризику. Застосування підходу, що ґрунтується на оцінці ризику, може сприяти відповідності, але не позбавляє заявника обов'язку продемонструвати якість і безпеку продукту, щоб забезпечити отримання надійних даних про ефективність.

Неналежна розробка стандартів якості може поставити під загрозу використання дослідження в контексті заявки на державну реєстрацію (наприклад, якщо продукт не був належним чином охарактеризований). Слабка система якості може також поставити під загрозу схвалення клінічного випробування, якщо безпека суб'єктів випробування знаходиться під загрозою.

Зміни під час клінічного дослідження

Якщо зміни до досє клінічного випробування стають необхідними під час поточного клінічного випробування, спонсор несе відповідальність за оцінку того, чи є ця зміна суттєвою чи несуттєвою. Якщо зміна вважається суттєвою, перед її впровадженням слід подати відповідне повідомлення до компетентних органів.

2. Сфера дії

Настанова містить вказівки щодо структури та вимог до даних для заяви на клінічне випробування іАТМР. Настанова є мультидисциплінарною та стосується виробництва та контролю якості, доклінічної та клінічної розробки іАТМР, а також містить міркування щодо інструментів редагування геному.

Етапи клінічних випробувань у розробці АТМР зазвичай не є такими чіткими, як це може бути для інших типів продуктів. Тому розрізняють дослідницькі випробування вперше на людині (ФІН) та підтверджувальні випробування. Останні проводяться для отримання ключових даних для заяви на реєстрацію. ФІН є підтипом дослідницьких випробувань, де певний лікарський засіб вперше надано учасникам дослідження. Вимоги до дослідницьких випробувань є головною темою цієї настанови. Для підтверджувальних випробувань розробники також повинні брати до уваги наявні відповідні вказівки, в яких викладено реєстраційні вимоги.

Ця настанова не стосується екологічних аспектів іАТМР, які містять або складаються з генетично модифікованих організмів. Кандидати повинні ознайомитися з конкретними вказівками щодо екологічного ризику та національними вимогами до клінічних випробувань з продуктами ГМО.

Хоча позаклітинні везикули та клітинні фрагменти, що походять із людських клітин або хімічно синтезованих терапевтичних послідовностей, не відповідають визначенню іАТМР, основні наукові принципи, викладені в цій Настанові, можуть бути застосовані до них. Щоб отримати докладнішу інформацію про класифікацію, зверніться до документу з міркуваннями щодо класифікації АТМР (ЕМА/САТ/600280/2010 ред. 1) та до імplementованої Настанови з класифікації ЛЗПТ [30, 31].

3. Документація з якості

Дані щодо аспектів якості іАТМР повинні бути представлені в логічній структурі, в ідеалі відповідно до визначеної структури загального технічного

документа (CTD), такого як модуль 3. Дані, подані в цьому модулі, повинні узгоджуватися з іншими частинами та доповнювати їх.

Вимоги до даних змінюються в міру просування розробки від дослідницьких до підтверджувальних клінічних випробувань:

Дані про якість, зібрані в IMPD, повинні відображати зростання знань і досвіду під час розробки продукту. Під час реєстрації необхідно продемонструвати, що лікарський засіб виробляється зі стабільною та відтворюваною якістю. Наприклад, слід встановити критерії прийнятності для параметрів випробувань/контролю в процесі, навіть на основі обмежених даних, і їх слід переглянути на пізніших етапах розробки.

Під час розробки може знадобитися додавання або видалення параметрів і модифікація аналітичних методів. У всіх випадках слід продемонструвати придатність використаних аналітичних методів (фармакопейні/нефармакопейні, in-house).

Може бути необхідним проведення підтверджувальних клінічних випробувань з продуктом, заснованим на відпрацьованому виробничому процесі та специфікаціях, які якомога точніше відповідають ліцензійним умовам. Відхилення від цього принципу призведуть до проблем зіставності та репрезентативності (валідності) отриманих даних.

Для досліджуваних АТМР на основі клітин (СВІМР) настанова описує діяльність виробників після отримання клітин, тканин або крові. СВІМР часто містять або складаються з клітинних препаратів обмеженого розміру, і багато з них призначені для використання індивідуально для пацієнта.

Комбінація АТМР з медичними пристроями може з нормативної точки зору трактуватись по-різному:

- Якщо СВІМР включає медичний пристрій як невід'ємну частину діючої речовини, медичний пристрій вважатиметься вихідним матеріалом (див. розділ S.2.3).
- Коли для АТМР потрібен медичний виріб як частина кінцевої рецептури, але медичний виріб не є невід'ємною частиною діючої речовини

(наприклад, медичний виріб додається до активної речовини незадовго до введення пацієнту, призначений для забезпечення структурної підтримки, просторового обмеження продукту або контролю його вивільнення), медичний виріб вважатиметься допоміжним засобом (див. розділ Р.4 і додаток 3).

- Якщо медичний виріб використовується як система закриття контейнера (див. розділ Р.7) або призначений для введення АТМР, а пристрій для введення та АТМР продається як єдиний продукт, і пристрій не можна використовувати повторно, комбінація буде регулюватися як ліки. Однак останній сценарій конкретно не розглядається в цій настанові.

Необхідно забезпечити відстеження від реципієнта продукту до донора клітин або тканин. Система відстеження має бути двонаправленою (від донора до реципієнта та від реципієнта до донора). Дані слід зберігати протягом 30 років після закінчення терміну придатності продукту, якщо в дозволі на клінічне випробування не вимагається довший період.

Вимоги щодо відстеження не порушують положення Регламенту (ЄС) 2016/679 Європейського Парламенту та Ради від 27 квітня 2016 року про захист фізичних осіб щодо обробки персональних даних і про вільне переміщення таких даних [32]. Тому система повинна забезпечувати повне відстеження від донора до реципієнта через систему кодування.

Вступ

Необхідно надати короткий вступ до дослідження, який може бути корисним для рецензента. Вступ повинен охоплювати, але не обмежуватися наступною інформацією:

- Структура досьє на досліджуваний лікарський засіб якості (IMPD) (документація на лікарську речовину (DS), препарат (DP), пристрій тощо).
- Тип походження АФІ. (назва, тип модальності (наприклад, рекомбінантний аденоасоційований вірус, алогенна мезенхімальна стовбурова клітина тощо, короткий опис способу дії).

- Лікарська форма та шлях введення (вказати чи це готовий лікарський засіб до використання чи потребує обробки, як-от відновлення чи розведення, чи він стерильний, надати інформацію про силу дії, якщо можливо, та первинне пакування).
- Включити інформацію про розчинник, плацебо (якщо застосовно).
- Можуть бути згадані будь-які уточнення щодо ланцюга постачання, але без деталей.
- Фаза клінічного дослідження та популяція пацієнтів. Проте деталі лікування та обґрунтування дослідження мають бути представлені в брошурі дослідника (включаючи доклінічні та клінічні дані), а також у протоколі клінічного дослідження.

S Лікарська речовина (АФІ)

Перш ніж розпочати створення S-розділу IMPD, корисно добре розуміти різні матеріали, які використовуються у виробництві DS.

Сировина визначається як немодифікований матеріал, і це можуть бути речовини, що використовуються у виробництві або екстракції активного інгредієнта, тобто реагенти, культуральні середовища, добавки та буфери.

Вихідний матеріал — це отриманий матеріал, який зрештою забезпечить один із ключових функціональних компонентів лікарської речовини. Наприклад, кров, біопсія або аспірат кісткового мозку. І вектор, і аспірат кісткового мозку для генної терапії CAR-T є вихідними матеріалами. Для комбінованих продуктів, у яких медичний пристрій є невід'ємною частиною діючої речовини (наприклад, пристрої для імплантації), медичний виріб має бути включено як вихідний матеріал для АТМР.

DS визначається як оброблений вихідний матеріал, який використовується у виробництві. Проміжним продуктом може бути оброблений вихідний матеріал, який зберігається під час виробництва діючої речовини або лікарського засобу. Досьє ДЛЗ слід розділити на розділи діючої речовини (DS) і лікарського засобу (DP). Для деяких АТМР вихідний матеріал,

діюча речовина та готовий лікарський засіб можуть бути близькими або майже ідентичними. Активна речовина, будь-який проміжний і кінцевий продукт повинні бути ідентифіковані. У тих випадках, коли виробництво АТМР є безперервним процесом, немає необхідності повторювати інформацію, яка вже була надана в частині DS, у розділі DP.

Активна речовина СВІМР складається з маніпульованих або неманіпульованих клітин і/або тканин. Додаткові речовини (наприклад, каркаси, матриці, пристрої, біоматеріали, біомолекули та/або інші компоненти) поєднані як невід'ємна частина з маніпуляційними клітинами, вважаються частиною діючої речовини і, отже, вважаються вихідними матеріалами, навіть якщо вони не біологічного походження. Необхідно надати інформацію про відповідне виробництво та контроль, а також аспект вірусної безпеки цих додаткових речовин.

Активна речовина лікарського засобу для генної терапії, заснованого на методах перенесення генів *in vivo*, складається з рекомбінантної нуклеїнової кислоти та вірусного або невірусного вектора, який використовується для її доставки.

У випадку підходів редагування геному *in vivo* активні речовини зазвичай включають інструменти, які використовуються для запланованого редагування геному. Це може бути найрізноманітніша рекомбінантна нуклеїнова кислота, рекомбінантний білок, синтетичний олігонуклеотид або РНК, рибонуклеопротеїн тощо, а також вірусні чи невірусні вектори, що використовуються для їх доставки. У випадку генної терапії *ex vivo* (тобто генетично модифікованих клітин) активна речовина складається з модифікованих клітин. Немодифіковані клітини, вірусні або невірусні вектори та будь-які інші нуклеїнові кислоти та/або білки, що використовуються для генетичної модифікації клітин, вважаються вихідним матеріалом.

Додатково слід враховувати вимоги до генного/векторного компоненту. У цьому випадку використання *ex vivo* вірусні вектори, плазмідні,

рекомбінантні білки та рекомбінантна мРНК, компоненти для їх виробництва (наприклад, плазміди, клітини) також вважаються вихідними матеріалами.

У цьому випадку принципи GMP, як це передбачено в Загальних принципах у Керівництві з GMP для АТМР, повинні застосовуватися до банківських систем клітин, які використовуються для виробництва вихідних матеріалів.

Зверніть увагу, що якщо іАТМР містить додаткові біологічні/біотехнологічні компоненти, окрім клітин, посилання на основний файл активної речовини або сертифікат придатності (СЕР) Європейського директорату з якості лікарських засобів є неприйнятним і не застосовним.

S.1. Загальна інформація

S.1.1. Номенклатура

Необхідно описати DS і тип матеріалу, тобто клітини, послідовність нуклеїнової кислоти, генетично модифікований мікроорганізм або вірус. Представити інформацію, що стосується номенклатури діючої речовини (наприклад, запропоновану МНН, якщо є; назву за фармакопесю, патентовану назву, код АФІ, наданих виробником, лабораторні коди, акроніми або аббревіатури, які можна використовувати, якщо описова назва надто довга, інші назви або коди, якщо такі є).

Розрізнення між DS і DP може бути складним для продуктів через складний характер виробничих процесів. Деякі продукти генної терапії можуть не мати визначення DS. Інші можуть складатися з двох або більше різних DS, які об'єднуються для створення DP.

S.1.2. Структура

Необхідно надати опис, звідки зібрані матеріали. Для СВІМР слід надати опис діючої речовини, включаючи інформацію про клітинний склад. Слід описати структурні компоненти, якщо вони входять до складу діючої речовини, наприклад де клітини вирощуються в листи (cell sheets) або комбінуються з матрицями/каркасами.

Для досліджуваних лікарських засобів для генної терапії (GTMP) необхідно надати інформацію про молекулярну структуру (включаючи генетичну послідовність, зони з'єднання та регуляторні елементи) та/або клітинні компоненти DS, опис та схематичне зображення конструкції. Необхідно описати будь-яку послідовність, додану для націлювання, регулювання або експресії конструкції GTMP. Субстанція для продуктів генної терапії основана на методах перенесення генів *in vivo* або *ex vivo*.

Для GTMP генетична послідовність може бути представлена на схематичній діаграмі, яка включає карту відповідних регуляторних елементів (наприклад, промотор/енхансер, інтрони, полі(A) сигнал), сайти рестриктази та функціональні компоненти (наприклад, трансген, маркери селекції). Для вірусних векторів необхідно включити опис складу вірусного капсиду та структур оболонки, а також будь-які модифікації цих структур (наприклад, модифікації сайтів зв'язування антитіл або елементів, що змінюють тропізм). Також необхідно описати природу геному вірусних векторів, одноланцюгових, дволанцюгових або самокомплементарних, ДНК або РНК, і кількість копій геномів на частинку. Для бактеріальних векторів необхідно включити визначення фізичних і біохімічних властивостей, характеристик росту, генетичних маркерів (наприклад, ауксотрофних або ослаблювальних ючних мутацій, стійкості до антибіотиків) і розташування (наприклад, у плазміді, епісомі або хромосомі), а також опис будь-яких вставлених чужорідних генів і регуляторних елементів.

S.1.3. Загальні властивості

Необхідно описати такі особливості АТМР: функція, механізм, фізіологічні, хімічні та біологічні властивості, як-от здатність досягати певного біологічного ефекту. Запропонований механізм дії повинен бути представлений і сформований для визначення відповідних властивостей діючої речовини, включаючи біологічну активність (специфічну здатність продукту досягати визначеного біологічного ефекту).

Для СВІМР, де клітинні вихідні матеріали отримані за допомогою спеціальних технологій (наприклад, перепрограмування, генетична модифікація, активація), необхідно описати походження та тип початкових клітин та надати інформацію про техніку обробки разом із цільовою функцією. Для GTІМР, що складаються з вірусних векторів, слід описати такі аспекти:

а. Дизайн вектора

Необхідно надати перелік фізико-хімічних та інших відповідних властивостей GTІМР, зокрема, заявник повинен викласти обґрунтування вибору векторної системи щодо пропонуваніх клінічних показань, способу введення (*ex vivo* або *in vivo*), ефективність трансфекції/трансдукції популяції клітин-мішеней, безпеку пацієнта та користувача і функціональну активність терапевтичної послідовності (-тей).

Для продуктів на основі вірусних або бактеріальних векторів слід звернути увагу на:

- Патогенність і вірулентність у людини та інших видів тварин батьківського організму;
- Розробку вірусних векторів, щоб у разі необхідності зробити їх реплікацію дефектною;
- Кроки, вжиті для мінімізації можливості гомологічної рекомбінації з будь-якими патогенами людини або ендогенними вірусами;
- Тканинний тропізм;
- Ефективність трансдукції в популяції клітин-мішеней і те, чи клітини діляться або остаточно диференційовані;
- Наявність і стійкість послідовності (послідовностей) вірусного гена, важливої для противірусної хіміотерапії вірусу дикого типу;
- Тканинну специфічність реплікації;
- Передачу зародкової лінії.

Для інтегрованих векторів слід враховувати ризик інсерційного мутагенезу [33].

Для вірусних векторів з дефіцитом реплікації слід чітко задокументувати стратегію, спрямовану на те, щоб зробити реплікацію вірусного вектора некомпетентною, а також продемонструвати дефіцит реплікації. Лікарська речовина та, якщо це доцільно, проміжні продукти, а також будь-які клітинні лінії виробника повинні бути перевірені на реплікаційно-компетентні віруси (RCV). Необхідно враховувати можливість будь-яких подій рекомбінації, що призводять до RCV або реплікації через трансрегуляцію. У випадку генетично модифікованих клітин, тестування RCV на лікарській речовині або інших проміжних рівнях не вважається необхідним за умови, що відсутність RCV було продемонстровано на рівні вихідного матеріалу вірусу, а утворення RCV під час виробництва генетично модифікованих клітин може бути виключеним.

Для реплікаційно-компетентних вірусних векторів або реплікаційно-умовних вірусних векторів слід надати чітке обґрунтування конструкції та окремих генетичних елементів, які контролюють реплікацію, щодо його безпечного використання за запропонованими клінічними показаннями. Слід звернути увагу на наступні фактори:

- Для ефективності лікарського засобу необхідна компетентність у реплікації;
- Вектор не містить жодних елементів, які, як відомо, індукують онкогенність/пухлиногенність у людей;
- Якщо вихідний штам вірусу є відомим патогеном, інфекційність, вірулентність і патогенність RCV слід визначити після бажаних генетичних маніпуляцій і виправдати безпечність його використання;
- Тканинна специфічність реплікації.

в. Розробка генетики

Для всіх векторів необхідно надати повну документацію про походження, історію та біологічні характеристики батьківського вірусу або бактерії.

Повинні бути описані всі генетичні елементи GTMP, включаючи елементи терапії, доставки, контролю та виробництва, а також наведено обґрунтування їх включення. Для вірусу-помічника має бути забезпечений той самий рівень деталізації.

Для плазмідної ДНК слід надати повну послідовність.

Необхідно обґрунтувати елементи ДНК, використані для відбору. Слід уникати присутності генів стійкості до антибіотиків у готовому продукті GTMP, враховуючи тягар мультирезистентності бактерій до антибіотиків та існування альтернативних методів відбору. Якщо цього неможливо уникнути, слід провести аналіз ризику.

Дані щодо контролю та стабільності вектора та терапевтичної послідовності (послідовностей) під час розробки повинні бути забезпечені. Ступінь вірності систем реплікації має бути забезпечений, наскільки це можливо, і описаний. Необхідно отримати докази, щоб продемонструвати, що терапевтична послідовність залишається незмінною і стабільно підтримується під час будь-якої ампліфікації.

Необхідно охарактеризувати клітини, які використовуються для ампліфікації генетичного матеріалу.

Необхідно надати деталі конструкції будь-якої продуцентської клітинної лінії або допоміжного вірусу. У випадку коли під час розробки вносяться зміни до дизайну вектора для отримання нових покращених характеристик продукту, необхідно оцінити клінічний вплив змін (зверніться до Керівництва про якість, доклінічні та клінічні аспекти лікарських засобів генної терапії) та провести порівняльні дослідження.

Якщо GTMP складається з генетично модифікованих клітин, необхідно надати інформацію про вірусний вектор та про модифікований клітинний компонент.

S.2. Виробництво

S.2.1. Виробник (-и)

Необхідно надати назву (-и) та адресу (-и), а також обов'язки кожного виробника, включаючи підрядників, і кожен запропоновану виробничу ділянку або об'єкт, залучений до виробництва, тестування та випуску серії, починаючи з вихідних матеріалів. Вкажіть статус підприємства, сертифікованого GMP (QP-декларація).

S.2.2. Опис та контроль виробничого процесу

Виробничий процес іАТМР та засоби керування процесом мають бути ретельно розроблені та описані коротко та поетапно. Необхідно довести придатність засобів контролю для запланованої мети.

Слід надати схему всіх послідовних етапів процесу виробництва діючої речовини, починаючи з біологічної рідини/тканини/органу або банків клітин/вірусного насіння. Необхідно вказати критичні етапи та проміжні продукти, а також відповідні параметри процесу, внутрішньовиробничий контроль (IPC) і критерії прийнятності. Тестування IPC (для розробок на ранній стадії) має зосереджуватися як мінімум на аспектах безпеки. Критичні кроки вже мають бути визначені для виробництва матеріалу для ранніх клінічних випробувань, і встановлені адекватні критерії прийнятності для цих критичних етапів, для інших IPCs моніторинг може бути доречним.

Повторна обробка під час виробництва має бути описана та обґрунтована (за наявності). Для біологічних продуктів ці ситуації зазвичай обмежуються певними етапами повторної фільтрації та повторної концентрації у разі технічної несправності обладнання або механічної поломки хроматографічної колонки.

Матеріали та контроль за ними слід описати в розділах S.2.3 і S.2.4 відповідно, і їх не слід включати в цей розділ.

Під час розробки, у міру отримання нових знань про процес виробництва, слід надати додаткові деталі внутрішнього тестування та

переглянути критерії прийнятності. Щоб отримати дозвіл на державну реєстрацію, виробничий процес має бути валідований.

Для СВІМР наступні аспекти слід вважати застосовними:

- Необхідно надати чітке визначення виробничої серії від джерела клітин до маркування кінцевого контейнера (наприклад, розмір, інформація про проміжне зберігання клітин, кількість клітинних пасажів/подвоєння клітинної популяції, стратегії об'єднання, система нумерації серій).
- Має бути забезпечена прослідкованість та узгодженість виробництва серії. IMPD має містити інформацію про об'єм/кількість зібраних клітин та опис етапів маніпуляцій після отримання. Це має включати опис будь-якого обладнання для відбору/розділення, що використовується.
- Повинен бути описаний тип маніпуляцій, необхідних для обробки клітин.
- Виробництво комбінованих лікарських засобів, що складаються з клітин і матриць/пристроїв/скаффолдів, потребує додаткового розгляду щодо взаємодій клітина-матриця/скаффолд і пов'язаних з цим проблем якості. Слід звернути увагу на біологічно розкладні матеріали, на які можуть впливати зміни середовища (наприклад, підвищення рН) для клітин під час виробництва.
- Необхідно надати інформацію про процедури, що використовуються для транспортування матеріалу під час виробничого процесу продукту, включаючи умови транспортування та зберігання, а також час витримки.
- Мікробіологічний контроль є ключовим аспектом контролю процесу та оцінки якості всіх клітин підготовки та має бути ретельно описаний та обґрунтований.

Для GTІМР слід розглядати такі аспекти:

- Необхідно визначити серію (-ї) та масштаб, включаючи інформацію про будь-яке об'єднання врожаю або проміжні продукти.

- Необхідно описати та обґрунтувати будь-яку повторну обробку під час виробництва діючої речовини (наприклад, помилка перевірки цілісності фільтра).
- Виробник повинен переконатися, що векторна послідовність залишається стабільною протягом всієї культури клітин. Якщо це дозволяє достатній виробничий досвід, слід встановити максимальну кількість проходів для клітин.
- Необхідно надати обґрунтування використання конкретного клітинного субстрату.
- Процес очищення повинен бути націленим на зменшення домішок. Домішки включають гібридні віруси у випадку продукування вірусного вектора, ДНК клітини-господаря та білок, залишкову плазмідну ДНК, ліпіди та полісахариди у випадку продукційних систем, які включають бактеріальну ферментацію, а також РНК і хромосомну ДНК у разі очищення плазміди. В ідеалі слід з часом вживати заходів у проектуванні, будівництві та виробництві, щоб мінімізувати або усунути їх.
- Для нездатних до реплікації вірусних векторів і умовно реплікованих вірусних векторів слід надати інформацію про параметри процесу та контроль, проведений для запобігання забруднення пакувальної клітинної лінії вірусами дикого типу, допоміжними або гібридними вірусами, що може призвести до утворення здатних до реплікації рекомбінантних вірусів під час виробництва.
- Для векторів вірусів з умовною реплікацією важливе значення мають чутливі технологічні тести з відповідно низькими межами виявлення, щоб показати, що віруси, здатні до реплікації, знаходяться нижче прийнятного рівня. Для нездатних до реплікації вірусних векторів, відсутність RCV слід контролювати за допомогою аналізу відповідної чутливості.
- Виробники повинні прагнути контролювати ненавмисну мінливість, наскільки це можливо, наприклад в умовах культивування або етапах інокуляції під час виробництва.

- Виробничий процес має бути налаштований таким чином, щоб мінімізувати мікробіологічний ризик забруднення.

S.2.3. Контроль матеріалів

Сировина і вихідні матеріали

Матеріали, що використовуються у виробництві діючої речовини (наприклад, сировина, вихідні матеріали, середовища клітинної культури, фактори росту, колонкові смоли, розчинники, реагенти), повинні бути перераховані (бажано в таблиці), а також необхідно надати критерії прийнятності для виробництва, вказуючи, де кожен матеріал використовується в процесі, а також їхні стандарти якості (наприклад, Ph Eur. або In house). Слід уникати опису матеріалів у термінах назв продуктів.

Необхідно описати процес отримання тканин/клітин, донорство, відповідність Директиві 2004/23/ЕС [34]. Для компонентів крові, які використовуються як сировина, має бути підтверджена відповідність Керівництву щодо лікарських засобів, отриманих із плазми крові, та додатку 14 GMP.

Для GTMP вихідними матеріалами є ДНК-вектори (наприклад, плазмідни, транспозонні вектори), а також вірусні вектори та бактерії, які мають бути відповідно описані.

Перед початком клінічних випробувань на людях вихідні матеріали та сировина мають бути кваліфіковані з точки зору безпеки.

Якість вихідних матеріалів та середовища є ключовим фактором у виробництві ATMP. Тому уникнення забруднення, зведення до мінімуму мінливості початкових і сировинних матеріалів є життєво важливими для процесу виробництва. Якщо умови транспортування впливають на їх якість, необхідно описати конкретні умови транспортування та перевірити їх придатність. Необхідно вжити відповідні запобіжні заходи, щоб забезпечити належне поводження щодо вірусної безпеки.

Для аспектів вірусної безпеки слід дотримуватися принципів, викладених в загальному тексті Ph. Eur. 5.1.7. для кожної речовини тваринного та

людського походження, яка використовується під час виробництва. Необхідно вжити заходів для зниження ризику трансмісивної губкоподібної енцефалопатії відповідно до відповідного європейського законодавства та рекомендацій [19, 20].

Сировина

Сировина — це реагенти, які використовуються під час виробничого процесу, але не є частиною кінцевого продукту. Приклади включають фетальну сироватку великої рогатої худоби, трипсин, травні ферменти (наприклад, колагеназу, ДНКазу), фактори росту, цитокіни, моноклональні антитіла, антибіотики, смоли, пристрої для розділення клітин, а також середовища та компоненти середовищ.

Повинні бути посилення на стандарти якості (наприклад, збірні монографії, внутрішні специфікації виробника). Для некомпендіальних матеріалів необхідно надати інформацію, яка демонструє, що матеріали (включаючи матеріали біологічного походження, наприклад компоненти середовищ, моноклональні антитіла, ферменти) відповідають стандартам, застосовним для їхнього використання за призначенням. Інформація повинна містити (за наявності):

- Ідентифікацію критичних матеріалів;
- Опис біологічних матеріалів, напр. сироватка крові, трипсин, фактори росту – якщо використовуються в процесі, перехресне посилення Додаток А.2;
- Технічні характеристики, включаючи тестування стабільності субстрату (substrate) та контроль якості матеріалів;
- Докази біологічної активності, якщо необхідно;
- Дані про сироватки стимулювання росту;
- Активність ферментів;
- Фактори росту.

Якщо не використовуються компедіальні матеріали, повинна бути надана інформація про їх якість та контроль. Необхідно надати інформацію, яка демонструє, що матеріали (включаючи матеріали біологічного походження, наприклад компоненти середовищ, моноклональні антитіла, ферменти) придатні для використання за призначенням. Хоча сировина повинна бути фармацевтичної якості, визнається, що в деяких випадках доступні лише матеріали лабораторного рівня. Необхідно розуміти ризики, пов'язані з використанням матеріалів лабораторної якості (в тому числі ризики для безперервності поставок, коли виробляються великі обсяги продукції).

Міркування щодо придатності певного матеріалу повинні зосереджуватися на його ідентичності, безпеці та функціональності щодо цільового використання у виробничому процесі. Останній пункт, зокрема, слугує для забезпечення стабільності виробництва та забезпечує критерії прийнятності у разі зміни постачальника. За можливості слід уникати використання реагентів тваринного походження і замінювати їх реагентами нетваринного походження з визначеним складом. Це пов'язано з потенційною можливістю введення сторонніх домішок і, як наслідок, додатковими вимогами до тестування.

Для всієї сировини біологічного походження необхідно вказати інформацію про постачальника та відповідну стадію виробничого процесу, на якій матеріал використовується, а також провести оцінку ризику. Конкретні вказівки надано в Ph.Eur. (5.2.12) Сировина для виробництва лікарських засобів клітинної та генної терапії [19, 20]. Короткі відомості про безпеку випадкових агентів для матеріалів біологічного походження слід надати в Додатку А.2.

Матеріали, включаючи клітини, які функціонують як підтримка росту та адгезії, наприклад фідерні клітини, повинні бути оцінені та/або підтверджені щодо їх придатності для використання за призначенням. Ті самі принципи безпеки повинні застосовуватися до критичної сировини, створеної в біологічних системах, яка використовувалася для виробництва вихідних

матеріалів, таких як вірусні вектори, продукти редагування генів або індуковані плюрипотентні стовбурові клітини (iPSC).

Сировина, отримана з людської плазми, повинна бути зібрана і атестована згідно з вимогами схваленого в ЄС головного файлу плазми (PMF) [35]. В іншому випадку слід підтвердити, що рекомендації, надані в Ph. Eur. 5.2.12 та Ph. Eur. 5.1.7 дотримуються.

Повинні бути описані відповідні характеристики (склад, функція, деградація) будь-яких матриць, волокон, кульок або інших матеріалів, які використовуються у виробництві та не є частиною готового продукту.

Необхідно забезпечити мікробну чистоту та низький рівень ендотоксинів сировини.

Процес виробництва СВІМР зазвичай не включає кінцеву стерилізацію, етапи очищення, видалення вірусу та/або етапи інактивації. Таким чином, суворі вимоги до джерела та приймання критеріїв для всіх матеріалів, отриманих від людини або тварин, повинні бути належним чином визначені відповідно до їхнього призначення. Умови стерилізації, що застосовуються до всіх матеріалів, можна знайти в Керівництві щодо стерилізації лікарського засобу, діючої речовини, допоміжної речовини та основного контейнера [36]. Відповідно до статті 15 Регламенту 1394/2007, інформація про відстеження також повинна охоплювати сировину та всі речовини, що контактують з клітинами або тканинами. Деталі виконання цього зобов'язання були розроблені в Керівних принципах належної виробничої практики, що стосуються лікарських засобів передової терапії.

Вихідні матеріали для СВІМР

Цей розділ стосується всіх матеріалів, які входять до складу діючої речовини, і не обмежується клітинами або тканинами.

- Клітини

Донорський клітинний матеріал (клітини або тканини) від одного або кількох донорів після обробки може бути наступним:

- Один первинний клітинний ізолят або клітинні суспензії, що містять різні природні типи клітин, які використовуються безпосередньо для СВМР (А);
- Первинні клітини, культивовані протягом кількох пасажів перед використанням для СВМР (запас клітин) (В);
- Клітини, засновані на чітко визначеній системі банків клітин, що складається з головного банку клітин і робочого банку клітин (С).

Необхідно задокументувати джерело клітин, тканини та тип клітин, а також будь-яке попереднє лікування пацієнта, необхідне перед донацією. Має бути описана процедура отримання клітин з їх джерела (стосовно типу ферменту, середовища тощо) і пояснення мети відповідних етапів. Створення та тестування клітинних запасів або банків клітин слід проводити відповідно до Керівництва щодо лікарських засобів на основі людських клітин [22].

Загалом слід уникати об'єднання банків клітин, оскільки це викликає сумніви щодо того, чи впливає на клінічний результат зміна вихідних матеріалів від різних донорів. У разі об'єднання подібних популяцій алогенних клітин повинні бути описані стратегії об'єднання, розмір пулу та заходи для забезпечення відстеження. Необхідно провести аналіз ризику, щоб розглянути можливість небажаних (імунологічних) реакцій і передачі захворювання через об'єднання. Необхідно встановити належним чином контрольовану систему зберігання клітин, щоб забезпечити належне обслуговування та вилучення клітин без будь-яких змін їхніх кінцевих характеристик. Умови зберігання повинні бути оптимізовані для забезпечення життєздатності клітин, щільності, чистоти, стерильності та функціональності. Ідентичність клітин, що використовуються як вихідний матеріал, повинна бути підтверджена відповідними генотиповими та/або фенотиповими маркерами, а частка клітин, що несуть ці маркери ідентичності, оцінена як індикатор передбачуваної популяції клітин.

