

Еуразиялық экономикалық одақтың биологиялық дәрілік заттарына зерттеулер жүргізу қағидаларына өзгерістер енгізу туралы

Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2025 жылғы 22 қаңтардағы № 13 шешімі

2014 жылғы 23 желтоқсандағы Еуразиялық экономикалық одақ шеңберінде дәрілік заттар айналысының бірыңғай қағидаттары мен қағидалары туралы келісімнің 6-бабына, Жоғары Еуразиялық экономикалық кеңестің 2014 жылғы 23 желтоқсандағы № 98 шешімімен бекітілген Еуразиялық экономикалық комиссияның Жұмыс регламентіне № 1 қосымшаның 88-тармағына сәйкес Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесі **шешті:**

1. Қосымшаға сәйкес Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 89 шешімімен бекітілген Еуразиялық экономикалық одақтың биологиялық дәрілік заттарына зерттеулер жүргізу қағидаларына өзгерістер енгізілсін.

2. Осы Шешім ол ресми жарияланған күннен бастап күнтізбелік 30 күн өткен соң күшіне енеді.

Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің мүшелері:

Армения Республикасынан	Беларусь Республикасынан	Қазақстан Республикасынан	Қырғыз Республикасынан	Ресей Федерациясынан
М. Григорян	И. Петришенко	С. Жұманғарин	Д. Амангельдиев	А. Оверчук

Еуразиялық экономикалық
комиссия Кеңесінің
2025 жылғы 22 қаңтардағы
№ 13 шешіміне
ҚОСЫМША

Еуразиялық экономикалық одақтың биологиялық дәрілік заттарына зерттеулер жүргізу қағидаларына енгізілетін ӨЗГЕРІСТЕР

Көрсетілген Қағидалар мынадай мазмұндағы 31 және 32-тараулармен толықтырылсын:

"31-тарау. Адамның соматикалық жасушалары негізіндегі дәрілік препараттарды әзірлеу және зерттеу сапасы, клиникаға дейінгі және клиникалық аспектілері

1. Жалпы ережелер

1. Бірқатар ауруларды тіршілікке икемді жасушаларды қамтитын дәрілік препараттарды қоса алғанда, жоғары технологиялық дәрілік препараттарды қолдану арқылы емдеуге қатысты жаңа терапиялық тәсілдемелер осындай дәрілік

препараттардың айналысын ретттеуге ортақ тәсілдемелер талап ететін биология, биотехнология және медицина саласындағы жетістіктер негізінде әзірленген. Жасушалар негізіндегі негізделген дәрілік препараттар әртүрлі, әсіресе денсаулық сақтау жүйесінің қанағаттандырғысыз медициналық сұраныстарына жататын ауруларды емдеуде жоғары әлеуетке ие.

2. Адамның соматикалық жасушалары негізіндегі дәрілік препараттар (бұдан әрі – соматотерапиялық дәрілік препараттар) жасушалардың шығу тегі мен типіне, сондай-ақ препараттың күрделілігі тұрғысынан гетерогенді болып табылады. Жасушалар олардың құрамында белгілі бір физиологиялық функцияны атқаратын ізашар жасушалармен (прогениторлық жасушалармен) және терминалды сараланған жасушалармен барынша коммитирленген өздігінен жаңаратын дің жасушалары болады. Жасушалар аутологиялық немесе аллогендік шығу тегін иеленеді. Бірқатар жағдайларда бұл жасушалар генетикалық түрленген болып табылады. Жасушалар өз алдына жеке, биомолекулалармен немесе басқа химиялық заттармен кешенде не өз алдына жеке медициналық бұйым ретінде қарастырылатын құрылымдық материалдармен комбинацияда (скаффолдтармен, қаңқалармен, матрикстермен және басқалармен) (құрамдастырылған жоғары технологиялық дәрілік препараттар) пайдаланылады.

3. Соматотерапиялық дәрілік препараттарға мынадай барлық белгілері бар дәрілік препараттар жатады:

а) өндіру процесі барысында өңдеуге (манипуляцияға) ұшырайтын және оның ішінде клиникалық зерттеу жүргізуге арналған адамның тіршілікке икемді аллогендік немесе аутологиялық жасушаларын қамтиды;

б) жасушасыз компоненттермен комбинацияда болады немесе болмайды;

в) жасушалар осы дәрілік препараттардың құрамында генетикалық модификацияланған болып табылады немесе генетикалық түрлендірілмеген болып табылмайды.

2. Қолданылу саласы

4. Осы тараудың ережелері құрамдастырылған препараттарды қоса алғанда, әртүрлі соматотерапиялық дәрілік препараттарға қатысты қолданылады. Өтініш беруші әзірлеуді және бағалау жоспарларын негздеу мақсатында тәуекелдерді басқару жоспарын дайындау үшін негіздеме ретінде тәуекелге бағдарланған тәсілді пайдалануға құқылы.

Осы тараудың ережелері генетикалық модификацияланған жасушаларды қамтитын соматотерапиялық дәрілік препараттардың жасушалық компонентіне қатысты ғана қолданылады.

Осы тараудың ережелері сонымен қатар тіршілікке икемсіз жасушалар негізіндегі және адам жасушаларының бөліктері негізіндегі дәрілік препараттарға қатысты қолданылады.

5. Осы тараудың ережелері ксеногендік жасушалар негізіндегі дәрілік препараттарға қатысты қолданылмайды.

6. Осы тарау соматикалық жасушалармен емдеуге арналған дәрілік препараттарды және тіндік инженерия дәрілік препараттарын қоса алғанда, соматотерапиялық дәрілік препараттарды әзірлеу, өндіру және сапасын бақылау, сондай-ақ клиникаға дейін және клиникалық әзірлеу бойынша нұсқауды қамтиды. Осы тараудың ережелері тіркеуге өтініш берілген дәрілік препараттарға қолданылады. Клиникалық зерттеулер жүргізуге бастама жасаған өтініш берушілер осы тараудың ережелерін ескеруі тиіс.

7. Осы тараудың 4-7-бөлімдерінде барлық бастапқы материалдарды бағалау критерийлері мен әдістері, өндіріс процесінің дизайны мен валидациясы, соматотерапиялық дәрілік препараттардың сипаттамасы, сапаны бақылау мәселелері, әзірлеу бағдарламалары, қадағалау және сапаны қадағалау мәселелері, сондай-ақ салыстырымдылықты зерттеу мәселелері қаралады. Аралас препараттардың құрамдас бөлігі ретінде скаффолдтарды, матрикстерді, медициналық бұйымдарды, қаңқаларды қолдануға және сипаттауға қатысты нұсқаулар берілген.

8. Соматотерапиялық препараттарға дәстүрлі фармакологиялық және токсикологиялық клиникаға дейінгі зерттеулер әрдайым қолданыла бермейді. Осыған байланысты тарауда адамдағы терапияға жауапты болжауға мүмкіндік беретін фармакологиялық және токсикологиялық әсерлердің тұжырымдамасын тексеру және анықтау үшін қажетті клиникаға дейінгі зерттеулер бойынша нұсқаулар берілген.

9. Соматотерапиялық дәрілердің клиникалық дамуы белгілі бір қиындықтармен байланысты болғандықтан, осы тарауда фармакодинамикалық және фармакокинетикалық зерттеулерді, дозаларды таңдау бойынша зерттеулерді, клиникалық тиімділік пен қауіпсіздікті жүргізу бойынша нұсқаулар келтірілген, фармакологиялық қадағалау мен осындай препараттардың тәуекелдерін басқару жоспарына қатысты қарастыру қажет мәселелер сипатталған.

10. Осы тарауды тіркеу және сараптама қағидаларына № 1 қосымшаның IV бөлімімен бірге қарастыру қажет. Адам жасушаларын донациялау, дайындау және сынау осы Қағидалардың 19 және 20-тарауларында көрсетілген ұлттарға қойылатын талаптарға жауап беруі тиіс.

3. Соматотерапиялық дәрілік препараттарды әзірлеуге және өндіруге байланысты тәуекелдерді талдау

11. Соматотерапиялық препараттарды енгізуге байланысты туындайтын қауіп жасушалардың шығу тегіне, өндіріс процесіне, жасушалық емес компоненттерге және нақты терапевтік мақсатқа байланысты. Әр түрлі соматотерапиялық дәрілік

препараттар пациенттерге, медициналық қызметкерлерге немесе жалпы халыққа әр түрлі қауіп төндіруі мүмкін. Осыған байланысты әзірлеу жоспары мен зерттеуге қойылатын талаптарды көп факторлы тәуекелге бағдарланған тәсілді (Тіркеу және сараптама қағидаларына № 1 қосымшаның ережелеріне сәйкес) пайдалана отырып, жеке тәртіппен бейімдеу қажет.

12. Соматотерапиялық дәрілік препаратты әзірлеудің басында препараттың түрі және оның жоспарланған мақсаты туралы бар білімге сүйене отырып, тәуекелдің бастапқы талдауын жасауға болады. Өтініш беруші тәуекелді неғұрлым терең сипаттау үшін мәліметтер жинауға қарай соматотерапиялық дәрілік препараттың өмірлік циклі бойы талдауды жаңартуға міндетті.

