

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
16 лютого 2024 року року № 264



НАСТАНОВА

СТ-Н МОЗУ 42–7.12:2024

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

ЯКІСТЬ, ДОКЛІНІЧНІ ТА КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЯКІ МІСТЯТЬ ГЕНЕТИЧНО МОДИФІКОВАНІ КЛІТИНИ

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; **М. Козлов**, канд. мед. наук; **С. Распутняк**; **Т. Герасимчук**, канд. фарм. наук; **Л. Янкова**

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ПРИЙНЯТТЯ: Міністерство охорони здоров'я України

- 2 ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 16.02.2024 року № 264

- 3 Ця настанова відповідає документам:

- «Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells», ЕМА/CAT/GTWP/671639/2008 Rev. 1 - corr, November 2020 («Керівництво щодо якості, доклінічних та клінічних аспектів лікарських засобів, які містять генетично модифіковані клітини», ЕМА/CAT/GTWP/671639/2008 редакція 1, листопад 2020);
- «Guideline on Good Clinical Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products», ЕС C(2019)7140 final – October 2019, (Керівництво з належної клінічної практики щодо лікарських засобів передової терапії – жовтень 2019).

Ступінь відповідності – модифікований (MOD)

Переклад з англійської (en)

- 4 ВВЕДЕНО ВПЕРШЕ

© Міністерство охорони здоров'я України, 2024

© Державний експертний центр МОЗ України, 2024

ЗМІСТ

	Стор.
Передмова	II
Національний вступ	5
Сфера застосування	10
Нормативні посилання	11
Позначки та скорочення	12
Терміни та визначення понять	14
Якість, доклінічні та клінічні аспекти лікарських засобів, які містять генетично модифіковані клітини	17
1. Вступ	17
2. Сфера дії	19
3. Аспекти якості	20
3.1 Матеріали	20
3.1.1 Вихідні матеріали	20
3.1.2 Інші матеріали, реактиви та допоміжні речовини	24
3.2 Виробничий процес	25
3.2.1 Підготовка та культивування клітин	26
3.2.2 Генетична модифікація	27
3.2.3 Подальші стадії виробництва	28
3.2.4 Контроль у виробничому процесі	28
3.2.5 Валідація процесу	29
3.2.6 Зміни у виробничому процесі	31
3.2.6.1 Зміни у виробничому процесі рекомбінантних вихідних матеріалів	32
3.2.6.2 Зміни у клітинному вихідному матеріалі	33
3.2.6.3 Зміни у виробничому процесі діючої речовини/готового продукту	33
3.3 Характеристика	34
3.3.1 Ідентичність	38
3.3.2 Чистота	38

3.3.3 Активність	39
3.4 Контроль якості	41
3.5 Дослідження стабільності	42
3.6 Заходи щодо відновлення (activities)	42
4. Доклінічні аспекти	43
4.1 Фармакодинаміка та фармакокінетика	45
4.2 Токсикологія	47
4.3 Специфічні міркування щодо класу продуктів	50
5. Клінічні аспекти	55
5.1 Загальні міркування	55
5.2 Вибір дози	57
5.3 Фармакодинаміка	59
5.4 Фармакокінетика	59
5.5 Клінічна ефективність	60
5.6 Клінічна безпека	62
5.7 Клінічне подальше спостереження (Clinical Follow-up)	63
6. Фармаконагляд	64
7. Оцінка екологічних ризиків	64
Додаток А (обов'язковий)	
Особливі клінічні міркування щодо CAR-T-клітин в онкогематології	66
Додаток Б (обов'язковий)	
Керівництво з належної клінічної практики щодо лікарських засобів передової терапії	71
Додаток В (довідковий)	
Бібліографія	93

НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП

Сучасний розвиток інноваційних медичних технологій став поштовхом до створення нових лікарських засобів, що розширюють можливості ефективного лікування багатьох захворювань. Тому, питання пов'язані з розробкою, вивченням та подальшим застосування високотехнологічних лікарських засобів передової терапії є предметом значного інтересу в суспільстві та дискусій серед фахівців.

З кожним роком все більше лікарських засобів передової терапії вивчаються в рамках клінічних випробувань, до яких може залучатися й Україна. У разі доведення їх ефективності та безпечності вони можуть принести велику користь для здоров'я населення.

Науковий прогрес у галузі розробки лікарських засобів, що містять генетично модифіковані клітини, пропонує нові можливості лікування захворювань і порушень функцій людського організму. Звичайними стали нові технології, що включають CAR-T клітини, індуковані плюрипотентні стовбурові клітини та редагування генома. Генетично модифіковані клітини, розроблені із застосуванням цих нових технологій, є основою для широкого спектра лікарських засобів. Разом з тим, основною метою будь-яких правил, що регулюють використання лікарських засобів, повинна бути охорона здоров'я населення. Концепції ризику для здоров'я і терапевтичної ефективності можуть розглядатися тільки у взаємозв'язку та мають тільки відносну значущість залежно від розвитку науки і передбачуваного застосування лікарського засобу.

Ця настанова розроблена на підставі керівництв: EMA/CAT/GTWP/671639/2008 Rev. 1 - corr «Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells», – November 2020 (Керівництво щодо якості, доклінічних та клінічних аспектів лікарських засобів, які містять генетично модифіковані клітини – листопад 2020) [9] та EC C(2019)7140 final «Guideline on Good Clinical Practice specific to

Advanced Therapy Medicinal Products» – October 2019, (Керівництво з належної клінічної практики щодо лікарських засобів передової терапії – жовтень 2019) [10].

Організація, відповідальна за цю настанову, – Міністерство охорони здоров'я України.

Положення настанови відповідають законодавству України: статтям 6, 7, 8 Закону України «Про лікарські засоби» [1], Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» [2], Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 14 грудня 2009 року № 944, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 19 січня 2010 року за № 53/17348 [3], Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типовому положенню про комісії з питань етики, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 23 вересня 2009 року № 690, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29 жовтня 2009 року за № 1010/17026 [4], Настанові з належної лабораторної практики [5], Настанові з належної клінічної практики [6], Директиві 2001/83/ЄС Європейського парламенту та Ради ЄС про кодекс Співтовариства відносно лікарських засобів, призначених для споживання людьми [11].

Під час розроблення настанови до положень документів EMA/CAT/GTWP/671639/2008 Rev. 1 - corr «Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells», – November 2020 (Керівництво щодо якості, доклінічних та клінічних аспектів лікарських засобів, які містять генетично модифіковані клітини – листопад 2020) [9] та EC C(2019)7140 final «Guideline on Good Clinical Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products» – October 2019, (Керівництво з належної клінічної практики щодо лікарських засобів передової терапії – жовтень 2019) [10] внесено окремі зміни, зумовлені законодавством і прийнятими в Україні

гармонізованими нормативними документами. Деякі редакційні зміни було внесено безпосередньо до пунктів, яких вони стосуються.

Внесені редакційні зміни та додаткова інформація:

назву наведено відповідно до положень ДСТУ 1.5:2015 «Національна стандартизація. Правила розроблення, викладання та оформлення національних нормативних документів» [7];

додатково введено такі структурні елементи: «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» [7] та ДСТУ 1.7-2015 «Національна стандартизація. Правила та методи прийняття міжнародних і регіональних нормативних документів» [8]. Розділ «Зміст» цієї настанови подано з урахуванням додаткових структурних елементів;

основні положення викладено у розділі «Якість, доклінічні та клінічні аспекти лікарських засобів, які містять генетично модифіковані клітини»; при цьому кожен структурний елемент у цій настанові відповідає такому у керівництвах: EMA/CAT/GTWP/671639/2008 Rev. 1 - corr «Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells», – November 2020 (Керівництво щодо якості, доклінічних та клінічних аспектів лікарських засобів, які містять генетично модифіковані клітини – листопад 2020) [9] та EC C(2019)7140 final «Guideline on Good Clinical Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products» – October 2019, (Керівництво з належної клінічної практики щодо лікарських засобів передової терапії – жовтень 2019) [10];

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 цій настанові словосполучення «дозвіл на продаж» («marketing authorisation») замінено словом «державна реєстрація»;

по всьому тексту внесено редакційні зміни у посилання на структурні одиниці цієї настанови;

додатково до посилань на керівництва ICH (англ. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use — Міжнародна рада з гармонізації технічних вимог до фармацевтичних препаратів для використання людиною) та ЕМА (англ. European Medicines Agency — Європейське агентство з ліків) зроблено посилання на відповідні гармонізовані документи, затверджені в Україні.

Ця настанова застосовується як методичні рекомендації щодо якості, доклінічних та клінічних аспектів лікарських засобів, які містять генетично модифіковані клітини.

Юридична сила цієї настанови відповідає юридичній силі відповідного керівництва ЕМА, з яким гармонізовано розроблену настанову. Цю настанову необхідно 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 законодавством України. Дана настанова пов'язана зі специфічними науковими питаннями щодо якості, доклінічних та клінічних аспектів лікарських засобів, які містять генетично модифіковані клітини. Положення цієї настанови відображають гармонізований (у рамках ЄС та ICH) підхід, що базується на останніх наукових досягненнях у цій галузі знань.

У рамках законодавства ця настанова має 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 принципів етики та зменшенню використання лабораторних тварин, прискоренню впровадження у 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 ліків (ЕМА) [12]. Вказаний підхід відповідає позиції Світової організації торгівлі щодо застосування стандартів.

НАСТАНОВА

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Якість, доклінічні та клінічні аспекти лікарських засобів, які містять генетично модифіковані клітини

MEDICINAL PRODUCTS

Quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells

Чинна від 16 лютого 2024 року

СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Ця настанова визначає питання якості, доклінічні та клінічні аспекти лікарських засобів, які містять генетично модифіковані клітини.

Дана настанова застосовується до лікарських засобів, що розробляються (створюються), досліджуються, реєструються і виробляються в Україні для медичного застосування в Україні та з метою експорту.

Ця настанова рекомендована для суб'єктів господарювання, які займаються розробкою, доклінічним та клінічним вивченням, поданням заяв на державну реєстрацію/перереєстрацію лікарських засобів на території України незалежно від відомчого підпорядкування та форми власності, для відповідних заявників та підприємств-виробників, продукція яких реєструється та імпортується в Україну, для науково-експертних організацій, експертів, що проводять експертизу під час державної реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів, а також для аудиторів та інспекторів.

НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ

У цій настанові є посилання на такі нормативні документи:

Закон України «Про лікарські засоби».

Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 14 грудня 2009 року № 944 «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів», зареєстрований у Міністерстві юстиції України 19 січня 2010 року за № 53/17348.

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 29 жовтня 2009 року за № 1010/17026.

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.

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.

«Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells», EMA/CAT/GTWP/671639/2008 Rev. 1 - corr, November 2020 («Керівництво щодо якості, доклінічних та клінічних аспектів лікарських засобів, які містять генетично модифіковані клітини», EMA/CAT/GTWP/671639/2008 редакція 1, листопад 2020).

«Guideline on Good Clinical Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products», ЕС C(2019)7140 final – October 2019 («Керівництво з належної клінічної практики щодо лікарських засобів передової терапії», ЕС C(2019)7140 жовтень 2019).

ПОЗНАКИ ТА СКОРОЧЕННЯ

AAV	– Adeno-Associated Virus (<i>аденоасоційований вірус</i>)
ADR	– Adverse drug reaction (<i>побічна реакція на лікарський засіб</i>)
ATMP	– Advanced therapy medicinal product (<i>лікарський засіб передової терапії</i>)
CAR	– Chimeric antigen receptor (<i>химерний антигенний рецептор</i>)
CAR-T	– Chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) (<i>T-клітина з химерним антигенним рецептором</i>)
CAS	– CRISPR associated protein (<i>CRISPR-асоційований білок</i>)
CAT	– Committee for Advanced Therapies (<i>Комітет з передових методів лікування</i>)
CHMP	– Committee for Medicinal Products for Human Use (<i>Комітет з лікарських засобів для людини</i>)
CQA	– Critical quality attribute (<i>критичний показник якості</i>)
CRES	– CAR-T cell-related encephalopathy syndrome (<i>синдром енцефалопатії, пов'язаної з CAR-T-клітинами</i>)
CRISPR	– Clustered Regulatory Interspaced Short Palindromic Repeats (<i>короткі паліндромні повтори, регулярно розташовані групами</i>)
CTD	– Common technical document (<i>загальний технічний документ</i>)
ERA	– Environmental risk assessment (<i>оцінка екологічних ризиків</i>)
GCP	– Good clinical practice (<i>Належна клінічна практика</i>)
GMO	– Genetically modified organism (<i>генетично модифікований організм</i>)
GMP	– Good Manufacturing Practice (<i>належна виробнича практика</i>)
gRNA	– Guide Ribonucleic acid (<i>направляюча рибонуклеїнова кислота - нРНК</i>)
GTMP	– Gene therapy medicinal product (<i>лікарський засіб генної терапії</i>)
HLA	– Human leucocyte antigens (<i>антигени тканинної сумісності</i>)
IB	– Investigators Brochure (<i>брошура дослідника</i>)
ICH	– International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (<i>Міжнародна</i>

рада з гармонізації технічних вимог до фармацевтичних препаратів для застосування у людей)

IMPD	– Investigators Medicinal Product Dossier (<i>досьє на лікарські засоби, що досліджуються</i>)
iPSC	– Induced pluripotent stem cell (<i>індукована плюрипотентна стовбурова клітина</i>)
ITT	– Intention-to-treat (<i>намір лікувати</i>)
LV	– Lentivirus Vector (<i>лентивірусний вектор</i>)
MoA	– Mechanism of action (<i>механізм дії</i>)
MoI	– Multiplicity of infection (<i>множинність інфекції</i>)
mRNA	– Messenger Ribonucleic acid (<i>матрична рибонуклеїнова кислота - мРНК</i>)
NK	– Natural killer (<i>природні кілери</i>)
ORR	– Objective response rate (<i>частота об'єктивної відповіді</i>)
PD	– Pharmacodynamic (<i>фармакодинаміка</i>)
RBA	– Risk-based approach (<i>ризик-орієнтований підхід</i>)
RCV	– Replication competent virus (<i>реплікаційно-компетентний вірус</i>)
RV	– Retrovirus vector (<i>ретровірусний вектор</i>)
scFv	– Single chain variable fragment (<i>одноланцюговий варіабельний фрагмент</i>)
SIN	– Self-inactivating (SIN) vectors (<i>самоінактивуючі вектори</i>)
TALEN	– Transcription Activator-Like Effector Nucleases (<i>ефекторна нуклеаза, подібна до активаторів транскрипції</i>)
TCR	– T-cell receptor (<i>T-клітинний рецептор</i>)
TSE	– Transmissible Spongiform Encephalopathies (<i>трансмисивна губчастоподібна енцефалопатія</i>)
VCN	– Vector copy number (<i>кількість копій вектора</i>)
ZFN	– Zink Finger Nucleases (<i>цинк-пальцева нуклеаза</i>)
ДНК	– Дезоксирибонуклеїнова кислота
ЛЗ	– Лікарський засіб
ЛР	– Лікарська речовина (субстанція)

ТЕРМІНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТЬ

Лікарський засіб передової терапії (*Advanced therapy medicinal product*)

Лікарські препарати генної терапії, лікарські засоби для соматичної клітинної терапії та продукти тканинної інженерії, як визначено в Регламенті (ЄС) № 1394/2007 [16].

Загальний технічний документ (*Common technical document*)

Загальний формат для підготовки заявок на державну реєстрацію.

Т-клітина з химерним антигенним рецептором (*Chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T)*)

Аутологічні або алогенні Т-клітини, генетично модифіковані для експресії штучного Т-клітинного рецептора - химерного антигенного рецептора (CAR). CAR буде зв'язуватися зі специфічним антигеном (наприклад, з CD19 на пухлинних клітинах) і активувати Т-клітини.

Критичний показник якості (*Critical quality attribute*)

Фізична, хімічна, біологічна або мікробіологічна властивість, або характеристика, які повинні бути у відповідних межах, діапазоні або розподілі для забезпечення бажаної якості продукції (ICH Q8).

Епігенетичні зміни (*Epigenetic changes*)

Зміни в експресії генів, спричинені іншими механізмами, відмінними від змін у послідовності нуклеотидів ДНК.

Лікарський засіб генної терапії (*Gene therapy medicinal product*)

Біологічний лікарський засіб, якому властиві такі характеристики:

- a. активний фармацевтичний інгредієнт такого лікарського засобу містить або складається з рекомбінантної нуклеїнової кислоти, що використовується або вводиться людині з метою впорядкування, відновлення, заміни, додавання або вилучення генетичної послідовності;
- b. терапевтична, профілактична або діагностична дія лікарського засобу безпосередньо пов'язана з послідовністю рекомбінантної нуклеїнової кислоти, яку він містить, або з продуктом генетичної експресії такої послідовності.

До лікарських засобів генної терапії не належать вакцини для профілактики інфекційних захворювань [18].

Редагування генома (*Genome editing*)

Технологія внесення сайт-специфічних змін у генетичному матеріалі з використанням інженерних нуклеаз, таких як цинк-пальцеві нуклеази (ZFNs), ефеторних нуклеаз, подібних до активаторів транскрипції (TALENs),

сконструйованих мегануклеаз та коротких паліндромних повторів, регулярно розташованих групами (CRISPR)/CRISPR-асоційований білок (CAS).

Гомологічні тваринні моделі (*Homologous animal models*)

Тваринна модель, у якій клітини тварин використовують на тому самому виді тварин для імітації лікарського засобу на основі клітин людини.

Індукована плюрипотентна стовбурова клітина (*Induced pluripotent stem cell*)

Тип плюрипотентної стовбурової клітини, штучно отриманої із дорослої соматичної клітини.

Множинність інфекції (*Multiplicity of infection*)

Співвідношення кількості вірусних частинок до кількості клітин-мішеней (цільових клітин).

Персистенція (*Persistence*)

Тривале виявлення генетично модифікованих клітин або трансгенного продукту після введення.

Активність (*Potency*)

Міра біологічної активності з використанням відповідного кількісного біологічного аналізу (також має назву аналіз активності або біоаналіз), заснована на характерних ознаках лікарського засобу, пов'язаних з релевантними (відповідними) біологічними властивостями.

Принципи 3R (*3R principles*)

Керівні принципи, що лежать в основі гуманного використання тварин у наукових дослідженнях; дотримання цих принципів передбачено Директивою 2010/63/ЄС. Будь-який дослідник, який планує використовувати тварин у своїх дослідженнях, повинен спочатку показати, чому немає альтернативи і що буде зроблено, щоб мінімізувати кількість і страждання:

- слід замінити використання тварин альтернативними методами або взагалі уникати використання тварин;
- зменшити кількість використовуваних тварин до мінімуму, щоб отримати інформацію від меншої кількості тварин або більше інформації від тієї ж кількості тварин;
- удосконалювати спосіб проведення експериментів, щоб тварини страждали якомога менше.

Ризик-орієнтований підхід (*Risk-based approach*)

Як визначено в Додатку 1, частина IV Директиви 2001/83/ЄС зі змінами, внесеними Директивою 2009/120 ЄС: стратегія визначення обсягу якісних, доклінічних та клінічних даних, які повинні бути включені у досьє заявки на державну реєстрацію [15].

Т-клітина з модифікованим TCR (*TCR-modified T-cell*)

Т-клітини з інженерними Т-клітинними рецепторами (TCRs). TCR селективно націлені на антигени, асоційовані з пухлинами.

Туморогенність (*Tumourigenicity*)

Здатність спричиняти утворення пухлин.

ЯКІСТЬ, ДОКЛІНІЧНІ ТА КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЯКІ МІСТЯТЬ ГЕНЕТИЧНО МОДИФІКОВАНІ КЛІТИНИ

1. ВСТУП

Ця настанова визначає наукові принципи та надає рекомендації з розробки та оцінки лікарських засобів, які містять генетично модифіковані клітини, призначені для використання людьми та представлені на державну реєстрацію. Основна увага зосереджена на якості, доклінічних аспектах, вимогах щодо безпеки та ефективності генетично модифікованих клітин.

Розділ якості висвітлює вимоги, специфічні для генетичної модифікації цільової популяції клітин та для генетично модифікованого клітинного продукту, отриманого в результаті виробничого процесу.

Доклінічний розділ стосується доклінічних досліджень, необхідних для оцінки підтвердження концепції та біорозподілу лікарського засобу, для визначення потенційних органів-мішеней токсичності та для отримання інформації про вибір дози для клінічних випробувань, для обґрунтування способів введення та режиму дозування.