А. Клітини первинного походження

Донорство, закупівля та тестування продуктів на основі людських клітин повинні відповідати вимогам Директиви 2004/23/ЕС або, якщо це застосовно, Директиви 2002/98/ЕС.

Процедури та стандарти, що застосовуються для відбору відповідних донорів та виключення донорів-кандидатів із високим ризиком або іншим чином непридатних донорів, мають бути чітко визначені та обґрунтовані. Якщо необхідно об'єднати клітини від різних донорів, аналіз ризику повинен розглянути можливість того, що об'єднання популяцій алогенних клітин може збільшити ризик небажаних імунологічних реакцій у реципієнта та поставити під загрозу його терапевтичну активність. Крім того, об'єднання клітин може збільшити ризик передачі захворювання. Залежно від природи джерела клітин і тканин, інші фактори ризику, наприклад попереднього радіаційного опромінення, слід також розглянути та вирішити.

Повинна існувати спеціальна програма мікробіологічного скринінгу, адаптована до типу клітин, на найбільш придатному або релевантному етапі виробничого процесу, з перевіреними аналізами, здатними виявляти інфекційні агенти людини з належною чутливістю та враховуючи компоненти середовища, які можуть впливати на аналізи (наприклад, антибіотики). Якщо клітини походять із нездорових тканин, критерії прийнятності конкретного продукту повинні бути визначені відповідно до його цільового призначення.

Параметри якості, які використовуються для визначення критеріїв прийнятності для даного органу або тканин, повинні бути визначені, беручи до уваги загальні аспекти, такі як умови транспортування та зберігання.

У разі аутодонорства режим тестування вихідного матеріалу повинен бути обґрунтованим, з урахуванням аутологічного використання.

Якщо алогенні первинні клітини збирають і розмножують для використання у багатьох пацієнтів, запас клітин повинен бути відповідним чином охарактеризований. Та сама програма визначення характеристик повинна застосовуватися до кожного нового матеріалу клітин.

В. Банківська система для встановлених клітинних ліній

Там, де використовуються клітинні лінії, слід створити належним чином охарактеризований головний клітинний банк (МСВ) і робочий клітинний банк (WCB), якщо це можливо. Хоча МСВ має бути встановлено до початку випробувань фази I, WCB не завжди може бути встановлено на ранній стадії. Необхідно надати інформацію про банк клітин, характеристику та тестування створених банків клітин, а також доступну інформацію про стабільність клітинного субстрату.

Необхідно охарактеризувати МСВ та/або WCB (якщо використовуються) і надати результати проведених випробувань. Створення та характеристика банків клітин має виконуватися відповідно до принципів настанови CPMP/ICH QSD[35].

Необхідно ретельно задокументувати історію створення клітинної лінії та зберігання клітинних банків, включаючи сировину, яка використовувалася під час виробництва. Це особливо важливо для людських ембріональних стовбурових клітин (ESC). Якщо ESC були встановлені до того, як набули чинності вимоги Директиви 2004/23/ЕС, і результати тестування донорів недоступні, необхідне широке тестування цих клітинних ліній на вірусну безпеку.

Для створення банків індукованих плюрипотентних стовбурових клітин (iPSC) вихідним матеріалом мають бути первинні клітини до того, як їх піддадуть програмі дедиференціації. У зв'язку з цим, принципи належної виробничої практики та рекомендації, наведені в цій настанові, повинні застосовуватися після закупівлі клітин, включаючи створення клітин IPS та подальший процес відбору. Зрозуміло, що в тих випадках, коли перші кроки по створенню банків ESC або iPSC проводяться до того, як з'явиться чітка концепція продукту, початкові етапи виробництва можуть не відповідати повній відповідності GMP. Як мінімум, у цій винятковій ситуації слід дотримуватися принципів GMP, як описано в настанові GMP для АТМР

Безпека клітин і сировини щодо вірусів та ТСЕ має бути розглянута під час кваліфікації банку клітин та/або вихідного матеріалу або на початку виробничого процесу, щоб мінімізувати ризик зараження.

Походження та отримання вихідного матеріалу для виділення стовбурових клітин вважається критичним для виходу та ідентичності/чистоти кінцевої популяції клітин. Вибір відповідних маркерів є фундаментальним для стандартизації умов ізоляції та для контролю клітинних популяцій, гетерогенності та виходу.

С. Клітинні запаси

Первинні клітини можуть бути організовані як запаси клітин, розширюючи їх до певної кількості клітин і зберігаючи їх у вигляді аліквот, які згодом використовуються для виробництва АТМР на основі клітин. На відміну від дворівневої системи головного та робочого банків клітин, кількість виробництва залежить від кількості аліквот, отриманих після розширення, і не охоплює весь життєвий цикл продукту. Запас клітин обмежений життєвим циклом продукту. Зміна запасу клітин (включаючи введення клітин від нових донорів) повинна бути відображена в дозволі на проведення клінічного випробування. При використанні запасів клітин, поводження з ними, їх зберігання, виробництво і тестування повинні здійснюватися відповідно до принципів, викладених вище для банків клітин.

- Структурні компоненти

СВІМР можуть містити структурні компоненти як вихідні матеріали, які можуть бути медичними пристроями або активними медичними пристроями, що імплантуються. Ці пристрої повинні відповідати відповідним вимогам загальної безпеки та вимогам законодавства ЄС щодо медичних пристроїв, і щодо продуктивності інформації, викладеним в IMPD. У випадку, коли уповноважений орган оцінив частину пристрою, результати цієї оцінки повинні бути включені в досьє. У випадках, коли медичний виріб також перебуває на стадії дослідження, набір специфікацій повинен бути достатнім

для забезпечення придатності виробу для запланованого використання. Крім того, повинні бути надані наявні дані про якість пристрою.

На етапі дослідження СВІМР також може включати структурні компоненти, які не сертифіковані CE або сертифіковані, але використовуються не за призначенням. У таких випадках спонсор клінічного випробування повинен продемонструвати придатність для запланованого використання (див. розділи «Характеристика та фармацевтична розробка»). Крім того, слід надати наявні дані про якість пристрою.

Вихідні матеріали для GTMP

Вірусні вектори є вихідними матеріалами, також якщо вони використовуються для трансдукції клітин і не залишаються в активній речовині. Інформацію про вектор слід надати в розділі вихідного матеріалу. Тут має бути наданий той самий рівень інформації, який необхідний для вектора як діючої речовини.

Інструменти редагування геному, які використовуються ex-vivo для створення генетично модифікованих клітин, за аналогією також розглядаються як вихідні матеріали.

Крім того, для транскрибованих (transcribed) in vitro (м)РНК, які використовуються як активні речовини, лінеаризовану матричну плазмідну ДНК слід розглядати як вихідний матеріал.

Комплексоутворювачі для виготовлення діючої речовини розглядаються як вихідні речовини та мають бути кваліфіковані за призначенням. Рівень наданої інформації залежатиме від природи комплексоутворювача та результуючої DS.

Для отримання додаткових вимог зверніться до S.3.1.

-Джерело, історія та генерація

Для всіх матеріалів біологічного походження (включаючи ті, що використовуються для створення банку клітин) необхідно вказати джерело та генерацію (блок-схему послідовних кроків) клітинного субстрату/вірусного

насіння та вказати відповідну стадію виробничого процесу, на якій використовується матеріал.

Опис може включати наступні кроки (якщо є):

- Короткий опис джерела та генерації (схема послідовних кроків) матеріалу; наприклад клітинний субстрат, аналіз вектора експресії, який використовується для генетичної модифікації клітин і включений у батьківську клітину/клітину-господаря, що використовується для розробки Master Cell Bank (МСВ), а також стратегію, за допомогою якої експресія відповідного гена сприяє та контролюється у виробництві, слід надавати відповідно до принципів Q5D Комітету з патентованих лікарських засобів/Міжнародної конференції з гармонізації (CPMP/ICH) [37].

- Критерії відбору донорів (алогенні) – критерії включення та виключення.

- Дозволи/ліцензії на використання донорського людського матеріалу.
- Порядок заготівлі донорського матеріалу.
- Зберігання та тестування перед використанням вихідного матеріалу.
- Резюме інформації про безпеку випадкових агентів для матеріалів біологічного походження має бути наведено в Додатку А.2.

Якщо використовуються клітини або тканини людського походження, закупівля та тестування повинні відповідати умовам, наведеним для первинних клітин вище в розділі про вихідні матеріали для СВІМР.

Підходи редагування геному вихідними матеріалами включають, відповідно, вектор (вірусний або невірусний вектор), що містить послідовності нуклеїнових кислот, що кодують модифікуючий фермент, мРНК експресія модифікуючого ферменту, сам модифікуючий фермент, генетична послідовність для модифікації геному клітини (наприклад, регуляторна направляюча РНК) або рибонуклеопротеїн (наприклад, білок Cas9, попередньо комплексований з направляючою РНК (gRNA), матриця (наприклад, лінійний фрагмент ДНК або плазміда), а також компоненти для їх виготовлення. Принципи належної виробничої практики мають

застосовуватися, коли мРНК або білки використовуються для створення генетично модифікованих клітин, починаючи з системи банкінгу, який використовується для виробництва цих матеріалів.

Для лікарських засобів на основі індукованих плюрипотентних стовбурових (IPS) клітин, створених шляхом генетичної модифікації, принципи належної виробничої практики та наукові рекомендації, наведені в цій настанові, повинні застосовуватися після закупівлі клітин, включаючи генерацію iPS cells та подальший процес відбору. Визнається, що на ранніх етапах генерації клітин iPSC матеріал клітин може бути обмеженим, а доступність зразків може вплинути на ступінь тестування та кваліфікацію процесу. Необхідно враховувати Рекомендації з належної виробничої практики, що стосуються лікарських засобів передової терапії.

Для виробництва діючих речовин, що складаються з генетично модифікованих клітин, отриманих від генетично модифікованих тварин, належна виробнича практика повинна застосовуватися після їх закупівлі та тестування відповідно до Керівництва щодо лікарських засобів на основі ксеногенних клітин [24].

Система банкінгу, характеристика та тестування

Очікується створення бактеріального/клітинного/вірусного насіння або банку (-ів) для вихідних матеріалів. Там, де це можливо, перед початком дослідницьких випробувань слід створити головний банк клітин/посівного матеріалу (МСВ/MSB). Визнається, що робочий банк клітин/насіння (WCB/WSB) не завжди може бути створений.

Слід охарактеризувати МСВ/MSB та/або WCB/WSB і надати результати проведених випробувань. Банки повинні бути охарактеризовані за відповідними фенотиповими та генотиповими маркерами, щоб гарантувати ідентичність, життєздатність та чистоту клітин, які використовуються для виробництва відповідно до принципів Керівництва CPMP/ICH Q5D. Послідовність нуклеїнової кислоти експресійної касети, включаючи

послідовність кодуючої області, повинна бути підтверджена до початку клінічних випробувань. Дані про безпеку матеріалу мають включати:

- о Стратегію тестування на віруси – вибір вірусів і будь-яких відповідних упущень на основі аналізу ризиків.

- о Тест на ефективність, специфічність (без контамінуючих типів клітин) і тест на життєздатність.

- о Тест на ідентифікацію: підтвердження людських, нормальних диплоїдних клітин/тканин, підтвердження ідентичності клітин.

- о Геномна стабільність: тобто відношення до пухлиногенної трансформації.

Оцінка безпеки для випадкових агентів і кваліфікація банків клітин, які використовуються для виробництва діючої речовини, повинні бути надані в А.2. Заявникам слід ознайомитися з вимогами до діяльності системи банкінгу, як описано в Керівництві щодо якості, доклінічних і клінічних аспектів лікарських засобів для генної терапії [23].

А. Банки насіння вірусів

Контроль банків насіння вірусів повинен включати ідентичність (генетичну та імунологічну), концентрацію вірусу та інфекційний титр, цілісність геному, транскрипцію/експресію терапевтичних послідовностей, фенотипові характеристики, біологічну активність терапевтичної послідовності, стерильність (бактеріальну та грибову), відсутність мікоплазми, відсутність випадкового/інфікуючого вірусу та вірусу, здатного до реплікації (де реплікація продукту недостатня або реплікація умовна). Слід підтвердити послідовність ключових елементів, таких як терапевтичні та регуляторні елементи.

В. РНК або ДНК. Вектори та плазміди

Тестування векторів РНК і ДНК, плазмід або штучної хромосомної ДНК має включати тести на генетичну ідентичність і цілісність, включаючи підтвердження терапевтичної послідовності та регуляторних/контролюючих послідовностей, відсутність сторонніх агентів із застосуванням ряду тестів,

стерильність і рівні ендотоксину. Слід визначити наявність/відсутність інших генетичних особливостей, таких як імуномодулюючі послідовності CpG (цитозин-фосфатний залишок-гуанін ділянки молекули ДНК), якщо інше не обґрунтовано.

С. Банки клітин ссавців

Тестування, проведене на виробничих/пакувальних клітинних лініях (організованих в описаній вище системі клітинного банку), повинно включати ідентичність, чистоту, кількість клітин, життєздатність, характеристику штаму, генотипування/фенотипування, перевірку структури плазмідної/трансгенної/хелперної послідовності (наприклад, рестрикційний аналіз або секвенування), генетичну стабільність, кількість копій, ідентичність та цілісність введених послідовностей.

Тестування банку клітин виробничих/пакувальних на наявність адвентивних вірусів слід проводити відповідно до принципів настанови ІСН Q5A, Ph.Eur. 5.2.3 і 5.1.7. Слід дотримуватися вимог, які зазначені в Ph.Eur 5.14, випробування повинні включати тести на контамінуючі та ендогенні віруси. Необхідно визначити відсутність бактеріального і грибового забруднення, а також мікоплазми і спіроплазми (клітини комах). Також слід провести електронну мікроскопію клітин комах, якщо немає інших обґрунтувань. Для пакувальних клітинних ліній, опис їх дизайну, конструкції, виробництва та використовувана система банкінгу повинна бути надана з таким самим рівнем деталізації.

Д. Банки бактеріальних клітин

Банки бактеріальних клітин повинні бути перевірені на фенотипову та геномну ідентичність. Слід підтвердити наявність/відсутність вставлених/видалених послідовностей, необхідних для безпечного використання GTMP. Необхідно визначити імунологічну ідентичність, включаючи генетично модифіковані компоненти, наприклад серотипування. Необхідно забезпечити ефективність трансдукції, відсутність контамінуючих бактерій і бактеріофагів, грибову стерильність і міжвіальну однорідність

запасів клітинних банків. Для банків трансформованих бактеріальних клітин тестування повинно включати наявність плазмідних або геномних послідовностей, що містять терапевтичну послідовність і пов'язані з нею регуляторні/контрольні елементи, кількість копій плазмід і співвідношення клітин з/без плазмід. Слід також враховувати принцип, описаний у настанові ІСН Q5D щодо отримання та характеристик клітинних субстратів.

S.2.4. Контроль критичних етапів і проміжних продуктів

Критичні етапи у виробничому процесі повинні бути відповідно визначені для стадії розробки, а також мають бути надані всі наявні дані та критерії прийнятності. Визнається, що через обмеженість даних на ранній стадії розробки повна інформація може бути недоступною. У відповідних випадках час витримки та умови зберігання проміжних продуктів процесу повинні бути обґрунтовані та підтверджені даними.

Проміжні клітинні продукти - це продукти, які можна виділити під час процесу; специфікації цих продуктів повинні бути встановлені для забезпечення відтворюваності процесу та консистенції кінцевого продукту. Слід описати випробування та критерії прийнятності для них. Вони можуть включати, але не обмежуються:

- час витримки та умови зберігання проміжних продуктів процесу, а також протокол розморожування;
- відповідність врожайності очікуваним значенням;
- збереження ідентичності та чистоти;
- прийнятність мікробіологічної чистоти;
- проміжні продукти, які потребують обмеження часу витримки та/або умов зберігання.

Необхідно контролювати будь-які періоди зберігання під час виробництва (наприклад, час, температура).

Моніторинг культивування клітин *in vitro* на вибраних етапах виробництва слід проводити, де це можливо, і слід контролювати вік клітин *in*

in vitro (подвоєння популяції). Культуру слід перевіряти на наявність мікробного забруднення.

S.2.5. Оцінка/валідація процесу

Необхідно описати виконану перевірку процесу (PV process validation). Рівень оцінки повинен ґрунтуватися на аналізі ризиків. Документ аналізу ризику повинен оновлюватися заявником протягом життєвого циклу продукту, коли надходять нові дані. Ключові моменти щодо розуміння обраного підходу до розробки продукту мають бути підсумовані в IMPD. Залежно від того, як визначено DS і DP, PV також може бути описаний в P.3.5.

Необхідно розглянути такі аспекти, якщо це можливо: відсутність випадкових вірусів, відсутність модифікуючих ферментів і нуклеїнових кислот, видалення інфекційних частинок, ефективність трансдукції, кількість векторних копій, структура та функція експресованих молекул, видалення або зменшення домішок, пов'язаних з виробничим процесом.

Під час фаз клінічних випробувань, де дані PV є неповними, атрибути якості для контролю діючої речовини важливі для демонстрації фармацевтичної якості, узгодженості продукту та порівнянності після змін процесу.

Через часто обмежену доступність клітин/тканин підхід до PV має враховувати особливі аспекти кожного продукту та зосереджуватися на отриманні максимального досвіду з кожної обробленої серії. Для отримання додаткових вказівок зверніться до Тома 4 GMP для АТМР.

На ранній стадії не очікується, що виробничий процес для досліджуваних АТМР буде валідований, але слід запровадити відповідні заходи моніторингу та контролю, щоб забезпечити відповідність вимогам дозволу на клінічне випробування. Асептичні процеси мають бути перевірені.

Aseptic PV: Тест моделювання процесу = ефективність виробничого процесу з використанням стерильного мікробіологічного середовища для росту та/або плацебо (наприклад, середовище для культивування клітин, яке

підтверджено підтримує ріст бактерій). Асептичний PV необхідно повторити принаймні тричі.

Не очікується, що виробничий процес для iATMPs буде валідований на ранніх стадіях клінічних випробувань, але слід запровадити відповідні заходи моніторингу та контролю, щоб забезпечити відповідність регуляторним вимогам. Зазначається, що для підтверджувального клінічного випробування, яке буде використовуватися для підтримки процесу отримання реєстраційного посвідчення валідація потрібна, щоб продемонструвати, що виробничий процес iATMP забезпечує послідовне виробництво відповідної якості.

Характеристики/оцінки процесу слід збирати впродовж розробки. Визнається, що певний ступінь варіабельності діючої речовини через характеристики вихідних матеріалів властивий ATMP. У зв'язку з цим рекомендується встановлювати критичні параметри процесу, критичні атрибути якості та відповідні критерії прийнятності на основі даних розробки та поточних знань. Це досягається шляхом впровадження відповідних заходів моніторингу та контролю. Необхідно надати резюме характеристик процесу та перевірочних досліджень, але самі звіти не обов'язково подавати як частину IMPD [40].

Очікується, що підсумки характеристики/оцінки процесу, валідація асептичного процесу та етапи видалення/інактивації вірусу будуть перевірені до клінічних випробувань FII. Подробиці щодо етапів виробництва, призначених для видалення або інактивації вірусних контамінантів, слід надати в розділі A2, Оцінка безпеки випадкових агентів.

- СВIMPS:

Характеристика/оцінка за допомогою сурогатних матеріалів: обмежена доступність клітин/тканин, наприклад аутологічні ATMP, алогенні клітинні запаси, де немає експансії клітин до MCB, потребують розробки практичних підходів для характеристики/оцінки виробничого процесу або наступних змін, беручи до уваги кількість доступних тканин/клітин. Ціллю є отримання максимального досвіду від кожної обробленої серії.

Репрезентативність сурогатного вихідного матеріалу слід оцінювати, враховуючи, наприклад, вік донора, стан здоров'я донора, анатомічне джерело (наприклад, стегнова кістка проти гребеня клубової кістки) або інші характеристики (наприклад, використання репрезентативних типів клітин або використання клітин при більш високому пасажі кількості, ніж передбачена в специфікаціях продукту). Якщо це можливо, слід розглянути можливість доповнення використання сурогатних матеріалів зразками фактичних вихідних матеріалів для ключових аспектів виробничого процесу. Наприклад, у випадку АТМР на основі генетично модифікованих клітин, використання матеріалу пацієнта може бути обмежене характеристикою процесу генетичної модифікації. Інші аспекти можна кваліфікувати/оцінити за допомогою репрезентативного сурогатного типу клітин. Для отримання додаткової інформації зверніться до посібника GMP щодо АТМР.

-GTIMPS:

Якщо використовуються вірусні вектори з дефектами реплікації, необхідно вжити заходів для запобігання інтродукції вірусів дикого типу, що може призвести до утворення рекомбінантного вірусу, здатного до реплікації. Відсутність утворення здатного до реплікації вірусу має бути продемонстровано на рівні системи продукування вірусу.

S.2.6. Розвиток виробничого процесу

Покращення процесу

Виробничі процеси та стратегії контролю за ними постійно вдосконалюються та оптимізуються, особливо на ранніх стадіях клінічних випробувань і розробки. Ці зміни необхідно належним чином задокументувати та оцінити для необхідності внесення суттєвих поправок. Загалом ці вдосконалення та оптимізація вважаються нормальною розробкою та мають бути належним чином описані в наданих пізніше досьє. Зміни у виробничому процесі та контролі повинні бути підсумовані, також має бути обґрунтування змін. Цей опис повинен дозволяти чітко ідентифікувати версії процесу, що використовуються для виробництва кожної серії, яка використовується в

доклінічних і клінічних дослідженнях, з метою встановлення відповідного зв'язку між серіями до і після внесення змін. Для представлення еволюції процесу можна використовувати порівняльні блок-схеми та/або перелік змін процесу. Модифікації процесу можуть вимагати адаптації тестів у процесі виробництва та випуску, тому ці тести та відповідні критерії прийнятності слід переглядати, коли зміни введено.

У той час як зміни у виробничому процесі зазвичай відбуваються під час розробки, складний і динамічний характер АТМР представляє проблему для оцінки продукту до зміни та продукту після зміни. У цій оцінці необхідно застосовувати ортогональні методи, а потенційний вплив на продукт слід брати до уваги у цілому, а не на один параметр. Розвиток виробничого процесу має бути описано в цьому розділі, з акцентом на зв'язок між серіями, які використовуються в доклінічних дослідженнях безпеки, і серіями, які будуть використовуватися в клінічних дослідженнях. Порівнянність між серіями повинна бути представлена, де це можливо.

Немає потреби описувати розвиток процесу з нуля, скоріше з того моменту, коли були зроблені серії для проведення доклінічних досліджень, які будуть представлені в поданні, і де такі серії включено до S.4.4. Для FiN рекомендується використовувати матеріал, який є репрезентативним (наскільки можливо) для матеріалу, що використовується в доклінічних дослідженнях, і в цьому випадку частина розробки може бути дуже короткою. Якщо процес, який використовується для неклінічних і клінічних серій, ідентичний, просто вкажіть це.

Якщо у виробничий процес і засоби контролю були внесені зміни, їх слід узагальнити та надати обґрунтування змін. Найважливішими на ранніх стадіях розробки є зміни між серіями, що використовуються для неклінічної безпеки, і клінічними серіями. Опишіть зміни процесу, наприклад шляхом переліку їх у форматі таблиці або в описовому тексті, проілюстрованому порівняльними блок-схемами, де це доречно, наприклад генна інженерія, склад середовища, графік годування, процесу трипсинізації та ітерації продукту.

GTIMPS:

Визнається, що, зокрема, для GTIMP, може бути лише обмежена кількість серій до подачі матеріалів на реєстрацію. Тому особливо важливо збирати достатньо детальні дані про виробничий процес і серійні аналітичні дані протягом усього процесу розробки, оскільки їх можна використовувати як допоміжну інформацію під час подачі матеріалів на реєстрацію.

Порівнянність

Залежно від наслідків внесеної зміни та стадії розробки може знадобитися перевірка порівнянності, щоб переконатися, що зміна не має негативного впливу на якість продукту, а отже, на безпеку та клінічну ефективність продукту. Основна мета цього етапу - забезпечити впевненість у тому, що продукт після внесення змін придатний для майбутніх клінічних випробувань і що він не викликає жодних побоювань щодо безпеки пацієнтів, включених у клінічне випробування. Обсяг необхідної перевірки порівнянності залежить від характеру внесених змін і стадії розробки.

Порівняння має здійснюватися з поетапним підходом, включаючи порівняння якісних характеристик діючої речовини та відповідних проміжних продуктів з використанням відповідних аналітичних методів. Аналітичні методи зазвичай включають рутинні випробування та повинні бути доповнені додатковими тестами визначення характеристик (включаючи ортогональні методи), якщо це доцільно. З перших етапів розробки рекомендовано розробити панель відповідних тестів для забезпечення порівнянності. Біологічна характеристика та аналіз(и) ефективності є найважливішими параметрами для забезпечення порівнянності за показниками якості. Аналітичні інструменти для порівнянності необхідно вибирати на основі критичних параметрів, визначених протягом розробки.

На ранніх стадіях доклінічних і клінічних досліджень тестування порівнянності зазвичай не таке широке, як для схваленого продукту. Коли були отримані лише доклінічні дані, як правило, на ранній стадії розробки та до клінічного впливу, аналітичні результати повинні підтверджувати

підпорядкування даних безпеки, тобто демонстрацію репрезентативності доклінічного профілю безпеки досліджуваних серій щодо тих, які будуть використовуватися в дослідницьких клінічних випробуваннях. У разі дослідницьких клінічних випробувань рекомендується використовувати досліджуваний продукт, репрезентативний для матеріалу, що використовується в доклінічних дослідженнях. Більш суворі еквівалентність потрібна, коли проводяться дослідження токсичності та визначення дози.

Коли дослідницькі випробування вже відбулися, програму зв'язку з даними слід розширити до повної порівнянності і розробити більш повний аналітичний пакет. Для підтвердних випробувань слід застосовувати принципи, які можна знайти в ICH Q5E Comparability of Biotechnological/Biological Products [38]. Під час проведення підтверджувальних клінічних досліджень слід уникати внесення змін у виробничий процес і кінцевий продукт, оскільки проблеми порівнянності можуть вплинути на прийнятність оцінення наслідків. Якщо відповідної інформації недостатньо та виключення потенційного ризику для пацієнтів є неможливим, буде потрібно порівняння лише на достатніх і додаткових неклінічних даних. Це особливо важливо в рамках досяг, що розвивається, щоб усі етапи розробки були повністю оцінені, обґрунтовані та відстежені. У випадку складного СВІМР із тривимірною архітектурною структурою повинні враховуватися можливі структурні зміни та представлена розширена характеристика та порівнянність функціональних змін.

Стратегія контролю

На ранній стадії розробки може бути незрозуміло, які атрибути є критичними, і може бути доцільніше розглядати їх лише як атрибути якості (QA). Особливо важливо представити стратегію контролю у випадках, коли випробування кінцевого продукту обмежені, коли випуск залежить від PV і тестів, що проводяться після використання продукту, наприклад через короткий термін зберігання.

Стратегія контролю є комплексною стратегією і поєднує:

- Контроль матеріалів (вихідні матеріали, сировина, проміжні продукти)
- Виробничий процес (параметри процесу, внутрішній контроль)
- Тестування кінцевого продукту (специфікація лікарської речовини, також посилання на специфікацію DP)

Стратегія контролю на ранній стадії розробки може являти собою відносно простий перелік заходів із забезпечення якості та способів їх контролю (контроль вхідних матеріалів, процесу, тестування кінцевого продукту або комбінація). Контроль якості часто подібний до елементів специфікації, але може включати додаткові атрибути, які не гарантуються тестуванням кінцевого продукту. У багатьох випадках атрибути якості забезпечуються декількома заходами, коли тестування кінцевого продукту лише перевіряє якість, вбудовану в процес.

Аналіз ризиків

З огляду на специфіку АТМР, підхід, що ґрунтується на оцінці ризику, може бути використаний для визначення обсягу якісних, доклінічних і клінічних даних, які необхідно отримати. Підхід, що ґрунтується на оцінці ризику, згідно з Додатком I, частина IV Директиви 2001/83/ЕС, застосований до АТМР, описаний в окремій настанові та застосовується для отримання державної реєстрації. Аспекти аналізу ризику, пов'язані з якістю, можуть бути підсумовані в частині IMPD, присвяченій якості, тоді як міжфункціональні аспекти мають бути представлені в іншому місці.

Аналіз ризику особливо корисний у випадках, коли через специфічні характеристики іАТМР існують прогалини в IMPD порівняно з очікуваннями згідно з відповідними нормативними вказівками або порівняно з більш звичайними ІМР. Зміст IMPD може бути адаптований з огляду на ідентифіковані ризики на основі наявних знань про тип продукту та його передбачуване використання. Ключові моменти, що стосуються розуміння обраного підходу до розробки продукту, мають бути підсумовані в IMPD. При прийнятті рішення щодо відповідних заходів для усунення виявлених ризиків пріоритетом має бути безпека суб'єктів, залучених до дослідження.

Немає заданого формату для аналізу ризиків. Наприклад, відредаговані геноми клітин життєздатні протягом обмеженого часу, тому повне тестування випуску перед введенням неможливе через обмежену стабільність продукту. Замість цього може бути запропонована стратегія контролю, у якій випуск здійснюється у два етапи, де результати тестування етапу 1 можна буде отримати до введення, тоді як результати етапу 2 будуть доступні лише після введення.

Іншим прикладом є потенційний ризик передачі захворювання через наявність бактерій, грибів, мікоплазми та вірусних або невірусних додаткових агентів у продукті, через недоступність результатів випробувань, які підтверджують відсутність таких забруднень до введення, а стерилізація кінцевого продукту неможлива через чутливість клітин.

Наступним потенційним ризиком є відсутність контролю достатньої кількості життєздатних відредагованих клітин. Результати тесту, які гарантують присутність відредагованих клітин, неможливо отримати до введення, ні якісно, ні кількісно.

Стратегія контролю проводиться на етапі випуску серії ДЛЗ, що гарантує виконання атрибутів якості. Там, де тестування можна проводити лише на етапі введення в клініці, надається інформація про те, як гарантується мінімізація ризиків.

S.3. Характеристика

S.3.1. Опис структури та інших характеристик

Дослідження характеристик повинні проводитися протягом усього процесу розробки, що дасть повну картину та знання про іАТМР, щоб забезпечити відповідний контроль параметрів якості, пов'язаних з ефективністю та безпекою. Посилання лише на літературні дані неприйнятне. Достатня характеристика для визначення профілю продукту повинна бути виконана на етапі розробки перед клінічними випробуваннями ФІН і, за необхідності, після значних змін процесу.

Цей розділ, як правило, досить вичерпний і представлений у вигляді описового тексту, а не у вигляді таблиць даних.

Характеристичні дані можуть охоплювати дані, отримані протягом процесу розробки та/або виробництва, і повинні відображати найповніше знання продукту. Характеристика також є основою для досліджень порівнянності та стабільності. Зрештою, характеристика вивільнення діючої речовини дозволяє встановлювати регулярні засоби контролю, які будуть застосовані. Характеристичні дані, ймовірно, знадобляться як для окремих компонентів, так і для кінцевого продукту.

Біологічна характеристика продукту є важливою частиною документації. Стратегія демонстрації біологічної активності повинна бути обґрунтована. Визнається, що обсяг даних характеристики буде збільшуватися на наступних етапах. Зазвичай вимірювання біологічної активності стане тестом на ефективність DS і DP. Виходячи з характеристики та оцінки біологічної активності, слід визначити якісний (-і) атрибут (-и), що має (-ють) значення для ефективності.