13. Соматотерапиялық дәрілік препаратты әзірлеуді негіздеу мақсатында тәуекелдерді жан-жақты талдауды қолдану қажет. Ол сондай-ақ фармакологиялық қадағалау практикасының қағидаларына сәйкес тәуекелдерді басқару жоспарын дайындауға негіз болуы тиіс. Атап айтқанда, тәуекелдерді жан-жақты талдау нәтижелері:

а) дәрілік препараттың сапасы мен қауіпсіздігіне байланысты қауіп факторларын анықтау үшін;

б) клиникаға дейінгі және клиникалық даму кезінде талап етілетін деректерді алу көлемі мен мақсатын анықтау үшін;

в) тәуекелдерді азайту жөніндегі іс-қимылдардың қажеттілігін айқындау кезінде;

г) фармакологиялық қадағалау жоспарында көрсетілген тәуекелдерді басқару бойынша тіркеуден кейінгі іс-қимылдарды айқындау кезінде қолданылады.

14. Соматотерапиялық препараттың жиынтық тәуекелін бағалау кезінде келесі жалпы тәуекел критерийлерін қолдану қажет:

а) жасушалардың шығу тегі (аутологиялық немесе аллогендік);

б) жасушалардың көбею және (немесе) саралау қабілеті;

в) жасушалардың иммундық реакцияны тудыру қабілеті (нысана немесе эффектор ретінде);

г) жасушаларды манипуляциялау дәрежесі (*in vitro* немесе *ex vivo* өсіру, белсенділендіру, саралау, генетикалық модификация немесе криоконсервация);

д) соматотерапиялық дәрілік препаратты енгізу тәсілі (мысалы, *ex vivo*-перфузия, жергілікті немесе жүйелік хирургиялық операция);

е) экспозицияның немесе өсірудің ұзақтығы (қысқа мерзімдіден ұзақ мерзімге дейін) не жасушалардың өмір сүру ұзақтығы;

ж) соматотерапиялық дәрілік препараттың аралас құрамы (жасуша және биоактивті молекулалар немесе құрылымдық материалдар құрамында);

з) ұқсас соматотерапиялық дәрілік препараттар туралы клиникалық деректердің немесе оларды қолдану тәжірибесінің болуы;

е) соматотерапиялық дәрілік препараттың табиғаты мен түріне байланысты өзге де тәуекел критерийлері.

4. Соматотерапиялық дәрілік препараттардың сапасы мен оларды жасауға қойылатын талаптар

15. Бұл бөлімде жасушалар мен тіндерді дайындағаннан кейінгі өндірушілердің әрекеттері сипатталған. Соматотерапиялық дәрілік препараттарды өндіру Өндірістік практика қағидаларына сәйкес болуы тиіс.

16. Соматотерапиялық дәрілік препараттың белсенді фармацевтикалық субстанциясы инженерияға (манипуляцияға) ұшыраған жасушалардан және (немесе) тіндерден тұрады.

17. Қосымша заттар (мысалы, қаңқалар, скаффолдтар, матрикстер, медициналық бұйымдар, биоматериалдар, биомолекулалар және (немесе) өзге де компоненттер) оларды біріктірген кезде манипуляцияланған жасушалардың құрамдас бөлігі ретінде белсенді фармацевтикалық субстанцияның бөлігі болып саналады және биологиялық шығарылған заттар емес, бастапқы материалдар болып танылады.

18. Соматотерапиялық препараттар көбінесе шектеулі көлемдегі жасушалық материалдан тұрады және олардың көпшілігі пациентке тән тәртіпте қолдануға арналған. Бұл зерттелетін әрбір препараттың сапасын бақылау сынақтарын жоспарлауға қатысты белгілі бір мәселелерді тудыруы мүмкін. Осы тарауда әртүрлі соматотерапиялық препараттар қамтылғандықтан, қарастырылып отырған процестердің күрделілігі айтарлықтай өзгеруі мүмкін. Егер соматотерапиялық дәрілік препараттардың бастапқы материалы, белсенді фармацевтикалық субстанциясы және дәрілік препараты бір-бірімен тығыз байланысты немесе бірдей дерлік болса, төменде аталған талаптардың жекелеген түрлері қолданылмайды. Бұл жағдайларда соматотерапиялық препараттардың осы кіші тобына қатысты бөлімдер мен талаптарды ғана ескеру қажет.

4.1. Бастапқы материалдар және шикізат

19. Соматотерапиялық дәрілік препараттардың өндірістік процесі, әдетте, вирустарды стерильдеу, тазарту сатысын, жою және (немесе) инактивациялау сатысын көздемейді. Осыған байланысты, адам немесе жануар тектес барлық материалдар үшін өндіруші өз құжаттарында бастапқы материалды алу көздеріне, оның жеткізушілеріне қойылатын талаптарды және олардың мақсатына сәйкес бастапқы шикізат пен бастапқы материалдарға жарамдылық критерийлерін анықтауы қажет.

4.1.1. Жасушалар

20. Бір донордың немесе донорлар тобының донорлық жасушалық материалы өңделгеннен кейін:

- а) соматотерапиялық дәрілік препаратта тікелей қолданылатын бастапқы жасушалардың бір изолятымен;
- б) соматотерапиялық дәрілік препаратта қолданар алдында бірнеше жолақ бойы өсірілетін бастапқы жасушалармен;
- в) жасушалардың негізгі және жұмыс банктерінен тұратын жасушалар банктерінің жүйесіндегі жасушалармен болуы мүмкін.

21. Олардың мақсатты түпкілікті қасиеттерін қандай да бір бұзбай, жасушаларды тиісті түрде ұстау және алу мақсатында жақсы бақыланатын жасушаларды сақтау жүйесін құру қажет. Сақтау шарттары жасушалардың өміршеңдігін, олардың концентрациясын, тазалығын, стерильділігін және функционалдығын қамтамасыз ету үшін оңтайландырылуға тиіс. Сәйкестендіру (шынайылық) тиісті генотиптік және (немесе) фенотиптік маркерлермен расталуы тиіс және осы түпнұсқалық маркерлерді алып жүретін жасушалардың үлесі мақсатты жасуша популяциясының белгісі ретінде бағаланады.

Бастапқы жасушалар

22. Мүше мемлекеттердің органдар мен тіндердің, сондай-ақ қан мен оның компоненттерінің донорлығы саласындағы заңнамасында донорлыққа, дайындауға және сынауға қойылатын арнайы талаптар белгіленген.

23. Өндіруші өз құжаттарында донорлыққа кандидаттарды қосу немесе жоғары тәуекелді немесе басқа себептерге сәйкес келмейтін донорлыққа кандидаттарды алып тастау үшін қолданатын рәсімдер мен стандарттарды нақты сипаттап, негіздеуі тиіс. Егер жасушаларды әртүрлі донорлардан біріктіру қажет болса, тәуекелдерді талдау аллогендік жасуша популяцияларының бірігуі реципиентте жағымсыз иммунологиялық реакциялардың пайда болу қаупін арттыруы және препараттың емдік тиімділігіне теріс әсер етуі мүмкін екенін ескеруі тиіс. Бұдан басқа, жасушаларды біріктіру аурудың таралу қаупін арттыруы мүмкін. Жасушалар мен тіндердің көзінің табиғатына байланысты басқа қауіп факторларын, мысалы, алдыңғы радиациялық сәулеленуді ескеру және оны жою қажет.

24. Соматотерапиялық дәрілік препаратта пайдалану үшін жасушаларды алу кезінде жеткілікті сезімталдығы бар адамның инфекциялық агенттерін анықтауға қабілетті және сынақ нәтижелеріне әсер етуі мүмкін (мысалы, антибиотиктер) орта компоненттерін ескеретін валидацияланған сынақ әдістері бар жасуша түріне бейімделген арнайы микробиологиялық скринингтік бағдарламаның болуы қажет. Егер жасушалар зиянды тіндерден алынса, оның нысаналы мақсатына сәйкес соматотерапиялық препаратқа тән жарамдылық критерийлерін белгілеу қажет.

25. Белгілі бір органға немесе тіндерге жарамдылық критерийлерін белгілеуге арналған сапа параметрлері тасымалдау және сақтау шарттары сияқты жалпы аспектілерді ескере отырып көрсетілуі тиіс.

26. Аутологиялық донация жағдайында аутологиялық қолдануды ескере отырып, бастапқы материалды сынау режимін негіздеу қажет.

27. Аллогенді бастапқы жасушаларды алу және өсіру жағдайында бірнеше пациенттерге енгізу үшін жасушалар партиясының (сериясының) сипаттамаларын тиісті түрде дұрыс анықтау қажет. Жасушалардың әрбір жаңа партиясына (сериясына) бірдей өнімділікті бағалау бағдарламасы қолданылуы қажет.

Құрылған жасушалы желілерге арналған банктер жүйесі

28. Жасуша желілерін пайдалану кезінде барлық мүмкін жағдайларда олардың тұрақтылығын сақтау үшін жеткілікті дәрежеде сипаттамалары белгіленген жасушалардың бас банкі мен жасушалардың жұмыс банкін қалыптастыру қажет. Жасуша банкін қалыптастыру, оның сипаттамаларын белгілеу және оны сынау осы Қағидалардың 1-тарауына сәйкес жүргізілуге тиіс.