У клінічному розділі розглядаються вимоги до вивчення фармакологічних властивостей самої клітини та трансгена. Вимоги до досліджень ефективності підкреслюють, що застосовуються ті ж принципи, що й для клінічної розробки будь-якого іншого лікарського засобу, особливо такі, що викладені у діючих керівництвах, які відносяться до конкретних терапевтичних галузей. Клінічний розділ також розглядає оцінку безпеки лікарського засобу, а також принципи подальшого спостереження та вимоги до фармаконагляду.

Цей перший перегляд керівництва включає останні досягнення у сфері генетично модифікованих клітин загалом. Розділ з якості було оновлено з урахуванням еволюції науки та досвіду регулювання з акцентом на вихідні матеріали (також враховуючи наслідки для реагентів/інструментів редагування генома), порівнянність та валідацію. Доклінічний розділ було доповнено поточними уявленнями стосовно вимог до проведення доклінічних досліджень

та спеціальним розділом (5.3) про наукові принципи та рекомендації щодо CAR-T клітинних та TCR-продуктів, клітинних продуктів на основі індукованих плюрипотентних стовбурових клітин та клітинних продуктів, що отримані в результаті редагування генома. Клінічний розділ оновлено з урахуванням досвіду останніх наукових рекомендацій та заяв на реєстрацію. Підготовлено та включено Додаток щодо клінічних аспектів, специфічних для CAR-T-клітин.

Генетично модифіковані клітини розробляються з використанням цільової генетичної послідовності або з метою терапевтичного ефекту (лікарські засоби генної терапії), або для виробничих цілей при розробці продукту клітинної терапії/тканинної інженерії (наприклад, для отримання індукованих плюрипотентних стовбурових (iPS) клітин, які згодом диференціюються в соматичні клітини або лікарські засоби, отримані на основі тканинної інженерії). У випадку генетичної модифікації клітин до більш традиційних підходів переносу генів були додані нові методи редагування генома, такі як CRISPR-Cas, цинк-пальцеві нуклеази (ZFNs) або TALENs.

Нижче наведено кілька прикладів лікарських засобів, які містять генетично модифіковані клітини:

- генетично модифіковані клітини для лікування моногенного спадкового захворювання;
- генетично модифіковані дендритні клітини або цитотоксичні лімфоцити для імунотерапії раку;
- генетично модифіковані аутологічні хондроцити для репарації хряща; генетично модифіковані клітини-попередники для лікування серцево-судинних захворювань або для досліджень *in vivo*-маркування, зокрема для аналізу *in vivo*-розподілу або *in vivo*-диференціювання;
- генетично модифіковані остеогенні клітини для репарації перелому кістки;
- генетично модифіковані клітини, які містять генетичну конструкцію, яка може бути активована для елімінації клітин за певних умов для підтримки безпечного використання лікарського засобу.

Ця настанова визначає наукові принципи та містить рекомендації для

заявників, які розробляють лікарські засоби, що містять генетично модифіковані клітини. Необхідно визнати, що ця галузь постійно розвивається і тому настанову потрібно застосовувати до будь-якого нового лікарського засобу відповідно до обставин.

Для генетичної модифікації клітин зазвичай здійснюють такі стадії *ex vivo*: (1) клітини відбирають або виділяють у відповідного донора (людини чи тварини) або отримують з банку первинних клітин або тканин; (2) клітини готують для переносу генів або генної модифікації; (3) цільовий ген модифікують або вводять у клітини за допомогою певної методики/через відповідний вектор; (4) генетично модифіковані клітини проходять подальшу обробку, наприклад, шляхом розмноження в культурі, формулюються та можуть зберігатися за відповідних умов у вигляді свіжого або кріоконсервованого продукту.

Ризик, пов'язаний з введенням генетично модифікованих клітин, залежить від походження клітин, типу вектора та/або методу, що використовується для генетичної модифікації, виробничого процесу, неклітинних компонентів та конкретного терапевтичного використання. Може застосовуватися ризик-орієнтований підхід до розробки лікарського засобу. Конкретні рекомендації наведено в Керівництві щодо ризико-орієнтованого підходу, згідно з частиною IV, додатку I, Директиви 2001/83/ЄС, що застосовується до лікарських засобів передової терапії (ЕМА/САТ/СРWP/686637/2011) [22]. Різноманітність кінцевих продуктів може призвести до дуже різних рівнів ризиків. Ця різноманітність означає, що плани розробки та вимоги до оцінки необхідно коригувати в кожному конкретному випадку відповідно до багатофакторного ризик-орієнтованого підходу.

2. СФЕРА ДІЇ

Ця настанова стосується лікарських засобів, які містять генетично модифіковані клітини як діючу речовину. Головна увага зосереджена на якості,

доклінічних та клінічних аспектах генетично модифікованих клітин. Включено всі випадки генетично модифікованих клітин, призначених для використання людьми, незалежно від того, чи була проведена генетична модифікація з терапевтичною або іншою метою (наприклад, генерація iPS-клітин).

Генетичні модифікації можуть бути отримані за допомогою різних методів (наприклад, вірусних та невірусних векторів, мРНК (mRNA), інструментів редагування генома). Генетично модифіковані клітини можуть бути людського походження (аутологічні або алогенні) або тваринного походження (ксеногенні клітини), або первинні, або сформовані клітинні лінії. Генетично модифіковані клітини мікробного походження виключені зі сфери застосування цієї настанови. Нежиттєздатні або опромінені генетично модифіковані клітини входять до сфери застосування за умови, що механізм дії опосередковується фармакологічними, метаболічними або імунологічними засобами. У лікарському засобі генетично модифіковані клітини можуть бути представлені окремо або в поєднанні з медичними виробами.

Вимоги, описані в настанові, стосуються заяви на державну реєстрацію, але принципи можуть застосовуватися до стадій розробки.

3. АСПЕКТИ ЯКОСТІ

3.1 Матеріали

3.1.1 Вихідні матеріали

Генетично модифіковані клітини можна отримувати шляхом перенесення генів *ex vivo* або *ex vivo*-технологій редагування генома. Для обох процедур використовуються різні категорії вихідних матеріалів. До них відносяться

клітини людини або тварини та інструменти (наприклад, вектори, мРНК), які використовуються для їх генетичної модифікації. Останні можуть відрізнятися і будуть залежати від використовуваної процедури генетичної маніпуляції, як представлено нижче.

У випадку *ex vivo*-переносу генів інструментами, що використовуються для генетичної модифікації клітин, повинні бути - за обставинами - вектор (наприклад, вірусний або невірусний вектор) та компоненти для їх отримання. Принципи належної виробничої практики (GMP) необхідно застосовувати, починаючи з системи банків клітин, що використовуються як для виробництва вектора, так і в подальшому.

Для підходів до редагування генома інструментами, які використовуються для генетичної модифікації клітин, повинні бути - за обставинами - вектор (вірусний або невірусний вектор), що містить послідовності нуклеїнової кислоти, які кодують модифікуючий фермент, мРНК, що експресує модифікуючий фермент, сам модифікуючий фермент, генетичну послідовність для модифікації генома клітини (наприклад, регуляторну направляючу РНК (gRNA)) або рибонуклеопротейн (наприклад, білок Cas9 у попередньо сформованому комплексі з нРНК), репараційний шаблон (наприклад, лінійний фрагмент ДНК або плазміда) та компоненти для їх отримання. Якщо потрібно використовувати вектори, мРНК або білки, принципи GMP необхідно застосовувати, починаючи з системи банків, яка використовується для отримання цих матеріалів, а також в подальшому.

Для лікарських засобів на основі індукованих плюрипотентних стовбурових (iPS) клітин, створених шляхом генетичної модифікації, принципи GMP та наукові рекомендації, наведені в цій настанові, необхідно застосовувати після отримання клітин, включаючи генерацію iPS-клітин та подальший процес відбору. Визнається, що на ранніх стадіях генерації iPS-клітин клітинний матеріал може бути обмеженим, а доступність зразків може впливати на обсяг тестування та кваліфікацію процесу. Необхідно враховувати рекомендації з Належної виробничої практики, що стосуються лікарських засобів передової

терапії відповідно до Eudralex, том 4 [33].

Для виробництва діючих речовин, які містять генетично модифіковані клітини, отримані від генетично модифікованих тварин, GMP слід застосовувати після їх отримання та тестування відповідно до Керівництва щодо лікарських засобів на основі ксеногенних клітин (ЕМЕА/СНМР/СРWР/83508/2009) [19]. Якщо використовуються клітини або тканини людського походження, необхідно дотримуватися рекомендацій, наведених у Керівництві щодо лікарських засобів на основі клітин людини (ЕМЕА/СНМР/410869/2006) [17].

У випадку комбінованого АТМР, що містить генетично модифіковані клітини, додаткові речовини (наприклад, каркаси, матриці, вироби, біоматеріали, біомолекули та/або інші компоненти), які комбінуються з клітинами, що піддалися маніпуляції і невід'ємну частину яких вони утворюють, повинні вважатися вихідними матеріалами, навіть якщо не мають біологічного походження (визначення, прийняте згідно з Директивою 2009/120/ЄС) [15]. Їх необхідно кваліфікувати щодо їх цільового призначення, як рекомендовано в Керівництві щодо лікарських засобів на основі клітин людини (ЕМЕА/СНМР/410869/2006).

Вихідні матеріали, що використовуються для виробництва генетично модифікованих клітин та продуктів з відредагованим геномом, мають бути ретельно кваліфіковані для забезпечення послідовного виробничого процесу. Обсяг даних, який має бути наданий стосовно кожного вихідного матеріалу, є таким самим, як і для лікарської речовини (субстанції) лікарського засобу на основі клітин та лікарської речовини (субстанції) лікарського засобу для генної терапії *in vivo*. При використанні заздалегідь сформованого комплексу рибонуклеопротейну, який може мати місце під час деяких процедур редагування генома, обсяг даних, які необхідно надати для кожного вихідного матеріалу (наприклад, рекомбінантного білка та нРНК), також точно такий самий, який вимагається відповідно і для лікарських речовин (субстанцій) біологічного лікарського засобу та хімічного лікарського засобу. Необхідно надати детальну інформацію про виробничий процес, контроль матеріалів, характеристику,

розробку процесу, контроль критичних стадій, валідацію процесу, аналітичні методики та стабільність. Інформація про вихідні матеріали повинна бути включена в Загальний технічний документ (CTD) під заголовком «контроль матеріалів» як при самостійному виробництві, так і при постачанні іншим виробником. Однак для вектора та клітин можуть бути передбачені окремі модулі 3.2.S.

Незалежно від використання *ex vivo*-процедури перенесення генів або технологій редагування генома вид вектора доставки (delivery vector) або носія, що використовується для *ex vivo*-генетичної модифікації, має бути обґрунтованим на основі клітин-мішеней (цільових клітин), очікуваної модифікації генома, клінічних показань тощо. Молекулярний дизайн вектора-переносника (transfer vector) повинен визначатися критеріями безпеки та ефективності. При використанні інтегруючих векторів рекомендується відповідний дизайн для зменшення ризиків, пов'язаних з інсерційним мутагенезом, та підвищення безпеки вектора (наприклад, самоінактивуючі вектори (SIN)). Аналогічно, якщо нуклеази, які редагують геном, такі як CRISPR/Cas9, експресуються в клітинах-мішенях, вимагаються обґрунтовані стратегії для збільшення цільових ефектів та зменшення нецільових ефектів. Вони включають тимчасову експресію нуклеази та відповідний дизайн кодованих ДНК-зв'язуючих доменів модифікуючого ферменту та малої нРНК для підвищення селективності модифікуючого ферменту.

Для перехідного (транзиторного) виробництва з ліній клітин-продуцентів лентивірусного (LV), ретровірусного (RV), аденоасоційовановірусного (AAV) або інших вірусних векторів, які будуть використовуватися для генетичної модифікації клітин, послідовність плазмід, що використовуються для забезпечення векторної(их) функції(ій), необхідно верифікувати перед їх використанням у перехідному виробництві. Для виробництва рекомбінантної мРНК або білків використовувані кодуючі послідовності плазмід необхідно перевірити перед їх використанням у перехідному виробництві.

Необхідно уникати використання неспоріднених послідовностей ДНК,

таких як маркери селекції, які можуть потрапити у кінцеві генетично модифіковані клітини, якщо це не обґрунтовано.

Перед використанням очікується, що вектор-переносник (transfer vector) буде стерильним, а також необхідно показати відсутність у ньому будь-якої небажаної вірусної контамінації, включаючи хелперні або гібридні віруси, такі як у системах виробництва AAV, чужорідні контамінації або вектори, здатні до реплікації, у випадку векторів, задуманих як не здатних до реплікації. В останньому випадку необхідно використовувати валідований чутливий аналіз (або комбінацію аналізів), такий як кількісний ПЛР-аналіз, доповнений аналізом на інфекційність у пермісивних клітинах. Необхідно уникати використання неочищених векторів-переносників (transfer vector) у процесі трансдукції.

Необхідно створити належним чином контрольовану систему зберігання вихідного матеріалу, що дозволяє його зберігати, вилучати та постачати без будь-яких змін цільових характеристик.

Вихідний матеріал необхідно зберігати в контрольованих та оптимальних умовах, щоб забезпечити підтримку критичних характеристик для цільового використання, зокрема, забезпечення прийняттого рівня стабільної якості лікарського засобу, який необхідно підтримувати у межах параметрів серій, що пройшли клінічне випробування.

3.1.2 Інші матеріали, реактиви та допоміжні речовини

Матеріали та реагенти, що використовуються для культивування клітин, процесів трансдукції/трансфекції та наступних стадій, повинні бути належної якості відповідно до рекомендацій, наведених у загальному розділі (Ph. Eur.) 5.2.12 [30].

Мають бути вжиті заходи щодо забезпечення вірусної безпеки та мінімізації ризику передачі збудників трансмісивної губчастої енцефалопатії (TSE), будь-якого реагенту або матеріалу тваринного походження. Рекомбінантні білки, такі як ферменти, антитіла, цитокіни, фактори росту або

адгезії повинні бути охарактеризовані та контрольовані там, де це доцільно та релевантно, відповідно до принципів, наведених у Ph. Eur. 5.2.12. Якщо у виробництві лікарського засобу, що містить генетично модифіковані клітини, використовуються структурні компоненти (матриці, каркаси, вироби), необхідно дотримуватися вимог, визначених у Керівництві щодо лікарських засобів на основі клітин людини (ЕМЕА/СНМР/410869/2006).

3.2 Виробничий процес

Виробничий процес передбачає стадії для виробництва лікарських засобів на основі клітин та генотерапевтичних лікарських засобів. При розробці та контролі виробничого процесу необхідно дотримуватися принципів, наведених у відповідних керівництвах.

Процедури будь-якої маніпуляції необхідно детально документувати та ретельно контролювати відповідно до визначених засобів контролю процесу (включаючи параметри процесу та робочі діапазони, внутрішньовиробничі засоби контролю/випробування та показники матеріалів).

Виробничі ризики можуть відрізнятися залежно від типу продукту, природи/характеристик вихідних матеріалів та рівня складності виробничого процесу. Ризик-орієнтований підхід згідно з відповідним керівництвом по АТМР (ЕМА/САТ/СРWP/686637/2011) необхідно застосовувати для розробки виробничого процесу з метою оцінки критичності показників якості та параметрів виробничого процесу і підвищення гарантії рутинного виробництва серій запланованої якості.

Непередбачена варіабельність, наприклад, умов культивування, стадій активації, засобів та умов трансдукції/трансфекції або концентрації вектора/ефективності трансдукції/множинності інфекції (MOI) під час виробництва може призвести до кількісних та/або якісних відмінностей у якості продукту або наявних домішок.

Тестування на реплікаційно-компетентний вірус (RCV) у якості

внутрішньовиробничого тестування не вважається необхідним за умови, якщо відсутність RCV було продемонстровано (з використанням валідованого(их) та чутливого(их) аналізу(ів)) на рівні вихідного матеріалу вірусного вектора і також можна виключити утворення RCV під час виробництва генетично модифікованих клітин. У цьому випадку необхідно представити оцінку ризику для висвітлення потенціалу генерації RCV під час виробництва.

Необхідно надати чітке визначення виробничої серії (від джерела клітин та вектора), що використовується для маркування кінцевого контейнера (тобто розмір, кількість клітинних пасажів клітин/дуплікацій (подвоєння) клітин, стратегії об'єднання, система нумерації партій).

У всіх можливих випадках необхідно зберігати архівні зразки для подальшого аналізу.

3.2.1 Підготовка та культивування клітин

На етапах підготовки та культивування клітин у рамках виробничого процесу та контролю необхідно дотримуватися принципів, висвітлених у відповідних керівництвах щодо лікарських засобів для терапії соматичними клітинами (наприклад, EMEA/CHMP/410869/2006).

Залежно від специфічних характеристик вихідного матеріалу може бути необхідним додаткове тестування при отриманні клітин для використання у виробництві лікарського засобу. Специфічний вірусологічний скринінг та будь-яке інше додаткове тестування, що виконується на вихідному матеріалі, повинні бути пропорційними ризикам, які становлять окремі клітини та вектор (або інші матеріали), що використовуються для генетичної модифікації клітин. Повинна бути розроблена та описана відповідна програма тестування.

Можуть бути додаткові стадії виробництва вихідного матеріалу (наприклад, дисоціація органа/тканини, збагачення/ізоляція/відбір клітинної популяції, що представляє інтерес, активація/стимуляція), для яких очікується розгорнутий опис. Крім того, потрібно надати повну інформацію про всі

параметри процесу та тестування у процесі виробництва, а також відповідний числовий робочий діапазон/задану точку та критерії прийнятності/межі дій для забезпечення бажаних критичних показників якості продукту (CQA).

Особливу увагу необхідно приділити характеристикам клітини, які потенційно впливають на наступні етапи перенесення генів.

3.2.2 Генетична модифікація

Генетична модифікація клітин – це виробнича стадія, на яку впливають різноманітні фактори, тому контроль є критично важливим. Ефективність генетичної модифікації може залежати від різних факторів, таких як особливості цільових клітин (первинні клітини або клітинні лінії, прикріплені або в суспензії, що діляться або знаходяться у стані спокою), особливості культивування клітин (система культивування, така як колби або пакети, щільність або концентрація посіву клітин), тип і кількість вектора та/або модифікуючого ферменту, реагент трансдукції/трансфекції, час інкубації та компоненти живильного середовища.

Генетична модифікація може бути досягнута кількома підходами (див. вище). Незалежно від використовуваної системи, усі умови та етапи обробки повинні бути розроблені та валідовані для запланованих клінічних функцій та пов'язаних із ними ризиків застосування генетично модифікованих клітин.

Необхідно надати детальний опис будь-якої процедури маніпуляції. Генетична модифікація повинна здійснюватися з використанням валідованого виробничого процесу. При використанні інтегруючих векторів (наприклад, LV та RV) множинність інфекції повинна бути мінімальною, ефективність якої доведена дослідженнями ефективності трансдукції та клінічними випробуваннями. Для протоколів редагування генома генерація цільових та нецільових модифікацій повинна розглядатися як частина процесу розробки та характеристики. Необхідно надати оцінку ризику для висвітлення потенційної появи нецільових модифікацій під час виробництва.

3.2.3 Подальші стадії виробництва

Після процедури генетичної модифікації клітини зазвичай піддаються одній або більше додатковим стадіям виробництва. Прикладами таких стадій є промивання для елімінації будь-яких можливих стабільних або транзиторних домішок, пов'язаних із системою генетичної модифікації (таких як вірусний вектор, плазмід, модифікуючі ферменти тощо), збагачення/ізоляція/очищення/відбір та культивування для подальшого нарощування (для забезпечення достатнього росту клітин та досягнення цільової дози) перед формуляцією та кінцевим заповненням контейнерів.

Для генетично модифікованих клітин, які підлягають зберіганню, потрібно створити та контролювати систему банків клітин відповідно до принципів, детально викладених у відповідних керівництвах (наприклад, Ph. Eur. 5.2.3 [29], ICH Q5D [26]).

Для опису та контролю цих додаткових виробничих стадій застосовуються ті ж принципи, що описані в розділі 4.2.

У деяких випадках генетичну модифікацію намагаються здійснити за допомогою транзиторних засобів (наприклад, при редагуванні генома). Якщо матеріали, які використовуються для модифікації клітин, мають бути видалені, необхідно запровадити відповідний контроль, щоб продемонструвати відсутність цих матеріалів. Якщо матеріали не видаляються, потрібно продемонструвати відсутність активності.

Якщо передбачається, що транзиторна активність триватиме протягом визначеного періоду часу після введення, тривалість і контроль у контексті продукту повинні бути описані та підтверджені даними.