Ефективність (Potency) — це кількісна міра біологічної активності, яка пов'язана з відповідними біологічними властивостями і заявленим механізмом дії. Аналіз ефективності слід розробляти на основі біологічної активності (тобто специфічної здатності продукту досягати певного біологічного ефекту). Наполегливо рекомендується якомога швидше розпочати розробку відповідного аналізу ефективності. Бажано, щоб відповідний аналіз ефективності вже був розроблений до використання матеріалу для FІН, та був засвідчений перед підтверджувальними клінічними випробуваннями, якщо інше не обґрунтовано. Сурогатні маркери ефективності можуть бути розглянуті для випробувань випуску, але мають бути представлені відповідні обґрунтування їх актуальності у контексті запланованої дії іАТМР. Набір методів визначення характеристик здебільшого включає випробування, які включено до специфікації та які виконуються на кожній серії, так і додаткові ортогональні методи для подальшої характеристики речовини (так звана

розширена характеристика). Не можна очікувати, що останнє буде виконуватись для кожної серії. Перед початком досліджень фази I слід визначити біологічну активність (релевантний, надійний та кваліфікований метод). Обсяг даних характеристики буде збільшуватися на наступних етапах.

Зверніть увагу на наступне:

- кожен метод характеристики необхідно описати в окремому підзаголовку, включаючи короткий опис і коротке обґрунтування відповідності. Однак слід уникати дублювання інформації, представленої в S.4. Зокрема, вказівок у цьому розділі, які тести включено до специфікації та чому, оскільки це має бути розглянуто в S.4. АТМР може бути охарактеризований шляхом визначення: ідентичності АТМР в різних серіях; доказом того, що фенотип і біологічна активність зберігаються протягом усього процесу виробництва; представленням таблиць кінетики росту (включаючи старіння) клітин; розрахунком рівня подвоєння популяції та врожайності.
- потрібно уникнути представлення даних з аналізу серій, оскільки це представлено в S.4.4 для тестів, включених до специфікації.
- неклітинні компоненти належать до вихідних матеріалів, які слід охарактеризувати самостійно, вказати їх функції. Вони включають біоматеріали, білки або хімічні речовини, які можуть забезпечувати структурну підтримку, відповідне середовище для росту, біологічну сигналізацію або інші функції.

Дослідження характеристик СВІМР

Характеристика повинна охоплювати всі компоненти, присутні в діючій речовині. Характеристика може виявитися особливо складною для випадків, коли клітини поєднуються з матрицями, каркасами та інноваційними пристроями. Необхідно встановити мінімальну характеристику клітинного компонента з точки зору ідентичності, чистоти, домішок (див. також S.3.2), життєздатності, кількості клітин і активності. Слід зазначити, що в

комбінованому продукті характеристики як клітинних, так і неклітинних компонентів можуть бути змінені в процесі інтеграції.

- Клітинний компонент

Ідентичність клітинних компонентів, залежно від клітинної популяції та походження, повинна бути охарактеризована з точки зору фенотипових та/або генотипових профілів. Для визначення фенотипу клітин можна використовувати відповідні маркери ідентичності. Ці маркери можуть ґрунтуватися на експресії генів або поверхневих маркерів, здатності презентувати антиген, біохімічній або імунологічній активності, відповіді на екзогенні стимули, здатності виробляти біологічно активні або інші вимірювані молекули тощо. Вони повинні бути специфічними для цільової клітинної популяції (популяцій) і ґрунтуватися на розумінні біологічного або молекулярного механізму запропонованої терапії. Для адгезованих клітин морфологічний аналіз може бути корисним інструментом у поєднанні з іншими тестами, тоді як для стовбурових клітин можуть бути доречними маркери плюрипотентності, лінійної приналежності або стану диференціювання. Для препаратів стовбурових клітин, які піддаються тривалим маніпуляціям *in vitro*, таким як тривале культивування клітин, слід оцінювати пухлиногенність/генетичну стабільність.

Клітинна популяція може містити інші клітини, які належать до різних ліній та/або стадій диференціювання або не мають відношення до запланованої популяції. Якщо для показань необхідний певний тип клітин, слід визначити інші клітинні популяції і контролювати їх кількість у кінцевому продукті за допомогою відповідних специфікацій, тобто встановити критерії прийнятності кількості забруднюючих клітин. У випадках, коли для досягнення бажаної біологічної активності та ефективності продукту необхідна складна суміш клітин, суміш клітин необхідно охарактеризувати, а її склад контролювати за допомогою відповідних методів контролю в процесі виробництва та випробувань при випуску.

-Неклітинні компоненти діючої речовини

Неклітинні компоненти - це вихідні матеріали, які повинні бути охарактеризовані самостійно в контексті їхньої необхідної функції. До них належать біоматеріали, білки або хімічні речовини, які можуть забезпечувати структурну підтримку, сприятливе середовище для росту, біологічну сигналізацію або інші функції.

Ці компоненти повинні бути ідентифіковані та охарактеризовані з точки зору їх складу, структурних характеристик та механічних властивостей. Загальні принципи, які застосовуються до біологічної оцінки медичних виробів, також можуть бути застосовані до оцінки біоматеріалів, призначених для використання в СВІМР. Така оцінка включає в себе програму визначення характеристик, тестування та аналізу існуючих даних для оцінки потенційної можливості виникнення побічної біологічної реакції в результаті впливу біоматеріалу. Ці принципи викладені в міжнародному стандарті ISO 10993, частина 133. Інші частини стандартів серії ISO 10993 визначають методи, які можуть мати відношення до оцінки характеристик матеріалу, біологічної безпеки та деградації біоматеріалів, що використовуються в СВІМР. Наприклад, ISO 825 10933, частини 1826 і 1927, стосується хімічних/фізичних характеристик, таких як пористість, щільність, мікроскопічна структура і конкретний розмір. Необхідно надати резюме проведених аналізів та досліджень.

Якщо пристрій має маркування CE для такого ж використання за призначенням, необхідно надати «Інструкції з використання». Додаткові дослідження (наприклад, дослідження клітинної адгезії, дослідження росту) можуть знадобитися для демонстрації аспектів біосумісності, характерних для продукту на основі клітин.

Крім того, слід враховувати вплив потенційних домішок, які можуть бути присутніми в неклітинних компонентах. Також слід переконатися, що неклітинний компонент має стабільну якість. Оскільки ідентичність як клітинних, так і неклітинних компонентів може бути змінена в процесі поєднання, для компонентів у поєднанні слід встановити особливий спосіб

визначення ідентичності, якщо це не обґрунтовано. Особливу увагу слід також приділяти їхньому профілю деградації та впливу на комбінацію.

Дослідження характеристик GTMP

Характеристика активної речовини для генної терапії (що включає визначення фізико-хімічних, біологічних і функціональних властивостей, чистоти та домішок) за допомогою методів, необхідних для встановлення належної специфікації, є обов'язковою умовою. Необхідно включити тести, що показують цілісність і гомогенність рекомбінантного вірусного геному або плазміди, а також генетичну стабільність вектора і терапевтичної послідовності.

Тести, що проводяться на зібраному векторі, повинні як мінімум включати ідентичність (бажаний трансген і вектор), чистоту та врожайність. Для вірусних векторів зазвичай визначають титр і співвідношення частинок до інфекційності.

Для комплексних нуклеїнових кислот слід звернути увагу на структуру комплексу та взаємодію між носієм(ями) і негативно зарядженими нуклеїновими кислотами. Необхідно включити відповідні тести, щоб встановити, наприклад, що нуклеїнова кислота у комплексі має бажані блочні хімічні та біологічні характеристики, необхідні для її використання за призначенням.

Для бактеріальних векторів слід підтвердити наявність/відсутність вставлених/видалених послідовностей, необхідних для безпечного використання GTMP. Необхідно продемонструвати відсутність включення відомих онкогенних/пухлинних послідовностей. Слід включити фенотипову ідентичність, імунологічну ідентичність (включаючи генетично модифіковані бактеріальні компоненти) та аналіз терапевтичних послідовностей і селективності/регуляторних елементів, що доставляються бактеріальним вектором. Необхідно забезпечити відсутність контамінуючих бактерій і бактеріофагів, грибкову стерильність і гомогенність між флаконами запасів клітинного банку.

Для генетично модифікованих клітин необхідно провести *in vitro* аналіз ефективності трансдукції та кількості копій трансгену на трансдуковану клітину. Для ГМО-клітин, отриманих за допомогою інструментів для редагування геному, слід провести *in vitro* тести на ефективність редагування та нецільове редагування.

Має бути продемонстрована запланована дія регулювання, відновлення, заміни, додавання або видалення генетичної послідовності. Аналіз ефективності переважно повинен включати оцінку ефективності генної модифікації (інфекційність/ефективність трансдукції/ефективність доставки) та рівень і стабільність експресії терапевтичної послідовності або її прямої активності чи делеції. Якщо можливо, аналіз ефективності повинен включати вимірювання функціональної активності терапевтичної послідовності або її продукту. Необхідно надати обґрунтування вибору аналітичних методів, які використовуються для визначення характеристик, і обґрунтувати їхню придатність.

S.3.2. Домішки

Під час виробництва іАТМР можуть бути різні кількості домішок в активній речовині, пов'язані із продуктом і процесом. Будь-які реагенти, які мають клінічний вплив, повинні бути проаналізовані в діючій речовині (або в окремих компонентах, якщо інакше неможливо) із встановленням критеріїв прийнятності для них. Межі специфікації повинні бути обґрунтовані рівнями, виявленими в серіях, що використовуються для токсикологічних та/або клінічних досліджень.

Метою має бути максимізація активних компонентів і мінімізація функцій, які не сприяють або можуть негативно вплинути на терапевтичну активність/безпеку. Необхідно встановити специфікації чистоти на основі досліджень характеристик, проведених у рамках розробки продукту. Чистота не обов'язково означає однорідність, однак консистенцію продукту необхідно продемонструвати. Будь-який матеріал може містити продукти розпаду під час виробництва, наприклад біологічно розкладні матеріали, які необхідно

детально охарактеризувати та описати вплив на клітини. Слід продемонструвати, що аналітичні процедури придатні для виявлення, ідентифікації та кількісного визначення біологічно значущих рівнів домішок.

Потенційні домішки необхідно описати в підзаголовках:

- Потенційні домішки, пов'язані з технологічним процесом (наприклад, залишки матеріалів і обладнання, що використовуються в процесі, як-от середовища, білки, ферменти, вилуговувані речовини, забруднювачі);
- Потенційні домішки, пов'язані з продуктом (наприклад, прекурсори, продукти розпаду, небажані побічні продукти, пов'язані з продуктом — наприклад, інші типи клітин).

Необхідно уникати дублювання, наприклад дані серії, які представлені в S.4.4. Висновки щодо того, якими можуть бути фактичні домішки, мають відповідати специфікації. Однак слід уникати зазначення того, що контролюється специфікацією, оскільки це представлено в S.4. Домішки, які потенційно загрожують безпеці, слід відкинути як малоймовірну присутність або контролювати. Для неконтрольованих домішок слід надати оцінку ризику на основі фактичних рівнів, очікуваних у DS.

Домішки, пов'язані з процесом (залишки середовищ, фактори росту, білки клітини-господаря, ДНК клітини-господаря, речовини, що вимиваються з колонки) і домішки, пов'язані з продуктом (типи клітин, не пов'язані з терапевтичним ефектом, клітинні фрагменти або нежиттєздатні клітини, попередники, продукти розпаду, агрегати) слід звести до мінімуму або надати оцінку ризику. Виходячи з виявлених ризиків, слід розглянути максимальну кількість для найвищої клінічної дози та надати оцінку кліренсу. Якщо для певних домішок надано лише якісні дані, це має бути обґрунтовано.

Необхідно враховувати домішки, пов'язані з продуктом, такі як неспоріднені або нежиттєздатні клітини, а також вектори з видаленими, перегрупованими, гібридними або мутованими послідовностями або спільно упакованими нуклеїновими кислотами, приділяючи особливу увагу безпеці. У випадку векторів, призначених для реплікації з дефіцитом або умовною

реплікацією, слід продемонструвати відсутність реплікаційно-компетентного вірусу та/або продемонструвати умовну реплікацію. Слід продемонструвати відсутність будь-яких допоміжних або гібридних вірусів, створених або використаних під час виробництва або компонентів виробничої системи. Якщо в продукті використовуються генетично модифіковані клітини, будь-які додаткові білки, що експресуються з вектора, наприклад, фактори стійкості до антибіотиків або інші селекційні маркери, повинна бути проаналізована та обґрунтована їх присутність в продукті.

Якщо тільки вибрана популяція клітин у суміші відповідає за терапевтичний ефект, слід визначити інші популяції клітин і контролювати їх кількість за допомогою відповідних специфікацій.

Незалежно від типу клітин, популяція клітин може містити нежиттєздатні клітини. Оскільки життєздатність клітин є важливим параметром цілісності продукту і безпосередньо корелює з біологічною активністю, необхідно визначити співвідношення між нежиттєздатними і життєздатними клітинами і встановити відповідні специфікації.

S.4. Контроль діючої речовини

Під час етапів клінічних випробувань, де дані валідації процесу є неповними, атрибути якості для контролю діючої речовини важливі для демонстрації фармацевтичної якості, узгодженості продукту та порівнянності після змін процесу. Тому атрибути якості, що контролюються протягом усього процесу розробки, мають бути більш комплексними, ніж випробування, включені до специфікації, для якої встановлено попередні критерії прийнятності.

Для контролю якості активна речовина повинна бути піддана випробуванню випуску, коли це можливо. Може бути прийнятним скорочення тестування на одному рівні за умови, що вичерпний контроль виконується на іншому.

S.4.1. Специфікація

Необхідно визначити специфікації для серії (серій) діючої речовини, яка буде використовуватися в клінічних випробуваннях. Критерії прийнятності разом із використаними тестами повинні забезпечувати достатній контроль якості діючої речовини. Специфікація випуску (release) діючої речовини повинна бути обрана на основі параметрів, визначених під час досліджень характеристик. Вибір тестів є специфічним для продукту та має бути визначений та обґрунтований виробником.

На ранніх стадіях клінічної розробки специфікація може включати ширші критерії прийнятності на поточні знання про ризики. Оскільки критерії прийнятності зазвичай базуються на обмеженій кількості досліджуваних серій і серій, які використовувалися в доклінічних і клінічних дослідженнях, вони за своїм характером є попередніми та потребують перегляду під час розробки.

Характеристики продукту, які не повністю визначені на певному етапі розробки або для яких доступні дані занадто обмежені, щоб встановити відповідні критерії прийнятності, також повинні бути зафіксовані. Як наслідок, такі характеристики продукту можуть бути включені до специфікації без попередньо визначених меж прийнятності. Результати слід повідомити в розділі «Аналіз серій» (S.4.4). Тим не менш, наголошується, що ці параметри не можуть замінити існуючу та достатню специфікацію.

Якщо певні тести на випуск не можуть бути проведені на діючій речовині чи готовому продукті, а лише на ключових проміжних продуктах та/або як тести в процесі виробництва, це потрібно обґрунтувати.

Специфікації повинні бути змістовними та кількісними, а також, за можливості, слід уникати формулювань на кшталт «записати» або «представити результати». Для параметрів випробування, що мають відношення до безпеки, відсутність визначених меж є неприйнятною. Необхідно провести випробування та визначити критерії прийнятності щодо кількості, ідентичності, чистоти, мікробіологічних аналізів та біологічної активності. Для випробування ГІН відсутність кількісних меж для ефективності / біологічної активності повинна бути обґрунтована заявником.

Верхні межі, з урахуванням міркувань безпеки, повинні бути встановлені для домішок. Необхідно вказати результати мікробіологічних випробувань діючої речовини на безпеку. Якщо розробка та валідація проводилися з використанням клітин здорових добровольців, критерії прийнятності повинні бути переглянуті, коли буде доступно достатньо даних з матеріалами пацієнтів.

У випадку GTMP слід переконатися в генетичній ідентичності та цілісності лікарської речовини. Тест повинен ідентифікувати як терапевтичну послідовність, вектор, так і, якщо це застосовно і можливо, комплексні послідовності нуклеїнової кислоти. На додаток до даних секвенування, ідентичність лікарської речовини також може бути підтверджена за допомогою аналізів інфекції/трансдукції та виявлення експресії/активності терапевтичної (-их) послідовності (-ей) (див. розділ «Аналіз ефективності»).

Додаткова інформація для підтверджувальних клінічних випробувань

Зі збільшенням знань і накопиченням досвіду може виникнути потреба у додаванні або вилученні параметрів і модифікації аналітичних методів. Параметри, аналітичні методи та критерії прийнятності, встановлені для попередніх випробувань, повинні бути переглянуті та, де це необхідно, скориговані відповідно до поточного етапу розробки. Для підтверджувальних випробувань мають існувати специфікації активної речовини, щоб забезпечити достатню та точну оцінку якості, яка пов'язана з клінічним результатом.

Нижче перелічені тести для випуску:

- Дослідження безпеки для встановлення критеріїв прийнятності, наприклад для домішок.
- Мікробіологічна якість.
- Тести на ідентичність, чистоту та кількісне визначення. Випробування повинні бути перераховані в порядку згідно з ICH Q6B (опис/зовнішній вигляд, ідентичність, чистота і домішки, активність, кількість, інші випробування, мікробіологічні випробування). [39].
- Слід включити тест на біологічну активність, якщо його відсутність не є виправданою.

Критерії прийнятності повинні бути встановлені для всіх тестів, якщо це не обґрунтовано. Вони можуть бути широкими для початкових випробувань і звужені/змінені пізніше під час розробки. Необхідно вказати метод для кожного параметра та переконатися, що це узгоджено в усьому досьє, де б не згадувався цей метод. Необхідно надати посилання на фармакопейні процедури.

Таблиця 1. Приклад переліку параметрів для специфікації лікарської речовини.

Параметр	Метод	Специфікація
Зовнішній вигляд	Ендотоксини Ph.Eur.2.6.14	(на середовищі) <0,25 EU/мл
Ідентичність	Проточна цитометрія	CDxx >95% CDzz>90%
Mycoplasma	Ph.Eur.2.6.7або ПЛР	None detected
Ефективність(може не застосовуватися для ранньої фази)	ефективність трансдукції, функціональні аналізи	
Чистота	Ph.Eur.2.7.29	<10% нежиттєздатних клітин
Стерильність	Ph.Eur.2.6.1 (на середній) або метод швидкого виявлення	Ніякого зростання
Життєздатність	Ph.Eur.2.7.29	>80%
Врожайність	Ph.Eur.2.7.29	100 x 10 ⁶ клітин/мл 50 флаконів/серія

Більшість параметрів застосовні для всіх АТМР, але методи аналізу можуть відрізнятися.

CD: Кластер диференціації

S.4.2. Аналітичні процедури

У тому ж порядку, що й у специфікації, необхідно коротко описати усі аналітичні методи. Немає необхідності описувати всі деталі експерименту. Методи, описані у фармакопеї та зазначені як такі в специфікації, не потрібно описувати, якщо вони не були змінені. Аналітичні методи, що використовуються для активної речовини, повинні бути перелічені для всіх тестів, включених до специфікації (наприклад, фенотипова характеристика, біологічний аналіз, хроматографічні методи, біологічний аналіз тощо),

включаючи ті тести, які повідомляються без меж прийнятності. Короткий опис усіх некомпендіальних аналітичних процедур, тобто спосіб виконання аналізу, повинен бути наданий із зазначенням засобів контролю, які використовуються в аналізі. Для методів, які відповідають монографії Ph.Eur, фармакопеї країни-члена ЄС, USP або JP, посилання на відповідну монографію є прийнятним. Слід продемонструвати, що методи стабільності придатні для моніторингу деградації продукту.

S.4.3. Валідація аналітичних процедур

Валідація аналітичних процедур під час клінічної розробки є процесом, що розвивається. Кваліфікації методу слід застосовувати на кожному етапі, щоб продемонструвати, що методи придатні для використання за призначенням у той час.

Аналітичні процедури, які або описані в загальних главах Ph.Eur., ДФУ, USP або JP, або пов'язані з конкретною монографією продукту, зазвичай розглядаються як підтвержені. Запропоновані модифікації або альтернативні методи, якщо вони належним чином обґрунтовані, повинні бути кваліфіковані/підтвержені. Проте аналізи на стерильність і мікробні аналізи повинні бути перевірені. Крім того, інші аналізи, призначені для забезпечення безпеки пацієнта, також повинні бути валідовані (наприклад, коли використовуються ретровірусні вектори, аналітичні методи тестування на реплікаційно-компетентний ретровірус мають бути валідовані). Під час клінічної розробки слід встановити придатність для запланованого використання аналітичних методів, які використовуються для вимірювання критичних атрибутів якості (наприклад, інактивації/видалення вірусу та/або інших домішок біологічного походження), але повна перевірка не потрібна. Очікується, що аналізи ефективності будуть перевірені до основних клінічних випробувань.

Для дослідницьких клінічних випробувань слід підтвердити придатність використовуваних аналітичних методів і визначити попередні межі

прийнятності (наприклад, межі прийнятності для визначення вмісту домішок). Параметри для виконання кваліфікації аналітичних методів (специфічність, лінійність, діапазон, точність, прецизійність, кількісне визначення та межа виявлення, залежно від обставин) повинні бути представлені у формі таблиці. Немає необхідності надавати повний проміжний звіт про валідацію. Якщо валідаційні дослідження були проведені для випробувань ранньої фази, можна надати зведення в таблиці результатів валідаційних досліджень аналітичного методу для подальшої впевненості.

Незалежно від фази клінічного випробування, слід обґрунтувати придатність аналітичних методів, які використовуються для тестування на віруси, як якісного, так і кількісного методу. Застосовується ІСН Q5A, розділ 3.2 «Рекомендовані аналізи виявлення та ідентифікації вірусів». На будь-якій фазі клінічних випробувань необхідні перевірки стерильності та мікробних аналізів, а також тестування RCR.

Коли звичайне тестування випуску обмежене або неможливе, характеристика / оцінка надійності процесу стає більш важливою замість пакетного тестування.

Для GTIMP або генетично модифікованих клітин, трансдукованих за допомогою ретро/лентивірусних векторів, кожену серію вірусу слід перевірити на наявність вірусу, здатного до реплікації, за допомогою валідованого методу. При використанні аналізів для визначення залишкової реплікації компетентного вірусу (RCV) межа виявлення має бути такою, щоб тест забезпечував впевненість у безпеці векторного продукту. Крім того, слід встановити доцільність дозволеного (-их) типу (-ів) клітини, які використовуються в аналізах для реплікаційно-компетентного вірусу.

Для фази I/IIa необхідно перелічити принаймні параметри, які підлягають перевірці (специфічність, точність, прецизійність, лінійність, діапазон, межі виявлення/кількісного визначення), а також їх межі

прийнятності, наприклад, у табличній формі. В якості альтернативи, і якщо доступно, результати цих експериментів повинні бути представлені.

Фармакопейні процедури, які не були змінені, вважаються перевіреними. Необхідно перевірити придатність некомпендіальних тестів для продукту (наприклад, для аналізу стерильності та мікробіологічного аналізу).

Інформація для підтверджувальних клінічних досліджень

Для підтверджувальних клінічних досліджень застосовуються керівні принципи, що відносяться до заявок на отримання реєстраційного посвідчення. Надається звіт з валідації аналітичних методів для випуску серії та тестування стабільності. Немає необхідності надавати повні звіти про перевірку. Необхідно надати зведений у таблиці підсумок результатів проведеної перевірки.

S.4.4. Аналіз серій

Цей розділ спрямований на демонстрацію якості серій (відповідність встановленим попереднім специфікаціям), які будуть використовуватися в клінічному дослідженні. Для цього важлива історія виробництва. Оскільки спочатку критерії прийнятності можуть бути широкими, фактичні дані про серію важливі для оцінки якості. Для кількісних параметрів повинні бути представлені фактичні числові значення. Ці значення служать для оцінки мінливості процесу/узгодженості виробництва. Номер серії, розмір серії, місце виробництва, дата виготовлення, методи контролю, критерії прийнятності та результати випробувань повинні бути перелічені разом із використанням серій. Версія виробничого процесу, яка використовується для кожної серії, повинна бути ідентифікована.

Для дослідницьких клінічних випробувань, які часто характеризуються обмеженою кількістю серій, слід надати результати відповідних доклінічних і тестових серій, у тому числі результати серій, які будуть використані в клінічному випробуванні, якщо вони є. У випадку генетично модифікованих

клітин слід надати дані про серію вектора, який використовується для виробництва діючої речовини. Для підтверджувальних випробувань переважно повинні надаватися дані з усіх вироблених серій, хоча, залежно від характеру продукту та історії виробництва, може бути прийнятним надання результатів обґрунтованої кількості репрезентативних серій. В аутологічних умовах кожен виготовлений продукт слід розглядати як серію. Для кількісних параметрів повинні бути представлені фактичні значення. Додаткові параметри також можуть бути представлені в таблиці, якщо це необхідно.

S.4.5. Обґрунтування специфікації

Обґрунтування атрибутів якості включає специфікацію та критерії прийнятності щодо чистоти, домішок, біологічної активності та будь-яких інших атрибутів якості, які можуть мати відношення до ефективності лікарського засобу, та вимагається вже для дослідницького клінічного дослідження. Рекомендовано вибрати аналіз ефективності та запропоновані межі прийнятності. Обґрунтування специфікацій повинно ґрунтуватися на надійних наукових знаннях, підтверджених наявними даними розробки, серіями, використаними в доклінічних та/або клінічних дослідженнях, і даними досліджень стабільності, беручи до уваги методи, що використовуються для їх контролю. В обґрунтуванні має бути зазначено, наскільки відповідні атрибути якості та критерії прийнятності відповідають ефективності лікарського засобу.

На ранніх стадіях клінічних розробок, коли є лише обмежений рівень знань, критерії прийнятності можуть бути дуже широкими. Однак для тих атрибутів якості, які можуть вплинути на безпеку пацієнта, слід ретельно зважити граничні значення, беручи до уваги наявні знання (наприклад, про домішки). У міру розширення знань і отримання нових даних можливе подальше коригування специфікації. Зміни до раніше застосованої специфікації (наприклад, додавання або видалення параметрів, розширення критеріїв прийнятності) мають бути вказані та обґрунтовані.

Відсутність критеріїв прийнятності має бути обґрунтована, наприклад, якщо недостатньо даних для встановлення значущої функціональної специфікації, можна стверджувати, що інформація збирається для подальшої розробки аналізу.

S.5. Еталонні стандарти або матеріали

Для лікарських засобів стандартні матеріали зазвичай використовуються для забезпечення узгодженості між різними серіями, а також для забезпечення порівнянності продукту, який буде продаватися, з тим, що використовується в клінічних дослідженнях, і для забезпечення зв'язку між розробкою процесу та комерційним виробництвом. Для іАТМР рекомендується якнайшвидше створити контрольну серію.

Необхідно надати інформацію про виробничий процес, використаний для створення еталонного матеріалу. Якщо під час клінічної розробки було використано більше одного еталонного стандарту, слід надати історію кваліфікації з описом того, як підтримувався зв'язок між різними стандартами.

Для СВІМР ідентифікація відповідного еталонного стандарту продукту може бути складною, особливо у випадках, коли виробничий процес не передбачає етапу заморожування, а збережений (заморожений) еталонний матеріал може відрізнитися від фактичного продукту.

Для GTІМРs, як тільки тест на активність встановлено, еталонну серію вектора призначеної активності слід використовувати для калібрування аналізів. Слід встановити профіль стабільності та відповідні умови зберігання цих еталонних/калібрувальних серій.

Якщо доступні та використовуються інші стандартні матеріали, їх слід охарактеризувати надійними сучасними аналітичними методами.

Для деяких продуктів еталонний стандарт може бути неможливим. Необхідно також включити стандарти, які використовуються для калібрування методів тестування (наприклад, стандартизація аналізу FACS, Elisa тощо). Для

тестів на інфекційність GTP можуть бути доступні міжнародні довідкові стандарти).

S.6. Система закриття контейнера

Необхідно вказати матеріал первинної упаковки, використаний для діючої речовини. Слід також надати опис системи закриття контейнера. Необхідно вказати, чи кришка контейнера сама по собі має маркування CE для використання за призначенням відповідно до законодавства ЄС щодо медичних пристроїв. Необхідно надати інформацію про процедури стерилізації контейнера та закриття. Слід враховувати можливу взаємодію між первинною упаковкою та діючою речовиною (див. стабільність).

S.7. Стабільність

Резюме стабільності та висновки (протокол/матеріал і метод)

Залежно від особливостей виробничого процесу від лікарської речовини до лікарського засобу, цей розділ може бути незастосовним. Коли клітинний продукт виробляється безперервно, він не застосовується. Однак, якщо виробництво не є безперервним, тобто активна речовина зберігається в замороженому вигляді, це можна застосувати. Необхідно застосовувати прогресивні вимоги для відображення обсягу наявних даних і нових знань про стабільність діючої речовини на різних етапах клінічної розробки.

Необхідно надати протокол стабільності, що охоплює запропонований період зберігання та умови зберігання діючої речовини, включаючи специфікацію, аналітичні методи та інтервали випробувань. Якщо це не обґрунтовано, інтервал тестування повинен відповідати ICH Q5C. Період повторного тестування (як визначено в ICH Q1A), однак, не застосовується до АТМР. Якість серій діючої речовини, включених у програму стабільності, має бути репрезентативною для якості матеріалу, який буде використаний у запланованому клінічному дослідженні.

Зразки стабільності діючої речовини, введені в програму стабільності, слід зберігати в контейнерах, які використовують ті самі матеріали та систему закупорювання контейнерів, що й діюча речовина, яка використовується для виробництва серії для клінічних випробувань. Контейнери зменшених розмірів зазвичай прийнятні для активних випробувань стабільності речовини.

Дослідження повинні оцінювати стабільність діючої речовини за запропонованих умов зберігання. Дослідження в прискорених і стресових умовах можуть допомогти зрозуміти профіль деградації продукту і забезпечити продовження терміну придатності та дослідження порівнянності.

Методи індикації стабільності повинні бути включені в цей протокол стабільності, щоб забезпечити впевненість у тому, що зміни в профілі чистоти/домішок і активності активної речовини будуть виявлені. Аналіз активності повинен бути включений до протоколу стабільності, якщо інше не обгрунтовано.

СВІМР:

Для СВІМР, особливо в аутологічних умовах, дослідження стабільності можуть стати проблемою через етичні міркування використання матеріалу пацієнта. У цих випадках прийнятно базувати ранню оцінку стабільності на результатах клітин здорових донорів. Проте репрезентативність цього підходу для матеріалу пацієнтів потребує обгрунтування та дослідження в міру розвитку.

GTІМР:

Для GTІМР цілісність вектора, біологічна активність (включаючи здатність до трансдукції) і сила дії є критичними атрибутами продукту, які завжди слід включати в дослідження стабільності. Однак слід розуміти, що під час раннього розвитку аналіз ефективності може бути не повністю розроблений. Дослідження деградації також можуть надати важливу інформацію про продукти деградації та визначити параметри, що вказують на

стабільність, які необхідно перевірити. У випадку продуктів, виготовлених із матеріалами-носіями або допоміжними речовинами, слід вивчати стабільність комплексу, утвореного з діючою речовиною.