4.1.2. Басқа материалдар, реагенттер және қосалқы заттар

29. Жасушаларды жинау, іріктеу, өсіру немесе тіпті генетикалық немесе фенотиптік модификациялау үшін әртүрлі материалдар қажет (мысалы, басқа жасушалар, ферменттер, антиденелер, цитокиндер, сарысулар және антибиотиктер). Мұндай материалдармен байланыс препараттың сапасына, қауіпсіздігіне және тиімділігіне де әсер етуі мүмкін. Нәтижесінде жасушаларды жинау, іріктеу, өсіру, генетикалық немесе фенотиптік модификациялау процесінде қолданылатын әрбір зат оның мақсатты пайдалануға жарамдылығы үшін нақты көрсетілуі және бағалануы тиіс. Мұндай материалдарда микробиологиялық тазалықты және бактериялық эндотоксиндердің төмен мөлшерін қамтамасыз ету қажет.

30. Болжалды пайдалануға жарамдылық өсу мен адгезияны қолдау ретінде пайдаланылатын жасушаларды қоса алғанда (мысалы, қоректендіретін (фидерлік) жасушалар), материалдар үшін бағалануға және (немесе) валидациялануға тиіс.

31. Өсу факторлары, цитокиндер және антиденелер сияқты қоректік ортаға қосылатын биологиялық белсенді заттардың сапасы түпнұсқалыққа, тазалыққа, стерильділікке және биологиялық белсенділікке, сондай-ақ бөгде заттардың болмауына қатысты құжатталуы қажет. Мұндай материалдарды пайдалануды азайту және сенсбилизациялық потенциалы бар реагенттерді (шикізатты) пайдаланудан аулақ болу қажет, мысалы, лактамды антибиотиктер.

32. Вирустық қауіпсіздікті бағалау мәселелеріне қатысты осы Қағидалардың 2 және 4-тарауларының ережелерін ескеру қажет. Соматотерапиялық дәрілік препаратты

өндіру кезінде пайдаланылатын жануарлардан немесе адамнан алынатын әрбір затқа қатысты Одақтың Фармакопеясында баяндалған, ал ол болмаған кезде – мүше мемлекеттердің фармакопеяларында баяндалған қағидаттарды сақтау қажет.

33. Губка тәрізді энцефалопатия (ГЭ) агенттерінің ластану қаупін азайту жөнінде шаралар қабылдау қажет.

34. Егер бұл соматотерапиялық дәрілік препараттың құрамымен және оны алу тәсілімен негізделген болса, оның сапасы мен өндірісін бағалау кезінде осы Қағидалардың 5.1, 5.2 және 10-тарауларының ережелерін қолдану қажет.

35. Егер бастапқы шикізат (және бастапқы материалдар), реагенттер және (немесе) қосалқы заттар Одақтың Фармакопеясында көрсетілсе, соматотерапиялық дәрілік препараттың тіркеу деректерінде тиісті сілтемелерді көрсету қажет.

36. Адам немесе жануар тектес материалдарға қатысты мынадай мәліметтерді қосу қажет:

а) адамнан алынатын материалдар (мысалы, альбумин, иммуноглобулиндер), осы Қағидалардың 19 және 20-тарауларына сәйкес қан плазмасынан алынатын дәрілік препараттарға қатысты қолданылатын тәсілмен бірдей тәсілмен олардың жарамдылығына бағалау жүргізу қажет.

Балама синтетикалық реагенттерді қолдану мүмкіндігін зерттеу қажет. Егер қоректік орта үшін плазма қажет болса, аллогендік сарысуды алмастыру үшін мүмкіндігінше жасушалары алынған донордың сарысуы қолданылады;

б) жануарлардан алынатын материалдар. Жануарлардан алынатын жасушаларды немесе тіндерді (мысалы, көмекші жасушалар ретінде) пайдаланған кезде ксеногендік жасушаларды емдеуге арналған дәрілік препараттарға қатысты нұсқауларды орындау қажет.

Жануарлардан алынатын реагенттерде жұқпалы агенттер болуы мүмкін және реципиентте қажетсіз иммунологиялық реакциялардың жиілігін арттыруы мүмкін. Егер қажет болса, жануарлардан алынатын реагенттерді пайдаланудан аулақ болу қажет және оларды құрамы белгіленген басқа реагенттермен (мысалы, өсімдік тектес немесе рекомбинантты) ауыстыру қажет.

Бұқа сарысуын қолданған кезде губка тәрізді энцефалопатияға қатысты сақтық шараларын сақтау қажет. Сәулеленген сарысуларды және (немесе) балама синтетикалық орталарды пайдалану оңтайлы болып табылады.

Жануарлардың басқа түрлерінен алынатын материалдардың вирустық қауіпсіздігіне сынақтар жүргізу кезінде бөгде агенттердің болуын бағалау қажет, олардың болуына осы Қағидалардың 2-тарауының 3-кестесінің және 21-тарауының талаптарына сәйкес сүтқоректілерге арналған ветеринариялық вакциналарды өндіруге және бақылауға қойылатын жалпы және түрге тән талаптар шеңберінде сынақтар жүргізілуі тиіс;

в) генотерапиялық дәрілік препараттардың бастапқы материалдарын қолдану жөніндегі арнайы нұсқаулар. Егер жасушалар генетикалық түрлендірілген болса, генді

тасымалдауға арналған векторлардың сапасын бақылау, дәрілік препараттың сипаттамасы және клиникаға дейінгі зерттеулері жөніндегі ақпарат осы Қағидалардың 32-тарауының ережелеріне сәйкес көрсетіледі. Трансформацияланған жасушалық популяцияларды жаңадан алынған сипаттамалардың жеткілікті және қайталанатын көрінісіне талдау қажет. Экспрессияның деңгейі мен ұзақтығына, сондай-ақ жасушалар шығаратын гендік өнімнің сапасына ерекше назар аудару қажет. Егер қолданылатын және іс жүзінде мүмкін болса, өндіруші жасушалардың жаңа сипаттамаларын сандық тұрғыдан және мезгіл-мезгіл бақылап отыруы тиіс.

4.2. Аралас соматотерапиялық дәрілік препараттардың құрамында матрикстерді, медициналық бұйымдарды, скаффолдтар мен қаңқаларды және өзге де материалдарды пайдалану жөніндегі арнайы нұсқаулар

37. Соматотерапиялық препараттар тәуелсіз түрде медициналық өнімдер болып табылатын құрылымдық компоненттерді қамтуы мүмкін. Мұндай бұйымдар Одақ органдарының медициналық бұйымдардың айналысы саласындағы актілерінің және көрсетілген актілермен реттелмеген бөлігінде мүше мемлекеттің заңнамасының талаптарына сәйкес келуі тиіс, ал олар туралы ақпаратты дәрілік препаратты тіркеу туралы өтініште көрсету қажет. Медициналық бұйымның тіркеу куәлігі болған кезде бұл туралы мәліметтерді дәрілік препараттың тіркеу құжаттамасына енгізу қажет. Соматотерапиялық дәрілік препараттар медициналық емес құрылымдық компоненттерді де қамтуы мүмкін. Барлық құрылымдық компоненттерді Тіркеу қағидаларына № 1 қосымшаның талаптарына, 4.4-кіші бөлімге және осы тараудың 5-бөліміне сәйкес олардың нысаналы мақсатқа жарамдылығын егжей-тегжейлі сипаттау және бағалау қажет.

38. Тіркеу құжаттамасында жасушаларға қосымша немесе олармен бірге қолданылатын кез-келген матрикстердің, талшықтардың, түйіршіктердің немесе басқа материалдардың сипаттамасын ұсыну және олардың құрылымы мен қызметін химиялық, биологиялық, физикалық (мысалы, құрылымы мен деградациясы) және механикалық қасиеттерімен растау қажет. Қосымша биоактивті молекулалардың қосылуын тіркеу жазбасында сипаттау және олардың әсерін бағалау қажет.

4.3. Өндірістік процесс

39. Соматотерапиялық дәрілік препараттың қасиеттерінің тұрақтылығын қамтамасыз ету мақсатында оны өндіру процесін мұқият жоспарлау және валидациялау қажет. Өндіріс процесінің кезеңдеріне қойылатын талаптарды тұжырымдау және негіздеу қажет.

40. Белсенді фармацевтикалық субстанция мен соматотерапиялық дәрілік препарат өндірісінің толық сипаттамасын ұсыну қажет. Жасушаларды өндеуге қажетті

манипуляция түрін және жасушалардың физиологиялық қызметін сипаттау қажет. Биологиялық сұйықтықтардан, ұлпалардан немесе органнан немесе жасуша банктерінен бастап, маңызды кезеңдер мен аралық өнімдерді (мысалы, жасушалардың аралық сериялары), сондай-ақ жұмыс параметрлерін, өндірісшілік бақылаулар мен жарамдылық критерийлерін белгілей отырып, бүкіл процестің блок-схемасын жасау қажет. Жасушалар мен матрикстерден, медициналық бұйымдардан, скаффолдтардан немесе қаңқалардан тұратын аралас дәрілік препараттарды өндіру "жасуша – матрикс" ("жасушалар – қаңқа") өзара іс-қимылдары және осы өзара іс-қимылға байланысты дәрілік препараттың сапасын қамтамасыз ету мәселелері тұрғысынан қосымша қарауды талап етеді. Өндіріс кезінде немесе соматотерапиялық препаратты енгізгеннен кейін жасушалар үшін қоршаған орта жағдайларын өзгерту (мысалы, РН жоғарылауы) әлеуеті болуы мүмкін биологиялық ыдырайтын материалдардың әсерін бөлек талдау қажет.