3.2.4 Контроль у виробничому процесі

Параметри процесу та засоби контролю у виробничому процесі потрібно визначати на основі оцінки та розуміння джерел варіабельності критичних

показників якості (CQAs), ризиків, пов'язаних з кожним CQA, та можливості проведення достатньо чутливого тесту для кожного CQA. Виробничий процес необхідно контролювати за допомогою параметрів процесу та засобів контролю у процесі виробництва, щоб залишатися в очікуваних діапазонах для забезпечення якості лікарської речовини (субстанції) (ЛР)/лікарського засобу (ЛЗ), відтворюваності процесу та однорідності кінцевого продукту. Потрібно зазначити, що автоматизоване виробниче обладнання не звільняється від необхідності опису контролю у процесі виробництва в досьє. Необхідно описати фізичні, хімічні, біологічні або мікробіологічні властивості або характеристики разом з їх відповідними межами, діапазоном або розподілом для забезпечення бажаної якості продукту (CQAs). Зазвичай CQA включає ті властивості або характеристики, які впливають на ідентичність, чистоту, біологічну активність, ефективність та стабільність і є важливими для процесу виробництва ЛР/ЛЗ.

Відповідний контроль у виробничому процесі потрібно проводити на ключових проміжних стадіях виробничого процесу незалежно від використовуваної виробничої системи (відкрита/закрита), беручи до уваги CQAs ЛР/ЛЗ, щоб забезпечити якість ЛР/ЛЗ. Контроль у виробничому процесі може охоплювати молекулярні (наприклад, геномну цілісність, ідентичність та стабільність; кількість копій вектора (VCN); ефективність трансдукції/трансфекції, цільові та нецільові модифікації), клітинні (наприклад, ідентичність/чистота клітин-мішеней; кінетика росту; чисельність; життєздатність; імунофенотип), пов'язані з процесом (наприклад, температура, рН, живильне середовище, розчинений кисень та/або розчинений вуглекислий газ, концентрація метаболіту) та мікробіологічні аспекти залежно від обставин.

3.2.5 Валідація процесу

На додаток до вимог, описаних щодо валідації процесу в Керівництві щодо лікарських засобів на основі клітин людини (ЕМЕА/CHMP/410869/2006), необхідно звернути увагу на наступні застосовні аспекти: відсутність сторонніх

контамінантів, відсутність модифікуючих ферментів та нуклеїнових кислот, видалення інфекційних частинок, залишок вільного вектора, ефективність трансдукції/трансфекції, кількість копій вектора, ідентичність та цілісність трансгена (та інших ділянок у разі необхідності), рівень експресії трансгена, структура та функція експресованого трансгена, експресія, структура та функція експресованої молекули (молекул), видалення або елімінація цільових послідовностей нуклеїнової кислоти, якщо це доречно, видалення або зменшення домішок, пов'язаних з генетичною модифікацією.

Обмежена доступність клітин/тканин часто може становити проблему для валідації процесу для генетично модифікованих клітин. Підхід до валідації процесу повинен враховувати кількість доступних тканин/клітин і повинен зосереджуватися на отриманні максимального досвіду щодо процесу з кожною серією, що обробляється. Скорочену валідацію процесу необхідно компенсувати додатковим тестуванням у процесі виробництва там, де це можливо, щоб продемонструвати стабільність виробництва.

Різні стратегії валідації описані в розділі 10.3 Рекомендацій з належної виробничої практики, що стосуються лікарських засобів передової терапії.

Якщо виробнича платформа використовується для виробництва генетично модифікованих клітин з вірусними векторами (наприклад, одна і та ж клітинна популяція з відмінностями у векторних конструкціях), обсяг додаткової валідації для кожного нового лікарського засобу повинен базуватися на обґрунтованій та задокументованій оцінці ризику для кожної важливої стадії процесу. При цьому необхідно враховувати об'єм знань про процес та попередні зусилля з валідації. Для схожих визначених стадій виробництва попередньо проведена валідація може бути використана для тісно пов'язаних (closely related) продуктів.

Якщо у виробничому процесі використовується автоматизоване обладнання, сертифіковане для використання за призначенням відповідно до законодавства ЄС щодо медичних виробів (знак CE), можуть бути використані отримані дані валідації. Однак це стосується лише тих випадків, коли знак CE релевантний поставленій меті, що має бути належним чином обґрунтовано. Сам

по собі знак СЕ не є достатнім для підтвердження придатності в контексті виробництва генетично модифікованих клітин. Дані валідації, що вимагаються на етапі подачі заяви на реєстрацію, повинні стосуватися режиму роботи та конкретних налаштувань автоматизованого обладнання.

Якщо відбувається зберігання проміжних продуктів, необхідно валідувати умови зберігання (наприклад час, температура) і транспортування, де це можливо.

3.2.6 Зміни у виробничому процесі

Розробка лікарського засобу з генетично модифікованих клітин може включати зміни у виробничому процесі як самого продукту, так і зміни у виробництві вихідних матеріалів (наприклад, вірусного вектора, джерела клітин, модифікуючого ферменту), які можуть вплинути на якість та безпеку кінцевого продукту. Важливо, щоб усі зміни, внесені під час розробки, були чітко визначені в досьє. Крім того, необхідно провести відповідні дослідження порівнянності для того, щоб: а) порівняти продукт до і після внесення змін та б) оцінити вплив будь-якої спостережуваної різниці на показники якості, що стосуються безпечності та ефективності продукту.

Дослідження порівнянності

Цей розділ необхідно розглядати разом із Приміткою до Керівництва щодо біотехнологічних/біологічних лікарських засобів при змінах у їх виробничому процесі (CPMP/ICH/5721/03, ICH Topic Q5E), а також із «Запитаннями та відповідями щодо міркувань порівнянності лікарських засобів передової терапії» (ATMP) (EMA/CAT/499821/2019) [25].

Для демонстрації порівнянності продукту до та після внесення змін необхідно провести відповідні дослідження порівнянності згідно з принципами, викладеними в ICH Topic Q5E для біотехнологічних/біологічних лікарських

засобів [27]. Для всіх порівняльних аналітичних досліджень, що проводяться, важливо враховувати, чи є використані методи достатньо чутливими для виявлення суттєвих відмінностей між матеріалом до та після внесення змін.

Як правило, зміни на одній стадії виробничого процесу самого продукту або вихідних матеріалів вимагають оцінки впливу на всі критичні елементи виробничого контролю після зміни, аж до кінцевого продукту. Обсяг досліджень порівнянності повинен бути визначений після проведення оцінки ризику з метою оцінки потенційного впливу зміни та стадії розробки продукту. Демонстрація порівнянності не обов'язково означає, що показники якості продукту до та після змін є ідентичними, але що вони є високопорівнянними та що наявні знання є достатньо передбачуваними, щоб гарантувати, що будь-які відмінності у показниках якості не матимуть негативного впливу на безпеку та ефективність лікарського засобу.

Якщо виявлено відмінності у показниках якості до та після зміни, які можуть мати негативний вплив на безпеку та ефективність продукту, необхідно розглянути можливість проведення додаткових доклінічних та/або клінічних досліджень.

Приклади регуляторних очікувань щодо досліджень порівнянності наведені нижче.

3.2.6.1 Зміни у виробничому процесі рекомбінантних вихідних матеріалів

Будь-яка зміна у виробничому процесі рекомбінантних вихідних матеріалів повинна бути оцінена на предмет ризику впливу на їх якість. Необхідно провести відповідні дослідження порівнянності для біотехнологічних/біологічних продуктів згідно з принципами, викладеними в ICH Topic Q5E з метою демонстрації порівнянності вихідного матеріалу до та після зміни. Дослідження, які зазвичай проводяться, включають порівняння вихідного матеріалу до та після внесення змін на рівні випуску, включаючи розширену характеристику. Розширена характеристика повинна перевіряти

ключові показники, визначені у первинних дослідженнях характеристик. Якщо вони не є частиною специфікації випуску, порівнянність щодо змін з високим ступенем ризику повинна включати, за необхідності: повне секвенування вектора, наявність капсидних білків, відсутність вірусу, здатного до реплікації, визначення домішок, пов'язаних із процесом та продуктом, а також стабільність.

На додаток до дослідження порівнянності рекомбінантного вихідного матеріалу необхідно провести дослідження для демонстрації впливу на релевантні CQA показники кінцевого продукту. Вони включають тестування ефективності трансдукції/трансфекції, кількості копій вектора (VCN), рівні експресії трансгена, цільові та нецільові модифікації тощо.

3.2.6.2 Зміни у клітинному вихідному матеріалі

Зміни можуть стосуватися джерела клітин (наприклад, від кісткового мозку до мобілізованих клітин периферичної крові), методу виділення необхідної(их) субпопуляції(ій) клітин, впровадження стадії заморожування під час підготовки клітинного вихідного матеріалу тощо. Залежно від результатів оцінки ризику зміни на рівні клітинного вихідного матеріалу можуть потребувати порівнянності характеристик процесу, наприклад, порівняння ефективності очищення між двома методами або якості заморожених та свіжих клітин.

Вплив зміни (змін) на якість кінцевого продукту необхідно розглядати шляхом порівняння продуктів до та після зміни під час випуску та шляхом розширеної характеристики, як описано вище. Залежно від результату оцінки ризику може знадобитися порівнянність засобів контролю у виробничому процесі.

3.2.6.3 Зміни у виробничому процесі діючої речовини/готового продукту

Будь-яка зміна у виробничому процесі повинна бути оцінена на предмет

ризиків впливу на якість кінцевого продукту. Результати такої оцінки визначатимуть обсяг дослідження порівнянності. Зміни, що мають високий ризик, такі як, наприклад, зміна місця (site) виробництва, порівнянність між продуктами до та після внесення змін, повинні включати випробування при випуску, релевантні дослідження стабільності, розширену характеристику та контроль у виробничому процесі, а також будь-який інший релевантний параметр процесу (додаткові вказівки див. у «Питаннях та відповідях щодо міркувань порівнянності лікарських засобів передової терапії» (ATMP) (EMA/CAT/499821/2019)).

Загалом дослідження, що потребують донорського клітинного матеріалу, можливо проводити з клітинами здорових донорів, якщо це належним чином обґрунтовано. Для цілей порівнянності необхідно розглянути можливість використання розділених зразків (split samples) з одного джерела клітин, отриманих з однієї донації (donation), або з пулу кількох донацій (donations) (наприклад, у випадку, якщо з однієї донації не можна отримати достатню кількість матеріалу для розділення). Якщо параметри не можуть бути повністю оцінені на здорових клітинах (наприклад, експресія трансгенів, призначена для корекції генетичних дефектів), серії з клітинами пацієнта після зміни необхідно додатково ретроспективно порівняти з серіями до внесення зміни.

3.3 Характеристика

Цей розділ з визначення характеристики необхідно розглядати разом з Керівництвом щодо лікарських засобів на основі клітин людини (EMA/CHMP/410869/2006).

Важливе значення має ретельне визначення характеристик лікарського засобу на основі генетично модифікованих клітин (як окремо, так і у поєднанні з медичним виробом). Дослідження з визначення характеристик спрямовані на визначення критичних показників якості (CQA): тобто молекулярних та біологічних характеристик, які є необхідними для забезпечення стабільності,

безпеки та ефективності продукту. Очікується, що сукупність тестів випуску буде базуватися на них.

Використання ряду належним чином кваліфікованих молекулярних, біологічних та імунологічних методів щодо наступних характеристик необхідно розглядати, залежно від обставин, таких як:

- ідентичність та життєздатність клітин;
- фенотип/морфологія клітин;
- гетерогенність клітинної популяції (наприклад, відсоток субпопуляцій);
- здатність до проліферації та/або диференціації генетично модифікованих клітин;
- функціональність клітини (за винятком проліферації/диференціації, якщо це можливо);
- ефективність трансдукції/трансфекції (наприклад, відсоток трансдукованих клітин);
- послідовність та цілісність трансгена;
- генетична стабільність після *in vitro*-проліферації та/або диференціації;
- ідентичність та активність експресованого генного продукту;
- кількість копій вектора на трансдуковану/трансфіковану клітину;
- профіль інтеграції вектора (у разі можливості);
- видалення або елімінація вектора/трансгенів (у разі можливості);
- вивільнення вектора з клітин;
- здатність вектора до реплікації та можливість реактивації (якщо це вже не було продемонстровано на рівні вихідного матеріалу);
- персистенція інструментів редагування генома у клітинах;
- цільові та нецільові генетичні модифікації.

Дані про вивільнення вектора та/або реплікації вектора необхідно обговорювати у зв'язку з ризиком виділення/мобілізації вектора. Можливість реактивації вірусу повинна бути оцінена та включена в аналіз ризику.

Кількість копій вектора на трансдуковану/трансфіковану клітину має бути обґрунтована з урахуванням даних з безпеки та передбачуваного використання

продукту. Для усунення ризику, пов'язаного з інсерційним мутагенезом, необхідно вивчити профіль інтеграції інтегруючих векторів або плазмід по відношенню до відомих онкогенів/генів-супресорів пухлин, де це можливо. У разі можливості може бути використаний скринінг інтеграції вектора у пацієнтів після введення для визначення профілю інтеграції клінічно встановлених клонів.

За умови достатнього обґрунтування може бути прийнятним проведення обмеженого дослідження місця (site) інтеграції, коли доступні дані характеристики розподілу місця (site) інсерції з того ж вектора, з використанням тих самих клітин і промотора тощо, але з іншою послідовністю трансгена.

У деяких випадках, якщо генетично модифіковані клітини мають проліферативний потенціал та призначені для підтримки *in vivo*-активності щодо репопуляції або розширення, також може знадобитися вивчення клональності та хромосомної цілісності генетично модифікованих клітин.

Ефективність (результативність) трансдукції/трансфекції та експресії трансгена (або у випадку редагування генома - відсоток генетично модифікованих клітин) має бути обґрунтована з урахуванням даних клінічної ефективності.

Необхідно ретельно охарактеризувати гомогенність та генетичну стабільність генетично модифікованих клітин. Будь-які спостережувані ненавмисні зміни у морфології, функціях та поведінці клітин, наприклад, характеристики міграції, генетично модифікованих клітин порівняно з вихідними немодифікованими клітинами повинні бути добре задокументовані. Будь-яка несподівана модифікація фенотипу, властивостей проліферації/диференціації та функціональності повинна бути досліджена та обговорена у зв'язку із запланованим використанням. Необхідно розглянути індуковане модифікацією підвищення (спрямоване на клітини-мішені) імунної активності (наприклад, при імунотерапії раку).

Очікується характеристика гетерогенності щодо субпопуляцій типів клітин. Прикладом у випадку Т-клітин можуть бути, наприклад, CD4+, CD8+ або Т-клітини пам'яті. У разі генетично модифікованих CD34+ релевантною

субпопуляцією будуть, наприклад, короткострокові та довгострокові клітини-попередники.

Для клітин, модифікованих за допомогою інструментів редагування генома, індуковані нецільові зміни повинні бути ідентифіковані з використанням щонайменше одного чутливого та добре охарактеризованого експериментального аналізу на типі клітин, які будуть використовувати з терапевтичною метою або в сурогатних умовах (наприклад, здорові донорські клітини). Крім того, очікуються відповідні інструменти біоінформатики для *in silico*-скринінгу. Не всі нецільові відхилення, виявлені на цій стадії, можуть виникнути або бути верифікованими на клітинах, які в кінцевому підсумку обробляються для редагування. Цей набір геномних місць (site)-кандидатів необхідно потім дослідити за допомогою глибокого секвенування (або іншого відповідного методу) на фактичному типі клітин, який будуть використовувати з терапевтичною метою та обробляти відповідно до запропонованого протоколу і рівня експресії/дозы нуклеази. Необхідно обговорити чутливість та контроль якості, особливо щодо негативних результатів. Необхідно також враховувати можливу появу великих делецій (deletions), хромосомних транслокацій та інших великомасштабних геномних змін на основі фактичного профілю цільових та нецільових редагувань, верифікованих в оброблених клітинах, та оцінити пов'язаний з цим потенційний ризик. Оцінка ризику також буде залежати від клітин-мішеней.

Цільове редагування генома повинно бути повністю охарактеризоване, щоб встановити, наскільки правильно відредаговане цільове місце (site) та чи не відбулися в ньому ненавмисні зміни. У разі відмінностей у вихідному матеріалі між серіями (наприклад, аутологічні клітини) необхідно оцінити потенційні відмінності у нецільових ефектах.

Редагування генома є сферою, що швидко розвивається, і для стратегії тестування та оцінки цільових та нецільових змін може бути застосовано ризик-орієнтований підхід (EMA/CAT/CPWP/686637/2011) на основі сучасних наукових знань.

Необхідно ідентифікувати аспекти, релевантні для приживлення *in vivo*-експансії та диференціації (де це необхідно) і (довгострокове) виживання модифікованих клітин та, у разі необхідності, включити у специфікації випуску.

3.3.1 Ідентичність

Дослідження ідентичності повинно включати аналізи для виявлення присутності конкретної популяції клітин, а також передбачуваної генетичної модифікації (на рівні ДНК або аналіз для виявлення присутності передбачуваного продукту, отриманого в результаті генетичної модифікації на рівні білка). Методи дослідження повинні бути специфічними для цих компонентів.

3.3.2 Чистота

Чистота, як правило, пов'язана з цільовим типом клітин та ефективністю трансдукції/трансфекції і редагуванням генома, тобто відсотком генетично модифікованих клітин. Ступінь чистоти необхідно визначати з урахуванням характеру та цільового використання продукту, методу його виробництва, а також ступеня узгодженості виробничого процесу.

Критерії чистоти мають бути встановлені та знаходитись у визначених межах. Необхідно застосовувати дослідження для визначення рівнів клітинних домішок, таких як інші типи клітин, включаючи ненавмисно модифіковані, нетрансдуковані/нетрансформовані або немодифіковані клітини-мішені та клітинні фрагменти з відредагованим геномом. Крім того, необхідно перевірити матеріали на наявність неклітинних домішок, які могли бути додані під час виробничих процесів.

Якщо для трансдукції використовувати вірусний вектор, рівень інфекційних часток у кінцевому продукті необхідно визначати та підтримувати нижче обґрунтованої межі. При використанні транспозонових векторів

необхідно показати, що кінцева клітинна популяція вільна від транспозазної активності.

У разі редагування генома необхідно оцінити персистенцію (persistence) інструментів редагування генома у клітинах. В ідеалі інструменти редагування генома більше не повинні бути в наявності, коли клітини випускаються для клінічного використання. Персистенція (persistence) може залежати від вектора, що використовується для введення інструментів редагування генома у клітини. У відповідних випадках необхідно включити дослідження на наявність інструментів для редагування генома.

Коли чужорідні послідовності нуклеїнової кислоти були видалені або елімінуються в кінцевій клітинній популяції як при транзиторній генетичній модифікації, необхідно проводити дослідження, щоб показати відсутність клітин, які несуть чужорідні послідовності нуклеїнових кислот.

У разі вірусних векторів з дефіцитом реплікації необхідні дослідження, які демонструють відсутність реплікаційно-компетентних вірусів (RCV); однак, якщо відсутність RCV продемонстровано на інших рівнях (наприклад, на рівні вихідного матеріалу вірусного вектора), додаткове дослідження не потрібне за умови, якщо генерація RCV під час виробництва виключена відповідною оцінкою ризику. Аналіз на RCV повинен мати відповідну межу виявлення, обґрунтовану в оцінці ризику з урахуванням найгіршого випадку та виражену для дози для людини.

3.3.3 Активність

Для оцінки активності генетично модифікованих клітин необхідно застосовувати біологічні дослідження для визначення функціональних властивостей клітин, де це можливо, і властивостей, які досягаються за рахунок генетичної модифікації.

Дослідження активності повинні надавати, наскільки це можливо, кількісну інформацію про передбачувану функцію клітини та трансгенного

продукту. Вибір аналізу активності для випуску необхідно обґрунтувати на основі досліджень характеристик та доцільності його використання в якості аналізу для випуску, беручи до уваги практичні обмеження (наприклад, доступний матеріал або обмежений термін зберігання). Через притаманну їм варіабельність, обмежену передбачуваність для ситуації з людиною та 3R-принципів - дослідження біологічної активності на тканинах тварин, що підтримуються *ex vivo* або на самих тваринах, необхідно розглядати лише в тих випадках, коли відповідний *in vitro* метод не може бути розроблений.

У разі можливості необхідно створити референтну партію клітин із заданою активністю та використовувати її для калібрування досліджень. Для інструментів (наприклад, векторів, рекомбінантних білків), що використовуються для генетичної модифікації клітин, повинна бути створена референтна партія.

Дослідження активності не повинні обмежуватися функціональністю клітин, а також мають включати інші релевантні дослідження, наприклад, варіабельність клітин. Крім того, там, де це релевантно, повинні бути проведені дослідження на можливість потенціалу проліферації, диференціювання та персистенції після введення.