Стабільність даних / результати

Дані щодо стабільності повинні бути представлені принаймні для однієї серії, яка є репрезентативною для процесу виробництва дослідного матеріалу. Крім того, можуть бути надані дані про стабільність відповідних серій розробки або серій, виготовлених з використанням попередніх виробничих процесів. Такі дані про серії можуть бути використані для визначення терміну придатності для діючої речовини за умови відповідного обґрунтування репрезентативної якості для матеріалу клінічного випробування. Наявні відповідні дані про стабільність мають бути підсумовані у форматі таблиці із зазначенням перевірених серій, дати виробництва, версії процесу, складу, умов зберігання, часових точок, методів випробувань, критеріїв прийнятності та результатів.

Для кількісних параметрів повинні бути представлені фактичні числові значення. Необхідно обґрунтувати будь-які спостережувані тенденції даних.

Збільшення наявних даних і покращення знань про стабільність діючої речовини буде продемонстровано на різних фазах клінічної розробки.

Визначення терміну зберігання

Необхідно вказати термін придатності діючої речовини за запропонованих умов зберігання та супроводити його оцінкою наявних даних. Будь-які тенденції, що спостерігаються, повинні бути обґрунтовані. Передбачуваний період зберігання повинен базуватися на довгострокових дослідженнях стабільності в реальному часі та реальній температурі, як описано в ІСН Q5С. Подовження терміну придатності понад період, який охоплює режим реального часу, може бути прийнятним, якщо воно підкріплено відповідними даними, у тому числі прискореними дослідженнями

стабільності та/або відповідними даними про стабільність, отриманими з репрезентативного матеріалу.

Максимальний термін екстраполяції не може бути перевищеним вдвічі або на дванадцять місяців, залежно від того, що є найдовшим, аніж період, охоплений даними про стабільність у реальному часі, отриманими у репрезентативній серії (серіях).

Якщо планується продовження терміну придатності, виробник/спонсор повинен взяти на себе зобов'язання виконувати запропоновану програму стабільності відповідно до представленого протоколу, а у випадку несподіваних проблем – поінформувати компетентні органи про ситуацію та запропонувати коригувальні дії.

Підсумок та висновок щодо стабільності

Необхідно описати процес перевірки стабільності лікарської речовини та звернути увагу на наступне:

- Надати протокол тестування стабільності лікарської речовини (умови зберігання, інтервали тестування (див. ІСН Q5C).
- Деталізувати випробування стабільності. Якщо вони ті самі, що й тести випуску, вказати це.
- Описати систему закупорювання контейнера, яка буде використовуватися в дослідженні стабільності. Вона повинна бути такою ж, як та, що використовується для зберігання лікарської речовини, або репрезентативною (наприклад, той самий матеріал, менші розміри).
- Представити вже згенеровані дані серій, що є репрезентативними для фактичних клінічних серій.
- Зробити висновок про термін придатності на основі наявних даних і правил екстраполяції. Описати процес перевірки стабільності лікарської речовини.

Р. Досліджуваний лікарський засіб

В основному, для АТМР більша частина інформації про лікарський засіб міститься в розділі DS. У цьому розділі повинні бути описані лише кінцеві виробничі процедури. При необхідності можна зробити перехресне посилання на розділ DS. Типовими стандартними термінами для визначення лікарської форми АТМР є «розчин для ін'єкцій», «розчин для інфузій», «суспензія для ін'єкцій» або «суспензія для інфузій». Більшість конкретних міркувань щодо лікарської речовини і АТМР також застосовуються до препарату.

Р.1. Опис і склад досліджуваного лікарського засобу

Необхідно надати якісний та кількісний склад і АТМР, включаючи:

- короткий опис або табличний склад лікарської форми;
- опис складу продукту, тобто перелік усіх компонентів (активних речовин, допоміжних речовин та будь-яких інших структурних компонентів) продукту та їх кількість на одиницю (включаючи надлишки, якщо такі є), функцію кожного компонента та посилання на їхні стандарти якості (наприклад, збірники монографій або специфікації виробника);
- опис супровідних компонентів (наприклад, медичних пристроїв для введення продукту) та/або супровідного (-их) розчинника (-ів);
- короткий опис типу контейнера та кришки, що використовується для продукту та супутніх компонентів або розчинників, якщо застосовно.

Р.2. Фармацевтична розробка

Для раннього розвитку в цьому розділі може бути лише обмежена інформація.

Необхідно надати короткий опис розробки рецептури, включаючи обґрунтування будь-якої нової фармацевтичної форми або допоміжної речовини. Необхідно обґрунтувати застосування кріоконсерватора та його концентрацію.

Для продуктів, які потребують додаткової підготовки лікарського засобу (наприклад, відновлення), слід продемонструвати сумісність із використаними

матеріалами (наприклад, розчинниками, розріджувачами, матрицею), а також коротко викласти метод приготування, включаючи використане обладнання (можна зробити посилання на повний опис у клінічному протоколі або в окремому документі). За допомогою відповідних досліджень слід продемонструвати, що зазначений процес відновлення є достатньо надійним і послідовним, щоб гарантувати, що продукт відповідає специфікаціям і його можна застосовувати без негативного впливу на якість/безпеку/клінічні властивості АТМР.

Необхідно задокументувати, що комбінація призначеної рецептури та пакувального матеріалу не впливає на правильне дозування, гарантуючи, наприклад, що продукт не адсорбується на стінці контейнера або інфузійної системи. Це особливо актуально для низьких доз і сильно розведених препаратів. Там, де це можливо, варто звернути увагу на безпеку введення дуже малих доз у експериментальних дослідженнях, як зазначено в Керівництві щодо стратегій виявлення та пом'якшення ризиків для перших клінічних випробувань на людях та ранніх клінічних випробувань досліджуваних лікарських засобів (ЕМЕА/СНМР/SWP/ 28367/07 Ред. 1).

Розвиток виробничого процесу

Будь-які зміни в препараті під час клінічних фаз мають бути задокументовані та обґрунтовані щодо їхнього впливу на якість, безпеку, клінічні властивості, дозування та стабільність лікарського засобу.

Необхідно обговорити актуальність структурних і функціональних характеристик неклітинних компонентів у комбінованому продукті. Необхідно оцінити взаємодію клітинного компонента та будь-яких додаткових неклітинних компонентів із пристроєм, а також представити розробку та характеристики комбінованого продукту в цілому.

Порівняння

Розробка іАТМР може включати зміни у виробничому процесі, які можуть вплинути на кінцевий продукт. Необхідно описати зміни у

виробничому процесі, включаючи зміни в рецептурі та лікарській формі порівняно з попередніми клінічними випробуваннями. Відповідні порівняння повинні підтримувати значні зміни, наприклад, зміни рецептури, враховуючи їх вплив на якість, безпеку, клінічні властивості, дозування та стабільність. У цьому відношенні вимоги подібні до описаних у S.2.6. Ці дані мають бути достатньо детальними, щоб дозволити належне розуміння змін та оцінку можливих наслідків для безпеки пацієнта. Ті самі принципи для демонстрації порівнянності протягом розробки, які застосовуються до діючої речовини, також застосовуються до готового продукту.

Р.3. Виробництво

Р.3.1. Виробник(и)

Необхідно вказати назву (назви), адресу (адреси) та обов'язки всіх виробників для кожної запропонованої виробничої ділянки, що бере участь у виробництві, випробуваннях та випуску серій. Якщо декілька виробників беруть участь у виробництві іАТМР, їхні відповідні обов'язки мають бути чітко визначені.

Р.3.2. Формула серії

Необхідно надати склад серії/формулу для серії (-й), які будуть використовуватися для клінічного випробування, у табличному вигляді. Необхідно включати список усіх компонентів, які будуть використані. Кількість може бути визначена в діапазоні. В якості альтернативи можна вказати, що кількість може бути змінена пропорційно для досягнення різних розмірів серій. Розміри серій або діапазон розмірів серій повинні бути представлені.

Р.3.3. Опис процесу виготовлення та процесу елементи керування

Необхідно надати блок-схему всіх послідовних кроків, включаючи тестування в процесі. Результати внутрішнього тестування можуть бути записані як межі дії або повідомлені як попередні критерії прийнятності. Під час розробки, у міру отримання знань про процес, слід надати додаткові деталі внутрішнього тестування та критерії і переглянути критерії прийнятності.

Залежно від того, як визначено DS і DP, мають бути представлені:

- Детальна блок-схема — огляд процесів;
- Контрольні точки та взяті зразки;
- Детальний опис нестандартних процесів.

Р.3.4. Контроль критичних етапів і проміжних продуктів

Необхідно надати випробування та критерії прийнятності для контролю критичних етапів у виробничому процесі. Визнається, що через обмежені дані на ранній стадії розробки тести та критерії прийнятності можуть бути досить мінімальними (на етапі I/IIa) або недоступними.

Критичні етапи виробництва, необхідні для забезпечення певної стадії клітинної диференціації, необхідної для запланованого використання, слід контролювати відповідними маркерами.

Якщо для проміжних продуктів процесу передбачено час витримки, необхідно надати періоди та умови зберігання та обґрунтувати їх даними щодо фізико-хімічних, біологічних та мікробіологічних властивостей. Якщо час витримки не застосовується, слід зазначити, що процес виконується безперервно без подовженого часу витримки.

Для стерилізації за допомогою фільтрації в матеріалах з якості необхідно вказати максимально допустиме біонавантаження перед фільтрацією.

Повторна обробка може бути прийнятною для конкретних етапів виробництва, лише якщо етапи належним чином описані та належним чином обґрунтовані.

Р.3.5. Валідація та/або оцінка процесу

Дані про характеристику/оцінку процесу слід збирати під час розробки, підготовки до заявки на державну реєстрацію. На цьому етапі весь процес виробництва, зберігання тощо має бути перевірений. Зверніться до S.2.5 для отримання додаткової інформації щодо обсягу даних оцінювання/підтвердження, необхідних протягом розробки.

Виробничий процес для СВІМР включає збір клітин, маніпуляції з клітинами, поєднання з іншими компонентами продукту, наповнення та пакування. Характеристика/оцінка продукції комбінованого продукту повинна охоплювати всі етапи від окремих компонентів до остаточного поєднання, щоб забезпечити послідовне виробництво.

Валідація процесів не потрібна на ранніх стадіях розробки (фаза I/II), однак асептичні процеси (і, де застосовно, стерилізаційні процеси) повинні бути валідовані. Для нестандартних процесів стерилізації, не описаних у Ph. Eur., та для нестандартних виробничих процесів слід описати критичні виробничі етапи, валідацію виробничого процесу, а також застосовані засоби контролю процесу. Необхідно охопити процеси забезпечення стерильності, наприклад опис валідації фільтрів і випробувань асептичних процесів заповнення середовища. Однак наводити фактичні дані не обов'язково.

Відновлення продукту

Діяльності з відновленням ДЛЗ можна виконувати на місці проведення клінічного випробування. Процес охоплює дії, необхідні після випуску серії та перед введенням АТМР пацієнту, і які не можна розглядати як етапи виробництва, наприклад розморожування або змішування з іншими речовинами, доданими для цілей введення (включаючи матриці). Подрібнення та формування (для продуктів тканинної інженерії) є частиною хірургічних процедур і тому не є ані виробництвом, ані діяльністю з відновлення. Жодна операція, яка передбачає значні маніпуляції, не може вважатися відтворенням (наприклад, культивування).

Процес відновлення має бути кваліфікований і описаний. Опис процесу відновлення повинен включати всі компоненти, які контактують з клітинами в рамках клінічного застосування (наприклад, мембрани для локального утримання, фібринові клеї). Очікується, що для підтверджувальних клінічних випробувань визначений процес відновлення буде валідований.

Р.4. Контроль допоміжних речовин

Інформація щодо вибору допоміжних речовин, їхніх властивостей, характеристик, а також дизайну та тестування остаточного скелета/матриці повинна бути надана в дос'є як частина розробки фармацевтичних препаратів. Необхідно також надати інформацію про постачальника та джерело. Матриці, каркаси, пристрої, біоматеріали або біомолекули чи комплексоутворюючі матеріали, які не є невід'ємною частиною діючої речовини, вважаються допоміжними речовинами готового продукту. Загальні принципи, які застосовуються до біологічної оцінки медичних виробів, також можна застосовувати до оцінки біоматеріалів, призначених як допоміжні речовини. Встановлені (не нові) допоміжні речовини переважно мають бути фармацевтичного класу. Здебільшого допоміжні речовини для АТМР є фармакопейними або ін'єкційного класу (дозволені до застосування у ін'єкційних лікарських засобах), а всі необхідні дані можна знайти в монографіях. Для допоміжних речовин, які не охоплені жодною фармакопеею, повинна бути надана специфікація виробника. Для допоміжних речовин, які використовуються вперше, необхідно зробити посилання на частину I, Додатку I Директиви 2001/83/ЕС, і розглянути як мінімум вимоги щодо якості, виробництва та безпеки.

- *СВІМР*: Допоміжні речовини повинні бути кваліфіковані щодо їх поєднання з клітинами. Стабільність неклітинних компонентів також слід оцінювати за наявності та відсутності клітинних компонентів. Необхідно дослідити вплив клітинного компонента або навколишніх тканин на розпад (швидкість і, якщо доречно, продукти) або стабільність структурного компонента.

- *ГТІМРС*: Слід продемонструвати, що розріджувачі, стабілізатори чи будь-які інші допоміжні речовини, додані під час приготування кінцевого вектора чи кінцевого продукту, не погіршують властивості вектора у використуваних концентраціях. Комплексоутворювачі для виготовлення лікарського засобу ГТІМР вважаються допоміжними речовинами та мають

бути кваліфіковані за призначенням. Якість і чистота комплексоутворюючих матеріалів має важливе значення для якості GTMP, тому відповідна характеристика та специфікація комплексоутворюючого (-их) матеріалу (-ів) і кваліфікація за їх призначенням вважаються життєво важливими.

Р.4.1. Специфікація

Можуть застосовуватися посилання на Ph.Eur., ДФУ, USP або JP. Для допоміжних речовин, на які не поширюється дія жодного з вищезазначених стандартів, слід надати специфікацію виробника. Критерії прийнятності бажано представляти як кількісні обмеження, діапазони або інші атрибути чи змінні для описаних тестів. Критерії випуску можуть бути уточнені в міру того, як розробка продукту просувається до заявки на отримання державної реєстрації.

Р.4.2. Аналітичні процедури

Якщо допоміжна речовина не описана у фармакопейній монографії, переліченій у Р.4.1, слід описати використані аналітичні методи та їх придатність.

Р.4.3. Валідація аналітичних процедур

Не застосовується, якщо матеріати фармакопейної якості. Якщо ні, необхідно надати пояснення щодо кваліфікації, щоб показати придатність використання.

Р.4.4. Обґрунтування специфікації

Для нефармакопейних допоміжних речовин, перелічених вище в Р.4.1, внутрішні специфікації повинні бути обґрунтовані.

Р.4.5. Допоміжні речовини людського або тваринного походження

Для допоміжних речовин людського або тваринного походження слід надати інформацію щодо випадкових агентів (опис проведеного тестування) та вірусної безпеки. Оцінка безпеки (наприклад, джерела, специфікації, дані відповідно до Керівництва з оцінки безпеки біотехнологічних досліджуваних лікарських засобів (ЕМЕА/СНМР/ВWР/398498/05) мають бути представлені у

Додатку А.2. Крім того, відповідність Керівництву TSE (ЕМА/410/01, поточна версія) має бути задокументована в розділі А.2.

Якщо людський альбумін або будь-який інший лікарський засіб, отриманий з плазми крові, використовується як допоміжна речовина, інформація щодо оцінки безпеки додаткових агентів повинна відповідати відповідним розділам Керівництва щодо лікарських засобів, отриманих із плазми (ЕМА/СНМР/ВWР/706271/2010). Якщо плазмовий похідний компонент вже використовувався в зареєстрованому продукті, тоді можна зробити посилання на цей продукт.

Р.4.6. Нові допоміжні речовини

Для допоміжних речовин, які вперше використовуються в лікарському засобі або за новим шляхом введення, повна інформація про виробництво, характеристику та засоби контролю з перехресними посиланнями на супровідні дані безпеки (доклінічні та/або клінічні). Дані повинні бути надані відповідно до формату діючої речовини (подробіці в А.3).

Р.5. Контроль досліджуваного лікарського засобу

Р.5.1. Специфікація

Тести контролю якості слід проводити на рівні випуску лікарського засобу, якщо не можна надати відповідне обґрунтування на основі тестування випуску на рівні лікарської речовини. Випробування властивостей, які є специфічними для готового продукту в його кінцевій упаковці, і атрибутів якості, на які могли вплинути етапи формулювання, повинні бути включені в тестування випуску.

Для лікарського засобу слід застосовувати ті самі принципи, що описані для встановлення специфікації діючої речовини. У специфікації мають бути використані випробування, а також критерії їх прийнятності визначені для серії (-й) продукту, яка (-і) буде (-уть) використовуватися в клінічних випробуваннях, щоб забезпечити достатній контроль якості продукту.

Тести на вміст, ідентифікацію і чистоту є обов'язковими. Обов'язкові дослідження на стерильність і ендотоксини для стерильних виробів. Для

СВІМР необхідний тест на мікоплазму. Необхідно включити тест на ефективність, якщо інше не обґрунтовано (див. S.4.1).

Критерії прийнятності атрибутів якості лікарського засобу повинні враховувати безпеку і етап розробки. Оскільки критерії прийнятності зазвичай базуються на обмеженій кількості досліджуваних серій і серій, що використовуються в доклінічних і клінічних дослідженнях, можливо, їх потрібно буде переглянути та скоригувати на подальших етапах розробки. Необхідно обґрунтувати стратегію тестування, якщо вона відрізняється між DS і DP, тобто якщо тестування виконується лише на DS через брак обсягу серії для тестування DP.

Аналітичні методи, критерії прийнятності та біологічна активність повинні бути спрямовані на забезпечення правильного дозування. Аналіз, що демонструє біологічну активність, повинен ґрунтуватися на передбачуваному біологічному ефекті, який в ідеалі має бути пов'язаний із клінічною відповіддю. Крім того, ефективність є кількісною мірою біологічної активності на основі атрибута продукту, який пов'язаний з відповідними біологічними властивостями.

Для домішок, які не охоплюються специфікацією активної речовини, слід встановити верхню межу, беручи до уваги міркування безпеки.

Необхідно чітко визначити досліджувані субстрати та еталонні стандарти — свіжий продукт, заморожений, а потім розморожений, середовище/розчин для промивання, АТМР, виготовлений для фармакологічного/токсичного дослідження.

З отриманням нової інформації (фаза II/III) може знадобитися додавання або видалення параметрів і модифікація аналітичних методів. Специфікації та критерії прийнятності, встановлені для попередніх випробувань, повинні бути переглянуті для підтверджувальних клінічних випробувань і, якщо це необхідно, скориговані відповідно до поточних знань і стадії розробки.

За певних обставин, а саме з аутологічними клітинними продуктами, обмежена кількість кінцевого продукту може не дозволити провести широке

тестування випуску. За таких обставин можна покладатися на проміжні критерії випуску продукту за умови, що вони були репрезентативними для кінцевого продукту на основі достатніх даних оцінки/підтвердження процесу.

У деяких особливих випадках (наприклад, через короткий термін придатності) може знадобитися випустити серію лікарського засобу до того, як будуть доступні всі результати перевірки специфікації. Такий підхід має бути обґрунтований і підтверджений проведеним аналізом ризиків. Необхідно описати процедуру, яка використовується, коли результати випробувань поза специфікаціями отримані після випуску продукту.

Важливо зазначити про можливу проблему визначення ефективності АТМР, наприклад:

- Аналіз якісний замість кількісного.
- Механізм дії невідомий (наслідки: наприклад, відсутні сурогатні маркери)
 - Сурогатні маркери тощо не підходять для зчитування біологічної активності
 - Еталонний стандарт може бути важко отримати
 - Внутрішня мінливість еталонного стандарту невідома, тобто порівняння зі свіжими клітинами
- Не відповідає останнім науковим знанням.
- Аналіз не відображає всіх відповідних біологічних властивостей
 - Аналіз недостатньо специфічний (ефект також може бути викликаний домішками). Якщо можливо, необхідно розробити специфічний аналіз ефективності якомога раніше на стадії клінічної розробки, щоб забезпечити можливість порівнювати виробничі зміни з часом і оцінювати результати клінічних випробувань від доклінічної до фази III.

Для АТМР із коротким терміном придатності, тобто без кріоконсервації, важливо зазначити будь-які тести, які будуть доступні після або близько до часу лікування.

Р.5.2. Аналітичні процедури

Для деяких складних або інноваційних фармацевтичних форм може знадобитися вищий рівень деталізації. Аналітичні методи повинні бути описані для всіх тестів, включених до специфікації. Для отримання додаткових вимог зверніться до S.4.2.

Р.5.3. Валідація аналітичних процедур

Вкажіть різні аналітичні процедури для продукту:

- Фаза I/IIa – підтвердження придатності методу. Аналіз на стерильність і мікробну контамінацію має бути перевірений на основі FІН і дослідницьких клінічних випробувань (як зазначено в GMP для АТМР).

- Фаза III – повна аналітична перевірка.

Вимоги до валідації аналітичних методів DS див. у розділі S.4.3.

Р.5.4. Аналіз серії (-й)

Необхідно представити зведені результати у табличних даних як для DS, вимоги див. у S.4.4. Чітко визначити, що було протестовано – продукт, середовище тощо, за показниками: стерильність, мікоплазма, ендотоксини, підрахунок клітин, життєздатність, CDX, CDY, каріотип, тощо.

Р.5.5. Характеристика домішок

Необхідно описати можливі домішки та охарактеризувати їх. Описати очікувану кількість домішок у продукті на основі кількості в процесі та етапах очищення DP. Додаткові домішки та продукти розпаду, які спостерігаються в іАТМР, такі як ті, що є результатом взаємодії клітин із каркасом, але не охоплені розділом S.3.2, повинні бути ідентифіковані та кількісно визначені.

Кінцевий продукт слід перевірити на залишкові виробничі реагенти з відомою або потенційною токсичністю і описати процедуру тестування. Межі їх вмісту повинні бути включені в специфікації, якщо іншим чином не обґрунтовані.

Р.5.6. Обґрунтування специфікації

Необхідно надати обґрунтування атрибутів якості, включених до специфікації продукту. Важливо зазначити та обґрунтувати результати тестів, які не будуть доступні на момент випуску/трансплантації та/або тестування, яке виконується на репрезентативних/допоміжних зразках (буфер рецептури, DS, попереднє заповнення контейнера/укупорка тощо).

Р.6. Еталонні стандарти або матеріали

Слід надати характеристики еталонного стандарту, якщо це можливо. Якщо неможливо – обґрунтування відсутності еталонного стандарту з посиланням на Керівництва. Можна посилатися на Розділ S.5 «Референтні стандарти або матеріали».

Р.7. Система закриття контейнера

Має бути описано первинне пакування, яке буде використовуватися для ДЛЗ у клінічному дослідженні. Сумісність з продуктом повинна бути обґрунтована. У відповідних випадках необхідно зробити посилання на фармакопейну монографію. Якщо використовуються нефармакопейні матеріали, опис і специфікації повинні бути надані.

Для будь-якого пристрою, що використовується як система закриття контейнера, слід надати докази маркування CE для використання за призначенням. Якщо продукт упакований у несертифікований пристрій, необхідно надати опис і специфікації. Для парентеральних продуктів із потенціалом взаємодії між продуктом і системою закупорювання контейнера може знадобитися додаткова інформація щодо біосумісності. Для процедури стерилізації повинні бути передбачені контейнери і кришки.

Р.8. Стабільність

До лікарського засобу застосовуються ті самі вимоги, що й до діючої речовини, включаючи протокол стабільності, результати стабільності, визначення терміну придатності, продовження терміну придатності після

періоду, охопленого даними стабільності в реальному часі та зобов'язання щодо стабільності. Слід визначити умови зберігання, включаючи температурний діапазон, і дослідження стабільності повинні забезпечити достатню впевненість у тому, що ДЛЗ буде стабільним протягом запланованого періоду зберігання. Протокол стабільності для іАТМР повинен врахувати отримані знання щодо профілю стабільності діючої речовини.

Умови транспортування та зберігання повинні бути підтверджені експериментальними даними щодо збереження цілісності клітин і стабільності продукту протягом визначеного періоду придатності. Специфічні для продукту методи заморожування та розморожування повинні бути задокументовані та обґрунтовані. Для препаратів, призначених для використання після відновлення, розведення або змішування, термін зберігання має бути визначений та підтверджений даними стабільності під час використання.

Стабільність неклітинних компонентів слід оцінювати за наявності та відсутності клітинних компонентів, щоб визначити, чи зазнає неклітинний компонент деградації або фізико-хімічних змін (наприклад, агрегації, окислення), які можуть вплинути на якість продукту, впливаючи на поведінку та виживання клітин. Вплив клітинного компонента або навколишніх тканин на деградацію (швидкість і, за необхідності, продукти) або стабільність структурного компонента слід оцінювати, враховуючи також вплив неклітинних компонентів протягом очікуваного терміну придатності продукту.

Підходи брекетингу та матричного аналізу можуть бути прийнятними, якщо це обґрунтовано в матеріалах досьє.

A.1. Приміщення та обладнання

Не застосовується.

A.2. Оцінка безпеки випадкових агентів

Необхідно ідентифікувати всі матеріали людського або тваринного походження, які використовувалися у процесі виробництва як діючої речовини, так і лікарського засобу, або такі матеріали, що контактували з діючої речовиною чи лікарським засобом під час виробничого процесу. Інформація

про оцінку ризику щодо потенційного зараження випадковими агентами людського або тваринного походження повинна бути надана в цьому розділі.

Забруднення іАТМР може походити від вихідних чи сировинних матеріалів або бути випадково внесеним під час виробничого процесу. Ретельна перевірка на відсутність бактерій, грибів і мікоплазм проводиться на рівні готового продукту. У випадках, коли короткий термін придатності СВІМР не дозволяє провести перевірку відсутності бактерій відповідно до Ph.Eur 2.6.1 рекомендуються альтернативні перевірені методи тестування (як у Ph.Eur 2.6.27).

Що стосується вірусної безпеки, слід провести оцінку ризику, як зазначено в Ph.Eur. 5.1.7 для оцінки можливості вірусного зараження або реактивації криптичних (інтегрованих, спокійних) форм випадкових агентів. Відповідне тестування на віруси слід проводити перевіреними методами. Якщо у виробництві використовується безперервна клітинна лінія, тестування на наявність випадкових вірусів слід проводити відповідно до принципів настанови ICH Q5A та Ph.Eur. 5.2.3.

Агенти TSE

Необхідно надати детальну інформацію про запобігання та контроль збудників трансмісивної губкоподібної енцефалопатії. Ця інформація може включати, наприклад, сертифікацію та контроль виробничого процесу відповідно до матеріалу, процесу та агента.

Необхідно застосовувати Керівництво з мінімізації ризику передачі збудників губчастої енцефалопатії тварин через лікарські засоби для людей та ветеринарні препарати (ЕМЕА/410/01) у його чинній редакції.

Вірусна безпека

Якщо це можливо, у цьому розділі слід надати інформацію про оцінку ризику щодо потенційного вірусного зараження. Оцінку ризику слід виконувати відповідно до Ph.Eur 5.1.7. Загальний текст про вірусну безпеку. Документація має відповідати вимогам, викладеним у Керівництві з оцінки

безпеки біотехнологічних лікарських засобів для дослідження вірусів (ЕМЕА/СНМР/ВWР/398498/05).

Слід контролювати як сторонні віруси, що забруднюють, так і залишки вірусів, які використовувалися під час виробництва, наприклад виробничі віруси та віруси-помічники. Відповідними забруднювачами є бактеріофаги — віруси для векторів, які виробляються на бактеріальних субстратах.

Ризик зараження лікарської речовини або лікарського продукту сторонніми вірусами слід мінімізувати шляхом тестування банків насіння та клітин під час підготовки до ранньої фази випробувань; тестування проміжних і кінцевих продуктів також має бути встановлено з часом.

А.3. Допоміжні речовини

Для нових допоміжних речовин слід надавати інформацію, як зазначено в розділі S CTD, відповідно до відповідної клінічної фази.

А.4. Розчинники для відновлення та розріджувачі

Для розчинників для відновлення та розріджувачів необхідно надати відповідну інформацію, як зазначено в розділі Р CTD.

5. Доклінічна документація

5.1. Загальні аспекти

Доклінічний шлях розвитку АТМР може значно відрізнятись від іншого лікарського засобу, включаючи терміни досліджень. Послідовна доклінічна розробка, у якій кількість необхідних даних і тривалість дозування збільшуються залежно від фази клінічної розробки та кількості пацієнтів, зазвичай не застосовується для АТМР. Натомість у багатьох випадках більшість доклінічних даних може знадобитися до застосування у людини.

Загалом доклінічні дані, що підтверджують безпечне використання АТМР на людях, повинні надавати інформацію для оцінки безпечної та біологічно ефективною дози (доз), які будуть використовуватися в клінічних випробуваннях, підтвердити доцільність шляху введення та відповідної процедури застосування, визначити проблеми з безпекою та органи-мішені для

потенційної токсичності, а також визначити параметри безпеки, яких слід дотримуватися у клінічних випробуваннях.

Ця настанова має на меті надати рекомендації щодо вимог до доклінічних даних перед першим дозуванням у людей та дати розуміння моментів, де можна застосувати потенційну гнучкість. Обсяг доклінічних даних, необхідних для підтримки початку клінічної розробки та подальшої клінічної розробки, залежить від передбачуваних ризиків, пов'язаних із самим продуктом, попередніх наукових знань і клінічного досвіду з аналогічним типом продуктів. Його слід визначати в кожному окремому випадку залежно від типу клітин, ступеня маніпуляції з ними, типу вектора, експресії трансгенів, генетичної модифікації, наявності відповідних тваринних моделей і передбачуваного клінічного використання. Ступінь і тривалість впливу суттєво впливають на очікувані ризики, пов'язані з клінічним використанням іАТМР. Наприклад, якщо продукт призначений для місцевого використання або ізоляції за допомогою фізичних або біологічних засобів, потреба в оцінці системних ефектів досить низька. Подібним чином, якщо очікується, що продукт буде зберігатися в організмі протягом короткого часу і не очікується, що він спричинить довготривалі ефекти, тривалість доклінічної оцінки безпеки може бути відповідно адаптована. Підхід, заснований на оцінці ризику, може бути застосований для визначення необхідних доклінічних даних у кожному конкретному випадку.

Спосіб введення та процедура застосування повинні якомога точніше імітувати ті, які використовуються в клініці. Рівні дози, перевірені в доклінічних дослідженнях, повинні надати інформацію про мінімально ефективні та оптимальні рівні дози для досягнення відповідного терапевтичного ефекту у пацієнтів. Вибрані тваринні моделі повинні дозволяти значущу та прогнозну екстраполяцію цих видів на людей. Продукти, які використовуються в доклінічних дослідженнях, повинні бути достатньо охарактеризовані, щоб забезпечити впевненість у тому, що доклінічні дослідження були проведені з матеріалом, який є репрезентативним для

продукту, призначеного для введення людям у клінічних дослідженнях. Відмінності доклінічного тестового матеріалу та клінічного, отриманого у результаті розробки продукту, слід висвітлити та обговорити, враховуючи потенційний вплив на ефективність та безпеку продукту.

Доклінічні дослідження можуть проводитися як окремі або як комбіновані дослідження. Поєднання відповідних кінцевих точок безпеки та аналізу біорозподілу в дослідженні для підтвердження концепції може бути виконано, якщо це можливо та науково обґрунтовано.

Вибір відповідних контрольних груп слід ретельно обдумати. У випадку, коли ризики, пов'язані з клінічним використанням продукту, добре зрозумілі та відомі на основі попереднього клінічного досвіду використання супутніх продуктів, доклінічна програма може бути відповідним чином адаптована за умови, що передбачувані ризики є керованими та належним чином пом'якшені в клінічному дослідженні.