41. Тасымалдау және сақтау шарттары туралы мәліметтерді, сондай-ақ өндіріс кезеңдері арасындағы үзіліс уақытын қоса алғанда, соматотерапиялық дәрілік препаратты өндіру процесінде материалдарды тасымалдау үшін пайдаланылатын рәсімдер туралы мәліметтерді ұсыну қажет.

42. Өндіріс аймағы материалды дайындау аймағынан физикалық түрде бөлінуі тиіс. Егер бір өндірістік аймақта тіндер мен жасушаларға негізделген әр түрлі дәрілік заттар өңделіп, сақталса, өндірістің әр кезеңінде айқаспалы ластану қаупі артады (мысалы, өндірістік жабдықтар (мысалы, сұйық азотты ыдыстар) немесе сақтау контейнерлері), сондықтан айқаспалы ластанудың алдын алу үшін тиісті бақылау шараларын қамтамасыз ету қажет.

43. Соматотерапиялық дәрілік препараттарды өндіруде пайдаланылатын жабдықтар мен үй-жайлар асептикалық өндіріске жарамды және білікті болуы тиіс. Барлық мүмкін жағдайларда өндірісте арнайы, өнімге тән немесе бір реттік жабдықты пайдалану қажет.

4.3.1. Жасушаларды дайындау рәсімдері

44. Жасушаларды дайындаудың барлық рәсімдері олардың мақсаты тұрғысынан негізделуі қажет.

45. Жасушалармен немесе тіндермен дұрыс жұмыс істемеу және оларды қате өңдеуден аулақ болу қажет, себебі бұл жасушалардың тұтастығын және (немесе) функционалдық белсенділігін зақымдауы немесе бұзуы мүмкін, ол сол арқылы терапевтік тиімсіздікке әкеледі. Микробиологиялық бақылау өндіріс процесін бақылаудың және барлық соматотерапиялық препараттардың сапасын бағалаудың негізгі аспектісі болып табылады. Мүмкін болса, өндірістің таңдалған кезеңдерінде in

in vitro жасушаның жетілуіне мониторинг жүргізу қажет. Дақылды өсіру рәсіміне және жасушалардың өсу сипаттамаларына сәйкес кез келген микробтық ластану мәніне тексеру қажет.

46. Тиісті бақылаулар орындалғаннан және (немесе) енгізілгеннен кейін биологиялық сұйықтықты (ұлпаны, органды) мынадай манипуляцияларға ұшыратуға жол беріледі:

а) органдардың немесе тіндердің диссоциациясы. Органнан немесе ұлпадан жасушаларды алу рәсімін сипаттау және тексеру қажет (фермент түрі, орта және т.б. тұрғысынан). Жасушалық препараттың жоспарланған функционалдық тұтастығын сақтау және препараттағы жасушалық қоспаларды азайту (жасушалық дебрис, басқа жасуша түрлерімен айқаспалы ластану) үшін тінге қолданылатын ыдырау дәрежесін ескеру қажет;

б) қызығушылық тудыратын жасуша популяциясын бөлу. Қызығушылық тудыратын жасуша популяциясын бөлу және (немесе) тазарту үшін қолданылатын кез-келген рәсімді сипаттау қажет. Оның тиімділігі нысаналы мақсатпен бірге қарастырылады, ал әдіс (әдістер) тексерілуі тиіс;

в) жасушаларды өсіру. Жасушаларды *in vitro* өсіру кезінде оқшауланған жасушалардың қолайлы өсуін қамтамасыз етуге және оларды манипуляциялауға назар аудару қажет. Тұтастықты сақтау және жасушалардың функционалдық белсенділігін бақылау үшін өндіріс кезеңдерін дұрыс жоспарлау қажет. Кез-келген манипуляция рәсімдері өндіріс құжаттарында егжей-тегжейлі сипатталуы және арнайы бақылауларды қолдана отырып, өндіріс процестеріне мұқият мониторинг жүргізілуі қажет. Жасуша культурасының ұзақтығын және жасуша үзінділерінің максималды санын нақты анықтау және тексеру қажет. Осы Қағидалардың 1-тарауына және жасуша клондарының туындыларына сәйкес бастапқы жасуша дақылдарының, қалыптасқан жасуша сызықтарының маңызды генотиптік және фенотиптік сипаттамаларын анықтау, сондай-ақ олардың тұрақтылығын дақылдың өмір сүру ұзақтығы тұрғысынан анықтау қажет. Жасушаларды өсіру процесінің дәйектілігі мен қайталануын растау және ұсынылған жасушалардың клиникалық (терапевтік) қызметі тұрғысынан өсіру жағдайларын, соның ішінде орталар мен өсіру ұзақтығын оңтайландыру қажет.

Өсу факторларына жауап ретінде жасушалардың өсу әлеуетін бөлек қарастыру қажет, өйткені жасушалардың субпопуляциясы белгілі бір *in vitro* өсіру жағдайында өсудің артықшылығына ие болуы мүмкін;

г) жасушалардың модификациясы. Жасушаларға әртүрлі әдістермен (физикалық, химиялық немесе молекулалық-генетикалық) әсер етуге болады. Жасушаларды өзгерту үшін қолданылатын әдісті жан-жақты сипаттау қажет. Жасушалардың генетикалық түрленуі жағдайында осы Қағидалардың 32-тарауында белгіленген талаптарды сақтау қажет;

д) матрикстің, скаффольдтың, медициналық бұйымның немесе қаңқаның ішінде немесе бетінде жасушаларды өсіру. Егер жасушалар матрикстің, скаффольдтың, медициналық бұйымның немесе қаңқаның ішінде немесе бетінде өсірілсе, аралас соматотерапиялық дәрілік препараттың сапасы негізінен тиісті түрде бақыланатын өндіріс процесімен анықталады. Біріктірілген соматотерапиялық дәрілік препараттарды өндіру жағдайында медициналық бұйымның жасушалардың өсуіне, қызметіне және тұтастығына әсерін ескере отырып, жасушаларды өсіру процесін мұқият тексеру қажет. Сондай-ақ, осы тараудың 5-бөлімінің нұсқауларына сәйкес жасушалардың өнімге тигізетін әсерін (мысалы, деградация жылдамдығы) ескеру қажет.

4.3.2. Өндірісішілік бақылау

47. Өндіріс процесін сыни кезеңдер немесе аралық өнімдер деңгейінде технологиялық процесті бақылаудың бірнеше құралдарының көмегімен бақылау қажет. Аралық жасушалық өнімдер – бұл соматотерапиялық дәрілік препараттарды өндіру процесінде шығарылатын өнімдер. Процестің қайталануын және соматотерапиялық дәрілік препараттың қасиеттерінің тұрақтылығын қамтамасыз ету мақсатында осындай өнімдерге ерекшеліктер жасау қажет. Сынақтар мен жарамдылық критерийлерін сипаттау қажет. Соматотерапиялық дәрілік препаратты сақтау көзделген жағдайда сақтау шарттарын (мысалы, ұзақтығы, температурасы) валидациялау қажет.

4.3.3. Серияны анықтау

48. Серияны анықтаудың мақсаты - өндіріс процесінің дәйектілігі мен қадағалануын қамтамасыз ету. Өнеркәсіптік серияның нақты анықтамасын жасуша көзінен соңғы қаптаманың таңбалануына дейін беру керек (серия мөлшерін, үзінділер санын немесе екі еселенген ұяшықтарды, біріктіру стратегияларын, серия нөмірлерін беру жүйесін көрсете отырып). Аутологиялық соматотерапиялық дәрілік препараттар үшін серия ретінде осы дәрілік препарат үшін бір мезгілде донор болып табылатын бір адамға өндірілген препаратты қарастыру қажет.

4.3.4. Қаптау (бекіту) жүйесі

49. Қаптау (бекіту) жүйесін сипаттау қажет. Препаратпен үйлесімділігін растау қажет. Қаптау (бекіту) жүйесінің өзі медициналық бұйым ретінде тіркелгенін көрсету қажет. Контейнерді зарарсыздандыру және жабу рәсімдері туралы мәліметтерді ұсыну қажет.

50. Қаптама материалдарын таңдау фармацевтикалық дамудың бөлігі ретінде қарастырылуы қажет. Егер қаптама компоненттері тасымалдау және (немесе) қолдану

жағдайларын қамтамасыз ету үшін пайдаланылса, қаптама компоненттерінің көрсетілген функцияларын қамтамасыз ету бойынша тиісті қосымша деректерді көрсету қажет.

4.4. Дәрілік препараттың сипаттамаларын белгілеу

51. Соматотерапиялық дәрілік препараттың сипаттамаларын белгілеу дайын препараттың құрамындағы барлық компоненттерді қамтуы тиіс. Соматотерапиялық дәрілік препараттың сипаттамаларын анықтау әсіресе жасушалармен бірге матрикстер, қаңқалар, скаффолдтар және бұрын зерттелмеген медициналық бұйымдар бар соматотерапиялық дәрілік препараттар үшін әсіресе қиындық туғызады. Бұл жағдайда жеке компоненттердің сипаттамаларын, сондай-ақ аралас дәрілік препаратты анықтау қажет болады. Соматотерапиялық дәрілік препараттардың сипаттамаларын белгілеу оны әзірлеу және (немесе) өндіру процесі барысында алынған деректерді қамтиды. Біріктіру процесінде біріктірілген соматотерапиялық препараттың жасушалық және жасушалық емес компоненттерінің сипаттамалары өзгеріске ұшырауы мүмкін.