Дослідження активності продуктів, що містять генетично модифіковані Т-клітини проти пухлинних клітин (наприклад, CAR-T клітини), переважно базуються на цитотоксичному потенціалі Т-клітин. Таким чином, результати аналізу можуть включати фактичну загибель пухлинних клітин-мішеней (цільових клітин) або індукцію внутрішньоклітинних шляхів та втрату цілісності мембрани (з витоком внутрішньоклітинних компонентів), що, як показано, призводить до незворотної загибелі клітин-мішеней. Сурогатними показниками біологічної активності продуктів CAR-T клітин можуть бути секреція специфічних цитокінів/цитотоксичних молекул або експресія Т-клітинами маркерів активації/дегрануляції за умови, що показано зв'язок із загибеллю клітин-мішеней. Якщо жоден аутологічний пухлинний матеріал не може бути використаний у якості мішені, необхідно обґрунтувати релевантність сурогатних

клітин-мішеней.

3.4 Контроль якості

Критерії випуску (Release criteria)

На додаток до загальних фармацевтичних досліджень (наприклад, на стерильність, ендотоксин, зовнішній вигляд тощо), дослідження випуску повинні включати аналіз кількості, ідентичності, чистоти, домішок (пов'язаних з продуктом та процесом) та активності. Характеристики, що стосуються цих параметрів, можна вивести з підпунктів, наведених у розділі встановлення характеристики.

Кількість копій інтегрованих векторів на трансдуковану або трансфіковану клітину як показника безпеки та активності необхідно перевіряти на кожній серії кінцевого продукту.

Для продуктів із відредагованим геномом необхідність у дослідженні наявності цільових та нецільових модифікацій у кожній серії необхідно розглядати в кожному конкретному випадку.

Якщо чужорідний генетичний матеріал був видалений або елімінується з кінцевого продукту, це необхідно продемонструвати при випуску за допомогою відповідного чутливого дослідження.

Для клітин, трансдукованих за допомогою вектора з дефектом реплікації, перед клінічним застосуванням необхідно продемонструвати відсутність RCV. Залежно від ризику утворення RCV, непроведення аналізу на RCV на рівні кінцевого продукту може бути виправданим у випадку, якщо відсутність RCV підтверджується при випуску вектора з використанням валідованого чутливого аналізу (або комбінації аналізів).

У разі, якщо дослідження випуску не можуть бути проведені на фактичному продукті, наприклад, коли відбір зразків неможливий або кількість продукту обмежена, необхідно або дослідити зразок сурогатного продукту, або

провести аналізи ключових проміжних продуктів. У цьому випадку необхідно підтвердити валідність аналізів, що є показовими для кінцевого продукту, наприклад, під час валідації у процесі виробництва.

У виняткових та добре обґрунтованих випадках, які необхідно оцінювати в кожному конкретному випадку, може бути проведена двоетапна програма дослідження випуску, згідно з якою деякі дані про випуск доступні тільки після введення продукту. У таких випадках інформацію, якої бракує на першій стадії випуску, необхідно компенсувати відповідними дослідженнями у процесі виробництва та більш широкою валідацією процесу, як зазначено вище. Така стадійна програма дослідження випуску повинна бути чітко описана та обґрунтована. У випадку, якщо кількість матеріалу продукту занадто обмежена для проведення повного дослідження випуску, може бути обґрунтована скорочена програма на основі ризик-орієнтовного підходу, адаптованого до індивідуальних особливостей продукту.

3.5 Дослідження стабільності

Дослідження стабільності, включаючи дослідження стабільності при застосуванні, необхідно проводити відповідно до принципів, описаних у Керівництві щодо лікарських засобів на основі клітин людини (ЕМЕА/СНМР/410869/2006). Показники якості, яких необхідно дотримуватися під час досліджень стабільності, повинні бути визначені на основі досліджень щодо встановлення характеристик. Вони повинні вказувати на стабільність (бути кількісними) та здатними виявляти клінічно значущі зміни у препараті.

3.6 Заходи щодо відновлення (activities)

Відновлення охоплює дії, проведення яких необхідне після випуску серії та перед призначенням пацієнту, і які не можна вважати стадією виробництва. Дії щодо відновлення можна здійснювати у місці (site) призначення (наприклад,

у лікарняних аптеках) поза межами GMP-середовища. Кожну стадію процесу відновлення необхідно обґрунтувати щодо неможливості її виконання у рамках виробничого процесу перед випуском серії без негативного впливу на продукт. Однак жодна дія, яка передбачає суттєві маніпуляції, не може розглядатися як відновлення (наприклад, культивування). Щоб отримати додаткові рекомендації, необхідно звернутися до розділу 16 Керівництва з належної виробничої практики щодо лікарських засобів передової терапії [33].

4. ДОКЛІНІЧНІ АСПЕКТИ

Метою доклінічних досліджень є одержання доказовості принципу (proof-of-principle) та визначення фармакологічних і токсикологічних ефектів, які передбачають реакцію людини та безпеку. Для доклінічної розробки лікарського засобу, що містить генетично модифіковані клітини, необхідно враховувати інші керівництва, наведені у переліку літератури. Крім того, потрібно взяти до уваги Керівництво щодо досліджуваних лікарських засобів передової терапії, яке замінить Керівництво щодо доклінічних досліджень, необхідних перед першим клінічним використанням лікарських засобів генної терапії (EMA/CHMP/GTWP/125459/2006) [34].

Причини для генетичної модифікації клітин можуть бути різними та включати, наприклад, введення функціональної копії мутованого гена для корекції генетичного захворювання, посилення клітинної функції для виробничих або терапевтичних цілей або впровадження запобіжника для елімінації введених клітин у разі необхідності. Відповідно до мети генетичної модифікації може знадобитися адаптація фармакодинамічних досліджень. Тому потрібно чітко вказати доцільність генетичної модифікації клітин та очікуваний принцип дії.

За необхідності доклінічні дослідження необхідно планувати таким чином, щоб обґрунтувати вибір доз для клінічних випробувань, спосіб введення та графік застосування. Для генетично модифікованих клітин, які, як очікується,

будуть проліферувати *in vivo*, наприклад, Т-клітини з химерним антигенним рецептором (CAR) чи модифікованим Т-клітинним рецептором (TCR), доклінічні дослідження вибору дози можуть бути менш інформативними, тому вибір дози повинен ґрунтуватися на комбінованому аналізі доклінічних даних та клінічному досвіді застосування інших споріднених продуктів.

В ідеалі доклінічні дослідження необхідно проводити на серіях генетично модифікованих клітин, отриманих та контрольованих щодо якості відповідно до процесу виробництва препарату для клінічних випробувань. Якщо це неможливо, наприклад, при використанні гомологічних продуктів, необхідно оцінити ключові параметри ефективності та безпеки використовуваних генетично модифікованих клітин та порівняти їх з клітинами, отриманими та контрольованими відповідно до процесу виробництва препарату для клінічних випробувань. Необхідно зазначити відмінності у виробничих процесах, а також відмінності у ключових параметрах генетично модифікованих клітин та обговорити потенційний вплив на передбачуваність даних. Необхідно використовувати сучасні та належно кваліфіковані методи.

Доклінічні дослідження необхідно проводити на релевантних моделях *in vitro*-, *ex vivo*- та на тваринних моделях з урахуванням цільової популяції клітин, клінічних показань та способу введення. У разі потреби *in vivo*-дослідження на тваринах потрібно ретельно планувати для забезпечення отримання надійних даних, враховуючи при цьому принципи 3R (скорочення, удосконалення, заміна). Потрібно уникати будь-яких досліджень на тваринах, що призводять до отримання непереконливих даних. Де це доречно, випробування на тваринах необхідно замінити *in vitro*- або *ex vivo*-дослідженнями. З цією метою заохочується розробка та використання моделей на основі клітин та тканин, включаючи 2D- і 3D-моделі тканин, органоїди та мікрофлюїдику, *in silico*-моделі або інші підходи, не пов'язані з тваринами. Їх необхідно використовувати там, де це доречно та можливо застосовувати. Там, де це можливо, кілька аспектів можуть бути розглянуті в одному дослідженні. Визнається, що дослідження на тваринних моделях можуть бути погіршені ксенореакціями, спричиненими

імунною реакцією організму хазяїна або введеними клітинами, та/або видоспецифічністю трансгенного продукту. У таких випадках перевагу можуть мати гомологічні моделі або тварини з імунодефіцитом. Будь-яка модифікація конструкції вектора та/або клітин-мішеней, проведена для отримання гомологічної тваринної моделі, повинна бути детально описана та обґрунтована порівняно з лікарським засобом.

4.1 Фармакодинаміка та фармакокінетика

Незалежно від виду генетичної модифікації (редагування генома, введення регуляторних послідовностей, введення трансгенів) її очікуваний(і) ефект(и) необхідно підтвердити на клітинному рівні. Дослідження можуть включати оцінку спеціально внесених змін у геном клітин, оцінку експресії ендogenous гена після внесення екзогенних регуляторних послідовностей або оцінку експресії трансгенів та оцінку активності трансгенних продуктів, якщо це можливо.

У деяких випадках може виникнути потреба у дослідженні *in vitro* загальної поведінки та функції модифікованих клітин і, якщо це доцільно та можливо, порівняти з немодифікованими клітинами. У випадку, якщо очікується, що немодифіковані клітини також матимуть терапевтичний ефект, фармакологічний ефект генетично модифікованих клітин необхідно безпосередньо порівняти з немодифікованими клітинами, щоб розрізнити ефекти, зумовлені трансгенним продуктом та клітинним компонентом.

Необхідно надати дослідження доказу концепції (proof-of-concept), які підтверджують потенційний клінічний ефект та/або доводять очікуваний принцип дії. Необхідно визнати, що може бути неможливим продемонструвати *in vivo* доказ концепції (proof-of-concept) продукту генетично модифікованих клітин на тваринних моделях. Наприклад, коли цільовий специфічний антиген експресується при захворюваннях з різною патофізіологією (наприклад, CD19 при гемобластозах та твердих пухлинах), демонстрація наукового обґрунтування

за допомогою специфічного для мішені механізму дії *in vitro* буде доцільною.

Тривалість експресії трансгена необхідно оцінювати *in vivo*, якщо інше не обґрунтовано. Будь-яка несподівана втрата або посилення експресії трансгена повинна спричиняти проведення додаткових досліджень, щоб визначити причини втрати або посилення експресії. Для продуктів, призначених для забезпечення довгострокової користі, можуть бути використані сурогатні *in vivo*-моделі для отримання доказів стабільності експресії трансгена впродовж релевантного періоду часу, наскільки це можливо на відповідній моделі. Для клітин, які інкапсульовані та створені для секреції генного продукту, необхідно надати дані для обґрунтування виживання генетично модифікованих клітин *in vivo* та відповідної секреторної активності.

Будь-які додаткові заходи, які були запроваджені щодо трансгена або модифікованих клітин з метою, наприклад, регулювання експресії трансгена або передбачуваної елімінації генетично модифікованих клітин, необхідно оцінювати на предмет належного функціонування.

Фармакокінетичні дослідження повинні бути розроблені з метою вивчення подальшої долі (fate) *in vivo* (біорозподіл, хоумінг, приживлення, стабільність та персистенцію) генетично модифікованих клітин, якщо це доцільно. Необхідно ретельно розглянути можливість трансляції даних, отриманих на *in vivo* моделях. Наприклад, на моделях ксенотрансплантатів пухлин, які не відображають локалізацію пухлин людини, розподіл може не відображати клінічну ситуацію.

Для секретованих генних продуктів в аналіз необхідно включити локальну та/або системну експозицію та персистенцію трансгенного продукту.

Якщо генетично модифіковані клітини інкапсульовані в біосумісний матеріал з метою запобігання біорозподілу клітин, необхідно провести відповідні дослідження, які або демонструють цілісність біосумісного матеріалу *in vivo* та успішне збереження клітин, або оцінюють долю (fate) *in vivo* (біорозподіл, тривалість життя) клітин, що вивільнилися.

Як зазначено в Керівництві щодо доклінічного дослідження випадкової передачі векторів переносу генів по зародковій лінії (EMA/273974/2005), ризик

передачі по зародковій лінії (генеративної передачі), пов'язаний із введенням генетично модифікованих клітин людини, може вважатися низьким і важко піддаватися оцінці в доклінічних дослідженнях генеративної передачі [36]. Тому відмова від таких досліджень зазвичай є виправданою, якщо тільки генетично модифіковані клітини не несуть значно вищий ризик випадкової передачі по зародковій лінії (генеративної передачі) (наприклад, через мобілізацію інтегрованих векторних послідовностей та вивільнення вектора).

4.2 Токсикологія¹

Токсикологічні кінцеві точки можуть бути розглянуті в *in vitro*- та/або *in vivo*-дослідженнях, які повинні бути спрямовані на вивчення будь-яких несприятливих ефектів, спричинених генетично модифікованими клітинами.

Щодо загальних вимог до токсикологічної оцінки лікарських засобів на основі клітин необхідно звернутися до Керівництва щодо лікарських засобів на основі клітин людини (ЕМЕА/CHMP/410869/2006).

Крім того, для генетично модифікованих клітин необхідно враховувати наступне:

- токсичність, зумовлену експресією трансгена;
- ризик інсерційного мутагенезу;
- мобілізацію та рекомбінацію вектора;
- аспекти, пов'язані зі специфічними класами продуктів, такими як імунні клітини (Т-клітини з CAR або модифікованим TCR, НК-клітини (природні кілери)), індуковані плюрипотентні стовбурові клітини (iPS-клітини) та клітини з відредагованим *ex vivo* геном.

¹ Інформацію щодо принципів Належної лабораторної практики (GLP) щодо ATMPs можна знайти тут: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/good-laboratory-practice-glp-principles-relationadvanced-therapy-medicinal-products-atmps_en.pdf [34]

Токсичність, зумовлена експресією трансгена

Токсичні ефекти можуть бути спричинені продуктами експресованого трансгена. Трансгенні продукти можуть спричиняти несприятливі ефекти для клітин-носіїв або для організму хазяїна, якому вводяться, якщо експресуються на нефізіологічних рівнях, в ектопічних місцях, якщо вони спричиняють імунну реакцію або якщо екзогенний трансген взаємодіє з нецільовими білками людини.

Потенціал токсичних ефектів трансгенного продукту щодо клітин-носіїв необхідно оцінити *in vitro*, щоб переконатися, що генетично модифіковані клітини зберігають свою нормальну фізіологічну функцію і не набувають властивостей, які можуть вплинути на їх функціональність *in vivo*.

Токсикологічні дослідження повинні бути сплановані для виявлення будь-яких несприятливих ефектів, спричинених експресованими трансгенами локально або системно. Інформація про ступінь і тривалість експресії трансгена повинна визначати дизайн та тривалість дослідження токсичності. Потенційна імунна відповідь на трансгенний продукт у негомологічній системі може призвести до передчасного видалення (clearance) трансгенного продукту, і тому потребує розгляду, оскільки може знижувати валідність дослідження токсичності.

Трансгенні продукти часто можуть мати видоспецифічні ефекти, які створюють проблему для комплексного дослідження трансгенної токсичності у токсикологічних дослідженнях. Відповідне *in vivo*-дослідження на сурогатних тваринних моделях може бути сплановане або для селективного дослідження опосередкованої токсичності людським трансгеном, у людському компартменті, відтвореному у ксеногенному хазяїні (host), або замість використання хазяїн-специфічного трансгена отримати сурогатну оцінку його загальної токсичності для хазяїна (host), хоча й з обмеженнями використання іншої трансгенної послідовності, відмінної від передбачуваного терапевтичного продукту, та видоспецифічних відмінностей у біологічній активності гомологічних генних продуктів.

Інсерційний онкогенез

Якщо клітини трансдукуються за допомогою інтегруючих векторів (наприклад, гамма-ретровірусними або лентивірусними), необхідно ретельно оцінити ризик інсерційного онкогенезу відповідно до Аналітичного документа щодо управління клінічними ризиками, пов'язаними з інсерційним мутагенезом (ЕМА/САТ/190186/2012) [42]. Критичні фактори, які можуть сприяти ризику онкогенезу, включають профіль інсерції вибраного вектора, дизайн вектора, включаючи вибір енансерних та промоторних послідовностей, кількість копій вектора на клітину, трансгенний продукт та цільову клітинну популяцію (див. також розділ 4.3 щодо характеристики). Таким чином, необхідно вказати будь-яку стратегію, спрямовану на зниження ризику інсерційного онкогенезу, наприклад, використання гамма-ретровірусного або лентивірусного вектора з самоінактивуючою (SIN) конфігурацією.

Для генетично модифікованої клональної клітинної лінії необхідно визначити місце(я) (site(s)) інтеграції вектора та уникати будь-якої інтеграції вектора у критичних місцях (sites) (наприклад, поблизу протоонкогенів). Крім того, має бути продемонстровано, що місце(я) (site(s)) інтеграції не індукуює інсерційний онкогенез, якщо не обґрунтовано інше.

Для генетично модифікованих аутологічних або алогенних клітинних популяцій не можуть бути виключені рідкісні випадки інтеграції вектора в критичних місцях (sites) при використанні випадкових або напіввипадкових інтегруючих векторів. В *in vivo* дослідженнях на тваринах часто неможливо отримати прогностичні доклінічні дані, оскільки через імуногенність клітини людини не можна дослідити на тваринах. Крім того, вважається, що гомологічні моделі з репрезентативними клітинами тварин у більшості випадків не дозволяють отримати інтерпретовані дані про безпеку для людини, оскільки джерело та продукування клітин, а також профіль інтеграції вектора між клітинами тварин та людини можуть відрізнятися. У зв'язку з цим може виникнути потреба, щоб ризик інсерційного онкогенезу базувався у першу чергу

на знаннях інсерційного профілю вектора, трансактиваційного потенціалу енхансерних та промоторних послідовностей, що використовуються для стимулювання експресії трансгена, проліферативного потенціалу клітин-мішеней та знання резистентності клітин-мішеней до клітинної трансформації. Для алогенних продуктів залежно від терміну придатності продукту може бути можливим проведення *in vitro* аналізу місця (site) інсерції перед застосуванням людьми. Зрештою, може знадобитися моніторинг та зменшення ризику у клінічних випробуваннях шляхом частих аналізів місць (sites) інсерції та клональності клітин пацієнтів після лікування (див. також розділ 5.7 «Клінічне спостереження»).

Для цільової інтеграції послідовностей вектора у заздалегідь визначеному місці (site) необхідно продемонструвати безпеку вибраного місця (site) інтеграції та оцінити специфічність цільової інтеграції.

Мобілізація та рекомбінація вектора

Ризик мобілізації та рекомбінації вектора з ендегенними вірусами необхідно оцінювати на основі вибору вектора, дизайну вектора, цільової клітинної популяції та цільової популяції пацієнтів. Тільки якщо підвищений ризик цих подій є очевидним, необхідно провести доклінічні дослідження щодо мобілізації та рекомбінації вектора.

4.3 Специфічні міркування щодо класу продуктів

Цей розділ містить наукові принципи та рекомендації щодо доклінічної розробки генетично модифікованих клітин, включаючи продукти Т-клітин з химерним антигенним рецептором (CAR-Т-клітини) або Т-клітинних рецепторів (TCR), продукти на основі клітин, отриманих з індукованих плюрипотентних стовбурових клітин та продукти на основі клітин, отриманих у результаті редагування генома. Враховуючи обмежений клінічний досвід використання таких продуктів на даний час, а також швидкий розвиток науки в цій галузі,

рекомендації в цьому розділі необхідно розглядати як пункти для розгляду, а не як директивні рекомендації.

Імунні клітини (CAR та TCR модифіковані Т-клітини, NK Т-клітини)

У випадку CAR- і TCR-модифікованих імунних клітин необхідно розглянути потенціал цільової/позапухлинної та нецільової токсичності, наскільки це можливо, або на відповідній тваринній моделі, або за допомогою альтернативного підходу з використанням комбінації *in silico*- та *in vitro*-аналізів. Альтернативний підхід для вивчення цільової/позапухлинної токсичності зазвичай показаний для TCR модифікованих імунних клітин і для CAR, що містять scFv (одноланцюговий варіабельний фрагмент), який розпізнає лише епітоп людини. Альтернативний підхід повинен включати глибокий аналіз експресії антигена-мішені в органах, тканинах та клітинах людини.