5.2. Моделі тварин

Необхідно ретельно розглянути корисність моделей на тваринах для доклінічного підтвердження концепції та тестування на безпеку, а також обґрунтувати відповідність обраних моделей. Обрана тваринна модель повинна якомога ближче відтворювати хворобу або стан пацієнтів з ідеально подібною патофізіологією, як у пацієнтів. Відповідні тваринні моделі можуть включати природні спонтанні або експериментально індуковані моделі захворювань, моделі трансгенних нокаутних/видалених генів (knock-outs) або нокінних/ введених генів (knock-ins) захворювань, а також спеціально гуманізовані моделі тварин. Для стандартних досліджень токсичності зазвичай використовують здорових тварин. Однак для іАТМР стандартні дослідження токсичності не завжди підходять для розгляду безпеки в цілому в контексті його терапевтичного використання. Натомість моделі захворювань можуть надати клінічно значущі дані про безпеку.

Моделі дрібних тварин, таких як гризуни, часто корисні та широко використовуються, оскільки вони легкодоступні та ними легко маніпулювати, наприклад, для створення трансгенних моделей. Однак, якщо екстраполяція з моделей маленьких тварин на людину стає складною через, наприклад, коротку або скорочену тривалість життя тваринної моделі або відмінності в розмірах тіла та анатомії, які можуть перешкоджати певним процедурам введення та пристроям у маленьких моделях тварин, можуть знадобитися великі моделі тварин. Крім того, заохочується використання гомологічних тваринних моделей, якщо очікується, що такі моделі нададуть більш надійні дані, ніж негомологічна модель.

Випробуванню людських клітин або вектора генної терапії на тваринах може перешкоджати імунна відповідь проти чужорідних клітин або вірусного вектора (або його продуктів), або відсутність необхідних факторів для підтримки виживання людських клітин у хазяїна, що призводить до передчасного та швидкого усунення введеного продукту. У таких випадках можна використовувати гомологічні тваринні моделі з використанням відповідних клітин того самого виду тварин та/або ортологічний трансген чи видоспецифічний вектор. Природа та характеристики гомологічного продукту, а також виробництво повинні бути репрезентативними для продукту, який буде вводиться людям. Якщо певних відмінностей у виробництві уникнути неможливо, необхідно ретельно розглянути їхній потенційний вплив на передбачуваність доклінічних даних. Як правило, доклінічні дослідження слід проводити з використанням найбільш фармакологічно відповідних та доступних моделей *in vitro* та *in vivo*.

Дослідження та фармакокінетичні дослідження можуть бути корисними, оскільки це дозволяє корелювати біорозподіл іАТМР із спостережуваними сигналами токсичності. Якщо однієї тваринної моделі може бути недостатньо для розгляду всіх відповідних аспектів, слід використовувати альтернативні тваринні моделі. Додаткові вказівки щодо вибору видів тварин для GTМР

описані у Керівництві щодо якості, доклінічних і клінічних аспектів лікарських засобів для генної терапії (ЕМА/САТ/80183/2014).

Визнається, що відповідні моделі тварин не завжди доступні. Наприклад, у випадку, коли функціональна імунна система хазяїна потрібна для досягнення терапевтичного ефекту, правильна відповідність HLA або представлення молекули МНС, тестування на тваринах може не дати значущої інформації. У таких випадках необхідний альтернативний підхід, щоб набрати ваги доказів, що підтверджують безпечне клінічне використання. Такий підхід може включати клітинні та тканинні моделі *in vitro* та *ex vivo*, аналіз *in silico*, літературні докази та клінічний досвід із відповідними продуктами. Дослідження на тваринах *in vivo* слід ретельно спланувати, щоб забезпечити отримання надійних даних, враховуючи принципи 3R (зменшення, заміна, уточнення). Слід уникати будь-яких випробувань на тваринах, які призводять до отримання непереконливих даних. За необхідності випробування на тваринах можна замінити дослідженнями *in vitro* або *ex vivo*. З цією метою заохочується розробка та використання моделей на основі клітин і тканин, включаючи 2D і 3D моделі тканин, органоїди та мікрофлюїдику, особливо для оцінки механізму дії.

5.3. Фармакологічні дослідження

Доказ концепції

Зазвичай потрібні дані для демонстрації доказу концепції перед застосуванням на людях, щоб забезпечити функціональні докази відповідної біологічної активності для підтримки терапевтичного обґрунтування та клінічного тестування продукту для лікування передбачуваного захворювання або стану.

Моделі захворювань тварин або експериментально індуковані моделі, що імітують стан, який потрібно лікувати, вважаються найбільш відповідними для демонстрації доказу концепції. Крім того, клітинні та тканинні моделі *in vitro* та *ex vivo* можна використовувати для доповнення або заміни досліджень на тваринах *in vivo*.

Шлях і режим введення повинні якомога точніше імітувати клінічне застосування. За відсутності клінічного досвіду процедури введення та пристроїв для введення доцільність і безпеку процедури введення та пристроїв для введення слід перевірити на тваринних моделях перед клінічним використанням.

Рівні доз для підтвердження концепції повинні дозволити оцінити біологічно ефективну дозу та значущу екстраполяцію для встановлення клінічної початкової дози. Очікується визначення ефективної дози без токсичних ефектів продукту, яка виявляє бажану фармакологічну активність у найбільш прийнятній тваринній моделі.

Трансдукція та експресія

У випадку GTMPs трансдукція та подальша експресія трансгенного продукту важливі для інтерпретації потенційних терапевтичних ефектів, які спостерігаються в дослідженнях для підтвердження концепції. Відмінності в тропності вектора генної терапії між видом тварин і людиною слід враховувати при екстраполяції результатів від тварин до людей. Тому необхідно описати тривалість експресії трансгену та терапевтичний ефект, пов'язаний із послідовністю нуклеїнової кислоти. Слід оцінити зв'язок із запропонованим режимом дозування в клінічних дослідженнях.

Розробляючи інтегруючі вектори, заявники повинні враховувати, що епігенетика може вплинути на ефективність і безпеку остаточного GTMP. Таким чином, заохочується, де це можливо, досліджувати ці питання далі, виконуючи *in vitro* аналіз геномного розподілу інтегруючих векторів у клітинах людини. Це надасть важливу інформацію про вплив «господаря на вектор» на основі генетичного та епігенетичного стану клітини-мішені під час раннього розвитку. У разі застосування вектора/вірусу, здатного до реплікації, виявлення вірусних послідовностей у нецільових ділянках за допомогою технології ампліфікації нуклеїнових кислот (NAT) має призвести до кількісного аналізу інфекційності з метою оцінки інфекційного потенціалу виявленої нуклеїнової кислоти. Дослідження інтеграції геному (культура тканин *ex vivo* або

дослідження *in vivo*) слід проводити для GTMP, які призначені для інтеграції в геном господаря. Для отримання додаткової інформації необхідно звернутися до Керівництв щодо якості, доклінічних і клінічних аспектів лікарських засобів для генної терапії.

Фармакокінетичні дослідження

Фармакокінетика іАТМР залежить від типу АТМР і включає біорозподіл (розподіл і міграція), а також параметри елімінації (персистенція та кліренс). Для іАТМР на основі клітин, включно з генетично модифікованими клітинами, слід розуміти розподіл, міграцію та персистенцію клітин, щоб визначити відповідні ризики, пов'язані з небажаним біорозповсюдженням, і зосередити доклінічні дослідження безпеки на аспектах, що мають відношення до передбачуваного клінічного застосування. Ці дані також повинні уможливити адекватне планування досліджень безпеки з точки зору тривалості подальшого спостереження та органів-мішеней.

Інформація щодо персистенції клітин в організмі-хазяїні повинна керуватись підбором відповідних досліджень безпеки, а також планом дослідження та тривалістю подальшого спостереження, щоб забезпечити достатній моніторинг для виявлення як гострих, так і пізніх або відстрочених ефектів, а також щоб уникнути непотрібного тестування у разі короткочасної тимчасової персистенції введених клітин.

Потреба в дослідженнях біорозподілу залежить від шляху введення, а також від структурного або фізіологічного утримання клітин. Якщо клітини вводять за допомогою способу введення, який забезпечує розподіл клітин із місця введення, що призводить до системного впливу, для ідентифікації потенційних органів-мішеней потрібні дані про розподіл у крові. Навпаки, потенціал розподілу клітин вважається обмеженим, якщо клітини структурно чи фізично не містяться, тобто вирощуються на матриці чи каркасі, або наносяться в замкнутий простір, закритий, наприклад, мембраною, щоб запобігти розподілу клітин. У таких випадках дані про біорозподіл можуть не знадобитися. Необхідно продемонструвати структурну цілісність методу

утримання в місці введення, щоб гарантувати відсутність ненавмисного витоку клітин.

Для GTiMPs профіль розподілу вектора генної терапії важливий для інтерпретації терапевтичних ефектів у дослідженнях підтвердження концепції, і тому він необхідний до першого контакту з людьми. Глобально гармонізований погляд на очікування щодо аналізу біорозподілу GTiMP та міркування щодо дизайну дослідження, методології аналізу та модифікації вектора описано в документі IPRP Reflection Paper on Expectations for biodistribution (BD) assessments for gene therapy (GT) products.

Дозування, що використовується для досліджень біорозподілу, має імітувати клінічне застосування з відповідними запасами безпеки. Шлях введення та схема лікування (частота та тривалість) мають бути репрезентативними для клінічного застосування з відповідними запасами безпеки. До того ж оцінка біорозподілу GTiMP після одноразового введення може додати інформацію про кліренс введеного GTiMP. Якщо введений вектор є здатним до реплікації, дослідження біорозподілу повинні бути розроблені для охоплення другої віремії в результаті реплікації вектора/вірусу *in vivo*.

Фармакокінетичні дослідження повинні додатково зосереджуватися на кліренсі та мобілізації GTiMP. Ризик передачі зародкової лінії також слід досліджувати перед першим використанням у людей (згідно з Керівництвом щодо доклінічного тестування випадкової передачі зародкової лінії векторів перенесення генів). Обсяг досліджень залежатиме від типу GTiMP і може базуватися на основі підходу, що ґрунтується на оцінці ризику (наприклад, відсутність ризику в геномодифікованих клітинах з інтегрованими векторами або вектором, нездатним до реплікації).

Екскреція (Shedding)

Екскреція (виділення, перенесення) визначається як поширення переносника через секрети та/або екскременти, і його слід вивчати на тваринних моделях. Хоча виділення не слід плутати з біорозповсюдженням (тобто поширенням в організмі від місця введення), рекомендується інтегрувати дослідження

екскреції в дизайн досліджень біорозповсюдження або інших доклінічних досліджень, коли це можливо.

Метою досліджень виділення є визначення профілю секреції/екскреції вірусу/вектора. Інформація, зібрана в результаті доклінічних досліджень виділення, може бути використана для оцінки ймовірності та ступеня виділення вірусу у людей, а також для планування клінічних досліджень екскреції.

Якщо модель виділення відома, немає необхідності в додатковій доклінічній оцінці. Цієї інформації буде достатньо для проведення досліджень виділень у людей. Дані про екскрецію (виділення) зазвичай потрібні для розробки клінічних даних і для захисту третіх сторін, які можуть бути піддані впливу GTMP. Ця інформація може базуватися на даних людини, опублікованих даних та/або обґрунтуванні. Доклінічні дослідження виділення не є обов'язковими для GTMP, якщо доступна достатня інформація про потенційні джерела ненавмисного впливу. Для нових типів GTMP перед клінічними випробуваннями необхідні неклінічні дані про виділення.

5.4. Дослідження токсичності

Зазвичай для підтримки клінічних випробувань необхідні доклінічні загальні дані про безпеку або токсичність. Потребу в додаткових дослідженнях токсичності, наприклад генотоксичність, пухлиногенність, репродуктивність і розвиток дослідження токсичності та імунотоксичності, слід визначати в кожному конкретному випадку, беручи до уваги ризики, пов'язані з природою та характеристиками конкретного класу АТМР та передбачуваним клінічним застосуванням.

Дослідження безпеки повинні бути розроблені для отримання клінічно значущих і прогностичних даних для підтримки безпечного використання продукту за передбачуваним клінічним показанням. Дослідження безпеки на нерелевантних видах можуть вводити в оману і не рекомендуються. Для токсикологічних досліджень необхідно вибрати відповідний (-і) рівень (-і) дози, шлях і методи введення, щоб представити клінічне використання з

відповідними запасами безпеки. Режим і графік введення повинні відповідним чином відображати клінічне дозування. Якщо перше випробування на людях включатиме повторне введення доз, це має бути підтверджено даними про токсичність повторних доз, якщо інше не обґрунтовано (наприклад, ознаки прогресуючого раку або імуногенність обмежують повторне введення дози тваринам).

Для іАТМР, призначених для одноразового введення, повинні бути проведені токсикологічні дослідження одноразової дози з відповідним продовженим періодом спостереження після введення дози, щоб виявити відповідні проблеми безпеки, наприклад утворення позаматкової тканини або утворення пухлини. Дослідження багаторазових доз необхідні лише тоді, коли передбачається повторне введення лікарського засобу пацієнтам. Тривалість спостереження повинна охоплювати час персистенції введених клітин. Однак у випадку, коли введений продукт на основі клітин має на меті замінити тканину та стати невід'ємною частиною організму, тривалість доклінічної оцінки безпеки, необхідної для підтвердження першого впливу на людину, має визначатися в кожному конкретному випадку.

У багатьох випадках дані про безпеку можуть бути зібрані з моделей захворювань, щоб імітувати клінічне використання та врахувати проблеми безпеки, пов'язані з продуктом і процедурою введення. Окремі автономні дослідження безпеки/токсичності можуть не знадобитися, якщо адекватні кінцеві точки безпеки включені в дослідження підтвердження концепції. У обґрунтованих випадках дані *in vitro* та/або *ex vivo* можуть використовуватися для заміни або доповнення даних *in vivo* щодо тварин. Загальна оцінка безпеки повинна включати аналіз клітинної стійкості та моделі біорозподілу. Один вид тварин можна вважати достатнім, якщо модель вважається прогнозою. Однак для кожного конкретного випадку може знадобитися кілька видів або штамів тварин, щоб охопити всі відповідні аспекти безпеки.

GLP

Зазвичай очікується, що ключові доклінічні дослідження безпеки проводяться відповідно до принципів GLP. Однак визнається, що через специфічні характеристики АТМР не завжди можливо провести ці дослідження в повній відповідності до GLP. Міркування щодо застосування GLP для АТМР описано в документі: Принципи належної лабораторної практики (GLP) щодо АТМР (ЕМА, 26 січня 2017 р.).

5.5. Мінімальні вимоги до доклінічних даних перед першими дослідженнями на людях

Керівництво щодо стратегій виявлення та зменшення ризиків першого застосування препарату на людях і ранніх клінічних випробувань із досліджуваними медичними препаратами (ЕМЕА/СНМР/SWP/28367/07 Rev.1) виключає АТМРs. Однак принципів, описаних в Керівництві, слід дотримуватися, де це можливо. Через специфічні характеристики АТМР більшість доклінічних даних про безпеку можуть знадобитися перед першим введенням людям. Обсяг пакету доклінічних даних визначається в кожному конкретному випадку з урахуванням ризиків або відсутності ризиків, пов'язаних із продуктом і передбачуваним клінічним використанням, доступністю моделей тварин і загальнодоступною інформацією з аналогічним типом продукції. У виняткових випадках, коли відповідні дані *in vitro*, *ex vivo* або *in vivo*, що мають прогностичну цінність, не можуть бути отримані, слід надати всебічну оцінку ризиків, що стосуються Керівництва з якості, доклінічних та клінічних вимог до досліджуваних лікарських засобів для прогресивної терапії у клінічних випробуваннях, ризиків, пов'язаних з іАТМР та його клінічним застосуванням, а також описати заходи, спрямовані на зменшення ризиків.

Як мінімум, наступна інформація повинна бути доступною до початку дослідження на людях:

- демонстрація доказу концепції у відповідній моделі;

- обґрунтування запропонованого шляху введення та застосування медичних виробів;
- обґрунтування вибору безпечної та біологічно ефективною початкової дози з достатнім запасом безпеки для клінічного застосування;
- відповідні дані безпеки.

Доказ концепції

Дослідження для підтвердження концепції можуть включати моделі *in vivo*, що імітують захворювання або стан, що підлягає лікуванню, а також дослідження *in vitro* та *ex vivo* для демонстрації способу дії та функціональності клітин та/або експресії трансгену. У випадках, коли час, необхідний для демонстрації терапевтичного ефекту, дуже тривалий, тобто > 1 року, виправдано надати проміжний аналіз даних доклінічного підтвердження концепції меншої тривалості для підтримки дослідницького клінічного дослідження. Тривалість такого дослідження має бути достатньою, щоб продемонструвати відповідну функціональність продукту, яку можна вважати прогнозою для терапевтичного ефекту (наприклад, утворення тканини для відновлення продуктів тканинної інженерії). Дані довгострокового підтвердження концепції можуть бути надані на пізнішому етапі розробки.

Фармакологія безпеки

Дані про безпеку фармакологічних препаратів зазвичай не потрібні для іАТМР. Якщо очікується потенційний вплив на основні життєво важливі фізіологічні функції, наприклад серцево-судинну, центральну нервову систему або дихальну функцію, перед введенням препарату людині повинні бути доступні відповідні фармакологічні дані щодо безпеки. Фармакологічні кінцеві точки безпеки можуть бути включені в дослідження токсичності, якщо це можливо.

Біорозподіл

Ці дані повинні бути доступні, щоб надати інформацію про стійкість, тривалість ефекту та органи-мішені, щоб підтримувати дизайн і тривалість дослідження безпеки. У певних випадках може бути виправдана екстраполяція

інформації, отриманої від подібних типів продуктів з використанням того самого шляху введення, наприклад, для аденовірусних або аденоасоційованих вірусних векторів, для підтримки початку клінічного розвитку. Навпаки, для деяких продуктів, таких як реплікаційно-компетентні вірусні вектори, екстраполяція з інших продуктів може бути недоцільною, і очікується, що доклінічні дослідження розподілу крові будуть проведені для підтримки першого клінічного випробування.

Інформація, отримана в результаті доклінічних досліджень виділення або з інших джерел про потенційне виділення через екскременти, повинна бути доступна для досліджуваних лікарських засобів генної терапії до контакту з людиною, щоб захистити треті сторони.

Валідація біоаналітичних методів може не знадобитися перед першим клінічним дослідженням. Однак необхідно надати достатню інформацію про придатність використовуваного методу, наприклад, специфічність і чутливість (межа виявлення). Подальша валідація може бути проведена для аналізу біорозподілу з метою підтримки клінічних досліджень на більш пізніх фазах.

Безпека/токсичність

Загальні дослідження безпеки/токсичності повинні надати інформацію для оцінки безпечної початкової дози, режиму дозування та визначити відповідні проблеми безпеки при передбачуваному клінічному застосуванні. Може бути прийнятним використання інформації з безпеки, зібраної в ході добре спланованого дослідження (досліджень) з підтвердження концепції, що включає адекватні кінцеві точки безпеки, для підтримки перших досліджень на людях.

Генотоксичність

Для інтеграції векторів GTMP необхідно ретельно оцінити інсерційний мутагенез у відповідних моделях *in vitro* та/або *in vivo* перед тим, як піддавати впливу на людей. Потреба в дослідженнях генотоксичності GTMPs, що включають інтеграцію ДНК хазяїна, буде залежати від способу доставки кінцевого продукту (локальний чи системний), від того, на яку тканину/орган

буде спрямований GTMP, а також від біологічного статусу клітин, на які він буде спрямований. Стандартні аналізи на генотоксичність, як правило, не підходять, але можуть знадобитися для вирішення проблеми, пов'язаної з конкретною домішкою або компонентом системи доставки.

Туморогенність (пухлиногенність)

Як правило, ризик утворення пухлини необхідно розглянути перед тим, як застосовувати на людях. Стандартні дослідження канцерогенності гризунів протягом життя зазвичай не потрібні. Однак залежно від типу продукту, пухлиногенний і онкогенний потенціал слід досліджувати на відповідних моделях *in vitro/in vivo* для виявлення сигналів новоутворення, активації онкогену або індексу проліферації клітин. Загальнодоступні дані можуть бути використані для підтримки оцінки ризиків. Обсяг доклінічних даних залежить від передбачуваного ризику утворення пухлини та повинен ґрунтуватися насамперед на аналізах *in vitro* та *ex vivo*, які в деяких випадках можуть бути доповнені даними *in vivo*.

Імуногенність та імунотоксичність

Введення іАТМР може призвести до імунних реакцій вродженої та адаптивної імунної системи. Ці аспекти слід враховувати під час доклінічної розробки як частину загальної токсикологічної оцінки продукту, включаючи, наприклад, гістологічний аналіз активації імунної системи як на місцевому, так і на системному рівні. Вплив небажаної імунної відповіді на дозу введеного іАТМР повинен бути розглянутий до початку впливу на людину.

5.6. Доклінічні дані, які можуть бути надані на більш пізніх стадіях розробки

Для іАТМР, які, як очікується, залишатимуться в організмі протягом тривалого періоду часу, проміжні або короткострокові дані про безпеку можуть бути використані для підтримки першого дослідження на людині. У таких випадках можуть бути надані довгострокові дані безпеки для підтримки розробки на наступній стадії. Здебільшого дані про токсичність повторних доз необхідні для підтримки багаторазового введення людям.

Однак клінічне дослідження з багаторазовим введенням може бути розпочато без даних про токсичність повторних доз за умови, що такі дані будуть доступні до початку багаторазового введення у людей. Такий підхід може бути виправданим, наприклад у випадку, коли інтервал між дозами є дуже довгим, або коли іАТМР виводиться з організму перед наступним введенням.

У випадку, коли попередні дані про біорозподіл були надані для підтримки першого дослідження на людині або якщо є достатні дані для аналогічних типів продуктів, остаточні дані про біорозподіл, включаючи міграцію або розподіл до цільових і нецільових органів, і довгострокову стійкість, можна надати перед застосуванням на більшій групі пацієнтів. Для пухлиногенності всебічна оцінка ризику, включаючи каріотип, геномну стабільність і можливі літературні дані для аналогічних типів продуктів, завжди повинні бути доступними перед застосуванням на людях. Дані про пухлиногенність можуть у деяких випадках, наприклад, на пізній стадії раку або при введенні місцево, де можна легко контролювати тривалу персистенцію, надаватися перед застосуванням у більшій групі пацієнтів. Хоча самостійні дослідження пухлиногенності *in vivo* зазвичай не потрібні, відповідну інформацію можна отримати в належним чином розробленому довгостроковому дослідженні безпеки (або підтвердженні).

Необхідність усунути будь-які проблеми з безпекою, що впливають із попередніх клінічних досліджень, слід розглянути перед тим, як піддавати подальшому застосуванню на людях.

За потреби оцінка імуногенності, якщо вона недоступна з попереднього підтвердження концепції або досліджень безпеки, може бути надана на пізніших етапах. Якщо передбачається вплив на репродуктивну функцію та/або розвиток, необхідно провести відповідні репродуктивні дослідження та дослідження токсичності розвитку перед тим, як піддавати впливу більшій групі пацієнтів.

5.7. Комбіновані АТМР

Готовий комбінований АТМР необхідно перевірити в доклінічних випробуваннях.

Для компонентів медичного виробу, які мають маркування СЕ для використання за призначенням, слід надати доклінічні дані безпеки, які оцінено та прийнято уповноваженим органом.

Для компонентів медичного виробу, які не мають маркування СЕ або мають маркування СЕ для іншого використання, перед клінічним використанням необхідні доклінічні дані про безпеку відповідно до законодавства про медичні вироби.

6. Клінічна документація

6.1 Загальні аспекти

Загалом для іАТМРs застосовуються ті самі принципи, що й для інших ІМРs для клінічної розробки, та протокол має бути структурований відповідно до Додатку І Регламенту 536/2014. Проте очікується, що АТМР матимуть відмінні характеристики та особливості у дизайні випробувань, зокрема щодо ранньої фази випробувань і вибору дози, фармакодинаміки, впливу на фармакокінетику/біорозподіл, тоді як загальні принципи випробувань пізньої фази для демонстрації ефективності та безпечності в конкретній терапевтичній практиці зазнають меншого впливу і, по суті, є такими ж, як і для інших препаратів.

Відмінними рисами АТМР є:

- складність продуктів та їх характеристика, наприклад труднощі при зборі та обробці вихідного матеріалу, відмінність клітин алогенного походження від аутологічного;
- процедури збору, наприклад аферез і супутнє лікування, наприклад лімфодеплетивна хіміотерапія;
- обмеження для екстраполяції даних на тваринах: початкова доза, біорозподіл, імуногенність, цільові та нецільові ефекти та пухлиногенність;

- невизначеність щодо частоти, тривалості та природи побічних ефектів, стійкості у людини та імуногенності;
- невизначеність щодо трансформації, генотоксичності, пухлиногенності, наприклад у випадку інтегруючого вектора;
- ризик екскреції (shedding) та передачі зародкової лінії;
- необхідність довгострокового спостереження за ефективністю та безпекою на основі тривалої біологічної активності та/або персистенції клітин;
- процедури адміністрування/доставки до місця проведення випробування.

6.1.1 Очікувані переваги та ризики для учасників випробування

Згідно з Директивою 2001/20/ЄС та Регламентом 536/2014, відомі та потенційні ризики та користь для пацієнта, включаючи оцінку очікуваної користі та ризику, повинні бути включені до протоколу клінічного випробування.

Потенційні переваги та ризики включають:

очікуваний ефект;

досліджувану популяцію (дорослі/діти);

доступні варіанти лікування та медичні потреби;

відмінності втручань, пов'язаних із дослідженнями, від звичайної клінічної практики та існуючих терапевтичних засобів;

додаткові пробні втручання, наприклад аферез, кондиційна схема (кондиційна терапія) чи лімфодеплеція, інфузія (введення) ДМСО, хірургічні процедури або процедури імплантації, наприклад у випадку продуктів тканинної інженерії;

потенційні ризики, пов'язані з самим іАТМР, наприклад ризики, пов'язані з якістю, виробництвом, ланцюгом поставок; ризики, виявлені в доклінічних дослідженнях, або теоретичні ризики, пов'язані з небажаними явищами та/або не виявлені в доклінічних дослідженнях (наприклад, АТМР,

що редагують геном); для АТМР на основі вірусних векторів: ризик екскреції (виділення), реплікаційної здатності та можливість реактивації ендogenous вірусів або комплементарності з ендogenous вірусами;

ризик інсерційного мутагенезу у випадку GTMPs;

ризик, пов'язані з імунними реакціями.

Спонсори повинні окреслити в оцінці користь-ризик, як очікувані та потенційні ризики розглядаються та мінімізуються. Відповідні заходи з мінімізації ризиків повинні бути включені до протоколу випробування.

6.1.2. Пробна популяція

Клінічні випробування із застосуванням іАТМР зазвичай проводяться на пацієнтах, а не на здорових добровольцях. Обґрунтування вибору досліджуваної популяції слід обговорити в протоколі. Популяція повинна бути відібрана на основі прийняттого балансу ризиків і очікуваних переваг лікування іАТМР. Інші міркування при виборі досліджуваної популяції можуть включати наявний імунітет до препарату чи діючої речовини та ймовірність того, що деякі іАТМРs можуть мати вплив на майбутні варіанти лікування (наприклад, трансплантація органів) через тривалий ефект або імуногенність. Стадію захворювання та здатність суб'єктів із пізньою стадією захворювання переносити лікування також можна враховувати при виборі досліджуваної популяції.

За педіатричними показаннями слід розглянути можливість проведення попередніх досліджень у дорослих, якщо це можливо для даного стану, наприклад, якщо хвороба не вражає виключно дітей або якщо фенотипові прояви у дорослих відрізняються від тих, що у дітей.

6.1.3. Заходи контрацепції

Контрацепція для клінічних випробувань із застосуванням іАТМР повинна відповідати загальним принципам рекомендацій щодо контрацепції та тестування на вагітність у клінічних дослідженнях.

Тривалість впливу АТМР може тривати протягом усього життя. Деякі іАТМР можуть мати потенціал проникати через плаценту. Дані доклінічних

досліджень про потенційну репродуктивну токсичність можуть бути відсутніми або бути обмеженими. У випадках, коли є серйозна підозра щодо тератогенності/фетотоксичності на ранніх термінах вагітності на основі доклінічних даних, необхідно виключити вагітних, а для жінок дітородного віку вимагати використання високоефективних засобів контрацепції. Протокол або Брошура дослідника (ІВ) повинна містити оцінку періоду потенційного ризику та обґрунтування тривалості заходів контрацепції. Заходи контрацепції слід продовжувати під час лікування та до закінчення періоду потенційного ризику.

У випадку чоловіків, які проходять лікування генною терапією, слід використовувати принаймні два методи контрацепції, включаючи чоловічий бар'єрний захист, протягом часу виділення вірусу в спермі та протягом трьох місяців після того, як вірус не виділяється.

6.2 Дослідницькі клінічні випробування

6.2.1 Загальні міркування

Для дослідницьких випробувань, особливо для перших випробувань на людині, основними цілями є безпека та переносимість.

План дослідницьких випробувань іАТМР часто передбачає розгляд різних питань клінічної безпеки від інших лікарських засобів (включаючи тривалі або постійні побічні ефекти, наприклад довгострокові або відстрочені проблеми з безпекою, такі як інфекції, імуногенність/імунодепресант, інтеграція в геном деяких GTIMPs, утворення ектопічної тканини та злаякісна трансформація).

Іншими цілями дослідницьких випробувань є:

- фармакокінетика та біорозподіл;
- ідентифікація та характеристика питань виробництва та адміністрування, які можуть впливати на розвиток продукту;
- оцінка фармакодинаміки, раннє вимірювання активності ліків, наприклад експресія генів, приживлення клітин;

- оцінка доцільності залучення, підходу до лікування та застосування АТМР;
- вибір дози та визначення рекомендованої дози для підтверджуваних досліджень.

ФІН — це підмножина досліджень, коли іАТМР вперше переходить з доклінічних випробувань до клінічних випробувань на людях. Дизайн клінічних випробувань лікарських засобів із застосуванням іАТМРs заслуговує на особливі клінічні вимоги з огляду на специфічні особливості. Наприклад, екстраполяція доклінічних даних з фармакодинаміки, фармакокінетики/біорозподілу та токсичності на ситуацію у людини може бути обмеженою, залежно від релевантності доклінічної моделі на тваринах. Це може перешкоджати, серед іншого, прогнозуванню безпечної стартової дози для досліджень ФІН і прогнозуванню органів-мішеней токсичності. Таким чином, хоча передові методи лікування не підпадають під дію Керівництва щодо стратегій виявлення та зменшення ризиків при проведенні перших клінічних випробувань на людях та ранніх клінічних випробувань досліджуваних лікарських засобів, викладені принципи зменшення ризиків можуть бути застосовані і до них. Експериментальні дослідження з іАТМРs часто розробляються як випробування фази I/II, поєднуючи в собі особливості дизайну фази I і фази II. Прикладами можуть слугувати випробування з GTMPs у пацієнтів з моногенним захворюванням, де після підвищення дози і визначення рекомендованої дози слідує фаза розширення з метою включення додаткових пацієнтів на рівні рекомендованої дози і подальшого вивчення ефективності GTMPs. Протокол випробування повинен визначати методологію переходу від фази підвищення дози до фази розширення, а також те, як це відображається в суттєвій поправці. У разі внесення суттєвих змін у виробничий процес, їх слід впровадити та оцінити клінічно до початку підтверджувальних випробувань (див. також розділи S.2.6 і P.2).