52. Жасушалық компонент сәйкестендіру (түпнұсқалық), тазалық, белсенділік, өміршеңдік және өзінің мақсатына жарамдылығы (егер басқаша негізделмесе) тұрғысынан егжей-тегжейлі сипатталуға тиіс.

53. Соматотерапиялық препараттың биологиялық қызметі биохимиялық, метаболикалық немесе иммунологиялық әсерде, сондай-ақ, мысалы, зақымдалған тіннің немесе органның құрылымдық алмастыруында көрінеді. Осыған байланысты белсенді фармацевтикалық субстанцияның биологиялық қызметі тұрғысынан оның сипаттамаларын анықтау қиын. Бұдан басқа, белгілі бір молекулалық субстанцияның есебіне белгілі бір әсер ету механизмін жатқызу қиын, өйткені ол көбінесе жасушалық компоненттердің бірнеше функционалдық қасиеттеріне байланысты, олардың әрекеті "тін тәрізді" болып саналады.

54. Соматотерапиялық дәрілік препараттың сипаттамаларын белгілеу кезінде мыналарды ескеру қажет:

- а) жасушалардың шығу тегі (аутологиялық немесе аллогендік);
- б) жасушалар *in vitro* айтарлықтай немесе минималды манипуляцияларға ұшырады ма;
- в) жасушалар иммунологиялық белсенді немесе бейтарап болып табыла ма;
- г) жасушалардың пролиферативтік қабілеті;
- д) жасуша немесе ұлпа тәрізді ұйымдастыру және жасушалар мен құрылымдық компоненттермен динамикалық өзара әрекеттесу;
- е) дәрілік препараттың нысаналы мақсаты.

55. Жасушалық емес компоненттердің соматотерапиялық дәрілік препараттың құрамында орындалатын функция негізге алына отырып сипатталуы қажет. Жасуша компоненттерін қолдауға арналған құрылымдық компоненттер үшін (мысалы, қаңқалар

, скаффолдтар және мембраналар) олардың сипаттамаларын химиялық және физикалық тұрғыдан сәйкестендіру және анықтау қажет (мысалы, кеуектілік, тығыздық, микроскопиялық құрылым және МемСТ ISO 10993-18 және МемСТ ISO / TS 10993-19 сай заттардың түріне және мақсатына сәйкес бөлшектердің мөлшері).

56. Сипаттамаларды белгілеуді белсенді фармацевтикалық субстанция мен дәрілік препаратты шығару кезінде қолданылатын күнделікті бақылау шараларын, сондай-ақ серия сипаттамаларының тұрақтылығына кепілдік беру үшін өндіріс процесінің бірнеше сатысында жүзеге асырылатын бақылау шараларын белгілеуге мүмкіндік беретін етіп жоспарлау қажет.

57. Егер соматотерапиялық дәрілік препараттың құрамдас бөліктері ретінде биологиялық белсенді молекулалар (мысалы, өсу факторлары, цитокиндер және т.б.) болса, оларды енгізгеннен кейін тиісті *in vitro* спектрін және қажет болған жағдайда *in vivo* зерттеу әдістерін қоса алғанда, препараттың басқа компоненттерімен және қоршаған тіндермен өзара әрекеттесуін егжей-тегжейлі нақтылау және сипаттау қажет.

4.4.1. Сәйкестендіру (түпнұсқалық)

Жасушалық компонент

58. Жасушалардың популяциясы мен шығу тегіне байланысты фенотиптік және (немесе) генотиптік профильдер тұрғысынан жасуша компоненттерінің түпнұсқалылығының сипаттамаларын анықтау қажет.

59. Жасуша фенотипін қарастырған кезде маңызды маркерлерді қолдануға рұқсат етіледі (егер негізделген болса). Мұндай маркерлер гендердің экспрессиясына, антигендердің көрсетілуіне, биохимиялық белсенділікке, сыртқы тітіркендіргіштерге реакцияға, биологиялық белсенді немесе басқа анықталатын молекулаларды өндіру қабілетіне және т. б. негізделуі мүмкін. Жабысқақ жасушаларға қатысты морфологиялық талдау басқа сынақтармен бірге қолайлы болып табылады. Егер қажет болса, соматотерапиялық дәрілік препараттың сипаттамаларын өзгертуге әкелетін рәсімдердің сипаттамасын ұсыну қажет (адгезияны, сіңіруді, деградацияны, қоректік орта компоненттерінің қалдықтарының пайда болуын қоса алғанда).

60. Шығу тегі аллогендік болатын жасушалық компоненттерге қатысты түпнұсқалыққа гистосәйкестік маркерлерді (егер бар болса) және олардың нысаналы арналуының талдамасымен бірге генетикалық полиморфизмдерді сәйкестендіруді (мысалы, бір нуклеотидті полиморфизмдердің (SNP) немесе қысқа тандемдік қайталанулардың (STR) талдамасын) қамтуға тиіс.

Белсенді фармацевтикалық субстанцияның жасушалық емес компоненттері

61. Барлық жасушалық емес компоненттерді егжей-тегжейлі сипаттап, олардың түпнұсқалығының параметрлерін белгілеу қажет.

62. Егер соматотерапиялық дәрілік препаратта жасушалық құрамдас бөлікке қосымша жеке белсенді зат болса, мұндай белсенді зат үшін дәрілік заттардың айналысы саласындағы Одақ органдары актілерінің немесе көрсетілген актілермен реттелмеген бөлігінде мүше мемлекеттер заңнамасының талаптарына сәйкес белсенді заттың сипатына қарай химиялық немесе биологиялық шығу тегіне қарамастан сәйкестендіру (түпнұсқалығы) тұрғысынан сипаттамаларды белгілеу қажет.

63. Жасушалық компоненттерді қолдауға арналған құрылымдық компоненттер (мысалы, қаңқалар, скаффолдтар, мембраналар) олардың құрамы мен құрылымдық сипаттамаларына қатысты анықталуы және сипатталуы қажет.

Қиюластырылған соматотерапиялық дәрілік препараттар

64. Қиюластырылған соматотерапиялық дәрілік препаратта фармацевтикалық қолдануға арналған субстанция жасушалық және жасушалық емес компоненттерді интеграциялау арқылы құрылуы мүмкін. Мұндай жағдайда процесінде жасушалық та, сондай-ақ жасушалық емес те компонентті сәйкестендіру (түпнұсқалылық) өзгеруі мүмкін. Демек комбинациядағы компоненттер үшін сәйкестендіруді (түпнұсқалықты) анықтаудың арнайы әдісі белгіленуі тиіс (егер басқаша негізделмесе).

4.4.2. Жасушалардың тазалығы

65. Мақсатты жасушалық популяция дифференциациялаудың басқа сызықтарына және (немесе) сатыларына жататын жасушаларды немесе мақсатты популяциямен байланысты емес жасушаларды қамтуы мүмкін.

66. Егер терапия үшін белгілі бір жасуша түрі қажет етілсе, қажет емес жасушаларды анықтау және тиісті спецификациялар арқылы олардың соматотерапиялық дәрілік препараттағы мөлшерін бақылау (ластаушы жасушалар саны үшін қолайлылық критерийлерін белгілеу) қажет.

67. Егер дәрілік препараттың қажетті биологиялық белсенділігіне және тиімділігіне қол жеткізу үшін жасушалардың күрделі комбинациясы қажет болған жағдайда, осы комбинацияны сипаттау және оның құрамын тиісті өндірісішілік бақылаулар мен шығарылатын сапаны бақылау сынақтарының көмегімен бақылау қажет.

68. Жасушаның типіне қарамастан, жасуша популяциясы өміршең емес жасушалармен ластануы мүмкін. Жасушалардың өміршеңдігі - ол өзінің биологиялық белсенділігімен тікелей байланысты болатын соматотерапиялық дәрілік препараттың тұтастығының маңызды параметрі болғандықтан, өміршең емес және өміршең жасушалар арасындағы қатынасты анықтау және ол үшін ерекшеліктегі қолайлылық критерийлерін белгілеу қажет.

4.4.3. Қоспалар

Туыстас және өндірістік қоспалар

69. Өндіру кезінде туыстас және өндірістік қоспалар соматотерапиялық дәрілік препаратқа әртүрлі мөлшерде енуі (түзілуі) мүмкін. Адамға жағымсыз әсер ету қабілеті белгілі кез келген реагенттердің (бастапқы шикізаттың) мөлшеріне (немесе егер басқаша мүмкін болмаса оның жекелеген компоненттеріне) соматотерапиялық дәрілік препаратты сынақ жүргізу және олар үшін қолайлылық критерийлерін белгілеу қажет. Ерекшеліктерде белгіленген олардың құрамының шектері токсикологиялық және (немесе) клиникалық зерттеулерде пайдаланылған серияларда табылған осындай қоспалардың құрамымен негізделуі қажет.

70. Өндіру кезінде дәрілік препараттарды деградация өнімдерімен (мысалы, биологиялық ыдырайтын материалдар) ластауға қабілетті кез-келген материалды мұқият сипаттау және деградация өнімдерінің жасушалық компонентке әсерін бағалау қажет.

71. Егер дәрілік препаратта генетикалық түрлендірілген жасушалар пайдаланылса, кез келген қосымша ақуыздарды, экспрессиялық вектор өнімдерін (мысалы, антибиотиктерге төзімділік факторлары, селекция маркерлері) талдау және олардың дәрілік препараттың құрамында болуын негіздеу қажет.