Дослідження експресії цільового антигена (антигена-мішені) зазвичай проводять шляхом аналізу клітин та тканин від здорових осіб. Аналіз бази даних експресії генів та літературний пошук можуть допомогти з'ясувати, чи може цільовий антиген по-іншому експресуватися за певних (пато-)фізіологічних умов. Необхідно підтвердити експресію пухлиноспецифічного антигена у клітинах-мішенях. Нарешті, клітини людини з експресією цільового антигена та без неї необхідно дослідити *in vitro* для розпізнавання імунними клітинами з CAR або модифікованим TCR.

У випадку, якщо для оцінки цільової/позапухлинної токсичності імунних клітин з модифікованим CAR використовується гомологічна тваринна модель із використанням іншого scFv, що розпізнає ортологічний епітоп, потрібна обережність при передачі таких даних на людину, оскільки профіль експресії та рівні експресованого цільового антигена у людини та тваринна модель, а також спорідненість (афінність) до цільового антигена двох scFv можуть відрізнятися. Крім того, на такій моделі неможливо оцінити потенційну нецільову токсичність через використання іншого scFv.

Для вирішення проблеми потенційної нецільової токсичності імунних клітин з модифікованим TCR обрана стратегія може бути адаптована до очікуваної імовірності перехресної реактивності TCR. Наприклад, імовірність того, що TCR, виділений від людини, буде перехресно реагувати з власними пептидами людини, як очікується, буде низькою через індукцію центральної толерантності, яка повинна елімінувати Т-клітини з високою афінністю TCR до власних пептидів людини. З іншого боку, для TCRs, отриманих із ксеногенних джерел, і TCRs з дозрілою афінністю (affinity-maturated), не можна припустити, що ризик перехресної реактивності буде настільки ж низьким. Тому для таких TCRs потрібна більш сувора стратегія досліджень.

Дослідження імунних клітин з модифікованим TCR на нецільову токсичність повинні включати *in vitro*-дослідження на зв'язування імунних клітин з модифікованим TCR із власними пептидами, представленими на тому ж HLA-алелі, що й цільовий пептид. Вибір власних пептидів та обсяг дослідження повинен бути обґрунтованим. Крім того, необхідно дослідити, чи є цільовий пептид спільним з іншими спорідненими або неспорідненими білками.

Якщо TCR має певну ймовірність перехресної реактивності, необхідно визначити мінімальний розпізнавальний мотив цільового пептиду та використовувати його для *in silico*-аналізів, для оцінки перехресної реактивності. Якщо потенційні перехресно реактивні пептиди були виявлені *in silico*, клітини, що експресують відповідний білок та/або представляють потенційний перехресно реактивний пептид, необхідно проаналізувати на предмет розпізнавання імунними клітинами з модифікованим TCR. Якщо перехресну реактивність не можна виключити, необхідно провести оцінку ризику на основі профілю експресії білка, що відповідає потенційно перехресно реактивному пептиду, та афінності TCR щодо потенційно перехресно реактивного пептиду.

Для того, щоб отримати інформацію про потенційну перехресну реактивність TCR з іншими HLA-алелями, необхідно провести достатній скринінг на HLA-алореактивність.

Для Т-клітин з модифікованим TCR необхідно розглянути потенційно

неправильне сполучення (mispairing) між введеними ланцюгами TCR та ендогенними TCR. Необхідно описати та обґрунтувати стратегії, реалізовані в дизайні введених ланцюгів TCR для зменшення потенційно неправильного сполучення.

Продукти на основі клітин, отримані з індукованих плюрипотентних стовбурових (iPS) клітин

Ризик інсерційної мутагенності та онкогенності, асоційований із терапевтичним використанням похідних iPS-клітин, пов'язаний із застосуванням інтегрованих вірусних векторів та індукованої плюрипотентності. Міркування, що відносяться до ризику інсерційного мутагенезу, пов'язаного з інтегруючими вірусними векторами, висвітлені вище.

iPS-клітини несуть невід'ємний ризик туморогенності, оскільки вони утворюють тератоми *in vivo*. Робиться посилання на Аналітичний документ щодо лікарських засобів на основі стовбурових клітин (EMA/CAT/571134/2009) щодо контролю виробничого процесу та стратегій доклінічного дослідження для усунення ризику туморогенності, пов'язаного з плюрипотентністю [20].

Доклінічну кваліфікацію рівня домішок недиференційованих iPS-клітин може бути виконано в *in vivo*-дослідженні, наприклад, шляхом додавання до введеного клітинного продукту недиференційованих iPS-клітин у різних кількостях. Ризик пухлинного потенціалу також можна розглянути в дослідженні токсичності достатньої тривалості. Туморогенний ризик можна зменшити шляхом включення в iPS-клітини механізму самознищення. Функціональність такого механізму самознищення має бути підтверджена *in vivo*.

Перепрограмування або через стадію плюрипотентних стовбурових клітин або через транс-диференціацію може викликати епігенетичні зміни у клітинах з наслідками, які ще повністю не вивчені.

Щоб оцінити потенційні аномальні особливості, спричинені епігенетичними змінами клітин, отриманих із iPS-клітин, необхідно отримати *in*

vitro- та/або *in vivo*-доклінічні дані для демонстрації відповідної поведінки та фізіологічної функції клітин, які будуть вводити людям. Дослідження токсичності повинні включати оцінку будь-яких несприятливих ефектів, спричинених аномальною поведінкою введених клітин. Поєднання даних характеристики якості, даних доклінічної безпеки та літературних даних має забезпечити поглиблену оцінку ризику та обговорення заходів щодо зменшення ризику для захисту пацієнтів. Якщо спостерігаються зміни генетичних та/або епігенетичних похідних iPS-клітин, заявник повинен оцінити потенційні пов'язані з цим проблеми безпеки.

Продукти на основі клітин, отримані в результаті редагування генома

Окрім загальних вимог до генетично модифікованих клітин, для клітин із редагованим геномом необхідно враховувати наступні аспекти: специфічність активності модифікуючого фермента або направляючої РНК для цільової геномної послідовності повинна бути підтверджена *in vitro* шляхом оцінки цільового (on-target) та нецільового (off-target) редагування у відповідних клітинках. У той час як передбачення потенційної нецільової активності може включати *in silico*-аналіз, обрана стратегія для оцінки нецільової активності також повинна включати неупереджену загальногеномну оцінку нецільової активності *in vitro*. При цьому необхідно обґрунтувати обрану стратегію та вказати чутливість використаних методів. Нарешті, передбачуваність доклінічних даних щодо нецільової активності необхідно ретельно оцінити з огляду, наприклад, на видоспецифічні відмінності, відмінності у (пато-) фізіологічному стані клітин або відмінності в типах клітин. Необхідно проаналізувати вплив редагування генома на фенотип та фізіологічні функції клітин, якщо необхідно.

Потрібно ретельно розглянути вибір релевантної тваринної моделі для дослідження токсичності. Вибрана тваринна модель та тривалість досліджень токсичності повинні дозволити оцінити наслідки нецільової токсичності та

потенційної імуногенності щодо клітин з відредагованим геномом. Якщо відповідна тваринна модель недоступна, можна розглянути відповідні *in vitro*-оцінки.

5. КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ

5.1 Загальні міркування

У цьому розділі розглядаються передреєстраційні дослідження, спрямовані на оцінку безпеки та ефективності генетично модифікованих клітин. Вони включають, зокрема, генетично модифіковані Т-клітинні продукти з химерним антигенним рецептором (CAR-T-клітини) або Т-клітинним рецептором (TCRs), а також генетично модифіковані CD34-позитивні клітини, розроблені для лікування генетичних захворювань (наприклад, тяжких імунодефіцитів, лізосомних хвороб накопичення та гемоглобінопатій). На даний час клінічні докази на підтримку специфічних клінічних рекомендацій щодо досліджень клітин з *ex vivo*-відредагованими генами або IPS-клітин вважаються недостатніми. Тим не менше, застосовуються загальні принципи щодо оцінки користі/ризиків на основі якості та доклінічних міркувань, пухлиногенності, цільових показань, популяції пацієнтів та незадоволення медичних потреб.

Клінічні випробування повинні бути розроблені таким чином, щоб можна було оцінити користь/ризик на основі конкретних характеристик продукту (трансдукованих клітин), цільової популяції (в кожному окремому випадку) та існуючих методів лікування. Хоча для характеристики фармакодинаміки, фармакокінетики, безпеки та ефективності застосовують ті ж самі принципи, що й для інших лікарських засобів, необхідно враховувати відмінні особливості продуктів.

Вони включають:

- складність продуктів, характеристики продукту та виробничі міркування, наприклад, труднощі у зборі та обробці вихідного матеріалу, відмінності між алогенним та аутологічним походженням клітин;

- обмеження щодо екстраполяції даних, отриманих на тваринах: відсутність релевантної тваринної моделі, початкової дози, біорозподілу, імуногенності, імуноопосередкованої токсичності, цільових і нецільових ефектів та туморогенності;
- невизначеність щодо частоти, тривалості та природи побічних ефектів, персистентності у людини та імуногенності;
- невизначеність щодо впливу імуногенності на довгострокову безпеку та ефективність, а також невизначеність щодо використання повторної дози;
- невизначеність щодо злоякісної трансформації (наприклад, у випадку інтегрованого вектора), туморогенності;
- необхідність довготривалого спостереження за ефективністю та безпекою на основі тривалої біологічної активності та/або персистенції модифікованих клітин;
- процедури введення/доставки до органа-мішені;
- процедури збору, наприклад, аферез та забір кісткового мозку, а також супутнє лікування, наприклад, мобілізація CD34+ стовбурових клітин і мієлоаблативна та/або лімфодеплетивна хіміотерапія.

Ці відмінні особливості впливають на дизайн випробування, вибір дози, фармакодинаміку, фармакокінетику/біорозподіл, тоді як загальні принципи випробувань на пізній фазі для демонстрації ефективності та безпеки в конкретній терапевтичній галузі зазнають меншого впливу та, по суті є такими ж, як і для інших продуктів.

Може виникнути необхідність визначити, наскільки це можливо, чи пов'язаний клінічний ефект, що спостерігається, з генним продуктом, трансдукованими клітинами або з обома цими факторами. Ця інформація може додатково інформувати про режим дозування (тобто дозу та частоту застосування), а також встановити аналіз та специфікацію для контролю якості (наприклад, дослідження на ефективність).

Для доставки генетично модифікованих клітин до органа та тканини-мішені вимагатиметься внутрішньосудинна доставка, черезшкірне введення або

введення за допомогою спеціальних хірургічних процедур для отримання очікуваного терапевтичного ефекту. Терапевтичну процедуру в цілому, включаючи процедуру збору (наприклад, аферез, аспірація кісткового мозку), режим мієлоабляції та/або лімфодеплеції, спосіб введення та, зрештою, необхідне супутнє лікування, наприклад, імуносупресивні схеми, необхідно досліджувати при розгляді співвідношення користь/ризик. Це необхідно враховувати в дизайні клінічного випробування, наприклад, з точки зору визначення часу рандомізації та популяції з наміром лікування (ITT).

5.2 Вибір дози

Доза визначається кількістю генетично модифікованих клітин на кілограм маси тіла, м² поверхні тіла або як фіксована доза, залежно від обставин.

Метою вибору початкової (стартової) дози є визначення дози, яка, як очікується, матиме фармакологічний ефект і буде безпечною для використання. Після оцінки безпечної та мінімально ефективної дози необхідно проводити подальше вивчення дози. У разі необхідності потрібно оцінити максимально переносиму дозу, наприклад, при онкологічних та гематологічних показаннях. Крім того, необхідно оцінити кореляцію між експозицією (впливом) і ефектом з метою встановлення діапазону ефективної дози та рекомендованої дози для оцінки в подальших (на пізній фазі) випробуваннях.

Вибір початкової дози може бути ускладнений невизначеністю, пов'язаною з релевантністю *in vivo*-доклінічних досліджень, оскільки видоспецифічні відмінності у приживленні, диференціації, персистенції та імуногенності можуть обмежувати предиктивну цінність доклінічних досліджень фармакодинаміки, фармакокінетики, токсичності та визначення дози.

У таких випадках, наприклад, у разі CD34-позитивних генетично модифікованих клітин вважається, що обґрунтування початкової дози та діапазону доз базується на сукупності даних, які вважаються релевантними.

Обґрунтування може базуватися на:

- доклінічних даних, отриманих щодо продукту;
- клінічних даних, включаючи:
 - дані, отримані за допомогою споріднених продуктів;
 - клінічний досвід щодо трансплантації клітин. Наприклад, необхідна мінімальна доза для забезпечення приживлення та уникнення тривалої супресії кісткового мозку.

Необхідно враховувати особливості пацієнта, такі як тип та етіологія захворювання, генетичний фон, вік, стать, попереднє лікування та пухлинне навантаження у разі онкологічних показань.

Крім того, при визначенні початкової дози та діапазону доз необхідно враховувати специфічні характеристики продукту щодо очікуваного клінічного ефекту. До них належать тип та походження (аутологічне або алогенне) клітин, результативність трансдукції, кількість трансдукованих клітин порівняно з нетрансдукованими клітинами, середня кількість копій вектора на клітину та життєздатність клітин, активність та біологічна ефективність, тип ко-стимулюючої молекули та експресія трансгена.

Подібно до трансплантації, дозволяється діапазон доз клітин вище мінімальної дози, щоб врахувати варіабельність кількості зібраних аутологічних клітин і виходи під час виробництва.

Потім необхідно вивчити взаємозв'язок між кількістю копій вектора (VCN) та часткою трансдукованих клітин від рівня приживлення, *in vivo* VCN, експресії трансгена та клінічних даних, щоб визначити їх безпечний та ефективний діапазон.

Хоча передові методи терапії не входять до сфери застосування Керівництва щодо стратегій виявлення та зменшення ризиків у перших за участю людини та ранніх клінічних випробуваннях лікарських засобів (EMA/CHMP/SWP/28367/07 Rev. 1), викладені в ньому принципи зменшення ризику є застосовними [35]. Вони включають достатні періоди очікування між призначенням лікування першому та наступним пацієнтам для проведення

оцінки гострої токсичності, а також імплементацію правил зупинки, щоб призупинити випробування або запобігти подальшому залученню пацієнтів.

5.3 Фармакодинаміка

Загальною метою ранньої фази клінічних випробувань є оцінка фармакодинамічної (PD) активності продукту. Для генетично модифікованих клітин фармакодинамічна оцінка включає, наприклад, приживлення клітин, оцінку кількості клітин-мішеней та продукування фармакологічно активних рівнів цільового білка/ферменту, або, наприклад, у випадку CAR T-клітин, оцінку імунних ефекторних механізмів, рівнів цитокінів та знищення пухлинних клітин.

Необхідно відстежувати тривалість фармакодинамічного ефекту.

Інші релевантні фармакодинамічні маркери необхідно обирати в кожному конкретному (індивідуальному) випадку залежно від особливостей продукту та його стану. Необхідно використовувати відповідні та сучасні біоаналітичні аналізи.

5.4 Фармакокінетика

Як описано в Керівництві щодо лікарських засобів на основі клітин людини (ЕМЕА/CHMP/410869/2006), стандартні дослідження абсорбції/розподілу/метабо-лізму/елімінації зазвичай не релевантні для клітин. Однак необхідно оцінити клітинну кінетику, біорозподіл та стійкість генетично модифікованих клітин, а також рівень продукування трансгена у цільових та нецільових тканинах (у тканинах-мішенях та тканинах-немішенях).

Разом з тим, застосовуються різні принципи оцінки фармакокінетики та біорозподілу до різних видів продуктів на основі генетично модифікованих клітин, наприклад, у випадку продуктів CAR-T-клітин потрібна вся трансдукована клітина (тобто CAR-T-клітина) для досягнення терапевтичного ефекту, тому вона повинна бути головною мішенню для фармакокінетичного

аналізу. З іншого боку, для генетично модифікованих клітин, призначених для доставки функціонального ферменту, мішень (ціль) фармакокінетичного аналізу повинна включати цільовий фермент (фермент-мішень).

Необхідно приділяти увагу моніторингу життєздатності, проліферації/диференціації, розподілу/міграції в організмі та *in vivo*-функціональності генетично модифікованих клітин у релевантні часові точки та протягом достатньої тривалості. Необхідно розглянути використану методологію та її обмеження.

Якщо первинним ефектом/механізмом дії (MoA) є експресія білка з трансгена, необхідно оцінити фармакокінетичні властивості експресованого білка. Для цього необхідно враховувати принципи, описані в Керівництві з клінічних досліджень фармакокінетики терапевтичних білків.

Імуногенність

Імунна відповідь на клітини та/або продукт трансгена може поставити під загрозу ефективність та вплинути на безпеку навіть у випадках одноразового введення. Таким чином, дослідження імуногенності необхідно проводити протягом усього процесу розробки.

При оцінці імуногенності необхідно враховувати клінічно значущі імунні відповіді на трансгенний продукт та/або на трансдуковані клітини. На ризик імуногенності впливає походження трансдукованих клітин (алогенні або аутологічні), природа захворювання (імунодефіцитна або імунокомпетентна спільнота пацієнтів, повна відсутність чи дефектний генний продукт), тип режиму кондиціонування, попередня імунна відповідь на трансгенний продукт, а також розташування трансгенного продукту (внутрішньоклітинний або позаклітинний/секретований).

5.5 Клінічна ефективність

Дизайн та тривалість випробування повинні ґрунтуватися на існуючих

керівництвах щодо конкретної терапевтичної галузі, якщо це можливо. Будь-яке(і) суттєве(і) відхилення від цих керівництв повинні бути пояснені та обговорені.

Клінічні випробування мають бути розроблені з метою встановлення ефективності на основі клінічно значущих результатів. Сукупність доказів, включаючи приживлення/персистенцію трансдукованих клітин, рівень експресії генного продукту та/або рівень активності генного продукту, а також відповідна клінічна кінцева точка та залежність між цими факторами надають додаткової переконливості доказам щодо ефективності. Програма клінічної розробки також повинна бути спланована для оцінки тривалості терапевтичного ефекту продукту. Якщо розглядається можливість проведення декількох курсів лікування, схеми лікування необхідно обговорити з урахуванням фармакокінетичних властивостей трансгенного продукту, а також типу клітини, якщо це можливо (наприклад, як у випадку генетично модифікованих клітин для імунотерапії раку).

У випробуваннях продуктів аутологічних генетично модифікованих клітин, які є ключовими для оцінки користі/ризиків, всі пацієнти, які були включені у випробування з наміром розпочати лікування, наприклад, які були рандомізовані у рандомізованому контрольованому випробуванні або які підписали інформовану згоду в односторонньому випробуванні, повинні бути включені у первинний аналіз ефективності. Можуть бути передбачені допоміжні аналізи, наприклад, щодо аферезної популяції, лімфовиснаженої популяції або популяції пацієнтів, які проходять кондиціонування перед лікуванням, та популяції, яка отримувала лікування/інфузію, якщо це добре обґрунтовано. Більш детальна інформація наведена в «Додатку ICH E9 (R1) щодо оцінок та аналізу чутливості у клінічних випробуваннях до керівництва щодо статистичних принципів для клінічних випробувань» [39].

У деяких випадках, пов'язаних із фармакологією лікарського засобу, клінічна ефективність оцінюється через значний період часу після лікування, наприклад, у випадках, коли потрібне приживлення у тканині. Встановлення

сприятливих ефектів під час реєстрації має ґрунтуватися на клінічно значущих параметрах результату та підтверджуватися відповідними фармакодинамічними параметрами. У винятковому випадку, коли сурогатна кінцева точка обирається як непрямий показник клінічної користі, наприклад, якщо клінічна користь може бути оцінена лише після декількох років спостереження, необхідно обговорити придатність сурогатної кінцевої точки (наприклад, за допомогою наукової консультації або процедури кваліфікаційного висновку) та обґрунтувати її здатність встановити або передбачити клінічну користь. Зокрема, заявник повинен обговорити ступінь достовірності, з яким сурогатна кінцева точка передбачає клінічну користь, і чому будь-яка невизначеність, що залишилася, є прийнятною. Якщо передбачуваним результатом терапії є довгострокова персистенція і функціональність генетично модифікованих клітин/трансгенного продукту експресії, це має бути відображено відповідною тривалістю клінічного випробування та подальшого спостереження. Дизайн та тривалість подальшого спостереження мають бути зазначені у протоколі та можуть бути завершені після державної реєстрації.

5.6 Клінічна безпека

База даних безпеки має бути достатньо великою для виявлення релевантних коротко- та середньострокових несприятливих подій, які можуть бути пов'язані з використанням та/або процедурою застосування генетично модифікованих клітин, і забезпечити значущу оцінку користі/ризиків.

Необхідно брати до уваги ризик терапевтичної процедури в цілому, включаючи і) ризик, пов'язаний з отриманням клітин в аутологічних умовах, ii) ризик процедур введення, а також iii) ризик будь-якої необхідної супутньої терапії, наприклад, використання імуносупресивної терапії або попереднього кондиціонування.