6.2.2. Цілі безпеки та переносимості

Як і з іншими лікарськими засобами, оцінка безпеки повинна бути в центрі клінічних випробувань і включена як головна мета. Доза іАТМР, яку слід вводити, визначається або на основі доклінічних досліджень продукту, що свідчить про безпечне використання у людей, або на основі даних щодо супутніх продуктів. Очікується, що використання літературних даних буде більш складним у випадках, коли продукт піддавався інтенсивним маніпуляціям або якщо продукт містить неклітинний компонент, який може викликати додаткові проблеми безпеки. У цьому випадку необхідно попередньо подбати про безпеку обох компонентів перед початком клінічної розробки.

Фактори, які слід враховувати при оцінці ризиків іАТМР, пов'язані, зокрема, зі способом дії, природою мішені, досліджуваною популяцією, попереднім досвідом застосування продукту або тієї самої групи продуктів на людях, якщо такі є, та/або актуальністю тваринних моделей (див. також розділ 6.1.1). Підвищений ризик можна очікувати при застосуванні іАТМРs, що діють на декілька систем; у випадках, коли посилення ефекту може недостатньо контролюватися механізмом фізіологічного зворотного зв'язку (наприклад, імунна система; система згортання крові); коли недостатньо знань про спосіб дії або біорозподіл, а також у випадках, коли є сумніви щодо релевантності видів/моделей тварин.

Ризик терапевтичної процедури в цілому, наприклад необхідних хірургічних процедур для введення іАТМР (наприклад, багаторазові ін'єкції, внутрішньомозкове застосування), використання загальної або регіональної анестезії або застосування імуносупресивної терапії, повинен бути оцінений і використаний для обґрунтування клінічних досліджень і вибору цільової популяції пацієнтів. Якщо йдеться про хірургічне втручання, як у випадку імплантації хондроцитомісних продуктів або інтраміокардіальної ін'єкції за кардіологічними показаннями, слід враховувати потенційні проблеми, пов'язані з варіабельністю хірургічної процедури імплантації в різних центрах

і різними хірургами. Рекомендується стандартизувати процедуру введення до початку клінічних досліджень.

Всі питання безпеки, що виникають під час доклінічного вивчення, повинні бути розглянуті, особливо за відсутності тваринної моделі захворювання, або за наявності фізіологічних відмінностей, що обмежують прогностичну цінність гомологічної моделі на тваринах.

Особливу увагу слід приділяти таким біологічним процесам, як імунна відповідь, інфекції, утворення ектопічних тканин, злаякісна трансформація та супутнє лікування під час розробки та постмаркетингової фази іАТМРs.

Для випробувань за участю педіатричних популяцій можуть виникнути специфічні питання, такі як необхідність отримання попередніх даних про безпеку у дорослих, вплив на репродуктивне здоров'я або експресію зародкової лінії.

У разі передбачуваного ризику, що включає події з пізнім початком (наприклад, пухлиногенність), слід вжити заходів для виявлення сигналу та зменшення цього ризику.

Особливу увагу при плануванні клінічного дослідження та оцінці ризиків слід приділяти використанню медичних виробів для доставки або імплантації іАТМР. Необхідно надати інформацію щодо безпеки та сумісності системи доставки. Ця інформація здебільшого отримується з якісних і доклінічних досліджень, які були розроблені для оцінки ефективності системи доставки.

6.2.3. Виявлення дози та підвищення дози

Обґрунтування обраної початкової дози, схема ескалації дози та графік дозування обов'язкові для протоколу дослідження. Прогностична цінність доклінічних досліджень щодо безпечної початкової дози для людей значно відрізняється і залежить від різних факторів, таких як клас АТМР, тип і графік введення/імплантації, тип захворювання та наявність відповідних моделей на тваринах. У випадку GTMP, що складаються з вірусних векторів, доклінічні дослідження на відповідних тваринних моделях з вимірними рівнями

трансгенного продукту (білка або ферменту) можуть дозволити точніше передбачити початкову дозу порівняно з продуктами на основі клітин.

Метою вибору початкової дози є визначення дози, яка, як очікується, матиме фармакологічний ефект і є безпечною для використання. Оцінка безпечної та мінімально ефективної дози має супроводжуватися подальшим вивченням дози. Крім того, слід оцінити кореляцію між експозицією та ефектом з метою встановлення ефективного діапазону доз і рекомендованої дози. Потім рекомендовану дозу іАТМР можна додатково оцінити або в когортах розширення, або в окремих наступних клінічних дослідженнях. У разі необхідності слід оцінити максимальну переносиму дозу, наприклад гематологічні показання, онкологія, і обґрунтувати дози та схеми на сукупності доклінічних даних. Обґрунтування дози та схеми введення ґрунтується на сукупності доклінічних даних. Відмінності у приживленні, диференціації, персистенції та імуногенності між тваринами і людьми можуть обмежити прогностичну цінність доклінічних досліджень з визначення дози, як наприклад у випадку з генетично модифікованими CD34-позитивними клітинами для лікування тяжких імунодефіцитів. Аспекти, які слід враховувати при виборі дози і схеми введення, – це специфічні для продукту атрибути, такі як тип і походження клітин (аутологічні чи алогенні), ефективність трансдукції, кількість трансформованих і нетрансформованих клітин, середня кількість копій вектора на клітину і життєздатність клітин, сила дії і біологічна активність, тип ко-стимулюючої молекули і експресія трансгену. У разі необхідності супутнього попереднього курсу кондиціювання початкова доза може бути отримана на основі даних гемопоетичної трансплантації, враховуючи необхідність застосування мінімальної дози CD34-позитивних клітин, необхідної для забезпечення приживлення, та уникнення тривалого пригнічення кісткового мозку.

Необхідно надати обґрунтування щодо схеми введення, наприклад одноразове або багаторазове введення, залежно від типу іАТМР, біорозподілу, персистенції та імунної реакції, індукованої іАТМР.

6.2.4. Поетапний набір

У дослідженнях FІН лікування кількох пацієнтів із когорти дозування або без ескалації дози оцінка гострих і відстрочених несприятливих подій може поставити суб'єктів дослідження під загрозу.

Таким чином, за першим пацієнтом у дослідженні FІН слід інтенсивно спостерігати щодо побічних явищ, беручи до уваги також відстрочені побічні явища (пов'язані з ДЛЗ або процедурою). Між лікуванням першого та наступних пацієнтів у тій самій дозуючій когорті повинен бути встановлений період очікування для оцінки гострої та підгострої токсичності, а також виконання правил зупинки для припинення випробування або запобігання подальшому набору пацієнтів.

При виборі періоду очікування слід враховувати часовий перебіг і характер гострих і підгострих токсичних ефектів у тварин і попередній досвід у людей, якщо такий є, із спорідненими/подібними іАТМРs. Крім того, застосування досліджуваного препарату в наступній когорті не повинно відбуватися до того, як учасники попередньої когорти пройдуть лікування, а дані/результати цих учасників будуть переглянуті відповідно до статуту протоколу/комісії з моніторингу безпеки ліків (DSMB).

6.2.5. Фармакокінетичні цілі

Оцінка фармакокінетики є ще однією метою дослідницьких клінічних випробувань. Класична фармакокінетична оцінка абсорбції, розподілу, метаболізму та виведення (ADME) може бути неможливою або недоцільною для деяких типів іАТМРs.

Для клітинної терапії, де звичайна оцінка ADME не може бути проведена, слід проводити фармакокінетичну оцінку, якщо це можливо, для моніторингу життєздатності, проліферації/диференціації, пухлиногенності, імуногенності, розподілу в організмі, ектопічних вогнищ, тропізму/міграції тканин та функціональності протягом запланованого терміну життєздатності клітин/продуктів.

За необхідності, для терапевтичного трансгенного продукту (тобто терапевтичного білка) слід провести звичайну фармакокінетичну оцінку, включаючи, як мінімум, визначення концентрації в плазмі та періоду напіввиведення, використовуючи відповідні та сучасні біоаналітичні методи.

6.2.6. Фармакодинамічні цілі

Фармакодинамічні (ФД) оцінки призначені для обґрунтування доказовості концепції. Вибрані показники результатів ФД повинні підтримувати активність іАТМР.

У випадку GTMPs оцінка ФД проводиться для вивчення експресії та функції продукту експресії гена (наприклад, у вигляді білка або ферменту, включаючи перетворення проліків терапевтичними ферментами або індукцію імунної відповіді), в той час як в інших випадках розглядається вплив самого вектора (наприклад, рекомбінантного онколітичного вірусу). Слід використовувати відповідні та сучасні біоаналітичні тести.

У випадку досліджуваного препарату соматичної клітинної терапії з імунологічною функцією, наприклад імунотерапії раку, показники PD включають клітинну та гуморальну імунну відповідь. У випадку досліджуваного продукту тканинної інженерії, призначеного для відновлення/заміни клітин/тканин з очікуваною довічною функціональністю, потенційними фармакодинамічними маркерами можуть бути структурні/гістологічні аналізи.

6.3 Підтверджувальна фаза клінічних випробувань

6.3.1 Загальні міркування

Підтверджувальні дослідження повинні проводитися відповідно до існуючих загальних рекомендацій для конкретної терапевтичної області.

Дизайн клінічного випробування

Необхідно надати опис та обґрунтування типу/дизайну випробування, а також схематичну діаграму дизайну та процедур випробування.

Рандомізовані контрольовані порівняльні дослідження є кращими, ніж прості дослідження або дослідження із зовнішнім історичним контролем,

оскільки вони усувають заплутані вихідні змінні, зменшують упередженість і краще підходять для отримання неупередженої оцінки ефекту лікування. Якщо референтна терапія недоступна, порівняння з найкращою підтримувальною терапією або лікуванням на вибір дослідника, як очікується, забезпечить докази ефективності, і йому надається перевага порівняно з випробуваннями з одним ДЛЗ.

Для показів в орфанних захворюваннях при плануванні підтверджувальних випробувань слід враховувати принципи, викладені в Керівництві з проведення клінічних випробувань у малих групах населення (CHMP/EWP/83561/2005).

За деякими показаннями препарат порівняння може бути недоступним або проведення випробування з використанням плацебо в якості препарату порівняння може бути неетичним. У разі використання стандартів лікування, історичного/проспективного контролю або даних з реєстру захворювань, необхідно надати належне обґрунтування, в тому числі обґрунтування достовірності даних реєстру. Використання фіктивної процедури також може розглядатися в якості компаратора, залежно від додаткових ризиків для пацієнта.

Для деяких іАТМРs корисним підходом може бути внутрішньосуб'єктний контроль з відповідною фазою апробації.

План випробування повинен включати інструкції щодо забезпечення засліплення випробування, коли це доречно і можливо, наприклад, якщо особа, яка бере участь у підготовці іАТМР у місці клінічного випробування, не може бути засліпленою, але медичний працівник, який вводить препарат, є засліпленим. Якщо просте або подвійне засліплення неможливе, це повинно бути належним чином обґрунтовано, наприклад, коли йдеться про хірургічні процедури. У цьому випадку особа, яка оцінює первинну кінцеву точку ефективності, повинна бути сліпою до терапії і діяти як незалежний рецензент.

6.3.2 Ефективність

Кінцеві точки клінічної ефективності, визначені у спеціальних настановах та керівництвах для досліджуваного показання або захворювання, є основою для клінічної оцінки iATMPs. Основна мета — продемонструвати або підтвердити терапевтичну користь. Для дослідницьких ТЕР можуть знадобитися додаткові клітинні та тканиноспецифічні кінцеві точки, такі як біохімічні, морфологічні, структурні та функціональні параметри, які мають відношення до цільової терапевтичної мети. Ці кінцеві точки можуть бути використані як співосновні або вторинні змінні, і очікується, що вони будуть підтримувати клінічну первинну змінну ефективності. У випадках, коли очікується довгострокова ефективність, кінцеві точки також повинні зосереджуватися на тривалості відповіді. Як і для будь-якого звичайного лікарського засобу, будь-яка невалідована кінцева точка або альтернативна кінцева точка, наприклад нові біомаркери, повинна бути валідована в проспективному дослідженні перед використанням у підтверджувальних клінічних випробуваннях.

Іноді бажана клінічна кінцева точка, наприклад профілактика артрозу, може бути досягнута лише після тривалого спостереження. У таких випадках у дослідження можуть бути включені додаткові сурогатні кінцеві точки для підтримки подальшої реєстрації лікарського засобу. Якщо ефективність залежить від тривалої персистенції продукту, необхідно надати план довгострокового спостереження за пацієнтами.

6.3.3 Клінічна безпека

Виявлення ризиків слід продовжувати під час підтверджувальної фази клінічних випробувань з метою їх запобігання та/або мінімізації. Інформація щодо виявлених (важливих і потенційних) ризиків, що міститься в звітах з безпеки Development Safety Update Report (DSUR), може стати основою для Плану управління ризиками (див. ICH E2F щодо звіту з безпеки). Щодо можливих ризиків, пов'язаних з iATMPs, слід посилатися на методологію ризик-орієнтованого підходу, а також на ризики, перелічені в розділі 5.1

Керівництва з нагляду за безпекою та ефективністю і управління ризиками для лікарських засобів для прогресивної терапії (ЕМЕА/149995/2008 rev.1).

У разі передбачуваного ризику, включаючи події з пізнім початком (наприклад, пухлиногенність), слід вжити заходів для виявлення сигналу і зниження цього ризику.

База даних з безпеки повинна бути достатньо об'ємною для прогнозування профілю безпеки АТМР, впровадження відповідних заходів зі зниження ризику та забезпечення його безпечного застосування після авторизації.

6.4 Довгострокове спостереження за ефективністю та безпекою

Довгострокове спостереження за ефективністю та безпекою, а також довгострокове спостереження за пацієнтами, які отримують іАТМР, повинно враховувати природу іАТМР та його персистентність.

Розробники іАТМР повинні забезпечити належне спостереження за пацієнтами, залученими до клінічних досліджень (починаючи з досліджень ФІН), з метою отримання довгострокових даних про ефективність та безпеку, достатніх для підтримки заявки на отримання реєстраційного посвідчення. Необхідність, тривалість і тип подальшого спостереження повинні бути описані в протоколі клінічного випробування.

Тривалість спостереження за ефективністю та безпекою повинна бути визначена під час пошукових клінічних випробувань, також беручи до уваги результати доклінічних досліджень.

Довгостроковий моніторинг ефективності та безпеки повинен бути належним чином розроблений (наприклад, план відбору зразків, обробка зразків, аналітичні методи, кінцеві точки) для того, щоб максимально збільшити вихідну інформацію, особливо при використанні інвазивних методів. Це має особливе значення, коли іАТМР призначений для забезпечення довічної персистенції біологічної активності та лікувальних ефектів, а також тому що деякі іАТМР мають високий потенціал імуногенності або для їх введення необхідні інвазійні процедури. Персистентність продукту оцінюється

шляхом пошуку доказів присутності клітин, вектора або вірусу в біологічних рідинах або тканинах. Активність можна оцінити, наприклад, за експресією генів або змінами в біомаркерах.

Спостереження за пацієнтами має бути більш інтенсивним у перші два роки після початку терапії, а для СВІМР та GTІМР з підвищеним ризиком пізнього розвитку побічних реакцій (наприклад, пухлиногенності) цей період спостереження повинен бути подовженим.

ДОДАТОК А

(довідковий)

**Керівництво щодо підходу, що ґрунтується на оцінці
ризиків, згідно з додатком І, частина ІV Директиви 2001/83/ЕС
для АТМР**

1. Вступ

Підхід, що ґрунтується на оцінці ризику, базується на визначенні різних ризиків, пов'язаних із клінічним використанням АТМР, і факторів ризику, притаманних АТМР щодо якості, безпеки та ефективності.

Фактори ризику, пов'язані зі специфічним ризиком (наприклад, пухлиногенність, неефективність лікування), імовірно, залежатимуть від продукту та багатофакторних ризиків (див. визначення ризику та фактора ризику в «Терміни та визначення понять»). Фактори ризику пов'язані, наприклад, з біологічними характеристиками продукту, процесом виробництва та конкретним терапевтичним використанням АТМР. Для кожного фактора ризику потрібно буде оцінити його внесок у визначений ризик, пов'язаний із продуктом, що розробляється, щоб зробити висновок щодо кожного ризику. Методологія визначення фактора ризику ґрунтується на ідентифікації ризиків і пов'язаних з ними факторів ризику АТМР і встановленню конкретного профілю для кожного ризику. Використовуючи ідентифікований профіль ризику, заявник повинен обґрунтувати обсяг даних, представлених у різних розділах досьє.

2. Правова база та відповідні вказівки

«Підхід, що ґрунтується на оцінці ризику» — це необов'язковий підхід, який було введено в законодавство з переглядом Додатку 1, частини IV Директиви 2001/83/ЄС зі змінами, внесеними Директивою 2009/120 ЄС.

3. Методологія ризик-орієнтованого підходу

Підхід, що ґрунтується на оцінці ризику, визначається як стратегія, спрямована на визначення обсягу якісних, неклінічних і клінічних даних для включення до заявки на державну реєстрацію відповідно до наукових рекомендацій, що стосуються якості, безпеки та ефективності лікарських засобів та для обґрунтування будь-яких відхилень від технічних вимог, визначених у Додатку I, частина IV Директиви 2001/83/ЄС. Підхід, що

ґрунтується на оцінці ризику, слід відрізнати від систем управління ризиками, як це визначено в Регламенті (ЄС) № 1235/2010.

Його також слід відрізнати від аналізу ризиків, наприклад, якщо він використовується для медичних виробів або як частина управління якістю виробництва АТМР, як описано в ІСНQ9/Додатку 20 GMP-настанови. Підхід, що ґрунтується на оцінці ризику, також не слід використовувати для управління якістю на основі ризику та факторів ризику, які підпадають під дію принципів GMP, GLP та GCP.

Важливо розуміти, що підхід, заснований на оцінці ризику, аналізує кожен ризик, властивий продукту, а не ризик продукту в цілому. Таким чином, він не забезпечує жорсткої системи класифікації різних ступенів ризику продукту, наприклад продуктів з високим або низьким ризиком. Збір даних у рамках концепції ризик-орієнтованого підходу має бути постійним процесом до державної реєстрації. Важливо відзначити, що цей процес починається на початку розробки продукту і розвивається з часом, оскільки інформація про продукт та його характеристики зростають. Тим не менш, очікується, що спонсор, використовуючи підхід, що ґрунтується на оцінці ризику, представить у досьє профілі ризику, які є на момент подачі документів на державну реєстрацію (див. розділ 4.3).

4.1. Ризики

Для цілей цієї настанови «ризик» визначається як «потенційний несприятливий ефект, який можна віднести до клінічного застосування АТМР і який викликає занепокоєння у пацієнта та/або інших груп населення (наприклад, осіб, які доглядають за хворими, та інших осіб).

Ідентифікація ризиків повинна починатися ще на етапі розробки продукту.

Ризики, пов'язані з клінічним застосуванням АТМР, включають, наприклад, небажану імуногенність, передачу захворювань, утворення пухлин, невдачу лікування, небажане утворення тканин і ненавмисну трансдукцію зародкових ліній, а також токсичність через

деградацію/вимивання токсичних сполук зі структурних компонентів, через ненавмисну зміну клітинного гомеостазу, через небажану таргетовану дію на клітини/органи, через дерегульовану терапевтичну експресію генів і через домішки, що виникають у процесі виробництва.

4.2. Фактори ризику

Для цілей цієї настанови фактор ризику визначається як «якісна або кількісна характеристика, яка сприяє певному ризику після обробки та/або введення АТМР».

Аспекти, які слід враховувати при виявленні факторів ризику, включають, але не обмежуються природою продукту, неклітинними компонентами, біорозподілом, виробничими питаннями та клінічними аспектами.

Приклади факторів ризику, які можуть бути пов'язані з клітинними лікарськими засобами, можуть включати, але не обмежуватися ними: походження клітин або тканин (аутологічні vs. алогенні), здатність клітин до проліферації та диференціювання, здатність ініціювати імунну відповідь (в якості мішені або ефектора), рівень маніпуляції з клітинами (експансія/активація *in vitro/ex vivo*, генетичні маніпуляції), аспекти виробничого процесу, неклітинні компоненти, спосіб введення (перфузія *ex vivo*, місцеве, системне) і тривалість експозиції (від короткої до постійної).

Фактори ризику, які можуть бути пов'язані з GTMP, залежать від вектора, а також від використовуваної касети для експресії трансгенів, а у випадку GTMP на основі клітин — також від популяції клітин, які підлягають генетичній модифікації. Типові фактори ризику включають, але не обмежуються ними, потенціал вектора і ступінь його хромосомної інтеграції, імуногенність вектора, здатність вектора до латентності/реактивації та/або мобілізації, а також його потенціал до рекомбінації/перерозподілу і біорозповсюдження в нецільових ділянках. Фактори ризику також можуть бути пов'язані з експресією терапевтичного або будь-якого іншого доставленого трансгена та тривалістю експресії. У випадку клітинних GTMP можуть також

застосовуватися фактори ризику, описані для клітинних лікарських засобів. Реплікаційна некомпетентність або компетентність вектора та його здатність до ненавмисної реплікації після комплементации відповідним вірусом дикого типу або вірусом-хелпером також можуть бути взяті до уваги як фактори ризику.

Крім того, при визначенні факторів ризику слід також враховувати клінічне застосування АТМР. Фактори ризику, пов'язані з пацієнтом, захворюванням та медичними процедурами (включаючи ті, що пов'язані з введенням АТМР), можуть сприяти підвищенню специфічного ризику.

4.3. Профілювання ризиків

Профілювання ризиків визначається як методологічний підхід до систематичної інтеграції всієї наявної інформації про ризики та фактори ризику з метою отримання профілю кожного окремого ризику, пов'язаного з конкретним АТМР. Чотири кроки на шляху до профілювання ризиків детально описані нижче.

Методологія профілювання ризиків

1-й крок: Визначення ризиків, пов'язаних з клінічним застосуванням АТМР.

Ризик-орієнтований підхід починається з ідентифікації ризиків, пов'язаних з клінічним застосуванням АТМР, беручи до уваги будь-які відповідні ризики для пацієнта та/або третіх осіб. Ідентифікація ризиків повинна починатися ще на етапі розробки продукту і може бути підкріплена посиланням на опубліковані дані. В цілому ризики, пов'язані з АТМР, не обов'язково відрізняються від ризиків, пов'язаних з іншими класами лікарських засобів. Приклади ризиків наведені в розділі 4.1.

2-й крок: визначити специфічні для продукту фактори ризику, що сприяють кожному виявленому ризику.

Заявник повинен визначити будь-який відповідний фактор ризику, який може сприяти виявленому ризику. Ці фактори ризику можуть бути пов'язані, наприклад, з природою та складом продукту, виробничим процесом,

доклінічними та клінічними аспектами. Зверніть увагу, що ці фактори ризику можуть сприяти виникненню кількох ризиків і можуть бути взаємопов'язаними у своєму впливі на конкретний ризик. Фактори ризику, пов'язані з АФІ на стадії розробки та його клінічним застосуванням, слід визначати, починаючи з моменту закупівлі вихідного матеріалу, протягом усього процесу розробки продукту та продовжуючи під час клінічних випробувань.

3-й крок: Зіставлення відповідних даних для кожного виявленого фактору ризику з кожним з ідентифікованих ризиків.

Для того, щоб оцінити внесок кожного фактору ризику в ідентифікований ризик, відповідні джерела даних щодо кожного фактору ризику повинні бути відображені за допомогою двовимірної таблиці (див. приклади, наведені в Додатку до цієї настанови). За допомогою цієї матриці можна систематично перевіряти зв'язок між факторами ризику та ризиками на предмет наявності взаємозв'язку між факторами ризику та ризиками. Для тих комбінацій «фактор ризику – ризик», де було виявлено взаємозв'язок, необхідно надати наступну інформацію: 1. науковий опис взаємозв'язку; 2. дослідження, проведені для вивчення цього взаємозв'язку, або обґрунтування відсутності власних досліджень; 3. місцезнаходження цих досліджень у Загальному технічному документі («СТД») реєстраційного дос'є.

4-й крок: Зробити висновок про взаємозв'язок між фактором ризику та ризиком.

Для того, щоб зробити висновок про взаємозв'язок між фактором ризику та ризиком, необхідно скласти описовий текст, що стосується комбінацій факторів ризику та ризику, які були визначені як такі, що мають стосунок до використання відповідного АТМР. З цією метою комбінації факторів ризику, для яких, на основі сучасних суттєвих наукових знань, було виявлено обґрунтований взаємозв'язок, повинні бути додатково деталізовані щодо

(а) їх причинно-наслідкового наукового взаємозв'язку;

(б) огляду досліджень, які були проведені для визначення впливу ідентифікованих факторів ризику на конкретний ризик. Якщо такі дослідження не були проведені, необхідно надати науково аргументоване обґрунтування, чому якісні, доклінічні та/або клінічні дані не повинні бути представлені в досьє;

(в) висновок про те, чи вважаються надані наукові дані (якісні, доклінічні та клінічні) та/або опублікована інформація, що стосується окремих комбінацій факторів ризику, адекватними та достатніми для обґрунтування подачі документів до державної реєстрації. Очікується, що після завершення профілювання виявлених комбінацій факторів ризику можна буде зробити висновок щодо конкретного профілю для кожного ризику.

4.4. Гіпотетичні приклади для ілюстрації підходу, заснованого на оцінці ризиків

Приклади різних матричних таблиць щодо GTMP (див. Таблицю 1), СТМР (Таблиця 2) і ТЕР (Таблиця 3) наведено в Додатку до цього керівництва для ілюстрації методології підходу, що ґрунтується на оцінці ризику. Слід зазначити, що це вигадані, невичерпні приклади. Вони наведені з метою ілюстрації та для того, щоб служити посібником для використання методології, але не як технічне керівництво. У матричній таблиці приклади факторів ризику та ризиків також наведені з метою ілюстрації та не є вичерпними. Заявник повинен визначити відповідні фактори ризику та ризики, характерні для його продукту.

У матричних таблицях порожні поля вказують на те, що, виходячи з поточних суттєвих наукових знань, не існує науково обґрунтованого зв'язку між фактором ризику та ризиком.

5. Вплив на досьє, яке подається на державну реєстрацію

Для заявника буде важливо представити ризик-орієнтований підхід до розробки свого продукту в логічний і змістовний спосіб, щоб зробити свій внесок в обґрунтування пакету даних під час оцінки реєстраційних матеріалів. Ця інформація повинна бути включена до Модуля 2.2 ("Вступ") СТД.

Заявникам, які бажають використовувати підхід, заснований на оцінці ризиків, рекомендується повідомити про свій намір ЕМА та доповідачам на ранній стадії підготовки заявки (тобто до/під час зустрічей з підготовки заявки). Заявники також повинні згадати про використання ризик-орієнтованого підходу в супровідному листі до реєстраційного досьє і звернутися до розділу 2.2 (Вступ) для отримання документації щодо застосування ризик-орієнтованого підходу.

Немає встановлених шаблонів для представлення цієї інформації, оскільки заявник може розробити формат на свій вибір. Проте рекомендується дотримуватися методології, визначеної в цій настанові, і включити добре написаний і стислий огляд стратегії та обговорення висновків і обґрунтувань щодо обсягу даних, включених до досьє на реєстрацію препарату.

Результати використання підходу, заснованого на оцінці ризиків, як описано в Модулі 2.2 ("Вступ"), можуть бути використані як одна з відправних точок для специфікацій з безпеки в рамках Плану управління ризиками (див. також Керівництво з нагляду за безпекою та ефективністю - управління ризиками для лікарських засобів передової терапії (ЕМЕА/149995/2008)).

Таблиця 1. Приклад: AAV-вектор, що експресує людський фермент фіктазу (FE), що вводиться внутрішньовенно для лікування дефіциту FE

Ризик	Утворення пухлини	Небажана імуногенність	Неефективність лікування	Токсичність в результаті ненавмисної зміни експресії терапевтичного гена
Фактор ризику				
Рекомбінація/ мобілізація	Рекомбінація може призвести до реплікації AAV. Утворення пухлин залежить від рівня інтеграції геному AAV в геном хазяїна. Описується в STD 3.2.P.5 - Контроль кінцевого продукту та STD 4.2.3 - Токсикологія (токсикологічні/інтеграційні дослідження).	Рекомбінація/мобілізація може призвести до підвищення імуногенності через більшу кількість частинок вектора/RCV. Описується в STD 3.2.P.5 - Контроль кінцевого продукту і STD 4.2.3 - Токсикологія.	Рекомбінація під час виробництва може призвести до втрати трансгену та, як наслідок, до втрати функції. Висвітлено в STD 3.2.P.5 - Контроль кінцевого продукту.	Мобілізація (при коінфекції вірусу та хелперів) може призвести до підвищення рівня експресії терапевтичних генів. Токсичні ефекти, окрім імуногенності через надмірну експресію, вважаються низькими. Описується в STD 4.2.1 - Фармакологічні дослідження та STD 4.2.3 - Токсикологічні дослідження та обґрунтовано літературними даними.
Інтеграція	Вектори AAV здатні інтегруватися в геном, хоча і на низьких рівнях. Були проведені дослідження інтеграції (STD 4.2.3- Токсикологія), які продемонстрували відсутність інтеграції. Див. також фактор ризику «біорозподіл» (STD 4.2.2 - Фармакокінетика)			
Тип трансгену та рівні експресії трансгену		Терапевтичний ген має людське походження, а відповідний ендогенний генний продукт у пацієнтів присутній, але дефектний. Це може спричинити	Порушення експресії трансгенів може призвести до невдачі лікування. Дослідження експресії та ефективності трансгенів, а також дослідження in vivo	Надмірна експресія трансгену в клітинах-мішенях не вважається проблемою. Токсичні ефекти, крім імуногенності внаслідок надмірної експресії, вважаються низькими. STD 4.2.1 – Фармакологія, STD

		небажану імуногенність. Експресія терапевтичного білка розглянута та обґрунтована в STD 5.3.5 - Звіти про дослідження ефективності та безпеки.	для підтвердження концепції. Описується в STD 3.2.P.5 - Контроль кінцевого продукту та 4.2.1. - Фармакологія.	4.2.3 – Токсичність та обґрунтована літературними даними.
Векторний тип	Як відомо, AAV не є пухлинотенним. Існує низький потенціал AAV для інсерційного мутагенезу (див. фактор ризику «інтеграція»). Описується в інтеграційних дослідженнях (STD 4.2.3 - Токсикологія).	Відомо, що AAV є імуногенним. Описується в дослідженнях імуногенності та токсичності (STD 4.2.3), а також клінічних дослідженнях безпеки (STD 5.3.5 - Звіти про дослідження ефективності та безпеки).	Обґрунтування відсутності досліджень пухлинотенності на основі відповідних інтеграційних даних. Наявний раніше імунітет до переносника може погіршити ефективність лікування. Крім того, повторне введення може посилити імунологічну відповідь проти переносника, що також може погіршити ефективність лікування. Описується в STD 4.2.1 – Фармакологія та 5.3.5 – Звіти про дослідження ефективності та безпеки.	
Домішки	Домішки можуть сприяти утворення пухлини. Описується повна інформація щодо вихідних матеріалів. Контроль клітинних і вірусних домішок розглядається під час тестування випуску (STD 3.2.S.4 – Контроль критичних етапів і	AAV може бути важко очистити. Кількість і вид домішок можуть призвести до імуногенних реакцій. Описується в STD 3.2.S.2 (Виробництво), 3.2.S.4 (Контроль DS), 4.2.3 (Токсикологія) і 5.3.5 - Звіти про дослідження ефективності та безпеки.	Домішки можуть негативно впливати на ефективність лікування. Описується в STD з контролю за лікарськими речовинами 3.2.S.4 - Контроль АФІ.	