Бөгде агенттер

72. Дәрілік препараттың сапасы үшін аса маңызды аспект соматотерапиялық дәрілік препараттың құрамында бөгде агенттер (вирустар, микоплазма, бактериялар, саңырауқұлақтар) жоқ екенін анықтау болып табылады. Ластану бастапқы материалдардан немесе шикізаттан болуы мүмкін немесе өндіру процесінде кездейсоқ енгізілуі мүмкін. Бөгде агенттердің жасырын (интеграцияланған, тыныш) нысандарын қайта белсенділендіру мүмкіндігін бағалау үшін тәуекелге бағалау жүргізу қажет. Одақ Фармакопеясының талаптарына сәйкес сомато-терапиялық дәрілік препаратта бактериялардың, саңырауқұлақтардың және микоплазманың болмауына егжей-тегжейлі сынақтар жүргізу қажет. Егер соматотерапиялық дәрілік препараттың жарамдылық мерзімі (сақтау мерзімі) Одақтың Фармакопеясына сәйкес бактериялардың болмауына сынақтар жүргізуге мүмкіндік бермеген жағдайда, валидацияланған сынау әдістерін (негіздемелер болған кезде) қолдануға жол беріледі.

4.4.4. Белсенділік

73. Дәрілік препаратты фармацевтикалық әзірлеудің ерте кезеңдерінде белсенділікке қолайлы сынақ әзірлеуді бастау қажет. Қолайлы белсенділік сынағы алғашқы клиникалық зерттеу үшін соматотерапиялық дәрілік препараттарды өндіру кезінде әзірленуге тиіс. Белсенділікті анықтау әдістемесін тірек клиникалық зерттеулер басталғанға дейін валидациялау қажет (егер өзгеше негізделмесе). Өндіруші өнімді

әзірлеу барысында қажет болған жағдайда оларды өзгерте отырып, шығаруға арналған ерекшелікте белсенділікке және жарамдылық мерзіміне (сақтау мерзіміне) қойылатын талаптарды белгілеуі қажет.

74. Биологиялық белсенділікті анықтайтын әдістеме соматотерапиялық дәрілік препаратты енгізуге клиникалық жауаппен байланысты болуы тиіс болатын болжамды биологиялық әсерге негізделуі тиіс.

75. Белсенділікке арналған сынақтардың мынадай екі негізгі түрін қарастыруға жол беріледі:

in vitro жасушалық жүйелердегі талдаулар;

in vivo жануарлар модельдеріндегі талдаулар.

Өміршендік, өзін-өзі жаңарту, жасушалық өлім және дифференциация сияқты негізгі жасушалық функциялар соматотерапиялық дәрілік препараттардың сапасы, функционалдығы және тұрақтылығы үшін маңызды көрсеткіштер болып табылады, сондықтан оларды өндіру кезінде және суррогат маркерлері мен сәйкес технологияны қолдана отырып, өндірісті бақылау кезінде оларға мониторинг жүргізу қажет (мысалы, микрочиптердегі ген экспрессиясының профильдерін талдау, ағындық иммунофлуоресценттік цитометрия, жасушаларды клондау, ПЦР және т.б.). Зертханалық эксперименттік жануарлар модельдерін қолданған кезде *in vivo* талдауларын жүргізуге жол беріледі.

76. Тазалықты сипаттайтын маркерлер мен соматотерапиялық дәрілік препараттың белсенділігін сипаттайтын маркерлер бір талдауда анықталмауы тиіс.

77. Соматотерапиялық дәрілік препараттың оны әзірлеу кезіндегі белсенділігін барабар анықтау үшін бірнеше аналитикалық әдістердің комбинациясы қажет болуы мүмкін. Талдаудың белгілі бір түрлері өндіріс процесінің өзгеруін бақылау үшін қолайлы екенін ескеру қажет, ал басқалары дәрілік препараттың сапасын шығару алдындағы бақылау шеңберіндегі сынақтар үшін жақсырақ қолайлы болады.

Тіндердің репарациясы және регенерациясы

78. *In vivo* сынағын тіннің жоспарланған клиникалық репарацияны немесе регенерациясын имитациялайтын жануар моделінің үлгісінде орындауға жол беріледі немесе ол әрекет принципіне өзгеше түрде негізделуі мүмкін (мысалы, эктопиялық модель). *In vitro* талдау жоспарланған биологиялық белсенділікпен тікелей немесе жанама (суррогат маркерлер) корреляцияны растайтын маркерлердің экспрессиясына негізделуі тиіс (мысалы, жасуша бетінің маркерлері, активтендіру маркерлері, белгілі бір гендердің экспрессия профилі). Бұдан басқа, белгілі бір жағдайларда физиологиялық реакцияны (мысалы, белгілі бір жасуша түрлеріне дифференциациялау және (немесе) ұлпаға тән ақуыздардың секрециясы (мысалы, жасушадан тыс матрикстің компоненттері) белсенділікті сынаудың негізгі принципі ретінде пайдалануға жол беріледі. Сонымен қатар, өндірушілер жоспарланған *in vivo*

биологиялық әсері үшін сипаттамаларды белгілеу әдісінің өзектілігін қамтамасыз етуі тиіс.

79. Белсенділікке жүргізілетін сынақ жасушалардың белгіленген санын пайдалана отырып және мүмкіндігінше білікті референттік препарат (ішкі стандарт) бойынша есептелген түрде орындалуы қажет. Белсенділік алдын ала анықталған әсерді алу үшін қажетті уақыт аралығы ретінде анықталады (мысалы, функцияны қалпына келтіру немесе анатомиялық құрылымды репарациялау) немесе белсенділік белгілі бір уақыт кезеңіндегі өлшенген әсердің негізінде есептеледі.

Метаболикалық немесе фармакологиялық белсенділік

80. Соматотерапиялық дәрілік препараттың құрамындағы жасушалар мақсатты ақуыздардың экспрессиясын индукциялау мақсатында химиялық әсерге немесе *in vitro* генетикалық модификацияға ұшырауы мүмкін (мысалы, жаңа микроортада талап етілетін уақыт ішінде биологиялық жауапты қолдауға арналған өсу факторлары, беткі жасушалық антигендер немесе басқа да молекулалар). Осыған байланысты әзірленген белсенділік сынақтары белсенді фармацевтикалық субстанцияның белсенділікке байланысты қасиеттері мен параметрлерін бағалауға мүмкіндік беруі тиіс, ол тек толық бұзылмаған өміршең жасушалардан ғана емес, сонымен қатар басқа компоненттерден де тұруы мүмкін.

81. Егер соматотерапиялық дәрілік препараттың жоспарланған биологиялық қызметі негізінен жасушалардың белгілі бір молекуланы бөлу қабілетіне негізделсе (мысалы, метаболикалық бұзылуларды түзету, өсуді ынталандыру, метаболиттің бөлінуі), онда белсенділік сынағы өндірілген белсенді молекулаларды және күтілетін биологиялық белсенділікті анықтауға негізделеді. Сынақты сенімді стандартты сапалық және сандық аналитикалық әдістердің көмегімен орындауға болады (ақуызды талдау, нуклеин қышқылын талдау технологиясы (ТАН), ВЭЖХ) көмегімен нуклеин қышқылын анықтау). Осы белсенді фармацевтикалық зат соматотерапиялық дәрілік препараттан дене сұйықтықтарына (плазма, цереброспинальды сұйықтық, зәр немесе интерстициальды сұйықтық) босап шығарылады деп болжай отырып, сол молекуланың қызметін жануарлардың модельдік жүйелерінде де зерттеуге болады.

Иммунотерапия

82. Иммунотерапияға арналған соматотерапиялық дәрілік препараттардың белсенділігіне жүргізілетін сынақтар дәрілік препараттың мультиантигендік құрамына және бастапқы материалдың өзіне тән өзгергіштігіне байланысты қиындайтын күрделі иммундық механизмдерді бағалауға негізделген. Қатерлі ісік ауруын емдеуге арналған

иммунотерапиялық соматотерапиялық дәрілік препараттардың белсенділігін бағалау үшін олардың иммуностропты белсенділігін бағалауға мүмкіндік беретін тестілердің арнайы жинақтары пайдаланылады.

4.4.5. Туморогенділік

83. Соматотерапиялық дәрілік препараттар үшін туморогендік потенциалдың ықтимал болуы тән, өйткені трансформация, ең алдымен, химиялық немесе биологиялық сипаттағы молекулаларға негізделген әдеттегі дәрілік препараттарда жоқ препараттың жасушалық компонентінде (мысалы, хромосомалық тұрақсыздықтың салдарынан) болуы мүмкін, сондай-ақ онкогендік потенциалдың пайда болу қаупі бар. Егер жасушалық трансформация қаупінің болуын және кейіннен туморогенділіктің пайда болуын болжауға негіз бар болса, жасушалық компоненттерді, мысалы, олардың пролиферативті белсенділігін, экзогендік стимулдарға тәуелділігін, апоптоз стимулына жауап пен геномның модификациясын талдай отырып, олардың туморогендік потенциалы мәніне бағалау қажет. Жасуша культурасынан немесе жасуша банкі жүйесінен алынатын хромосомалардың тұтастығына және жасушалардың туморогенділігіне сынақ жүргізу қажет болады. Туморогенділікке сынақтарды ұйымдастыру кезінде осы Қағидалардың 1-тарауының ережелерін және Одақтың Фармакопеясының медициналық қолдануға арналған вакциналар өндіруге арналған жасушалық субстраттар жөніндегі бабын басшылыққа алған жөн.