Як і для будь-якого іншого біологічного лікарського засобу, існує ризик зараження невідомими сторонніми агентами, тому за пацієнтами необхідно

спостерігати щодо ознак інфекцій [28].

Необхідно дослідити можливість того, що трансдуковані клітини, навмисно створені для цієї мети чи ні, вивільняють будь-який вектор або плазмиду *in vivo*. Дизайн та обсяг таких досліджень повинні залежати від властивостей конструкції та результатів доклінічних досліджень.

Ризик відтермінованих побічних (adverse) реакцій та зниження ефективності генетично модифікованих клітин пов'язаний із фактичним профілем ризику вектора, який використовується для генетичної модифікації клітини, природою генного продукту, тривалістю життя (персистенцією) модифікованих клітин, біорозподілом і потенційними ефектами на органи, що розвиваються. У зв'язку з можливою позитивною персистенцією генетично модифікованих стовбурових клітин або клітин-попередників необхідно розглянути особливий ризик відстрочених ефектів, пов'язаних з інтегрованим вектором та продуктами його експресії (наприклад, онкогенез, імуногенність або реактивація вектора).

Якщо додаткова інформація, важлива для оцінки ризику, стає доступною під час клінічного випробування або після державної реєстрації, заявник повинен змінити стратифікацію ризику та включити її у переглянутий план клінічного подальшого спостереження.

5.7 Клінічне подальше спостереження (Clinical Follow-up)

Необхідно забезпечити клінічне подальше спостереження за пацієнтами, які беруть участь у клінічних випробуваннях генетично модифікованих клітин, відповідно до принципів, викладених у Керівництві щодо подальшого спостереження за пацієнтами, які отримують лікарські засоби генної терапії (EMA/CHMP/GTWP/60436/2007), щоб виявити ранні або відтерміновані побічні реакції, зміни профілю ефективності або додаткові невивчені ризики генетично модифікованих клітинних продуктів [41]. Клінічне подальше спостереження повинно враховувати існуючу доклінічну та клінічну

інформацію, отриману щодо досліджуваного лікарського засобу генної терапії. Досвід щодо інших подібних генетично модифікованих клітинних продуктів або типів клітин чи трансгенних продуктів необхідно ретельно розглянути на предмет його релевантності досліджуваному продукту. Згідно з поточними даними, рекомендується 15-річне подальше спостереження.

Якщо існує ризик пізнього виникнення побічного явища (наприклад, розвиток лейкемії чи інших вторинних злоякісних новоутворень або виявлений ризик туморогенності на механістичній основі), необхідно вжити заходів для усунення цього ризику.

6. ФАРМАКОНАГЛЯД

Правила фармаконагляду (включаючи негайне або періодичне звітування) описані в Керівництві з належної практики фармаконагляду (GVP). Для генетично модифікованих клітин вимоги Плану управління ризиками ЄС (RMP) описані в Керівництві щодо нагляду за безпекою та ефективністю і управління ризиками лікарських засобів передової терапії (EMA/149995/2008) [40].

Генетично модифіковані клітини можуть потребувати спеціальних довгострокових досліджень для моніторингу питань безпеки, включаючи недостатню ефективність та ризик розповсюдження або реактивації вектора.

Питання довгострокової безпеки, такі як інфекції, імуногенність/імуносупресія та злоякісна трансформація, а також довговічність асоційованого медичного виробу/біоматеріалу повинні бути розглянуті у Плані управління ризиками. Можуть знадобитися спеціальні фармакоепідеміологічні дослідження.

Ці вимоги пов'язані з типом вектора та біологічними характеристиками трансдукованих клітин.

7. ОЦІНКА ЕКОЛОГІЧНИХ РИЗИКІВ

Клітини людини не можуть розмножуватися в навколишньому

середовищі, оскільки вони можуть виживати лише в організмі людини або в умовах культивування *in vitro*. Отже, у випадку генетично модифікованих клітин людини ризики для навколишнього середовища зазвичай вважаються незначними. У разі будь-яких вірусних частинок, що залишилися, будь-який потенційний ризик буде для одержувача продукту, і це зазвичай розглядається як частина оцінки якості, доклінічної та клінічної оцінки. Таким чином, ризики для навколишнього середовища загалом можна вважати незначними для цього типу продукції.

Для продуктів, які підпадають під дію Належної практики щодо оцінки аспектів, пов'язаних з ГМО, у контексті клінічних випробувань клітин людини, генетично модифікованих за допомогою вірусних векторів, буде достатньо посилення на специфічну оцінку екологічних ризиків (ERA)², зазначених у ній на момент подання заявки на державну реєстрацію. Визнаються технічні труднощі для демонстрації повної відсутності інфекційних вірусних частинок у готовому продукті. Заявники можуть обґрунтувати відсутність інфекційних вірусних частинок за допомогою теоретичних розрахунків або, як альтернатива, обґрунтувати, що наявність будь-яких залишкових інфекційних вірусних частинок у готовому продукті не становитиме більше, ніж мінімальний ризик для навколишнього середовища, беручи до уваги, якщо це застосовно, будь-які вжиті заходи з мінімізації ризику [23].

Для продуктів, які не підпадають під сферу дії документа з Належної практики, що діє на момент подачі заяви на реєстрацію, необхідно надати спеціальний ERA відповідно до Керівництва щодо наукових вимог до оцінки екологічного ризику лікарських засобів генної терапії (EMA/CHMP/GTWP/125491/2006) [24].

² https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/advtherapies/docs/gmcells_gp_en.pdf

Хоча цей документ було розроблено для проведення клінічних випробувань, його зміст також застосовний з необхідними поправками до заявок на отримання дозволу на державну реєстрацію.

ДОДАТОК А (обов'язковий)

Особливі клінічні міркування щодо CAR-T-клітин в онкогематології

Цей Додаток містить сучасні погляди САТ і СНМР щодо клінічної розробки CAR-T-клітин. Оскільки він базується на обмеженому клінічному досвіді, його необхідно розглядати як інформацію для розгляду, а не як обов'язкові до виконання вказівки. САТ/СНМР залишає за собою право адаптувати та переглядати зміст цього Додатка з урахуванням швидкого накопичення клінічного досвіду та розвитку науки в цій галузі.

Фармакокінетика, фармакодинаміка та визначення дози

Фармакокінетика CAR-T-клітин, що проводиться у рамках пошукових клінічних випробувань, повинна характеризувати кінетику клітин, включаючи рівні CAR-T-клітин, їх експансію та персистенцію в крові та тканинах-мішенях у релевантні часові точки. Оцінка кінетики клітин *in vivo* повинна включати релевантні параметри, такі як AUC_{d28} , C_{max} , T_{max} і $T_{1/2}$ з використанням відповідних біоаналітичних методів, наприклад, qPCR для кількісного визначення CAR-специфічного трансгена та проточну цитометрію для кількісного визначення CAR-T-клітин у крові та інших тканинах-мішенях. Традиційні дослідження взаємодії між лікарськими засобами та дослідження при нирковій та печінковій недостатності менш застосовні до CAR-T-клітин і потребують розгляду в кожному конкретному випадку. Однак вплив певних супутніх методів лікування може потребувати розгляду в розрізі їхнього потенційного впливу на фармакокінетику та фармакодинаміку CAR-T клітин.

Відомо, що визначення дози на основі споріднених продуктів може бути релевантним. Однак специфічні фактори CAR-T-клітин, такі як антиген-специфічні зв'язуючі та костимулюючі домени, впливають на токсичність та ефективність, що обмежує потенціал екстраполяції ефективної дози або діапазону доз із клінічних даних, отриманих щодо інших CAR-T-клітин. Тому

дослідження з визначення дози необхідно проводити для вивчення безпеки, токсичності, протипухлинної активності при різних рівнях доз, щоб визначити порогову дозу, необхідну для протипухлинного ефекту, і визначити рекомендовану дозу або діапазон доз для досліджень фази 2.

В цілому необхідно отримати чітке обґрунтування режиму дозування, який будуть використовувати у підтверджувальних дослідженнях, враховуючи і) доклінічні дані та доступні клінічні дані, ii) продукт-специфічні фактори, такі як ефективність трансдукції, здатність до проліферації, iii) специфічні критерії захворювання, такі як тип пухлини, експресія антигена та пухлинне навантаження.

Ефективність

Для CAR-T-клітин в онкогематології застосовують такі ж основні принципи демонстрації ефективності, що й для інших протипухлинних лікарських засобів. Підтверджувальні випробування та комплексна база даних безпеки повинні бути спрямовані на встановлення співвідношення користь/ризик продукту в чітко визначеній популяції пацієнтів на основі кінцевих точок клінічної користі. Рандомізований контрольований дизайн зазвичай вважається найбільш переконливим для встановлення ефективності. Необхідно дотримуватися рекомендацій, описаних у Керівництві щодо оцінки протипухлинних лікарських засобів за участю людини (EMA/CHMP/205/95) [38].

Для вибору дози настійно рекомендується мати її чітке обґрунтування на основі результатів пошукових випробувань. Якщо у підтверджувальних дослідженнях застосовувати діапазон доз, а не фіксовану дозу CAR-T-клітин, це має бути добре обґрунтовано на основі джерела клітин (алогенних або аутологічних) і конкретних міркувань, що стосуються продукту та мішені.

Дизайн підтверджувального дослідження має відповідати рандомізованому контрольованому дизайну, порівнюючи лікування CAR-T-клітинами за референтною схемою, якщо інше не обґрунтовано. Під час

планування основних випробувань ефективності, рандомізованих або нерандомізованих, необхідно дотримуватися принципу «наміру лікувати» (ITT) при оцінці ефективності та при визначенні ITT-популяції як усіх пацієнтів, зареєстрованих з наміром розпочати лікування, наприклад, які були рандомізовані в рандомізованому контрольованому випробуванні або які підписали інформовану згоду в одногруповому випробуванні, повинні бути включені в первинний аналіз ефективності. Додаткові аналізи підгруп можуть бути визначені в групі CAR-T-клітин, наприклад, для аферезної популяції, популяції з лімфодеплецією та популяції, яка отримувала лікування/інфузію.

Відомо, що перші клінічні розробки часто спрямовані на пацієнтів із пізньою стадією/рефрактерною хворобою. Рефрактерні умови клінічно дуже відрізняються від ранніх умов, що в деяких випадках може виправдовувати різні дизайни випробувань. Дизайн рандомізованого контрольованого випробування бажано використовувати, коли це доцільно, також у випадках, коли цільовими є рефрактерні захворювання на пізній стадії або де референтна терапія недоступна (Керівництво щодо оцінки протипухлинних лікарських засобів за участю людини (EMA/CHMP/205/95)). У таких випадках порівняння з найкращим доглядом або лікуванням на основі вибору дослідника може надати найпереконливіші докази ефективності та є кращим порівняно з дослідженнями в одній групі, якщо це доречно. Якщо це обґрунтовно, дизайн з непаралельним контролем однієї групи може бути прийнятним для отримання дозволу на державну реєстрацію. У таких випадках очікується, що лікувальний ефект можна чітко віднести до продукту, що механізм дії добре зрозумілий, що є достатні доклінічні та/або клінічні підтверджувальні дані, що існує чіткий ефект, який свідчить про клінічну користь і прийнятну токсичність, що природний перебіг захворювання є високопередбачуваним і що існує незадоволена медична потреба.

Ті самі клінічні кінцеві точки, що й для інших протипухлинних препаратів, також можуть бути розглянуті для вимірювання ефектів терапії CAR-T. Відповідно, DFS/EFS, PFS, OS³ та якість життя, пов'язана зі здоров'ям (HR-QoL),

вважаються загальноприйнятними первинними кінцевими точками ефективності в рандомізованих контрольованих випробуваннях. Частота об'єктивної відповіді (ORR) та її тривалість є загальноприйнятними показниками протипухлинної активності в дослідницьких випробуваннях, у яких не використовується паралельний контроль.

Враховуючи складний профіль безпеки CAR-T-клітинної терапії та інколи зростаючий або постійний рівень протипухлинної активності з часом, включаючи потенційний лікувальний ефект або можливість успішної трансплантації стовбурових клітин, яка в іншому випадку вважалася б неможливою, необхідно ретельно розглянути тривалість подальшого спостереження та терміни проведення основного аналізу для комплексної оцінки користі та шкоди під час подання заявки на державну реєстрацію, а також будь-які оновлення та додаткові аналізи після схвалення, які могли б уточнити розуміння ефектів терапії.

Безпека

Відомо, що CAR-T-клітини спричиняють гостру токсичність, пов'язану з їхніми фармакокінетичними та фармакодинамічними властивостями, що призводить до вузького терапевтичного індексу. Основні побічні реакції на лікарські засоби (ADRs), описані дотепер, базуються на досвіді застосування CD19 таргетних CAR-T-клітин у пацієнтів з лейкемією та лімфомою і описані як синдром вивільнення цитокінів, синдром енцефалопатії, пов'язаної з CAR-T-клітинами (CRES) та виснаження В-клітин. Між різними CD19 таргетними CAR-T-клітинами тип і тяжкість ADRs варіюється залежно від характеристик продукту та пацієнта. Більш широкий діапазон побічних реакцій очікується для CAR-T-клітин, спрямованих на інші антигени та/або інші гематологічні чи злоякісні новоутворення.

³DFS/EFS: виживання без захворювань/виживання без подій; PFS: виживання без прогресування; OS: Загальне виживання

Побічні явища також можуть виникати як симптоми основного злоякісного новоутворення, бути пов'язаними з режимом лімфодеплекції, наприклад, як мієлосупресія та інфекції або можуть бути пов'язані з процедурою аферезу. Підводячи підсумок, необхідно спробувати оцінити причинно-наслідковий зв'язок побічних явищ з процедурами, пов'язаними з CAR-T-клітинами, а також із самим продуктом CAR-T-клітин.

Для того щоб згенерувати (generate) високоякісні та інформативні дані про безпеку, необхідно:

а) визначити очікувані та неочікувані побічні явища на основі доклінічних даних, отриманих щодо продукту, а також клінічного досвіду з іншими CAR-T-клітинами,

б) спланувати тривалість госпіталізації пацієнта у зв'язку з очікуваними серйозними побічними явищами,

в) визначити алгоритм для виявлення та лікування потенційно небезпечних для життя токсичних явищ,

г) спланувати тривалість випробувань та спостереження за пацієнтами для виявлення пізньої токсичності.

Загалом важливо спланувати надійну та повну базу даних, яка дозволить повністю охарактеризувати побічні явища, пов'язані з продуктом CAR-T-клітин, а також пов'язані з процедурою, включаючи аферез та лімфодеплекцію і підтримувати ретельну оцінку користі та ризику для отримання дозволу на державну реєстрацію.

ДОДАТОК Б
(обов'язковий)

НАЛЕЖНА КЛІНІЧНА ПРАКТИКА
ЩОДО ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ПЕРЕДОВОЇ ТЕРАПІЇ

1. Вступ

1.1. Сфера застосування

Дотримання вимог належної клінічної практики (GCP) є обов'язковим для клінічних випробувань, що проводяться в ЄС¹. Стаття 4 Регламенту (ЄС) №1394/2007 [43] зобов'язує Комісію розробити настанови з належної клінічної практики, що стосуються лікарських засобів передової терапії («АТМР»).

Ця настанова визначає вимоги GCP, як специфічні для клінічних випробувань, що проводяться з використанням АТМР. Цю настанову слід розглядати разом з настановами з належної клінічної практики Міжнародної ради з гармонізації технічних вимог до лікарських засобів для людини (ICH) [44], які також застосовуються до АТМР. У разі розбіжностей у вимогах, зміст цієї настанови має переважну силу.

Ця настанова не застосовується до клінічних випробувань лікарських засобів, відмінних від АТМР.

1.2. Загальний контекст

АТМР – є складними інноваційними лікарськими засобами, які можуть створювати специфічні виклики при розробці та проведенні клінічних випробувань. Наприклад, виробничі обмеження та короткий термін придатності лікарського засобу можуть вимагати запровадження суворого контролю за логістичними заходами для його застосування. Аналогічно, спосіб застосування може значно ускладнити використання плацебо-контролю та/або вимагати спеціального навчання. Крім того, довгострокові ефекти лікарського засобу можуть вимагати спеціальних заходів для довгострокового спостереження за суб'єктами. Також, визнається, що не завжди можливо отримати відповідні доклінічні дані до початку випробування лікарського засобу за участю людини.

Хоча загальні принципи GCP, викладені в настанові ICH, застосовні до клінічних випробувань з АТМР, в деяких випадках може виникнути необхідність

адаптувати їх до специфічних характеристик АТМР (наприклад, щодо зберігання зразків). Також можуть знадобитися впровадження додаткових заходів (наприклад, вимоги щодо простежуваності для АТМР, які містять клітини або тканини людського походження, спостереження за пацієнтами після завершення клінічного випробування, тренінги суб'єктів щодо подальшого втручання та/або процедур введення).

Клінічні випробування з використанням АТМР, що проводяться в ЄС, регулюються Регламентом (ЄС) № 536/2014 про клінічні випробування і повинні відповідати передбаченим у ньому вимогам, у тому числі щодо змісту досьє заявки клінічного випробування. Хоча в цій настанові пояснюються деякі специфічні міркування, що стосуються АТМР, наголошується, що вони не є вичерпними і, що конкретний зміст супровідного листа, протоколу, брошури дослідників («ІВ») та досьє досліджуваного лікарського засобу («ІМРД») визначено в Регламенті (ЄС) №536/2014.²

¹ 1 Стаття 47 Регламенту (ЄС) № 536/2014 Європейського парламенту та Ради від 16 квітня 2014 року щодо клінічних випробувань лікарських засобів для людини та скасування Директиви 2001/20/ЄС (ОJ L158, 27.5.2014, стор. 1). До набрання чинності Регламентом застосовується Директива 2001/20 / ЄС (Директива 2001/20/ЄС Європейського парламенту та Ради від 4 квітня 2001 року про наближення законів, підзаконних актів та адміністративних положень держав-членів, що стосується впровадження належної клінічної практики при проведенні клінічних випробувань лікарських засобів для людини, ОJ L 121, 1.5.2001, с.34.).

² До застосування Регламенту (ЄС) № 536/2014 застосовується Директива 2001/20/ЄС

2. Дизайн клінічних випробувань

При розробці клінічних випробувань з використанням АТМР слід враховувати специфічні характеристики цих лікарських засобів, а також потенційні ризики для суб'єктів, команди дослідників та інших осіб (наприклад, майбутніх нащадків, близьких контактів). Зокрема, слід взяти до уваги наступне:

(I) Досліджувана популяція: При виборі досліджуваної популяції слід враховувати аспекти, пов'язані з ризиками та перевагами для суб'єктів, а також можливість надання даних, що піддаються інтерпретації. Приклади міркувань, пов'язаних з ризиками та перевагами для суб'єктів включають наступне:

- Співвідношення очікуваних переваг і потенційних ризиків АТМР має бути щонайменше таким же сприятливим, як і в існуючих альтернативних підходах. Особливу увагу слід приділяти випадкам, коли вплив на учасників клінічного випробування, що підлягають впливу АТМР, є довготривалим та/або незворотнім.

- Якщо популяція клінічного випробування включає педіатричні суб'єкти або плоди (внутрішньоутробне лікування або лікування матері, яка виношує дитину), слід розглянути можливість впровадження додаткових заходів безпеки, які повинні бути адаптовані до специфічних характеристик лікарського засобу, захворювання, що лікується та стадії розвитку популяції. Хоча зазвичай рекомендується розподіляти випробування за віком, визнається, що лікування пацієнта в дуже молодому віці може бути необхідним без поетапного підходу (наприклад, важкі генетичні захворювання, коли непоправні пошкодження виникають в ранньому віці та/або коли очікується, що лікарський засіб принесе користь пацієнтам лише на ранніх стадіях захворювання, або у разі станів, що загрожують життю).

Очікується, що попередні дослідження на дорослих проводяться за винятком випадків, коли стан загрожує життю або коли спонсор обґрунтовує, чому вони неетичні, неможливі або не є релевантними (наприклад, у випадках захворювань, що вражають виключно педіатричних пацієнтів).

■ Для груп населення, які в кінцевому підсумку можуть бути піддані трансплантації, спонсори повинні розглянути питання про те, чи може вплив АТМР викликати сенсibilізацію та потенційно поставити під загрозу успіх трансплантації в майбутньому. Аналогічно, у випадку лікарських засобів генної терапії слід належним чином враховувати вплив попереднього імунітету.