	проміжних продуктів і 3.2.P.5 – Контроль FP).			
Біорозподіл	Біологічний розподіл вектора сприяє ризику утворення пухлини через персистенцію вектора та події інтеграції (див. фактор ризику щодо інтеграції). Включення трансформованих нецільових органів у дослідження епісомного/інтегрованого статусу переносника. Описується в STD 4.2.2 - Фармакокінетика (біорозподіл), STD 4.2.3 - Токсикологія (інтеграційні дослідження).	Біорозподіл вектора до нецільових імуногенних сайтів. Описується в дослідженнях біорозподілу/імуногенності - STD 4.2.2 - Фармакокінетика (біорозподіл), STD 4.2.3 - Токсикологія (імуногенність), STD 5.3.5 - Звіти про дослідження ефективності та безпеки (клінічна безпека).	Неефективність лікування може бути спричинена небажаною імуногенністю через біорозподіл у нецільових імуногенних ділянках. Описується в дослідженнях біорозподілу та тривалої експресії трансгенів. STD 4.2.1 – Фармакологія та STD 4.2.2 – Фармакокінетика.	Токсичність у результаті надмірної експресії трансгену в нецільових клітинах вважається низькою. Оцінка токсичності та рівня експресії трансгенів у нецільових тканинах і клітинах. STD 4.2.2 - Фармакокінетика (біорозподіл) і 4.2.3 - Токсикологія (токсичність)
Актуальність тваринної моделі		Модель на тваринах не є прогнозною для імуногенності у пацієнтів через відмінності в імунних відповідях. Використовували додаткову тваринну модель для визначення імуногенності. Описується в STD 4.2.3 – Токсикологія (імуногенність) та в клінічних дослідженнях STD 5.3.5 – Звіти про дослідження ефективності та безпеки.	Модель на тваринах може не бути прогнозною для неефективності лікування через відмінності в імунному статусі тварини та пацієнтів. Імунний статус тваринної моделі було узгоджено з ситуацією пацієнта (наприклад, попередня обробка вектором для індукції сероконверсії у тварин). Див. STD 4.2.1 – Фармакологія та 4.2.3 – Токсикологія.	

Пов'язані з пацієнтом		Імунна реакція може бути викликана залежно від імунного статусу пацієнта. Розглянуто в доклінічних дослідженнях з використанням тварин, попередньо оброблених вектором (СТД 4.2.3 - Токсикологія) і в СТД 5.3.5 - Звіти про дослідження ефективності та безпеки (клінічна безпека)	Імунний статус, наприклад наявний у пацієнта імунітет до переносника, може вплинути на ефективність терапії. Розглянуто в доклінічних (СТД 4.2.1 – Фармакологія) та клінічних дослідженнях (СТД 5.3.5 – Звіти про дослідження ефективності та безпеки)	
Пов'язані з хворобою	Основне захворювання може бути пов'язане з більшою частотою раку. Це може вплинути на безпеку даних. Описується в СТД 5.3.5 - Звіти про дослідження ефективності та безпеки.	Різні рівні дисфункціонального білка можуть виражатися у пацієнтів, що призводить до імунітету реакції на терапевтичний білок. Описується в СТД 5.3.5 - Звіти про дослідження ефективності та безпеки.	Імунна відповідь проти трансгену може поставити під загрозу ефективність лікування. Описується у фармакологічних (СТД 4.2.1) і токсикологічних дослідженнях (СТД 4.2.3), а також у звітах про дослідження ефективності та безпеки (СТД 5.3.5).	
Пов'язані з медичними процедурами	Одночасне застосування імунодепресантів може призвести до утворення пухлини. Описується в СТД 5.3.5 - Звіти про дослідження ефективності та безпеки.	Висока місцева доза, введена і.т. може викликати місцеву запальну відповідь через імунну реакцію на компонент вектора або експресований терапевтичний білок. Описується в СТД 4.2.3 – Токсикологія та 5.3.5 – Звіти про дослідження ефективності та безпеки.	Складне введення кількох ін'єкцій внутрішньом'язово. може призвести до неповного дозування. Описується в СТД 5.3.5 - Звіти про дослідження ефективності та безпеки та SmPC	

Таблиця 2: Приклад: клітини, отримані з ембріональних стовбурових клітин людини, що виділяють біоактивні речовини, введені в ЦНС

Ризик Фактор ризику	Утворення пухлини	Небажана імуногенність	Неефективність лікування	Передача хвороби	Небажане утворення тканин	Токсичність
Клітинний вихідний матеріал	hESC мають властиву здатність до утворення терагом. Ризик, розглянутий в інших розділах цієї таблиці та в STD 3.2.S.2.3 - Контроль матеріалів	Можлива невідповідність HLA. Контролюється скринінгом і відбором донорів. STD 3.2.R – Регіональна інформація.		Інформація про походження клітин не повна. Відсутність інформації про донора та походження вирішується шляхом тестування на віруси. STD - 3.2.S.2.3 - Контроль матеріалів (контроль HSA, що використовується в середовищі IVF), STD 3.2.A.2 - Оцінка безпеки випадкових агентів		
Культура / живильні клітини та фактори росту	Культивування з GF або гормонами для посилення проліферації/запуску диференціації може спричинити	Можлива імунна реакція на матеріали тваринного походження, живильні клітини		Потенціал передачі захворювання від клітинного джерела, матеріалів		

	утворення пухлини. Домішки, пов'язані з процесом, контрольовані - CTD 3.2.S.2.3 - Контроль матеріалів; 3.2.S.2.5 -Перевірка та/або оцінка процесу; 3.2.S.4 - Контроль АС.	- домішки, контрольовані в CTD 3.2.S.2.3 - Контроль матеріалів; 3.2.S.3.2 - Домішки.		тваринного походження / живильних клітин. Тестування на вірусну безпеку відповідних початкових матеріалів та сировини. CTD 3.2.S.2.3 - Контроль матеріалів; 3.2.S.3.2 - Домішки.		
Популяція клітин, гетерогенність і потенціал диференціації	Недиференційовані та небажані коміментовані клітини лінії, що є результатом несинхронізованої диференціації. Домішки, пов'язані з продуктом, контрольовані CTD 3.2.S.2.5 – Валідація та/або оцінка процесу; 3.2.S.4 - Контроль DS.	Небажані коммітовані клітини лінії, що є результатом несинхронізованої диференціації; імунна реакція CTD 3.2.S.2.5 - валідація та/або оцінка процесу; 3.2.S.4 - Контроль DS.	Наявність клітин з невідповідними характеристиками внаслідок несинхронізованої диференціації / недиференційованих і небажаних коммітованих клітин CTD 3.2.S.2.5 - Перевірка та/або оцінка процесу; 3.2.S.4 - Контроль DS (аналіз ефективності для DS) CTD - 3.2.S.3 - Характеристика та для FP CTD 3.2.P.5 - Контроль FP та CTD 3.2.P.8 - Стабільність			

Допоміжні речовини-пристрої			Потенційна несумісність клітин з пристроєм для введення. STD 3.2.P.2. - Фармацевтичний розвиток			
Генетична стабільність	Генетична нестабільність пов'язана з пухлиногенністю. Перевірено на генетичну стабільність. STD - 4.2.2.3 - Фармакокінетика - Розподіл (дослідження пухлиногенності in vivo)		Генетична нестабільність може призвести до потенційної втрати секретованих біоактивних речовин. Стабільність клітин у кінцевій рецептурі - STD 3.2.P.8 – Стабільність			
Біорозподіл	Утворення пухлин у різних органах - Дослідження біорозподілу STD 4.2.2.3 - Фармакокінетика - Розподіл	Розподіл клітин може збільшити ризик імуногенності. Дослідження біорозподілу STD 4.2.2.3 - Фармакокінетика - Розподіл	Потенційна втрата активності через втрату клітин через міграцію. Дослідження біорозподілу STD 4.2.2.3 - Фармакокінетика - Розподіл		Утворення тканин в різних органах. Дослідження біорозподілу STD 4.2.2.3 - Фармакокінетика - Розподіл	Виділення біологічно активних речовин у непередбачених мікросередовищах може призвести до токсичних ефектів. Біорозподілу вивчення. STD 4.2.2.3 - Фармакокінетика - Розподіл

Актуальність тваринної моделі	Вік, дозування, імунна компетентність і тривалість доступного дослідження на тваринах можуть не підходити для виявлення утворення пухлини - Дослідження пухлиногенності in vivo STD 4.2.3.4 - Токсикологія - Канцерогенність		Обмеження використання тваринної моделі можуть знизити прогностичну цінність ефективності, дослідження РОС - STD 4.2.1 - Фармакологія	Дослідження на тваринах може бути непридатним для виявлення небажаного утворення тканин РОС STD 4.2.1 - Фармакологія та біорозподіл STD 4.2.2.3 - Фармакокінетика - Розподіл		
Пов'язані з пацієнтом	Злоякісність у пацієнтів може бути результатом історії хвороби/лікування пацієнта, включаючи вік та імуносупресивний статус. Звіти про дослідження ефективності та безпеки та постмаркетингові дослідження. STD 5.3. - Звіти про клінічні дослідження;	Небажана імуногенність може бути спричинена невідповідністю HLA, вивільненням біоактивних речовин або способом доставки. Звіти про дослідження ефективності та безпеки, включаючи імуномоніторинг та постмаркетингові дослідження. STD 5.3. - Звіти про	Імовірність неефективності лікування може бути пов'язана з віком пацієнта, фазою захворювання, помилковою стратифікацією для лікування. Необхідно визначити критерії включення/виключення на основі доклінічних випробувань. Звіти про дослідження ефективності та безпеки та постмаркетингові дослідження. STD 5.3. - Звіти про клінічні дослідження;		Мікрооточення ЦНС може сприяти небажаному утворенню тканин через анамнез пацієнта, попередні терапії. STD 5.3. - Звіти про клінічні дослідження; STD 5.4. Література	Історія хвороби/лікування пацієнта може визначити потенційну гіперчутливість до біоактивних речовин. Тестування перед обробкою та стратифікація. STD 5.3. - Звіти про клінічні дослідження;

		клінічні дослідження;				
Пов'язані із захворюваннями			Відсутність відповіді на очікувану вивільнену речовину через історію хвороби/лікування пацієнта може призвести до неефективності лікування. Критерії виключення, стратифікація та профілактичні заходи. Звіти про дослідження ефективності та безпеки та постмаркетингові дослідження. STD 5.3. - Звіти про клінічні дослідження;		Мікрооточення ЦНС може сприяти небажаному утворенню тканин через анамнез пацієнта, попередні терапії. STD 5.3 - Звіти про клінічні дослідження; STD 5.4. Література	
Пов'язані з медичними процедурами-доза	Ризик утворення пухлини через відсутність визначення дози в доклінічних дослідженнях. Дослідження визначення дози. STD 5.3. - Звіти про клінічні дослідження;		Ризик неефективності лікування внаслідок неефективної дози. Необхідно визначити межі для визначення оптимуму дози за допомогою досліджень визначення дози. STD 5.3. - Звіти про клінічні дослідження;		Мікрооточення ЦНС без супратерапевтичної дози може підтримувати небажане утворення тканин ЗТД 5.3. - Звіти про клінічні дослідження та 5.4. Література	Потенційний ризик токсичності через супратерапевтичну дозу та/або позаматкове введення та надмірне виробництво активних речовин. STD 5.3. - Звіти про клінічні дослідження; STD 5.4 Література.

Пов'язане з медичною процедурою - супутнє лікування	Ризик утворення пухлини через попередній прийом імунодепресантів. Дослідження пухлиногенності in vivo. Побічні ефекти безпеки, про які повідомляється в STD 2.5 - Огляд клінічних досліджень, STD 2.7 - Клінічний огляд, STD 5.3 - Звіти про клінічні дослідження.		Ризик неефективності лікування через вплив супутнього лікування на приживлення та біологічну активність. Побічні ефекти безпеки, про які повідомляється в STD 2.5 - Клінічний огляд, STD 2.7 - Клінічне резюме, STD 5.3 - Звіти про клінічні дослідження	Ризик інфікування або реактивації латентної інфекції через застосування імунодепресантів. STD 4.4. Звіт про аварійні випадки безпеки. STD 2.5 клінічний огляд, STD 2.7 клінічне резюме, STD 5.3 звіти про клінічні дослідження.	Ризик утворення небажаної тканини через вплив супутнього лікування на приживлення, стан диференціювання та біологічну активність клітин. Побічні ефекти безпеки, про які повідомляється в STD 2.5 - Клінічний огляд, STD 2.7 - Клінічний опис, доклінічний біорозподіл STD 4.2.2.3 - Фармакокінетика - Розподіл; STD 5.3. - Звіти про клінічні дослідження;	Додатковий вплив супутнього лікування на токсичність при певній дозі клітин (наприклад, ефект імуносупресивної терапії (наприклад, потенційна реактивація або латентний вірус). Побічні ефекти безпеки, про які повідомляється в STD 2.5 - Клінічний огляд, STD 2.7 - Клінічне резюме, STD 5.3 - Клінічне дослідження звіти.
Спосіб введення, пов'язаний з медичною процедурою (ін'єкція в мозок)	Потенційне утворення пухлини на місцевих та/або віддалених ділянках у результаті процедури введення. Дослідження пухлиногенності in vivo STD 4.2.3.4 - Токсикологія - Канцерогенність, STD 5.3 - Звіти про		Неефективність лікування може бути результатом неправильного введення. Валідація хірургічних процедур. STD 5.3 - Звіти про клінічні дослідження, навчальні інструкції для лікарів (План управління ризиками) та інформація про		Ризик утворення небажаної тканини (наприклад, утворення рубця та/або позаматкової тканини). Валідація хірургічної процедури та підтвердження концепції доклінічних	

	клінічні дослідження та CTD 5.4 - Посилання на літературу		лікаря, який призначає препарат (SmPC).		досліджень. Дослідження біорозподілу CTD 4.2.2.3 - Фармакокінетика - Розподіл, CTD 4.2.3 - Токсичність, CTD 5.3 - Звіти про клінічні дослідження, CTD 5.4. Література	
--	---	--	---	--	--	--

Порожнє поле означає, що на основі поточних суттєвих наукових знань не існує обґрунтованого співвідношення між фактором ризику та ризиком.

Таблиця 3: Приклад: аутологічні хондроцити в суспензії для лікування дефектів суглобів внаслідок травми

Ризик Фактор ризику	Передача хвороби	Утворення пухлини	Небажана імуногенність	Неефективність лікування	Небажане утворення тканин	Токсичність
Клітинний вихідний матеріал						
Умови культури	Ризик трансформації клітин через умови культивування. Межа подвоєння популяції, CTD 3.2.S.2.4. та 5, літературні дані для аналогічних продуктів та дослідження старіння клітин. CTD 3.2.S.2.5 - Валідація та/або	Можливість імунної реакції у пацієнта. Видалення матеріалів тваринного походження та антибіотиків. CTD - 3.2.S.2.3 - Контроль матеріалів, 3.2.S.3.2 - Домішки.	Вплив культури клітин (тобто часу, подвоєння популяції) на старіння/недиференціювання хондроцитів може призвести до невдачі лікування. Контроль подвоєння популяції. CTD 3.2.S.2.3 - Контроль матеріалів, 3.2.S.3 - Характеристика, модель формування хряща in vivo.	Можливість зараження мікоплазмою. Мікробіологічний контроль. - CTD 3.2.A.2 - Оцінка безпеки випадкових агентів		

	оцінка процесу та 3.2.S.4.2. - Аналітичні процедури.		CTD 4.2.2.3 - Фармакокінетика - Розподіл			
Популяція клітин, гетерогенність і потенціал диференціації		Потенціал для імунної реакції проти активованих аутологічних клітин CTD 3.2.S.2.3 - Контроль матеріалів, 3.2.S.3.2 - Домішки.	Наявність нецільових клітин. Обмеження подвоєння клітинної популяції - CTD 3.2.S.2.4 - Контроль критичних етапів і проміжних продуктів і 3.2.S.2.5 - Валідація та/або оцінка процесу, специфікація для фібробластів CTD 3.2.S.4.1 - Специфікація, аналіз ефективності, що стосується формування гіалінового хряща CTD 3.2.S.3 - Характеристика та 3.2.P.5 - Контроль кінцевого продукту. Аналіз апоптозу		Наявність клітин з невідповідними характеристиками. Встановлення меж специфікації для фібробластів. CTD 3.2.S.2.4 - Контроль критичних етапів і проміжних продуктів та 3.2.S.2.5 - Валідація та/або оцінка процесу.	
Генетична стабільність	Можливість генетичної нестабільності через тривале культивування клітин. Обмеження подвоєння популяції літературними даними та дослідженнями старіння клітин CTD 3.2.S.2.5., Валідація та/або оцінка процесу, 4.2.3 – Токсикологія.					

СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2024

Структурна/ функціональна цілісність			Субоптимальне формування та функція позаклітинного матриксу. Аналіз ефективності для кінцевого продукту STD 3.2.P.5 - Контроль кінцевого продукту та STD 3.2.P.8 - Стабільність			
Допоміжні речовини, пристрої та рецептура			Потенційний вплив пристрою для введення на біологічну активність; біосумісність з досліджуваним пристроєм - STD 3.2.P.2 - Фармацевтична розробка			Потенційна токсичність пристрою. Пристрій має маркування CE для призначення. STD 3.2.R - Місцева (regional) інформація
Біорозподіл			Порушення локалізації клітин in situ. Дослідження біорозподілу. STD-4.2.2. - Фармакокінетика або: обґрунтування на основі досліджень біорозподілу подібних продуктів.		Потенційна міграція клітин із місця імплантації. Дослідження біорозподілу. STD 4.2.2. - Фармакокінетика	
Актуальність тваринної моделі	Вік, дозування, імунна компетентність і тривалість дослідження на тваринах не підходять для виявлення утворення		Доступна тваринна модель не відображає захворювання людини. Перегляньте підтвердження концепції. - STD 4.2.1 - Фармакологія та обговорення в STD 2.4 - Огляд доклінічних досліджень			

	пухлини. Дослідження пухлиногенності STD 4.2.3.4 - Токсикологія - Канцерогенність					
Пов'язані з пацієнтом		Ризик небажаної імуногенності через історію пацієнта (алергія на компоненти продукту). Критерії відбору пацієнтів (Протипоказання), тестування на алергію перед лікуванням. STD 5.3 - Звіти про клінічні дослідження	Ризик невдачі лікування через анамнез пацієнта (вік, неоптимальне мікросередовище) та недостатні дані визначення доз. Визначення оптимуму віку та меж дози на основі тестування in vivo та/або in vitro STD 5.3 - Звіти про клінічні дослідження		Ризик утворення небажаної тканини через мікροоточення (відсутність дозрівання in situ, утворення рубцевої тканини) STD 2.5.- Клінічний огляд	
Пов'язані із захворюваннями			Ризик нездатності клітин диференціюватися через хронічне запалення та інші фактори. Стратифікація на основі історії пацієнта та тестування перед лікуванням. Звіти про дослідження ефективності та безпеки та постмаркетингові дослідження. STD 5.3.5 - Звіти про дослідження ефективності та безпеки, 5.3.6 - Звіти про постмаркетинговий досвід і 5.3.7 - Форми звітів про випадки захворювання та списки окремих пацієнтів			

Пов'язані з медичними процедурами		Небажана імунна реакція та алергія на супутні речовини в місці застосування (суглоб). Протипоказання в анамнезі пацієнта, тестування на алергію перед лікуванням. Повідомлення з безпеки, наведені в STD 2.5 - Клінічний огляд, 2.7 - Клінічне резюме та 5.3 - Звіти про клінічні дослідження	Випадкова ектопічна дисемінація. Валідація методу хірургічних процедур STD 5.3. – Звіти про клінічні дослідження, навчальні інструкції для лікарів (План управління ризиками) та інформація про лікаря, який призначає препарат (SmPC).	Ризик інфікування суглобів. STD 2.5. - Клінічний огляд; 2.7. - клінічне резюме; 5.3. - Звіти про клінічні дослідження	Гіпертрофічний ріст внаслідок хірургічного втручання; Побічні ефекти безпеки, про які повідомляється в STD -2.5 - Клінічний огляд; 2.7 -Клінічний огляд; 5.3 - Звіти про клінічні дослідження	
-----------------------------------	--	---	---	---	---	--

Порожня клітинка означає, що на основі сучасних наукових знань не існує обґрунтованого взаємозв'язку між фактором ризику та ризиком.

ДОДАТОК Б

(довідковий)

**Порівнянність лікарських засобів передової терапії
(АТМР). Питання та відповіді**

Вступ

Питання щодо наукової консультації СНМР часто стосуються придатності пропозицій щодо порівняльності після змін у виробничих процесах АТМР або через впровадження додаткових виробничих локацій. Зміни виробничого процесу можуть включати вдосконалення/зміни в обладнанні, сировині та критично важливих вихідних матеріалах, таких як клітини або вектор або їх постачальники, масштаб виробничого процесу або стабільність продукту. Такі зміни є частими, особливо на ранніх стадіях розвитку АТМРs.

Кожна зміна у виробництві повинна здійснюватися відповідно до GMP. Критичність змін та оцінка їхнього впливу на характеристики продукту повинні визначати кількість необхідних порівнянних даних.

Необхідна відповідна програма порівнянності для підтримки внесення змін на етапах розробки АТМР. Прийнятний рівень гнучкості поступово знижується від доклінічної стадії до основного клінічного використання. Порівнянність також є важливим інструментом для підтримки змін після отримання реєстраційного посвідчення, коли очікується, що процес і продукт будуть чітко визначені та належним чином контролювані специфікаціями якості та інструментами визначення характеристик.

АТМР на основі клітин є складними з точки зору складу та динамічної природи (наприклад, різні функції, різні стадії диференціації, представлення в тривимірних формах). Крім того, виробничий процес часто залежить від комбінації кількох біологічно активних реагентів і умов виробництва, які вимагають ретельного розгляду, щоб гарантувати, що продукт залишається однаковим для всіх пацієнтів, яких лікують. Зміни часто є необхідними та включають оновлення серії клітин для виробництва, модифікації виробничого процесу, зміни масштабу процесу, зміну постачальника сировини або пропозиції щодо додаткових виробничих ділянок, які спільно використовують

той самий виробничий процес. У всіх таких випадках перевірка порівнянності стає відповідним інструментом для демонстрації того, що дані про безпеку та ефективність даного препарату також застосовні після введення зміни. Програма порівнянності для цих складних продуктів не може ґрунтуватися виключно на характеристиці фенотипових маркерів, пов'язаних із чистотою, що підтверджує профіль гетерогенності. Динамічний характер продукту, що відображає його метаболізм, стадію диференціації, структурну організацію та взаємодії, має бути частиною оцінки порівнянності. Функціональні / біологічні властивості продукту є ключем для визначення досягнутого рівня порівнянності, а також для визначення обсягу доклінічних та/або клінічних даних, які мають бути отримані.

Регуляторний розгляд змін до виробничих вимог, зареєстрованих як частина реєстраційного посвідчення АТМР, повинні бути подані та розглянуті відповідно до процедур внесення змін. Ця концепція також стосується дозволу на клінічне випробування досліджуваного АТМР, для якого необхідно внести суттєві зміни.

1. Що означають терміни "порівнянність" та "дослідження порівнянності"?

Порівнянність — це висновок дослідження порівнянності, який демонструє відсутність негативного впливу на якість, ефективність та/або профіль безпеки продукту при внесенні змін/перенесенні виробничого процесу для лікарської субстанції/продукту. Порівнянність не є демонстрацією подібності, як у випадку з біосимілярним підходом. Дослідження порівнянності — це комплекс заходів, що включає як отримання, так і аналіз даних у контексті дослідження/досліджень, належним чином спланованих і проведених з ідентифікованими серіями та аналітичними інструментами на якісному рівні. Додаткове дослідження/дослідження на доклінічному та клінічному рівнях може знадобитися для вивчення порівнянності серій до і після зміни/перенесення виробничого процесу. Демонстрація порівнянності за допомогою відповідного дослідження є

фундаментальною частиною виробничого процесу, що розвивається, щоб гарантувати, що зібрані дані з безпеки та/або ефективності, а також баланс користі/ризиків продукту є дійсними протягом усього періоду розробки, для отримання реєстраційного посвідчення та після нього.

2. Як Керівництво ІСН Q5E, яка стосується порівнянності біологічних/біотехнологічних лікарських засобів, застосовується до АТМР?

АТМР виходять за рамки рекомендацій ІСН Q5E. АТМР загалом характеризуються вихідними матеріалами з властивою мінливістю (для продуктів на основі клітин/тканин), складними біологічними особливостями та виробничими процесами. Концепція настанови ІСН Q5E щодо «дуже подібних (і, отже, порівнянних) продуктів» на основі атрибутів якості є особливо складною для АТМР на основі клітин/тканин.

В цілому, загальні принципи ІСН Q5E можуть бути застосовані до АТМР:

- Дослідження порівнянності слід проводити поетапно, починаючи з фізико-хімічних та біологічних властивостей продукту. Дослідження має базуватися на аналітичних випробуваннях, наприклад рутинному аналізі серії, контролі в процесі виробництва, даних валідації/оцінки процесу, характеристиках і дослідженнях стабільності, якщо це застосовно.

- Дослідження повинно зосереджуватися на етапах виробничого процесу, які є найбільш придатними для виявлення змін. Для цього може знадобитися оцінка всіх критичних етапів/внутрішнього контролю/матеріалів виробничого процесу, що передують зміні.

- Аналітичні методи повинні відповідати меті та бути достатньо чутливими, щоб забезпечити виявлення відмінностей/модифікацій. Будь-яка виявлена аналітична відмінність повинна бути оцінена з точки зору її впливу на якість, безпеку та ефективність продукту.

- За необхідності, у зв'язку з непорівнянними результатами, які можуть вплинути на релевантність зібраних до цього часу даних з безпеки та/або

ефективності, дослідження порівнянності повинно продовжуватися з отриманням та оцінкою доклінічних та/або клінічних даних, необхідних для того, щоб зробити висновок про порівнянність продукту.

3. Яким чином підхід, що ґрунтується на оцінці ризику (RBA), застосовується до застосовується до оцінки порівнянності АТМР?

Потенційний вплив запропонованих змін завжди слід оцінювати на предмет ризиків для якості кінцевого продукту і впливу на профіль ефективності та безпеки продукту. Таким чином, загальний обсяг перевірки порівнянності для АТМР має визначатися підходом, що ґрунтується на оцінці ризику (RBA). Зокрема, RBA слід використовувати для визначення відповідної кількості порівнянних даних і вибору відповідного набору належних критичних атрибутів якості (CQA), які потрібно порівняти, беручи до уваги стадію розробки продукту та кількість доступних серій. Зміни, які вважаються такими, що мають високий ризик/вплив, вимагатимуть масштабного порівняння на рівні внутрішньопроцесного контролю, визначення характеристик і випуску. Якщо це доречно, слід брати до уваги отримання додаткових/нових даних для валідації. З іншого боку, зміни з низьким ризиком/впливом можуть передбачати більш обмежену кількість даних для порівняння. Для обґрунтування виробничих змін у ключових клінічних випробуваннях або для отримання реєстраційного посвідчення потрібен більш повний пакет даних.

4. Як слід розглядати порівнянність процесів?

Процедура порівняння повинна охоплювати не тільки оцінку еквівалентності виробленої продукції, але й порівняння самих процесів, якщо це доречно. Порівняння процесів є особливо важливим, коли вводиться нова виробнича дільниця. Для кращого розуміння впливу будь-яких запроваджених змін слід оцінити дані параметрів процесу та результати внутрішньовиробничого контролю. Особливо для деяких атрибутів доцільніше контролювати їх на конкретному етапі виробничого процесу, ніж на рівні лікарської речовини або лікарського засобу. Це, наприклад, профілі

розширення на етапі культивування, вихід на окремих етапах, моніторинг домішок, пов'язаних з продуктом або процесом тощо. Конкретна стратегія повинна бути розроблена на основі знань, отриманих під час розробки процесу.

5. У який момент протягом життєвого циклу продукту повинна бути продемонстрована порівнянність?

Важливо, щоб зміни, які впроваджуються на всіх етапах розробки, були повністю оцінені, обґрунтовані та відстежені. Різні види змін можуть вноситися на різних етапах розробки. Оцінений ризик, пов'язаний зі зміною, і можливий вплив на кінцевий продукт позначаються на фокусі і рівні очікуваної перевірки порівнянності (див. питання 3). На ранніх стадіях розробки необхідно якомога раніше дослідити та зібрати характеристики та аналітичні інструменти для забезпечення майбутніх потреб у демонстрації порівнянності. На цьому етапі серії виробляються часто в лабораторних умовах. У цьому сценарії зміни відбуваються часто і можуть бути досить значними, і, як наслідок, порівнянність не очікується. Необхідно представити відповідні аналітичні дані, які можуть підтримати розподіл даних, тобто продемонструвати репрезентативність доклінічного профілю безпеки досліджуваних серій для серій, які будуть використовуватися в дослідницьких клінічних випробуваннях.

На більш пізніх стадіях розробки, коли накопичується більше знань про продукт, розвивається виробничий процес і проводяться ключові клінічні дослідження, необхідна повна порівняльна оцінка, що охоплює серію випробувань у процесі виробництва і параметрів, випробування при випуску, а також розширені аналізи характеристик. Внесення суттєвих змін у виробничий процес та кінцевий продукт під час ключових клінічних досліджень не рекомендується через складність процедури порівняння та можливий вплив її результатів на прийнятність клінічних даних. У випадках, коли зміни у виробничому процесі на пізніх стадіях неминучі, рекомендується звернутися за науковою консультацією до строгих регуляторних органів.

Аналіз порівнянності також необхідний при введенні нової виробничої ділянки (див. питання 4 і 12).

6. Які аналітичні інструменти слід враховувати під час порівняння?

Для дослідження порівнянності матеріалів до і після змін відправною точкою є аналітичні методи, що використовуються для тестування випуску. Щоб продемонструвати порівнянність цих типів матеріалів на якісному рівні, необхідні розширені випробування характеристик. Методи, пов'язані з функціональними та біологічними характеристиками лікарського засобу, становлять особливий інтерес і тому повинні бути розроблені для цілей характеристикації/порівнянності на ранній стадії розробки. Аналітичні методи повинні бути кваліфікованими для аналізу, достатньо специфічними, надійними і чутливими. Див. також Питання 2. У небажаній і складній ситуації, коли попередній матеріал більше не доступний, а паралельне тестування неможливе, основна увага повинна приділятися використаним аналітичним методам. Недостатня інформація про аналітичні методи викличе сумніви в надійності зареєстрованих даних. Якщо, крім того, використовувані аналітичні методи відрізняються, буде важко встановити зв'язок між матеріалом до і після зміни на основі якості. Тому для підтримки твердження про порівнянність необхідно розглянути можливість зближення методів, які використовувалися під час розробки.

7. Якому підходу надається перевага для демонстрації порівнянності?

Загалом існує два основних підходи до дослідження порівнянності:

а) Паралельне тестування продуктів в одному аналітичному циклі. Через складність АФІ дуже важливо зосередитися на впливі внесеної зміни (змін). Щоб зменшити джерело варіабельності, також бажано, щоб процеси до і після внесення змін виконувалися з однією і тією ж серією сировини. Крім того, для усунення впливу варіабельності вихідного матеріалу клітин наполегливо рекомендується використовувати підхід, заснований на поділі. Це особливо важливо для продуктів на основі клітин пацієнта (наприклад, аутологічних),

де внутрішня варіабельність від пацієнта до пацієнта може стати перешкодою для демонстрації порівнянності.