4.5. Сапаны бақылау

84. Белсенді фармацевтикалық субстанцияның және (немесе) соматотерапиялық дәрілік препараттың сапасын тиісті түрде бақылау мақсатында оларды осы екі деңгейдің әрқайсысында міндетті түрде шығарылымдық сапа бақылауынан өткізу қажет. Егер бұл негізделген болса, басқа деңгейде толық бақылаудың орындалуы шартымен сынақтарды бір деңгейге қысқартуға жол беріледі. Сапаны шығарылымдық бақылаудың барлық сынақтарын дәрілік препаратты тіркеу туралы өтініш берілген сәттен кешіктірмей валидацияланған әдістердің көмегімен орындау қажет.

4.5.1. Сапаны шығарылымдық бақылаудың критерийлері

85. Белсенді фармацевтикалық субстанцияны және соматотерапиялық дәрілік препаратты шығаруға арналған ерекшеліктерді олардың сипаттамаларын белгілеу барысында анықталған параметрлердің негізінде жасау қажет. Сынақтарды таңдау препараттық ерекшелік болып табылады және оны өндіруші анықтауға тиіс.

86. Егер өзгеше негізделмесе, шығарылымға арналған ерекшеліктер мынадай көрсеткіштерді қамтуы тиіс:

сәйкестендіру (түпнұсқалық);

тазалық;
белсенділік;
қоспалар;
стерильдік;
жасушалардың өміршеңдігі;
жасушалардың жалпы саны.

Егер құрылым препараттың негізгі сипаттамасы болып табылса, белсенді фармацевтикалық субстанцияның немесе соматотерапиялық дәрілік препараттың құрылымдық сипаттамаларын анықтау және негіздеу қажет. Егер соматотерапиялық дәрілік препараттың негізгі функциясы арнайы ақуыздардың секрециясы болып табылса, осы бөлінетін ақуыздарға қатысты ерекшеліктердің параметрлері белгіленуге тиіс.

87. Егер шығарылымдық бақылаудың белгілі бір сынақтарын белсенді фармацевтикалық субстанцияда немесе соматотерапиялық дәрілік препаратта мүмкін болмаса, оны тек негізгі аралық өнімдерде және (немесе) өндірістік бақылау барысында ғана орындау мүмкін болса, мұны негіздеу қажет. Мұндай жағдайларда сапаны бақылаудың тиісті көлемінің негіздемесі клиникалық зерттеудің нәтижелерімен бекітілген соматотерапиялық дәрілік препаратты өндіру процесіне негізделуі тиіс. Белсенді фармацевтикалық субстанциядағы немесе соматотерапиялық дәрілік препараттағы сапаны шығарылымдық бақылау шеңберіндегі сынақтарды алып тастаудың мұндай жағдайлары мыналарды қамтиды:

а) белсенді фармацевтикалық субстанцияның немесе соматотерапиялық дәрілік препараттың құрамдас компоненттері үшін техникалық себептер бойынша жүргізуге болмайтын шығарылымдық сапаны бақылауды жүргізу шеңберіндегі жекелеген сынақтар;

б) уақытша шектеулер салдарынан реципиентке соматотерапиялық дәрілік препарат енгізілгенге дейін (мысалы, өндіру және бастапқы зерттеулер аяқталғаннан кейін бірден енгізілетін аутологиялық препараттарға қатысты) аяқталуы мүмкін болмайтын сапаны шығарылымдық бақылау жүргізу шеңберіндегі толық сынақтар. Сонымен бірге, бұл жағдайда осындай дәрілік препаратты клиникалық қолданар алдында шектеулі уақыт кезеңінде орындалуы қажет міндетті сынақтардың сыни кешенін анықтау және негіздеу қажет. Барлық жағдайларда кейінгі талдау үшін мұрағаттық үлгілерді сақтау қажет;

в) егер дәрілік препараттың нақты қолда бар мөлшері клиникалық қажетті дозамен шектелген жағдайда (мысалы, жинау кезінде жасушалардың өте шектеулі санының немесе пролиферацияның төмен жылдамдығының салдарынан) дәрілік препаратты сынау. Соматотерапиялық дәрілік препаратты мүше мемлекеттің аумағындағы айналымға шығару бұл жағдайда жасушаларды манипуляциялау процесін және өндірісішілік бақылауларды валидациялаумен негіздеу қажет.

4.5.2. Тұрақтылықты зерттеу

88. Мәлімделген сақтау жағдайында жасушаларды сақтау мерзімі мына материалдарға қатысты белгіленуі қажет:

- сақтауға жататын барлық аралық өнімдер (егер қолданылса);
- біріктірілген соматотерапиялық дәрілік препараттың компоненттері;
- белсенді фармацевтикалық субстанция;
- соматотерапиялық дәрілік препарат.

Бұдан басқа, пайдалануға дайын соматотерапиялық дәрілік препараттың негізделген сақтау мерзімін белгілеу қажет (көлік контейнерін ашқаннан кейін). Сондай-ақ, температура диапазонын қоса алғанда, барлық сақтау шарттарын анықтау қажет. Тасымалдау және сақтау шарттарын белгілі бір жарамдылық мерзімі (сақтау мерзімі) ішінде жасушалардың тұтастығын және дәрілік препараттың тұрақтылығын сақтау тұрғысынан эксперименттік деректермен негіздеу қажет. Егер қолданылатын болса, мұздату мен ерітудің тиісті әдістерін құжаттау қажет.

89. Соматотерапиялық дәрілік препараттың белсенді фармацевтикалық субстанциясының күрделі сипатына байланысты тұрақтылыққа қойылатын талаптарды жеке тәртіппен анықтау қажет. Барлық мүмкін жағдайларда тұрақтылықты жасушалық та, сондай-ақ жасушалық емес те компонентке қатысты олар біріктірілгенге дейін және жиынтықта соматотерапиялық дәрілік препараттың түпкілікті қаптамасында бағалау қажет.

4.5.3. Генетикалық түрлендірілген жасушаларды қамтитын жасушалардың негізінде дәрілік препараттардың сапасына қойылатын арнайы талаптар

90. Егер жасушалар генетикалық түрлендіруге ұшыраған болса, сапаны бақылау осы Қағидалардың 32-тарауына сәйкес жүзеге асырылуы қажет. Сапаны бақылаудың бұл түрі генетикалық түрлендірілген жасушалардың осы түрі үшін ғылыми медициналық әдебиеттерде келтірілген нұсқауларға сәйкес жасушалардың сапасын бақылауға қатысты қосымша болып табылады.

4.5.4. Қиюластырылған соматотерапиялық дәрілік препараттардың сапасына қойылатын арнайы талаптар

91. Қиюластырылған соматотерапиялық дәрілік препараттардың құрылымдық компоненттеріне ерекшеліктер белгілеу қажет. Құрылымдық компоненттерден (матрикстен, қаңқадан, скаффольдтан, медициналық бұйымнан) алынған қоспалар мен деградация өнімдерін сипаттау қажет және маңызды қоспалар үшін ерекшеліктегі жарамдылық критерийлерін белгілеу қажет. Дәрілік препаратты қолданудың күтілетін шарттарын және деградация әлеуетін ескере отырып, құрылымдық және механикалық қасиеттерге және биологиялық белсенділікке жүргізілетін сынақтар сапаны

шығарылымдық бақылау сынақтары шеңберінде қиын болуы мүмкін. Бұл параметрлерді шикізатты, материалдарды тиісті сынау және соматотерапиялық дәрілік препараттың сипаттамаларын тиісті түрде анықтау арқылы зерттеу қажет. Аса шектеулі жағдайларда (мысалы, жасушалар саны аз аутологиялық препараттар жағдайында) қиюластырылған соматотерапиялық дәрілік препараттың құрылымдық және функционалдық сипаттамаларын талдау бірдей сипаттамалары бар, бірақ қол жетімділігі дәлелденген жасуша компонентімен (компоненттерімен) біріктірілген бірдей жасушалық емес компоненттерден тұратын модельдік препаратты әзірлеуді қажет етуі мүмкін.

4.6. Өндіріс процесін валидациялау

92. Жасушаларды жинауды, жасушаларды манипуляциялау процестерін, жасуша жолақтарының максималды санын, препараттың басқа компоненттерімен біріктіруді, буып-түюді (толтыруды), қаптауды, тасымалдауды, сақтауды және т. б. қоса алғанда, бүкіл өндіріс процесін валидациялау қажет. Өндірістің тұрақтылығын қамтамасыз ету мақсатында қиюластырылған препаратты өндіру процесін валидациялау жекелеген компоненттерден бастап түпкілікті комбинацияға дейінгі барлық кезеңдерді қамтуы тиіс.

93. Белсенді фармацевтикалық субстанцияны, қосалқы компоненттерді және соматотерапиялық дәрілік препаратты өндіру процесінің әрбір кезеңінің жақсы бақыланатынын растау қажет. Жұмыс параметрлері мен өндірісішілік бақылауды таңдау мен олардың қолайлылық критерийлерін негіздеу қажет. Валидациялау кезінде бастапқы материалдарға, бастапқы шикізатқа және биологиялық процестерге байланысты болжамды өзгергіштікті ескеру қажет. Сонымен қатар, өндіріс процесінің маңызды кезеңдерін, әсіресе асептикалық процестерді анықтау және валидациялау қажет.