■ Стан здоров'я суб'єкта клінічного випробування повинен бути належним чином врахований при плануванні випробування, зокрема, у випадках захворювань, що загрожують життю, коли існує ризик того, що суб'єкти випробування можуть не дожити до введення досліджуваного лікарського засобу (наприклад, тривалий період, необхідний для виробництва, пацієнт у надто важкому стані, щоб пережити лейкоферез або режим прекодиціонування).

(II) Когорти: Розмір когорти зазвичай залежить від поширеності захворювання та виробничих потужностей. Беручи до уваги ці обмеження, спонсор повинен вибрати розмір когорти, який є можливим і достатнім для досягнення цілей дослідження.

Залежно від ступеня занепокоєння щодо безпеки, у клінічних випробуваннях ранньої фази, слід розглянути можливість поетапного лікування окремих суб'єктів у кожній новій когорті та між когортами, якщо це доречно.

(III) Референтні препарати: Якщо активний референтний препарат недоступний, можна розглянути порівняння з найкращим стандартом медичної допомоги. Внутрішній контроль також може розглядатися, якщо це належним чином обґрунтовано. Наприклад, внутрішньосуб'єктний контроль може бути придатним для дослідження рівнів біомаркерів до та після лікування для встановленого сурогату (наприклад, у випробуваннях, за участю суб'єктів з гемофілією А та В, суб'єкти можуть виступати в ролі власних контрольних груп на етапі клінічного випробування до початку лікування).

(IV) Засліплення: Хоча порівняння зі стандартним лікуванням або відсутністю лікування іноді робить подвійне засліплення для дослідника(ів) або групи дослідників-хірургів неможливим або неетичним, засліплення для суб'єктів слід зберігати, де це можливо. Крім того, якщо дослідник не

засліплений, слід розглянути можливість оцінки результатів за допомогою засліпленого(их) спостерігача(ів).

(V) Плацебо: Використання плацебо має бути науково та етично обґрунтованим. Якщо для введення АТМР або для збору / екстракції клітин / тканин необхідні інвазивні процедури, контрольні групи, які отримують тільки плацебо, не повинні піддаватися процедурі, якщо вона пов'язана з більш ніж мінімальним ризиком і мінімальним навантаженням. Ризик, пов'язаний з процедурою, повинен бути належним чином пояснений у протоколі.

(VI) Дозування: На ранній фазі клінічних випробувань необхідно спробувати визначити діапазон доз, які будуть використовуватися в ключовому (pivotal) дослідженні. Слід визнати, що визначення дози може бути складним завданням і спонсор повинен належним чином врахувати такі аспекти, як:

- Активні клітини може бути важко ідентифікувати і вони можуть відрізнятися від тих клітин, що викликають побічні реакції на лікарські засоби (ADRs).

- У деяких випадках АТМР може містити неактивні частинки (наприклад, порожні капсиди або вірусоподібні частинки), які можуть впливати на ефективність трансдукції та активність (potency).

- Для деяких аутологічних лікарських засобів або алогенних донорських лікарських засобів, специфічних для пацієнта, кількість клітин може змінюватися для кожної дози через внутрішню варіабельність вихідних матеріалів.

- Терапевтичний ефект може бути пов'язаний з ефективністю приживлення або трансдукції.

Аспекти дозування та повторюваності лікування повинні бути належним чином розглянуті на основі специфічних характеристик лікарського засобу. Наприклад, якщо очікується, що АТМР матиме довготривалий ефект, слід розглянути питання про збільшення дози та повторне дозування з метою покращення контролю ризиків токсичності для суб'єкта.

Однак стратегія збільшення дози може бути не потрібною (наприклад,

якщо відсутні занепокоєння проблем щодо токсичності, пов'язані з досліджуванним АТМР), або недоцільною (наприклад, якщо повторне введення лікарського засобу неможливе або якщо повторне введення пов'язане з додатковим ризиком хірургічного втручання). У таких випадках обрана досліджувана доза повинна бути терапевтичною дозою для суб'єкта, беручи до уваги спостережуваний доклінічний запас безпеки.

Обґрунтування визначення дози на основі опублікованих літературних даних вимагає ретельного аналізу порівнянності лікарських засобів, у тому числі щодо аспектів, пов'язаних з вихідним матеріалом і виробничим процесом, а також характеристик популяцій пацієнтів, які отримують лікування.

Опис та обґрунтування дозування завжди повинні бути надані у протоколі. Крім того, у випадку АТМР зі складними режимами дозування, ІВ повинна містити адекватні пояснення обґрунтування, щоб забезпечити належний рівень розуміння і дотримання вимог дослідником та суб'єктами, які беруть участь у клінічному випробуванні.

(VII) Завершення участі у випробуванні: Визначення поняття «завершення участі у випробуванні» має бути чітким та однозначним. Через спосіб дії, новизну та наукову невизначеність, які можуть існувати у зв'язку з АТМР, може виникнути потреба у тривалому спостереженні за пацієнтами після завершення лікування. У цих випадках особливо важливо чітко визначити подію, яка знаменує собою завершення випробування, і пояснити в протоколі, яким чином буде здійснюватися подальше спостереження після цього (наприклад, шляхом проведення інтервенційного клінічного випробування або неінтервенційного спостереження).

3. Доклінічні дослідження

Доклінічні дослідження необхідно проводити з використанням найбільш прийнятних та відповідних моделей *in vivo* та *in vitro*. Проте, слід визнати, що тваринні моделі не завжди можуть надати надійну інформацію про безпеку

лікування через проблеми несумісності між людьми та видами тварин. З іншого боку, дослідження клітин тварин на тваринних моделях також не дозволяє передбачити профіль безпеки реального лікарського засобу. Звідси випливає, що здатність доклінічних даних керувати різними аспектами дизайну ранньої фази клінічного випробування повинна оцінюватися у кожному конкретному випадку.

Аналогічно, в деяких випадках неможливо провести традиційні доклінічні дослідження фармакокінетики (ФК) або дослідження з визначення дози; на екстраполяцію потенційно безпечної та, можливо, біологічно активної початкової клінічної дози на основі даних на тваринах будуть впливати видова специфічність, імуногенність тощо.

Доцільність доклінічної розробки повинна бути обговорена і обґрунтована, в тому числі у випадках, коли спонсор вважає, що доклінічні дослідження не є можливими.

Вичерпна інформація про доклінічні етапи розробки повинна надаватися в ІВ. Підсумок висновків доклінічних досліджень, які потенційно мають клінічне значення, та інших клінічних випробувань, що мають відношення до клінічного випробування, слід надати у протоколі. IMPD може перехресно посилатися на інформацію, що міститься в ІВ.

4. Якість досліджуваних АТМР

4.1. Загальні міркування

Досліджувані АТМР повинні відповідати Керівництву Комісії С(2017) 7694 від 22 листопада 2017 р. щодо належної виробничої практики для лікарських засобів передової терапії [45].

Вплив варіабельності вихідного матеріалу донора або пацієнта слід враховувати при визначенні специфікацій випуску для клітинних АТМР (наприклад, кількість клітин / діапазон кількості клітин, ефективність трансдукції). В аутологічних умовах слід враховувати, як стан хвороби пацієнта впливає на якість вихідного матеріалу та потенційну варіабельність кінцевого

лікарського засобу.

Умови зберігання, транспортування та поводження можуть негативно вплинути на якість АТМР. Спонсор повинен надати досліднику детальні інструкції щодо поводження та зберігання досліджуваного(их) лікарського(их) засобу(ів) в місці проведення клінічного випробування.

Якщо АТМР вимагає контрольованих температурних умов під час транспортування та / або зберігання до введення, спонсор повинен забезпечити наявність монітора температури / даних журналу та/або підтвердження того, що необхідні умови були дотримані.

У випадку досліджуваних АТМР з коротким терміном придатності в документації випробування повинні бути чітко зафіксовані часові рамки від моменту виробництва до моменту введення суб'єкту.

У разі складних процесів поводження зі зразками, спонсор повинен забезпечити досліднику відповідну підготовку.

4.2. Тканини і клітини людського походження

Якщо АТМР містить клітини або тканини людського походження, IMPD повинно містити:

- підтвердження того, що донорство, закупівля та дослідження клітин і тканин, що використовуються як вихідні матеріали, відповідають Директиві 2004/23/ЄС [13] або Директиві 2002/98/ЄС, [12] та

- підтвердження наявності системи простежуваності, яка дозволяє здійснювати двостороннє відстеження клітин/тканин, що містяться в АТМР, від моменту донації, через виробництво до введення досліджуваного лікарського засобу суб'єкту клінічного випробування³

³ Система повинна доповнювати та бути сумісною з вимогами простежуваності відповідно до Директиви 2004/23/ЄС або Директиви 2002/98/ЄС

4.3. Медичні вироби

Вироби (devices) можуть використовуватися в контексті АТМР по-різному. Вони можуть бути частиною активної речовини або лікарського засобу («комбінований АТМР»), функціонувати як система закриття контейнера або бути спеціально необхідними для застосування/введення АТМР.

Якщо АТМР включає медичний виріб («комбінований АТМР» та медичні вироби, які в іншому випадку є невід’ємною частиною досліджуваного АТМР), IMPD повинен містити:

- інформацію про характеристики, продуктивність та призначення пристрою;

- інформацію про те, чи відповідає частина (частини) медичного виробу відповідним загальним вимогам щодо безпеки та експлуатаційних характеристик, передбаченим Регламентом (ЄС) № 2017/745 щодо медичних виробів.⁴ Якщо це не так (наприклад, медичні вироби, що використовуються в досліджуваному комбінованому АТМР також перебувають на стадії дослідження, слід надати обґрунтування придатності медичного виробу для передбачуваного використання з належним урахуванням відповідних загальних вимог щодо безпеки та експлуатаційних характеристик.

За можливості, супровідний лист повинен містити перелік медичних виробів, які будуть досліджуватися в клінічному випробуванні, але не входять до складу досліджуваного лікарського засобу або лікарських засобів, а також інформацію про те, чи мають ці медичні вироби маркування «СЕ» для передбачуваного використання. Крім того, протокол повинен містити підсумкову інформацію про характеристики, роботу та передбачуване використання виробу, а також його регуляторний статус.

⁴Регламент (ЄС) 2017/745 Європейського Парламенту та Ради від 5 квітня 2017 року про медичні вироби (ОВ L 117, 5.5.2017, стор. 1) застосовуватиметься після перехідного періоду та набуття чинності 26 травня 2020 року до тоді застосовується Директива 93/42 / ЄС від 14 червня 1993 року щодо медичних виробів (ОВ L 169, 12.7.1993 р., стор. 1).

4.4. Відтворення (reconstitution)

Якщо досліджуваний АТМР потребує відтворення перед введенням суб'єкту, спонсор повинен забезпечити передачу детальних інструкцій щодо процесу відтворення (затверджених виробником лікарського засобу) на місця, де буде вводиться лікарський засіб. Інструкції повинні бути достатньо детальними і чіткими, щоб уникнути негативного впливу на якість лікарського засобу (наприклад, зазвичай очікується, що якщо відтворення включає розморожування, то описується швидкість зміни температури під час розморожування).

Аналогічно, якщо відтворення вимагає використання розчинників та/або інших матеріалів, вони повинні бути вказані або, за необхідності, надані спонсором.

Процедура відтворення повинна бути описана в ІВ. Допустимо, щоб детальні інструкції були викладені в окремому документі, в місці проведення випробування (наприклад, інструкції з поводження з лікарським засобом та/або інструкції з аптеки), який може бути доданий як додаток до ІВ.

Там, де це доречно (наприклад, у випадку складної процедури відтворення, слід забезпечити навчання для осіб, залучених до процесу відтворення.

5. Безпечне проведення клінічного випробування

5.1. Інформація про лікарський засіб

ІВ повинна містити вичерпну інформацію про ризики лікарського засобу (на основі наявних знань), включаючи ризики, пов'язані з процедурою введення та/або попередніми процедурами за участю суб'єктів, а також інформацію про короткострокові та довгострокові питання безпеки, характерні для АТМР, такі як інфекції, імуногенність/імуносупресія та злоякісна трансформація.

Необхідно також надати інформацію про потенційний вплив попереднього або супутнього лікування (наприклад, у випадку лікарських засобів генної

терапії, ризики, пов'язані з попередньою інфекцією / вакцинацією спорідненими вірусами), а також можливі наслідки застосування досліджуваного лікарського засобу для пацієнта у разі необхідності подальшого лікування цільового захворювання (наприклад, лікування імуноглобуліном на більш пізньому етапі життя може вплинути на експресію введеного гена через взаємодію з антитілами). Там, де це доречно, слід також враховувати ризик невдачі лікування.

ІВ повинен оновлюватися інформацією про нові проблеми, включаючи зміни в довідковій інформації з безпеки, за необхідності. Заява на внесення суттєвої поправки повинна подаватися до відповідних компетентних органів щодо будь-якої зміни, яка може мати суттєвий вплив на безпеку або права суб'єктів, або на надійність і достовірність даних, отриманих в ході клінічного випробування.

5.2. Поводження з досліджуванним АТМР

У ІВ повинна бути надана детальна інформація щодо поведження з лікарським засобом, його зберігання та утилізації. Допустимо, щоб детальні інструкції були викладені в окремому документі, доступному в місці проведення випробування (наприклад, інструкції з поведження з лікарським засобом та/або інструкції з аптеки), який може бути доданий як додаток до ІВ.

Рівень інформації повинен відповідати ризикам. Наприклад, у випадку АТМР, які містять інфікований біологічний матеріал, очікується, що будуть надані детальні інструкції щодо поведження з ним та його утилізації. Якщо АТМР містить бактеріальний або вірусний вектор, який може передавати інфекцію, ризики та запобіжні заходи повинні бути чітко доведені до відома суб'єкта та/або, за необхідності, осіб, які здійснюють догляд за ним.

За необхідності, слід також надати інформацію про заходи щодо мінімізації ризиків для захисту медичних працівників, які беруть участь у роботі з лікарським засобом.

5.3. Заходи з мінімізації ризиків

За потреби, в протоколі та ІВ повинна міститися інформація про заходи, які необхідно вжити для захисту суб'єктів клінічного випробування від виявлених ризиків. Нижче наведено кілька невичерпних прикладів:

- якщо результати дослідження на стерильність лікарського засобу недоступні на момент випуску, слід описати відповідні заходи щодо пом'якшення наслідків, включаючи зв'язок з клінічним персоналом, якщо після випуску лікарського засобу отримані результати дослідження на стерильність, що не відповідають специфікації.

- якщо існує ризик розвитку синдрому вивільнення цитокінів у суб'єкта, який отримував досліджуваний АТМР, дослідник повинен бути поінформований про заходи, які слід вжити до початку лікування пацієнта (наприклад, про наявність інгібіторів ІЛ-6).

6. Попередні втручання щодо суб'єктів та процедур введення лікарського засобу

6.1. Попередні втручання за темами

При аутологічному дослідженні пацієнт піддається медичному втручанню з метою вилучення клітин/тканин перед виробництвом та введенням досліджуваного лікарського засобу. Процес взяття біопсії/вилучення клітин може бути пов'язаний з ризиками для суб'єкта, а також може вплинути на якість і безпеку лікарського засобу. Тому, коли такі процеси відхиляються від стандартної клінічної практики (наприклад, забір клітин здійснюється за допомогою лейкоферезу, але проведення лейкоферезу вимагає спеціальної адаптації), вони повинні бути чітко пояснені. Рівень документації повинен відповідати складності та новизні процедури.

Допускається викладення детальних інструкцій в окремому документі, доступному на сайті, за умови, що цей документ також подається як частина

заявки (наприклад, додається як додаток до Протоколу або ІВ).

6.2. Процедури введення лікарського засобу

Якщо процес введення лікарського засобу відрізняється від стандартної клінічної практики, детальні інструкції з введення повинні бути описані в протоколі або ІВ. Допускається викладення детальних інструкцій в окремому документі, доступному в місці проведення випробування, за умови, що цей документ також подається як частина заявки (наприклад, додається як додаток до протоколу або ІВ).

Рівень документації повинен враховувати складність і новизну процедури. Там, де це доречно (наприклад, у випадку складної процедури введення лікарського засобу), слід провести навчання для тих, хто бере участь у процесі.

Присутність спонсора (або його представника) під час введення АТМР суб'єкту клінічного випробування або під час будь-якої попередньої процедури забору є прийнятною лише за умови належного обґрунтування. Якщо така присутність передбачається до початку клінічного випробування, це має бути пояснено в інформованій згоді. Якщо, як виняток, присутність спонсора (або його представника) не була передбачена з самого початку клінічного випробування, але є виправданою з причин, пов'язаних із захистом суб'єктів клінічного випробування або з метою виявлення та запобігання помилкам при вилученні клітин/тканин та/або введенні, суб'єкт клінічного випробування повинен бути поінформований про це апостеріорно (*a posteriori*). За необхідності та у зв'язку із залученням майбутніх пацієнтів, спонсор повинен подати поправку до протоколу та оновлену версію інформованої згоди.

7. Простежуваність (Traceability)

Використання кожного досліджуваного лікарського засобу повинно бути простежуваним. Окремий лікарський засіб слід простежувати від доставки на місце проведення клінічного випробування до введення суб'єкту клінічного

випробування.

Крім того, якщо досліджуваним лікарським засобом є АТМР, який містить клітини або тканини людського походження, необхідно забезпечити простежуваність від реципієнта лікарського засобу до донора клітин або тканин. Система простеження повинна бути двонаправленою (від донора до суб'єкта та від суб'єкта до донора), а дані повинні зберігатися протягом 30 років після закінчення терміну придатності лікарського засобу, якщо тільки дозвіл на проведення клінічного випробування не вимагає більш тривалого періоду часу.⁵

Спонсор повинен переконатися, що виробник досліджуваного АТМР створив систему, яка дозволяє здійснювати двонаправлене простеження клітин/тканин, що містяться в АТМР, відповідно до вимог, викладених у настанові з належної виробничої практики для АТМР. Спонсор також повинен надати досліднику детальні інструкції для забезпечення простеження клітин/тканин, що містяться в досліджуваному АТМР. Роль та обов'язки виробника, спонсора та дослідника у впровадженні системи простежуваності повинні бути чітко задокументовані, так само як і місце знаходження записів про простежуваність.

Дані про простежуваність повинні зберігатися також у випадках, коли клінічне випробування призупиняється або передчасно завершується. Якщо розробка лікарського засобу передається іншому суб'єкту господарювання, дані про простежуваність повинні бути передані новому власнику, який також повинен взяти на себе зобов'язання щодо простежуваності. У випадку, коли спонсор припиняє діяльність, питання зберігання даних про простежуваність слід обговорити з компетентними органами, які дали дозвіл на проведення клінічного випробування в ЄС.⁶

Вимоги щодо простежуваності мають бути забезпечені відповідно до положень Регламенту (ЄС) 2016/679 Європейського парламенту та Ради від 27 квітня 2016 року про захист фізичних осіб у зв'язку з обробкою персональних даних та про вільне переміщення таких даних.⁷ Тому система повинна забезпечувати повну простежуваність від донора до реципієнта за допомогою

анонімної системи кодування.

8. Зберігання зразків

Відповідно до загальних принципів GCP, спонсор повинен підтримувати достатню кількість досліджуваного(их) лікарського(их) засобу(ів), який(і) використовується(ються) у випробуваннях для повторного підтвердження специфікацій. Однак, у випадку АТМР визнається, що зберігання зразків досліджуваного лікарського засобу може бути проблематичним через дефіцит матеріалів. Через це внутрішнє обмеження виправдано не зберігати зразки досліджуваного лікарського засобу у випадку аутологічних АТМР та певних алогенних АТМР (сценарій з відповідним донором). В інших випадках, коли дефіцит матеріалів також викликає занепокоєння, стратегія відбору зразків може бути адаптована за умови, що це належним чином обґрунтовано.

Період зберігання повинен відповідати стабільності та терміну придатності лікарського засобу і, отже, для АТМР можуть бути виправдані більш короткі періоди зберігання. У разі короткого терміну придатності виробник повинен розглянути, чи є зберігання зразка в умовах, що подовжують термін придатності (наприклад, кріоконсервування), репрезентативним для передбачуваної мети.

У випадках, коли зразок досліджуваного лікарського засобу неможливо зберегти, слід зберегти фотографії або копії етикетки.

⁵ Клітини та тканини, що використовуються як вихідні матеріали для АТМР, повинні бути простежуваними з моменту донації. Вимоги, що застосовуються в центрах донорства та закупівлі для забезпечення простежуваності клітин/тканин, однак, виходять поза рамки цієї настанови.

⁶ Після набуття чинності Регламенту (ЄС) № 536/2014 спонсор повинен обговорити зберігання даних про простежуваність з відповідною державою-членом ЄС.