б) Порівняння даних після внесення змін з попередніми даними, отриманими до внесення змін. Цей підхід не рекомендується, але може бути прийнятним, якщо неможливо провести паралельне дослідження.

У цьому випадку необхідно оцінити потенційний вплив усіх змінних параметрів (аналітичних методів, персоналу, використовуваного обладнання та матеріалів, ...). Рекомендується ретельно відбирати та обґрунтовувати діапазони історичних даних або різні статистичні підходи (наприклад, для контролю атрибутів з визнанням впливом), які використовуються для оцінки порівнянності. У цьому контексті критерії прийнятності для порівняння завжди повинні бути чітко визначені та обґрунтовані, щоб гарантувати однорідність продукції, а отже, і порівнянну ефективність та безпеку. Слід також враховувати, що критерії прийнятності залежать від наявних даних та обраного статистичного підходу/методології, наприклад належний інтервал на основі історичних даних, якщо підхід базується на межах для індивідів/середньому значенні після зміни, пік-значенні, коли підхід базується на статистиці висновків, тощо. Для отримання додаткової інформації про статистичні аспекти див. Питання 11. Якщо дослідження порівнянності проводяться з використанням збережених (вихідних) матеріалів, лікарської субстанції або кінцевого продукту, слід враховувати вплив зберігання. При проведенні дослідження з порівнянності завжди слід повідомляти про критерії прийнятності порівнянності разом з результатами проведених досліджень з порівнянності. В обох підходах історичні дані, якщо вони є репрезентативними, можуть бути використані для розуміння потенційних "відхилень" в атрибутах якості, що можуть вплинути на безпеку та/або ефективність.

8. Чи можна проводити порівняння клітинних продуктів з матеріалами здорових донорів, щоб звести до мінімуму використання матеріалів пацієнтів?

Використання матеріалу здорового донора є прийнятним через дефіцит матеріалу пацієнта та/або з етичних міркувань, але залежить від обґрунтування його репрезентативності (тобто чи поведуться клітини пацієнта так само, як клітини здорового донора, наприклад з точки зору ефективності трансдукції). Необхідно також обґрунтувати репрезентативність масштабу виробництва, що використовується. У випадку авторизованих продуктів обґрунтування репрезентативності між здоровими та пацієнтськими вихідними матеріалами може бути використане за допомогою додаткових концепцій, таких як одночасна валідація/постійна перевірка процесу.

9. В якій кількості дослідження стабільності повинні застосовуватися для забезпечення порівнянності?

Загалом для забезпечення порівнянності не потрібно проводити повні дослідження стабільності в режимі реального часу. А втім, дані щодо стабільності є дуже важливими для розуміння впливу змін. Багато АФІ мають специфічні умови зберігання (наприклад, криоконсервування) і відносно тривалий термін придатності. У зв'язку з цим доцільніше зосередитися на спеціальних дослідженнях стабільності в прискорених або стресових умовах, які можуть бути корисними для виявлення можливих відмінностей. Для клітин з дуже коротким терміном зберігання очікується проведення досліджень стабільності в режимі реального часу. Якщо це доречно, дослідження стабільності в процесі використання після розморожування та/або підготовки продукту перед введенням також слід включити як частину дослідження на порівнянність. Наприклад, чутливість клітин до внесених змін може бути відображена на етапі їх відновлення після зберігання або додаткових етапів відновлення/приготування. Навіть якщо це не включено до специфікацій терміну придатності, слід розглянути можливість додавання відповідних параметрів для забезпечення порівнянності (див. також питання 6). Щодо статистичних аспектів, див. питання 11.

10. Чи існує мінімальна кількість серій, які повинні бути включені в дослідження порівнянності?

Не існує «одного розміру для всіх». Для визначення необхідного рівня демонстрації порівнянності необхідно оцінити та врахувати внутрішню варіабельність продукту. Залежно від типу внесених змін, в той час як невелика кількість серій може слугувати для демонстрації порівнянності для певного аналітичного методу, де внутрішня варіабельність мінімальна, а точність і чутливість висока, інші методи, такі як методи біологічної характеристики, можуть вимагати більш широкого тестування значної кількості зразків, оскільки внутрішня варіабельність є високою. Кількість серій, що підлягають порівнянню, необхідно оцінювати в кожному конкретному випадку, а підхід, що застосовується, потребує ретельного розгляду та обґрунтування, виходячи з типу змін, розуміння продукту та виробничого процесу, загальної стратегії контролю, чутливості методів та рівня ризику. Чим вища варіабельність між партіями, тим більша кількість партій необхідна для завершення перевірки на порівнянність.

11. Чи підходять статистичні підходи для демонстрації порівнянності ATMPs?

Статистичні дані можуть надати корисну інформацію для забезпечення порівнянності, хоча будь-який статистичний підхід має свої недоліки та переваги, які необхідно добре зрозуміти та задокументувати перед проведенням аналізу порівнянності, а також для прийняття обґрунтованих рішень щодо порівнянності з використанням статистичних результатів. У будь-якому випадку важливо, щоб для обраного статистичного підходу був наданий відповідний заздалегідь розроблений план з обґрунтуванням і запропонованими критеріями прийнятності для відповідної якісної характеристики, обраної відповідно до підходу, заснованого на оцінці ризиків, для забезпечення порівнянності. У зв'язку з цим наголошується, що лише дотримання специфікацій не вважається достатнім для того, щоб зробити висновок про порівнянність. Для вибору найкращої статистичної методології можна провести ранжування ризиків, пов'язаних з CQAs, щоб визначити, якій статистичній методології надавати перевагу. Комбінація різних методологій

може бути використана для розуміння надійності обраного статистичного підходу. Рекомендується включати паралельний аналіз окремих значень із супровідною описовою статистикою для узагальнення даних (наприклад, діапазони min-max і $3 \cdot \sigma$), особливо при порівнянні обмеженої кількості зразків/серій (наприклад, на ранніх стадіях розробки).

Крім того, можна було б надати відповідні графічні зображення (наприклад, діаграми розсіювання окремих значень), що дало б змогу виявити можливі відхилення в межах критеріїв прийнятності. Слід звернути увагу на аналітичний документ щодо статистичної методології для порівняльної оцінки атрибутів якості (ЕМА/СНМР/138502/2017). Щодо аспектів стабільності, оцінка порівняльності між показниками деградації до та після зміни/ «зміни в часі» може бути проведена, наприклад, шляхом порівняння нахилів ліній регресії в часі, коли це можливо (див. також Питання 9).

12. Що потрібно зробити для забезпечення порівняльності, коли до існуючого ліцензійного дозволу додається нова виробнича дільниця?

Коли кілька виробничих дільниць вводяться в рамках однієї і тієї ж процедури реєстрації, очікується, що буде продемонстровано високий ступінь порівняльності. Порівняльність продукту, виробленого на різних виробничих дільницях, повинна бути всебічно обґрунтована. Першим кроком має бути проведення оцінки порівняльності виробничого процесу та еквівалентності аналітичних методів на обох дільницях шляхом оцінки параметрів процесу та контролю в процесі виробництва, щоб підтвердити передачу процесу. По-друге, необхідно продемонструвати порівняльність самого продукту шляхом його випуску та відповідного тестування характеристик (див. також питання 4, 6 і 9).

13. Чи потрібно проводити аналіз порівняльності, коли вносяться зміни у виробництво вихідних матеріалів?

Необхідно провести оцінку критичності змін у виробництві вихідного матеріалу, беручи до уваги поточне розуміння процесу та продукту. Якщо у виробництво вихідних матеріалів для АФІ вносяться критичні зміни, які

впливають на виробничий процес або готовий продукт, необхідно продемонструвати порівнянність, щоб забезпечити стабільну якість продукту і гарантувати, що зміни не матимуть негативного впливу на безпеку або профіль ефективності продукту.

ДОДАТОК В

(обов'язковий)

**Керівництво щодо тестування ефективності
імунотерапевтичних лікарських засобів на основі клітин
для лікування раку**

Вступ

Зареєстровані біолологічні лікарські засоби повинні відповідати специфікаціям щодо зовнішнього вигляду, ідентичності, чистоти, біологічної активності та/або кількості лікарської речовини. Визначити біологічну активність продуктів клітинної імунотерапії нелегко, оскільки активний інгредієнт зазвичай складається з цілих клітин, і активність цих продуктів здебільшого не можна віднести до однієї конкретної клітинної характеристики. Ефективність (Potency) продуктів клітинної імунотерапії можна виміряти за допомогою тестів *in vivo* або *in vitro*. Відповідним чином валідований аналіз ефективності повинен ґрунтуватися на визначеному біологічному ефекті, якомога ближчому до механізму (-ів) дії/клінічної відповіді. Для демонстрації біологічної активності досліджуваного зразка можуть бути розроблені біологічні аналоги. Розробка та валідація таких аналізів для продуктів клітинної імунотерапії потребує особливих міркувань.

Клітинна імунотерапія сприяє лікуванню пацієнтів, стимулюючи їхню імунну систему за допомогою аутологічних або алогенних клітин. Імунотерапія раку базується на імунній відповіді, спрямованій проти пухлинспецифічного/пухлинноасоційованого антигену (-ів), що призводить (-ять) до руйнування злоякісних клітин. Націлювання на взаємодію між імунною системою та пухлиною є комплексним підходом, точні механізми дії якого часто не повністю зрозумілі.

У науковій літературі імунотерапевтичні продукти на основі клітин для лікування раку іноді називають вакцинами проти пухлин на основі клітин або вакцинами проти раку.

Оцінка біологічних властивостей є важливим кроком у встановленні повного профілю характеристик біологічного лікарського засобу. Завдяки своїй складності клітинної основи продукти імунотерапії не можна повністю охарактеризувати як продукти, отримані за допомогою методів

рекомбінантної ДНК. Проте як і для будь-якого біологічного лікарського засобу, біологічна активність є важливою характеристикою, і її необхідно визначати для продуктів клітинної імунотерапії.

Згідно з рекомендаціями ІСН, біологічна активність описує специфічну здатність або здатність продукту досягати певного біологічного ефекту. Ефективність (Potency) — це кількісна міра біологічної активності, заснована на атрибуті продукту, який пов'язаний з відповідними біологічними властивостями. Сучасні рекомендації щодо лікарських засобів на основі клітинної терапії містяться в Керівництві щодо лікарських засобів на основі клітин людини (СНМР/410869/2006), яка замінила Керівництво СРМР щодо виробництва та контролю якості лікарських засобів соматичної клітинної терапії людини (СРМР/ВWР/41450/98). Згідно з цими настановами, кінцевий продукт клітинної терапії повинен піддаватися контролю якості та випробуванням при випуску серії, а також випробуванням для оцінки терміну придатності продукту. Це повинно включати аналіз ефективності, який повинен бути належним чином валідований. Однак спеціальних настанов щодо розробки та валідації таких аналізів немає. Цей документ має на меті надати подальші рекомендації щодо специфічних вимог, пов'язаних з розробкою та валідацією аналізів ефективності клітинних імунотерапевтичних препаратів. Інші наявні керівництва, пов'язані з тестуванням, можуть стосуватись цього питання, тож ними потрібно послуговуватись. Відповідно до положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей, та Директиви 2010/63/ЄС про захист тварин, які використовуються в наукових цілях, принципи 3R (заміна, скорочення та уточнення) повинні застосовуватися до виробничих та контрольних випробувань лікарських засобів.

1. Аспекти тестування ефективності продуктів клітинної імунотерапії

Належним чином розроблені аналізи ефективності забезпечують точну, надійну та послідовну демонстрацію біологічної активності активного інгредієнта на рівні лікарської речовини та/або лікарського засобу. Загалом результати аналізу ефективності повинні забезпечувати впевненість у тому, що кількість активного інгредієнта є достатньою, щоб викликати значущу реакцію, і що кількість є незмінною від серії до серії. Таким чином, аналіз ефективності повинен мати можливість виявляти клінічно значущі зміни кількості активного інгредієнта в дозі продукту для людини. Визначити біологічну активність продуктів клітинної імунотерапії нелегко, оскільки активний інгредієнт зазвичай складається з цілих клітин, і активність цих продуктів здебільшого не можна віднести до однієї конкретної клітинної характеристики. Аналіз ефективності імунотерапевтичних продуктів базуватиметься на складних імунних механізмах, які часто недостатньо вивчені та які можуть бути ускладнені композиціями з кількома антигенами та властивою мінливістю вихідного матеріалу. Незважаючи на це, для забезпечення постійної функціональної активності лікарського засобу в реципієнта, потрібно продемонструвати ефективність продукту в обґрунтованих межах біоаналізом на основі визначеного біологічного ефекту, якомога ближчим до механізму (-ів) дії/клінічної відповіді. Щоб визначити біологічний ефект, необхідне правильне розуміння біології цих клітин. Тому фенотипові та функціональні властивості клітин повинні бути детально охарактеризовані. На основі цих характеристик і режиму (-ів) дій, встановлених у доклінічних дослідженнях, слід вивести концепцію аналітичного аналізу. Можуть бути обрані один або більше антигенів, пов'язаних із визначеними механізмами дії. Загально визнано, що клітинний імунітет відіграє ключову роль в імунологічному знищенні пухлин. Тому кілька аналізів, що розробляються, базуються на цьому принципі. Механізми дії можуть бути більш складними, включаючи клітинну та гуморальну імунну відповідь. Таким чином, можна також розглянути аналізи, засновані на утворенні антитіл проти обраних антигенів, або аналізи, засновані на

кількісній експресії антигену. Однак результати ключових досліджень мають остаточно підтвердити обраний аналіз. Індукція невідповідної імунної відповіді (наприклад, відповіді антитіл, які не стосуються визначеного біологічного ефекту) у тварин після введення лікарського засобу переважно не сприймається як вимірювання ефективності. В ідеалі одного правильно розробленого та перевіреного аналізу достатньо, щоб охопити як питання характеристики, так і тестування випуску серії. Однак залежно від мети аналізу можуть знадобитися різні типи аналізів, наприклад охарактеризувати діючу речовину, підтвердити виробничий процес, показати консистенцію від серії до серії та визначити стабільність протягом терміну придатності. Аналіз ефективності є надзвичайно цінним інструментом для забезпечення впевненості в незмінних біологічних характеристиках продукту протягом усього часу розробки продукту. Це особливо важливо, коли зміни у виробничий процес вносяться після виробництва матеріалу для доклінічних досліджень або базових клінічних досліджень. Можливо, доцільно розробити паралельно різні аналізи ефективності, які найбільше підходять для їхнього використання за призначенням. Вони можуть включати, наприклад, функціональні аналізи крові або, якщо це обґрунтовано, аналізи на основі кількісної експресії антигену.

Бажано, щоб відповідний аналіз ефективності був наявний уже під час виготовлення матеріалу для перших клінічних випробувань, і він повинен бути підтверджений до фази III клінічних випробувань, якщо інше не обґрунтовано. Специфікації випуску серії та терміну придатності для ефективності повинні бути визначені та змінені під час розвитку продукту, якщо це доречно. Наполегливо рекомендується якомога швидше розпочати розробку відповідного аналізу ефективності.

Ефективність імунотерапевтичних продуктів на основі клітин можна виміряти за допомогою ряду різних аналізів, включаючи тест-системи *in vivo* та *in vitro*.

1.1. Тестування ефективності in vivo (на тваринах).

Загалом адекватний аналіз ефективності є необхідним інструментом для визначення біологічної активності активного інгредієнта. Для продуктів клітинної імунотерапії розробці адекватного біологічного аналізу ефективності *in vivo* може перешкоджати відсутність відповідної тваринної моделі через притаманні імунологічні відмінності між людиною та твариною. Крім того, визнається, що такі аналізи дуже часто страждають від широкої внутрішньої біологічної життєздатності. Тестування ефективності *in vivo* також може бути особливо тривалим у виконанні, а тому непрактичним для випуску серії. Таким чином, використання тваринних моделей для аналізу ефективності, який буде регулярно використовуватися для серійного випуску, не повинно бути основною метою, і аналіз *in vitro* може бути прийнятним для тестування випуску. Проте аналіз *in vivo*, якщо це доречно, може бути корисним як додатковий інструмент для визначення характеристик продукту, наприклад для встановлення порівнянності після введення зміни в процес або будь-якої іншої зміни, яка може вплинути на якість лікарського засобу, і для перехресної перевірки вибраного тесту *in vitro* (див. розділ 4.2). Наприклад, тварини, які є трансгенними для основних антигенів гістосумісності людини, можна використовувати для представлення людських антигенів імунній системі цих тварин. Крім того, тварини з ослабленим імунітетом (наприклад, безтимусні миші) можуть бути використані для визначення функціональної відповіді адаптивно перенесених людських Т-клітин як для вимірювання ефективності, так і для будь-якого аналізу ефективності на тваринах, відповідні умови для проведення *in vivo* тестування на тваринах повинні бути встановлені після відповідної перевірки. Деякі принципи, викладені в поточних доступних інструкціях щодо біологічних аналізів профілактичних вакцин та їх статистичний аналіз, можуть бути корисними (наприклад, Ph.Eur. 2.7 і 5.3.6).

1.2. *Перевірка ефективності in vitro*

За допомогою аналізів *in vitro* біохімічну або фізіологічну відповідь можна виміряти на клітинному рівні. Такі аналізи зазвичай придатні як пряме

вимірювання біологічної активності для характеристики, коли вони співвідносяться з передбачуваним терапевтичним ефектом. Аналізи *in vitro* є кращими для рутинної основи, тобто для моніторингу консистенції продукту під час тестування випуску серії. Біологічна активність, яку можна виміряти, це, наприклад, лізис *in vitro* клітин-мішеней пухлиноспецифічними (CD8) Т-клітинами, продукція цитокінів *in vitro* специфічними клітинами, наприклад, лімфоцитами, у відповідь на продукт і костимулюючу здатність дендритних клітин (ДК). Якщо пряме вимірювання активності не є можливим, можуть бути розроблені замітники активності для кількісної оцінки біологічної активності досліджуваного зразка за умови, що було продемонстровано кореляцію між сурогатом і визначеною біологічною активністю. Сурогатний аналіз може включати різні типи тестів, включно з визначенням маркерів клітинної поверхні, маркерів активації, секреції факторів експресії продукту одного гена або моделі експресії білка. Якщо механізм дії лікарського засобу можна чітко пов'язати зі специфічними антигенами (тобто пухлиноспецифічні антигени, пухлиноасоційовані антигени), аналіз ефективності може ґрунтуватися на кількісному визначенні цих антигенів відповідними методами (наприклад, аналіз проточної цитометрії). Однак особливу увагу слід приділяти валідації нестандартних методів, якщо вони використовуються для тестування випуску серій.

Можна передбачити можливості використання комбінацій певних параметрів (наприклад, життєздатності, експресії клітинного маркера, експресії антигену).

1.3. Кількість життєздатних клітин

Однією з вимог Директиви 2003/63/ЕС (Додаток I, частина IV) є те, що лікарські засоби для лікування соматичних клітин людини складаються з певної кількості (пулу) життєздатних клітин. Життєздатність клітин є важливим параметром цілісності продукту і може використовуватися як контроль у процесі після маніпулювання певними характеристиками клітин, наприклад підвищення регуляції експресії специфічних антигенів на клітинній

поверхні після лікування цитокінами. Життєздатність клітин також може бути важливим елементом ефективності продуктів на основі клітин. Однак його слід пов'язувати з іншими показниками ефективності, які демонструють потенціал біологічної активності продукту, такими як кількісна експресія антигену або біологічна активність, виміряна в біологічному аналізі.

1.4. Продукти на основі аутологічних клітин

Для продуктів клітинної імунотерапії, що складаються з аутологічних клітин, обмеження зразків і часу можуть перешкоджати повному контрольному тестуванню серії при випуску. Крім того, може існувати невід'ємна мінливість у популяції аутологічних клітин, яку не можна повністю виправити в процесі виробництва. У цьому випадку використання варіабельних популяцій клітин може бути клінічно виправданим. Ця мінливість у характеристиках клітин може створити труднощі під час перевірки аналізу ефективності та призначення меж прийнятності для ефективності.

Однак, коли маніпуляція створює більш однорідну субпопуляцію, слід повністю вивчити розробку відповідного аналізу ефективності, який можна було б ефективно застосовувати або як інструмент визначення характеристик, або як тест випуску серії, або у ролі обох. У цій ситуації відсутність відповідного аналізу ефективності не приймається без належного обґрунтування, оскільки це створить труднощі в демонстрації стабільності виробництва препаратів аутологічних клітин після внесення змін у виробництво або склад продукту.

1.5. Підготовка еталонного (стандартного) зразка

Загалом аналіз ефективності біологічних лікарських засобів значною мірою залежить від використання еталонних препаратів із встановленою ефективністю. Швидше за все, не буде доступного міжнародного еталонного препарату для високоспецифічних клітинних імунотерапевтичних продуктів, і може бути важко створити такі препарати для аутологічних продуктів. «Внутрішні» еталонні матеріали повинні бути охарактеризовані з точки зору

їх складу, чистоти та біологічної активності якомога ретельніше фізико-хімічно-біологічними методами. Бажано, щоб власний еталонний матеріал був клінічно перевірений, щоб його можна було порівняти з матеріалами, які показали свою ефективність у клінічних випробуваннях.

1.6. Продукти імунотерапії, що містять ад'ювант

Можуть бути випадки, коли продукти імунотерапії вимагатимуть ад'ювантів для підвищення їх низької імуногенності. Однак слід мати на увазі, що ці допоміжні речовини можуть виявляти дії, які можуть перешкоджати призначеному аналізу ефективності. Наприклад, *Mycobacterium bovis* (бацила Кальметта-Герена — БЦЖ) використовувалася як ад'ювант, але одна з активностей БЦЖ пов'язана з активацією моноцитів/макрофагів. Якщо ад'ювант поєднується з активним клітинним компонентом перед виконанням дії, то аналіз і ад'ювант можуть впливати на певну біологічну активність, отже, цьому питанню слід приділяти особливу увагу під час розробки аналізу. Сполуки, які вводяться окремо та/або в інший момент часу для попереднього кондиціонування імунної системи та можуть бути необхідні для біологічної активності, не вважаються допоміжними речовинами. Такі сполуки виходять за рамки цієї Настанови.

ДОДАТОК Г
(довідковий)
БІБЛІОГРАФІЯ

1. (CAT) EMA/CAT/852602/2018 «Guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials» (Керівництво щодо якості, доклінічних і клінічних вимог до досліджуваних лікарських засобів передової терапії в клінічних дослідженнях, 2018).
2. (MPA) 2019-05-09 Guide: Investigational medicinal product dossier for ATMP (Шведське агентство з медичної продукції Посібник: Досьє досліджуваного лікарського засобу для АТМР).
3. (CAT) EMA/CAT/CPWP/686637/2011 «Guideline on the risk-based approach according to annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to Advanced therapy medicinal products» (Керівництво щодо підходу, що ґрунтується на оцінці ризику, згідно з додатком I, частина IV Директиви 2001/83/EC для АТМР).
4. (CAT) EMA/CAT/499821/2019 «Questions and answers. Comparability considerations for Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP) » (Міркування щодо порівнянності лікарських засобів передової терапії (АТМР). Питання та відповіді).
5. (CHMP) EMA/CHMP/BWP/271475/2006 rev.1 «Guideline on potency testing of cell based immunotherapy medicinal products for the treatment of cancer» (Керівництво щодо тестування ефективності імунотерапевтичних лікарських засобів на основі клітин для лікування раку).
6. EMA/CPMP/ICH/2887/1999 Step 5 «ICH guideline M4 (R4) on common technical document (CTD) for the registration of pharmaceuticals for human use - organisation of CTD» (Настанова ICH M4 (R4) щодо спільного технічного документа (CTD) для реєстрації лікарських засобів для людини - організація CTD, 2021).

7. EMA/CPMP/ICH/286/1995 ICH guideline M3 (R2) on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals (Рекомендації ICH M3 (R2) щодо доклінічних досліджень безпеки для проведення клінічних випробувань на людях і видачу реєстраційного посвідчення на фармацевтичні препарати, 2009).
8. Закон України «Про лікарські засоби».
9. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23 вересня 2009 року № 690 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики», зареєстрований у Міністерстві юстиції України від 29 жовтня 2009 року за № 1010/17026.
10. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008. – Лікарські засоби. Належна лабораторна практика/О. Стефанов, Т. Бухтіарова, В. Коваленко та ін. – Київ, МОЗ України, 2009.
11. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.9:2020. - Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Спеціальні правила належної виробничої практики лікарських засобів передової терапії/ О. Безугла, М. Ляпунов, Р.Ісаєнко та ін. – Київ, МОЗ України, 2020.
12. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008. – Лікарські засоби. Належна клінічна практика/В. Мальцев, М. Ляпунов, Т. Бухтіарова та ін. – Київ, МОЗ України, 2009.
13. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.4:2022. - Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності/М. Бабанко, Є. Ткаченко, М. Головенко, І. Зупанець та ін. – Київ, МОЗ України, 2022.
14. Настанова СТ-Н МОЗУ 42–7.12:2024. – Лікарські засоби. Якість, доклінічні та клінічні аспекти лікарських засобів, які містять генетично модифіковані клітини.
15. ДСТУ 1.5:2015 «Національна стандартизація. Правила розроблення, викладання та оформлення національних нормативних документів».

16. ДСТУ 1.7-2015 «Національна стандартизація. Правила та методи прийняття міжнародних і регіональних нормативних документів».
17. Regulation (EU) No 536/2014 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC (Регламент (ЄС) № 536/2014 Європейського Парламенту та Ради від 16 квітня 2014 р. щодо клінічних випробувань лікарських засобів для людини, та, що відмінює Директиву 2001/20/ЄС)
18. Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004 (Регламент (ЄС) № 1394/2007 Європейського Парламенту та Ради від 13 листопада 2007 року про лікарські засоби передової терапії та внесення змін до Директиви 2001/83/ЄС та Регламенту (ЄС) № 726/2004).
19. European Pharmacopoeia. 9th Edition. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). – Council of Europe, Strasbourg Cedex, France 2016(Європейська фармакопея (Ph. Eur.) 9-е видання. Європейський директорат з якості ліків і охорони здоров'я – Рада Європи, Strasbourg Cedex, Франція 2016) Ph. Eur. (5.1.7), (5.14).
20. European Pharmacopoeia. 11th Edition. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). – Council of Europe, Strasbourg Cedex, France 2023 (Європейська фармакопея (Ph. Eur.) 11-е видання. Європейський директорат з якості ліків і охорони здоров'я – Рада Європи, Strasbourg Cedex, Франція 2023) Ph.Eur. (5.2.12), (5.2.3).
21. 2010/C 82/01 Communication from the Commission — Detailed guidance on the request to the competent authorities for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use, the notification of substantial amendments and the declaration of the end of the trial (СТ-1) (Докладне Керівництво щодо отримання дозволу від уповноваженого органу на проведення клінічного випробування

лікарського засобу для використання людиною, повідомлення про суттєві зміни та оголошення про закінчення випробування (СТ-1)).

22. ЕМЕА/СНМР/410869/ «The overarching guideline for human cell- based medicinal products is the guideline on human cell-based medicinal products, 2006» (Керівництво щодо лікарських засобів на основі людських клітин, 2006).

23. ЕМА/САТ/80183/2014 « Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products» (Керівництво щодо якості, доклінічних та клінічних аспектів лікарських засобів генної терапії).

24. ЕМА/САТ/СРWP/686637/2011 «Risk-based approach according to Annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to Advanced Therapy Medicinal Products» (Керівництво щодо підходу, заснованого на оцінці ризику, згідно з додатком 1, частина IV Директиви 2001/83/ЕС, застосованої до АТМПС).

25. ЕМЕА/СНМР/СРWP/83508/2009 «Guideline on xenogeneic cell-based medicinal products» (Керівництво щодо лікарських засобів на основі ксеногенних клітин).

26. ЕМЕА/410/01 «Note for guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products » (Примітка до вказівок щодо мінімізації ризику передачі збудників губкоподібної енцефалопатії тварин через лікарські засоби для людини та ветеринарні препарати).

27. ЕМЕА/149995/2008 rev.1 «Guideline on safety and efficacy follow-up and risk management of advanced therapy medicinal products» (Керівництво щодо контролю за безпекою та ефективністю та управління ризиками лікарських засобів передової терапії).

28. ЕМЕА/СНМР/GTWP/60436/2007 «Guideline on follow-up of patients administered with gene therapy medicinal products» (Керівництво з подальшого спостереження за пацієнтами, які отримують лікарські засоби генної терапії, 2009).

29. EMA/CAT/600280/2010 rev.1 «Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products» (Міркування щодо класифікації лікарських засобів прогресивної терапії).
30. Настанова СТ-Н МОЗУ 42 – 9.0:2024. – Лікарські засоби. Класифікація лікарських засобів передової терапії/М. Бабенко, М. Лобас, Т. Герасимчук, Л. Комар – Київ, МОЗ України, 2024.
31. Регламент (ЄС) 2016/679 Європейського Парламенту та Ради від 27 квітня 2016 року про захист фізичних осіб у зв'язку з опрацюванням персональних даних і про вільний рух таких даних, та про скасування Директиви 95/46/ЄС.
32. EMA/CAT/190186/2012 «Management of clinical risks deriving from insertional mutagenesis» (Управління клінічними ризиками, пов'язаними з інсерційним мутагенезом).
33. Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells. (OJ L102, 7.4.2004, p.48). (Директива 2004/23/ЄС Європейського Парламенту та Ради від 31 березня 2004 року про встановлення стандартів якості та безпеки донорства, закупівель, випробувань, обробки, збереження, зберігання та розповсюдження людських тканин та клітин (Офіційний журнал посилення 102, 7.4 .2004, стор.48).
34. Plasma master file (PMF) (Головний файл плазми).
35. СТ-Н МОЗУ 42-3.1:2004 - Лікарські засоби. Фармацевтична розробка / М. Ляпунов, В. Георгієвський, О. Безугла та ін. – Київ, МОЗ України, 2012.
36. ICH Q5D «Derivation and characterisation of cell substrates used for production of biotechnological/biological products» (Виведення та характеристика клітинних субстратів, що використовуються для виробництва біотехнологічних/біологічних продуктів).
37. International scientific guideline: ICH topic Q5E - comparability of biotechnological/ biological products note for guidance on

biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process (Міжнародне наукове керівництво: тема ІСН Q5E - примітка про порівняння біотехнологічних/біологічних продуктів для керівництва щодо біотехнологічних/біологічних продуктів, що підлягають змінам у процесі їх виробництва).

38. ICH Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products (Рекомендації ІСН Специфікації ІСН Q6B: Процедури тестування та критерії прийнятності для біотехнологічних/біологічних продуктів).

39. ЕМА/СНМР/ВWР/187338/2014 «Guideline on process validation for the manufacture of biotechnology-derived active substances and data to be provided in the regulatory submission» (Настанова щодо валідації процесу для виробництва біотехнологічних активних речовин та дані, які необхідно надати в нормативному документі).

40. Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells. (OJ L102, 7.4.2004, p.48). (Директива 2004/23/ЄС Європейського Парламенту та Ради від 31 березня 2004 року про встановлення стандартів якості та безпеки донорства, закупівель, випробувань, обробки, збереження, зберігання та розповсюдження людських тканин та клітин (Офіційний журнал посилання 102, 7.4 .2004, стор.48).

Ключові слова: досліджувані АТМР, лікарський засіб для генної терапії, лікарський засіб для клітинної терапії, продукт тканинної інженерії, дослідницьке випробування, перше випробування на людях, підтверджувальне випробування, імунотерапія, тестування ефективності (потенції), продукти на клітинній основі.