⁷ Регламент (ЄС) 2016/679 Європейського Парламенту та Ради від 27 квітня 2016 року про захист фізичних осіб при обробці персональних даних і про вільний рух таких даних та про скасування Директиви 95/46 / ЄС (ОВ L 119, 4.5.2016, стор. 1).

9. Захист суб'єктів клінічних випробувань

9.1. Інформована згода

Суб'єкти, які беруть участь у клінічних випробуваннях АТМР, повинні отримати вичерпну інформацію про очікувані переваги та ризики лікарського засобу, включаючи ризик невдачі лікування та вплив лікування на майбутнє застосування інших методів діагностики або лікування захворювання, а також про ризики, пов'язані з попередніми втручаннями або процедурою введення лікарського засобу.

Якщо це можливо, суб'єкта слід також поінформувати про незворотний характер АТМР, а також про ризики для близьких контактів і нащадків, або про те, що лікування може зашкодити майбутній вагітності.

Необхідно чітко повідомити про необхідність довгострокового спостереження та/або організації дистанційного спостереження, де це доречно, та заручитися зобов'язанням суб'єкта (також щодо будь-якого можливого забору зразків).

Суб'єкт повинен бути поінформований про присутність спонсора (або його представника) під час попереднього забору клітин/тканин та/або процедури введення, як описано в розділі 6.

9.2. Довгострокове спостереження

9.2.1. Загальні принципи

Профіль безпеки для деяких досліджуваних АТМР може бути не повністю з'ясований, зокрема щодо довгострокових ефектів. Тривалість біологічної активності даного АТМР слід враховувати при визначенні необхідності подальшого спостереження за суб'єктом. Якщо це можливо, створення схеми довгострокового спостереження повинно бути описано в протоколі (або відповідному документі) і чітко визначено, за необхідності, які види подальшої

діяльності здійснюються після закінчення клінічного випробування (наприклад, інтервенційне клінічне випробування або неінтервенційне спостереження).

Тривалість періоду спостереження повинна базуватися на оцінці ризику з урахуванням всієї інформації, доступної спонсору, включаючи, за необхідності, такі фактори, як спостережувана тривалість стійкості (персистенції) вектора, здатність до інтеграції, потенціал латентної персистенції та реактивації, тривалість експресії трансгенів, а також доклінічні дані та/або досвід роботи з відповідними лікарськими засобами. При оцінці релевантності бібліографічних даних інших лікарських засобів, необхідно враховувати не тільки подібність лікарського засобу, включаючи експресований трансген та шлях введення. Якщо ризик відстрочених побічних ефектів низький, довготривале спостереження не потрібне. Якщо довгострокове спостереження необхідне, рекомендується, щоб спонсор розглянув можливість обговорення тривалості схеми моніторингу з відповідним національним компетентним органом.⁸

Якщо після отримання реєстраційного посвідчення досліджуваного АТМР необхідно здійснювати спостереження за суб'єктами клінічного випробування, рекомендується, щоб моніторинг суб'єктів клінічного випробування був інтегрований з механізмами, передбаченими в реєстраційному посвідченні для спостереження за суб'єктами, які отримують лікування дозволеним лікарським засобом.

⁸ Після набуття чинності Регламенту (ЄС) № 536/2014 спонсор повинен обговорити довгострокові подальші дії з референтною державою-членом.

9.2.2. Дистанційне спостереження (remote follow-up)

У деяких випадках спостереження за суб'єктами клінічного випробування може бути складним завданням, наприклад, коли пацієнти реєструються для участі в клінічному випробуванні, яке проводиться далеко від їхнього місця проживання, і вони не бажають повертатися до місця проведення випробування для подальшого спостереження.

У протоколі або пов'язаному з ним документі слід пояснити детальні механізми дистанційного проведення подальших заходів. Якщо спонсор планує збирати дані подальшого спостереження з інших джерел, окрім візитів суб'єкта на місце проведення клінічного випробування, необхідно чітко пояснити процес збору даних (наприклад, використання цифрових інструментів або телефонних дзвінків, візити суб'єкта клінічного випробування до місцевого лікаря).

Спонсор несе відповідальність за створення надійної системи збору даних про побічні реакції і повинен пояснити в протоколі (або відповідному документі), як буде забезпечуватися якість зібраних даних. Заходи, які можна розглянути, включають навчання місцевих лікарів, створення СОПів для використання місцевими лікарями/медсестрами/медичними працівниками, проведення внутрішніх аудитів, забезпечення збереження зразків, взятих у суб'єктів, на випадок необхідності повторного тестування тощо.

Обов'язки кожної із залучених сторін (наприклад, спонсора, дослідника, місцевого лікаря, медсестер та інших залучених медичних працівників) повинні бути викладені в письмовій формі. Усі зібрані дані повинні бути централізованими та доступними для перевірки на місці проведення клінічного випробування.

9.2.3. Дострокове завершення або припинення

Якщо суб'єкт припиняє участь у дослідженні або не бажає продовжувати прийом досліджуваного лікарського засобу (у режимі повторного дозування), дослідник повинен з'ясувати, чи бажає суб'єкт повністю вийти з випробування

та будь-якого подальшого спостереження, або якщо суб'єкт погоджується на подальше спостереження, і його згода на це залишається в силі. Рішення суб'єкта та подальші дії повинні бути належним чином задокументовані.

Якщо протоколом передбачено довгострокове спостереження, моніторинг суб'єктів, які отримують лікування, повинен бути забезпечений також у разі дострокового припинення клінічних випробувань. Спонсор також повинен забезпечити наявність процесу спостереження за суб'єктами, які отримували лікування досліджуваним лікарським засобом, у разі припинення розробки лікарського засобу або припинення діяльності (колишнього) спонсора, наприклад шляхом надання відповідної інформації закладам охорони здоров'я, залученим до клінічного випробування.

Якщо розробка лікарського засобу передається іншому суб'єкту господарювання, відповідальність за зобов'язання щодо подальшого спостереження за пацієнтами, які отримували лікування, повинна бути передана новому власнику.

9.2.4. Картки пацієнтів

Залежно від характеристик АТМР, суб'єктам, які беруть участь у випробуваннях АТМР, можливо, потрібно надати картки пацієнтів з метою інформування лікарів про лікарський засіб, що використовується, для полегшення надання медичної допомоги пацієнту в разі невідкладної ситуації та для полегшення повідомлення про небажані явища.

Картки повинні містити, як мінімум, прізвище та ім'я досліджуваного, контактний номер дослідника та інформацію про отримане медичне лікування.

9.3. Використання лікарських засобів, що не відповідають специфікаціям

Як пояснювалося в розділі 4.1, при визначенні специфікацій випуску слід враховувати варіабельність характеру АТМР.

У виняткових випадках, коли специфікації випуску, викладені в досьє

досліджуваного лікарського засобу, не виконуються, але введення клітин/тканин, що містяться в АТМР на основі клітин/тканин, необхідне для уникнення безпосередньої значної небезпеки для суб'єкта, беручи до уваги альтернативні варіанти для суб'єкта та наслідки неотримання клітин/тканин, що містяться у лікарському засобі, постачання лікарського засобу досліднику є виправданим.

Після отримання запиту дослідника виробник/спонсор повинен надати йому/їй свою оцінку ризиків. Записи про запит дослідника повинні зберігатися на виробництві. Відповідний компетентний орган повинен бути негайно повідомлений після того, як суб'єкту було введено серію, що не відповідає специфікації.

10. Звітність з безпеки

За необхідності, форми звітності та системи збору даних (форми звітів про серйозні побічні реакції, форми звітів про випадки для реєстрації побічних реакцій) повинні бути адаптовані таким чином, щоб відображати диференційовану оцінку причинно-наслідкового зв'язку для кожного компонента АТМР (наприклад, частини на основі клітин та частини медичного виробу у випадку комбінованих АТМР), процесу застосування та, за необхідності, будь-яких необхідних супутніх лікарських засобів.

Хоча питання безпеки тісно пов'язані з конкретними характеристиками АТМР, наведені нижче питання безпеки слід розглядати окремо (перелік не є вичерпним):

- побічні явища, можливо пов'язані з процесом введення лікарського засобу (хірургічні процедури або інші),
- побічні явища, можливо, пов'язані з медичними виробами, що входять до складу лікарського засобу або використовуються для застосування лікарського засобу,
- побічні явища, які можуть бути спричинені неочікуваними реакціями,

такими як гіперчутливість, імунологічні, токсичні реакції; або міграція клітин з цільової ділянки (ділянки-мішені) та утворення ектопічної тканини,

- побічні явища, можливо пов'язані з відмовою лікарського засобу (включаючи відсутність ефективності), та

- побічні явища, можливо пов'язані з обов'язковим супутнім прийомом ліків (наприклад, імунодепресія).

Спонсор повинен надати інформацію та, за необхідності, провести навчання дослідника щодо будь-яких додаткових вимог протоколу та/або специфічних для лікарського засобу вимог до звітності про побічні явища.

У випадках, коли передбачається довгострокове спостереження за учасниками випробування, аспекти, пов'язані з повідомленням про побічні явища протягом періоду спостереження, повинні бути чітко визначені як частина довгострокових спостережень.

11. Моніторинг

Спонсор повинен належним чином контролювати проведення клінічного випробування, як це передбачено статтею 48 Регламенту (ЄС) № 536/2014 та настановами ICH з належної клінічної практики.

У випадку АТМР, які містять клітини або тканини людського походження, діяльність з моніторингу повинна також охоплювати дотримання вимог щодо простежуваності.

Там, де це доречно, слід також перевірити дотримання домовленостей щодо довгострокового спостереження за суб'єктами (як описано в протоколі).

Якщо записи про облік (щодо підзвітності) досліджуваного лікарського засобу ведуться на місці проведення клінічного випробування, може знадобитися адаптація форми до специфічних вимог дослідження. Тому рекомендується, щоб ці записи були розроблені таким чином, щоб відображати особливості АТМР (наприклад, питання засліплення, етапи підготовки/відтворення між отриманням та введенням АТМР).

ДОДАТОК В
(довідковий)

БІБЛІОГРАФІЯ

1. Закон України «Про лікарські засоби».
2. Закон України «Про захист тварин від жорстокого поводження».
3. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 14 грудня 2009 року № 944 «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів», зареєстрований у Міністерстві юстиції України 19 січня 2010 року за № 53/17348.
4. 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 29 жовтня 2009 року за № 1010/17026.
5. 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.
6. 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.
7. ДСТУ 1.5:2015 «Національна стандартизація. Правила розроблення, викладання та оформлення національних нормативних документів» – Київ, ДП «Український науково-дослідний і навчальний центр стандартизації, сертифікації та якості», 2015.
8. ДСТУ 1.7:2015 – «Національна стандартизація. Правила та методи прийняття міжнародних і регіональних нормативних документів» – Київ, ДП «Український науково-дослідний і навчальний центр стандартизації, сертифікації та якості», 2015.

9. EMEA/CAT/GTWP/671639/2008 Rev.1, corr 2021 «Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells», («Керівництво щодо якості, доклінічних та клінічних аспектів лікарських засобів, які містять генетично модифіковані клітини», ред. 1, зміни 2020).
10. EC C(2019)7140 final «Guideline on Good Clinical Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products» – October 2019, (Керівництво з належної клінічної практики щодо лікарських засобів передової терапії – жовтень 2019).
11. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council, of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. (OJ L 311, 28.11.2001) (Директива 2001/83/ЄС Європейського Парламенту та Ради від 6 листопада 2001 року про кодекс Співтовариства щодо лікарських засобів, призначених для застосування людиною (Офіційний журнал, посилання 311, 28.11.2001)).
12. Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council of 27 January 2003 setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood components and amending Directive 2001/83/EC (OJ L 33, 8.2.2003, p. 30). (Директива 2002/98/ЄС Європейського Парламенту та Ради від 27 січня 2003 року про встановлення стандартів якості та безпеки для збору, випробувань, обробки, зберігання та розповсюдження крові та компонентів крові людини та внесення змін до Директиви 2001/83 / ЄС (Офіційний журнал посилання 33, 8.2.2003, стор. 30).
13. 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).
14. EMEA/P/24143/2004 Rev.1 «Procedure for European Union guideline sandrelated documents with in the pharmaceutical legislativeframe work», 2009 (Процедура відносно настанов та супутніх документів Європейського Союзу у межах фармацевтичного законодавства, редакція 1, 2009).
 15. Commission Directive 2009/120/EC of 14 September 2009 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use as regards advanced therapy medicinal products (Директива Комісії 2009/120/ЄС від 14 вересня 2009 року про внесення змін до Директиви 2001/83/ЄС Європейського Парламенту та Ради про кодекс Співтовариства щодо лікарських засобів, призначених для застосування людиною, щодо лікарських засобів передової терапії (Офіційний журнал, посилення 242, 15.09.2009)).
 16. Regulation (EC) № 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) №726/2004, OJ L 324, 10.12.2007 (Регламент (EC) № 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» (Офіційний журнал, посилення 324, 10.12.2007)).
 17. EMEA/CHMP/410869/2006 «Guideline on human cell-based medicinal products», 2008 («Керівництво щодо лікарських засобів на основі клітин людини», 2008).
 18. EMA/CAT/80183/2014 «Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products, 2018» («Керівництво щодо якості, доклінічних та клінічних аспектів лікарських засобів генної терапії», 2018).
 19. EMEA/CHMP/CPWP/83508/2009 «Guideline on xenogeneic cell-based medicinal products», 2010 («Керівництво щодо лікарських засобів на основі ксеногенних клітин», 2010).
 20. EMA/CAT/571134/2009 «Reflection paper on stem cell-based medicinal

- products», 2011 («Аналітичний документ щодо лікарських засобів на основі стовбурових клітин», 2011).
21. EMA/CAT/852602/2018 «Guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials» (draft) («Настанова щодо якості, доклінічних та клінічних вимог до лікарських засобів досліджуваної передової терапії у клінічних випробуваннях» (проект)).
22. 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», 2013 («Керівництво щодо ризико-орієнтованого підходу згідно з додатком I, частини IV Директиви 2001/83/ЄС, що застосовується до лікарських засобів сучасної терапії», 2013).
23. EMEA/CHMP/BWP/473191/2006 – corr «Guideline on environmental risk assessments for medicinal products consisting of, or containing, genetically modified organisms (GMOs)», 2007 («Керівництво з оцінки ризику для навколишнього середовища від лікарських засобів, що складаються з генетично модифікованих організмів (ГМО) або містять їх», зміни 2007).
24. EMEA/CHMP/GTWP/125491/2006 «Guideline on scientific requirements for the environmental risk assessment of gene therapy medicinal products», 2008 («Керівництво щодо наукових вимог до оцінки екологічного ризику лікарських засобів генної терапії», 2008).
25. EMA/CAT/499821/2019 «Questions and answers on comparability considerations for advanced therapy medicinal products (ATMP)», 2019 («Запитання та відповіді щодо міркувань порівняльності лікарських засобів передової терапії», 2019).
26. CPMP/ICH/294/95 «ICH: Q 5 D: Derivation and characterisation of cell substrates used for production of biotechnological/biological products», Step 5, 1998 («Рекомендації ICH Q5D щодо отримання та характеристики клітинних субстратів, які використовуються для виробництва біотехнологічних/біологічних продуктів», крок 5, 1998).

27. CPMP/ICH/5721/03 «ICH: Q 5 E: Comparability of biotechnological/biological products», Step 5, 2005 («Рекомендації ICH Q5E щодо порівнянності біотехнологічних/біологічних продуктів», крок 5, 2005).
 28. Ph. Eur. General chapter 2.6.12. on Extraneous agents in viral vaccines for human use (01/2005:20616) (Європейська фармакопея. Загальний розділ 2.6.12. щодо наявності сторонніх агентів у вірусних вакцинах для використання людиною (01/2005:20616)).
 29. Ph. Eur. General chapter 5.2.3. on Cell substrates for the production of vaccines for human use (01/2017:50203) (Європейська фармакопея. Загальний розділ 5.2.3. про клітинні субстрати для виробництва вакцин для використання людиною (01/2017:50203)).
 30. Ph. Eur. General chapter 5.2.12. Raw materials of biological origin for the production of cell-based and gene therapy medicinal products (01/2017:50212) (Європейська фармакопея. Загальний розділ 5.2.12. Сировина біологічного походження для виробництва лікарських засобів клітинної та генної терапії (01/2017:50212)).
 31. Ph. Eur. General chapter 5.14 on Gene transfer medicinal products for human use (01/2010:51400) (Європейська фармакопея. Загальний розділ 5.14 щодо лікарських засобів з переносом генів для використання людиною (01/2010:51400)).
 32. EMA/CAT/GTWP/44236/2009 «Reflection paper on design modifications of gene therapy medicinal products during development», 2011 («Аналітичний документ щодо модифікації дизайну лікарських засобів генної терапії під час розробки», 2011).
 33. «Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products» («Керівництва з належної виробничої практики, що стосуються лікарських засобів передової терапії»).
- https://health.ec.europa.eu/system/files/2017-11/2017_11_22_guidelines_gmp_for_atmps_0.pdf
34. EMEA/CHMP/GTWP/125459/2006 «Guideline on the non-clinical studies required before first clinical use of gene therapy medicinal products», 2008

(«Керівництво щодо доклінічних досліджень, необхідних перед першим клінічним застосуванням лікарських засобів генної терапії», 2008).

35. EMEA/CHMP/SWP/28367/07 Rev.1 «Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products», 2017 («Керівництво щодо стратегій виявлення і зменшення ризиків у перших за участю людини та ранніх клінічних випробуваннях лікарських засобів», ред.1, 2017).
36. EMEA/273974/2005 «Guideline on non-clinical testing for inadvertent germline transmission of gene transfer vectors», 2006 («Керівництво щодо доклінічного дослідження випадкової передачі векторів переносу генів по зародковій лінії», 2006).
37. «Good Laboratory Practice (GLP) Principles in Relation to ATMPs», 2017 («Принципи належної лабораторної практики (GLP) щодо лікарських засобів передової терапії», 2017).
https://www.ema.europa.eu/documents/other/good-laboratory-practice-glp-principles-relation-advanced-therapy-medicinal-products-atmps_en.pdf
38. EMA/CHMP/205/95/Rev.5 «Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man», 2017 («Керівництво щодо оцінки протипухлинних лікарських засобів за участю людини», 2017).
39. Guideline ICH E9 (R1) addendum on estimands and sensitivity analysis in clinical trials to the guideline on statistical principles for clinical trials, Step 5, 2020 (Додаток ICH E9 (R1) щодо оцінок та аналізу чутливості у клінічних випробуваннях до керівництва щодо статистичних принципів для клінічних досліджень, крок 5, 2020).
40. EMEA/149995/2008 «Guideline on safety and efficacy follow-up - risk management of advanced therapy medicinal products, 2008 (Керівництво щодо нагляду за безпекою та ефективністю і управління ризиками лікарських засобів передової терапії, 2008).
41. EMEA/CHMP/GTWP/60436/2007 «Guideline on follow-up of patients administered with gene therapy medicinal products», 2009 (Керівництво щодо

- подальшого спостереження за пацієнтами, які отримують лікарські засоби генної терапії, 2009).
42. EMA/CAT/190186/2012 «Reflection paper on management of clinical risks deriving from insertional mutagenesis», 2013 (Аналітичний документ щодо управління клінічними ризиками, пов'язаними з інсерційним мутагенезом, 2013).
 43. 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 (OJ L324, 10.12.2007, p.121) (Регламент (ЄС) № 1394/2007 Європейського парламенту та Ради від 13 листопада 2007 року про лікарські засоби передової терапії та внесення поправок до Директиви 2001/83 / ЄС та Регламенту (ЄС) № 726/2004 (Офіційний журнал посилення 324, 10.12.2007). , стор.121).
 44. EMA/CHMP/ICH/135/1995 (ICH E6 (R2)) «Guideline for good clinical practice» (Керівництво з належної клінічної практики, 2017).
 45. EC C (2017) 7694 final «Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products» (Керівництво щодо належної виробничої практики, специфічної для лікарських засобів передової терапії, 2018).
- URL:https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-161_4/2017_11_22_guidelines_gmp_for_atmps.pdf.
46. «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» (OJ L158, 27.5.2014, p.1) (Регламент (ЄС) № 536/2014 Європейського парламенту та Ради від 16 квітня 2014 року про клінічні випробування лікарських засобів для людини та про скасування Директиви 2001/20/ЄС (Офіційний журнал посилення 324, 10.12.2007, стор.1).

Ключові слова: доклінічні дослідження, клінічні випробування, досліджуваний лікарський засіб, генетично модифікована клітина, передова терапія, генна терапія, клітинна терапія, соматична клітина, якість, клінічні випробування.