94. Өндіріс процесі кезінде консервілеудің барлық кезеңдерін, белсенді фармацевтикалық субстанцияны, соматотерапиялық дәрілік препаратты, қосалқы компоненттерді немесе аралық өнімдерді операциялар және (немесе) тасымалдау арасындағы сақтау мерзімдерін валидациялау қажет.

95. Егер үлгілердің көлемі (мысалы, бір рет енгізуге арналған аутологиялық препараттар) шектелген жағдайда, валидация мақсаттары үшін қолда бар жеткілікті мөлшердегі салыстырмалы сипаттамаларды иеленетін соматотерапиялық дәрілік препараттарды пайдалана отырып, өндіріс процесінің кеңейтілген валидациясын жүргізу қажет. Мұндай өндірістік процесті бөгде агенттер үшін өнімнің сипаттамаларын, сәйкестендіруді (түпнұсқалығын), белсенділігін, өміршеңдігін, тазалығын және (немесе) қоспаларын және өнімге тән басқа да параметрлерді ескере отырып валидациялау қажет.

5. Фармацевтикалық әзірленім

96. Осы Қағидалардың 13-тарауында белгіленген биотехнологиялық және биологиялық препараттарды фармацевтикалық әзірлеудің жалпы қағидаттарын соматотерапиялық дәрілік препараттарды әзірлеуге қолдануға жол беріледі. Құрамында өміршең жасушалары бар препараттардың құрамының ықтимал күрделілігі мен өзгергіштігі өндірушінің жеке жасушалық компоненттерден бастап соматотерапиялық дәрілік препаратқа дейінгі әрбір даму бағдарламасына қойылатын арнайы фармацевтикалық және биофармацевтикалық талаптарды енгізу қажеттілігіне әкеледі.

5.1. Жасуша компоненттері

97. Фармацевтикалық даму бағдарламасына өндірісте пайдаланылатын материалдарды, шикізатты және процестерді таңдауды қосу қажет. Фармацевтикалық даму бағдарламасын биологиялық және терапевтік функция, жасуша популяциясын қолдау және қорғау тұрғысынан қарастыру қажет.

98. Жасушалық компоненттің тұтастығы соматотерапиялық дәрілік препарат үшін өте маңызды және жасушалардың тіршілік ету және болжанатын функциялар үшін қажетті генотипті немесе фенотипті сақтау қабілеті бойынша бағалануға тиіс. Сонымен қатар, жасушалық табиғаттың жоспарланатын функцияға ықпал етуге қабілетті ықтимал өзгерістерді беттік жасушалық антигендерді талдау, протеомика және функционалды геномиканы талдау (мысалы, экспрессияланатын гендердің профиліне микроанализ, ағындық цитометрия және т. б.) арқылы анықтау қажет. Жасушалардың өміршеңдігін дақылда кеңінен пайдаланылатын жасушаларды санау әдістерін қолдана отырып, оңай бағалауға болады. Құрылымдық компоненттері белсенді фармацевтикалық субстанцияның құрамдас бөлігі болып табылатын аралас соматотерапиялық дәрілік препараттарға қатысты мұндай талдауларды жүргізу қиынға соғады. Қажет болған жағдайда, балама тәсілдерді іздеу қажет (мысалы, басқа қолайлы талдаулардың комбинациясы (мысалы, рН анықтамасы және O_2/CO_2 қатынасы)).

99. Тұрақтылықты зерттеу бағдарламасының шеңберінде жасушалардың өнімді өндіруді немесе экспрессиялауды жалғастыру қабілетін бағалау қажет. Мұндай тұрақтылық зерттеулері белгіленген жарамдылық мерзімі (сақтау мерзімі) қанша талап етсе сонша уақыт жүргізу қажет.

5.2. Жасушалық емес компоненттер

100. Соматотерапиялық дәрілік препараттың құрамында биоматериалдар, биоактивті молекулалар, ақуыздар немесе химиялық жолмен шығарылған заттар сияқты жасушалық емес компоненттер болуы мүмкін. Олар құрылымдық қолдауды

орындай алады, өсу үшін қолайлы ортаны, биологиялық сигналингті немесе басқа функцияларды жасай алады. Оларды *ex vivo* манипуляция процесінде де қолдануға болады.

101. Белсенді фармацевтикалық субстанцияның құрамдас бөлігі болып табылмайтын матрикстер, қаңқалар, скаффолдтар, медициналық бұйымдар, биоматериалдар немесе биомолекулалар соматотерапиялық дәрілік препараттың қосалқы заттары ретінде қарастырылады. Алғаш рет жасушалармен және (немесе) тіндермен комбинацияда пайдаланылатын қосалқы заттарға қатысты Тіркеу және сараптау қағидаларына № 1 қосымшаның I бөлігінде белгіленген жаңа қосалқы заттарға қойылатын талаптар қолданылады. Стандартты көмекші заттарды да олардың жасушалармен комбинациясына қатысты сипаттау қажет.

102. Қосалқы заттарды таңдау, олардың қасиеттері, сипаттамалары, дизайны және қаңқаның, скаффолдтың немесе матрикстің сынақтары туралы мәліметтер оның фармацевтикалық әзірлеу шеңберінде соматотерапиялық дәрілік препараттың тіркеу құжаттамасына енгізілуі қажет.

103. Егер соматотерапиялық дәрілік препарат препаратты енгізгеннен кейін жасушаларды жеткізуді түрлендіруге немесе жергілікті ұсталуын қамтамасыз етуге арналған компоненттерді қамтитын болса, осы компоненттердің әзірленуі туралы тиісті деректермен расталған ғылыми негіздемені ұсыну қажет. Жеке жасушалық емес компоненттерді бағалау талап етіледі, дегенмен мұндай бағалаудың элементтерін соматотерапиялық дәрілік препаратты біртұтас ретінде бағалауға бағытталған зерттеулерге енгізуге жол беріледі. Егер жасушалық емес компоненттің қауіпсіздігі медициналық бұйымды немесе басқа да дәрілік препаратты тіркеу шеңберінде белгіленсе, мұндай бағалаудың элементтері соматотерапиялық дәрілік препараттың құрамында (егер ол негізделсе) пайдаланған кезде оның қауіпсіздігі мен жарамдылығын бағалауға қолданылады.

104. Қиюластырылған соматотерапиялық дәрілік препараттың жасушалық емес компоненттерінің құрылымдық және функционалдық сипаттамаларының өзектілігін сипаттау қажет. Жасушалық компоненттің және кез-келген қосымша жасушалық емес компоненттердің медициналық өніммен өзара әрекеттесуін бағалау, сондай-ақ қиюластырылған соматотерапиялық препараттың әзірленуі мен сипаттамалары жөніндегі деректерді біртұтас ретінде ұсыну қажет.

105. Жасушалар мен тіндердің саралануы мен функционалдығы елеулі дәрежеде микроортаға және сол арқылы биоматериалдар мен жасушалық сигналдық биомолекулаларды таңдауға байланысты (мысалы, өсу факторлары) болады. Осыған байланысты биоматериалдардың және соматотерапиялық дәрілік препараттың басқа жасушалық емес компоненттерінің маңызды қасиеттері мен функционалдық жарамдылығын, мысалы, биоүйлесімділік пен механикалық беріктігін тексеру үшін зерттеулер жүргізу қажет.

106. Биоматериалдың қасиеттері тіннің немесе ол байланысатын жасушалардың өсуіне және дұрыс функциясына кедергі келтірмейтінін және препараттың үйлесімді жұмыс істеуіне ықпал ететіндігін растау үшін, атап айтқанда, мыналарды орындау қажет:

а) биоматериалда жасушалардың өсуі және (немесе) жоспарлы жұмыс істеуі үшін уытты болуы мүмкін компоненттердің немесе шайылмалы заттардың жоқтығын растау;

б) құрылымды қолдау, өміршендік пен жасушалық өсуді оңтайландыру немесе басқа функционалдық сипаттамалар үшін маңызды қасиеттер (мысалы, топография, беттік химия, дозалау) үшін сипаттамалар белгілеу;

в) өндіріс кезінде және қолданар алдында жүйенің жасушалардың қажетті дифференциациясын, функционалдығын және генотипін қолдайтынын растау үшін құрылымдық материалдың жасушалармен немесе тіндермен биоүйлесімділігін растау;

г) жоспарланған әсерге қол жеткізу үшін олардың жарамдылығын тексеру үшін кез келген биоактивті молекулалардың босап шығу кинетикасын және (немесе) деградация жылдамдығын анықтау.

107. Биоүйлесімділікті анықтау үшін биоматериал иесінің тінінде немесе жасушалық компоненттерде тудыруға тиіс биологиялық жауаптардың сипатын анықтау және тиісті модельде қажетті тіндік жауапқа қол жеткізілетіндігінің дәлелін ұсыну қажет.

108. Жасушалық емес компоненттердің тұрақтылығын жасушалық емес компоненттің деградацияға немесе физикалық-химиялық өзгерістерге (мысалы, агрегация, тотығу) ұшырайтындығын, препараттың сапасына, жасушаның жосығына және жасушалардың өміршендігіне әсер ете алатындығын анықтау үшін жасушалық компоненттердің қатысуы және олар болмаған кезде бағалау қажет. Жасушалық компоненттердің немесе оның айналасындағы тіндердің деградацияға (егер қолданылса, жылдамдық пен өнімдерге) немесе құрылымдық компоненттің тұрақтылығына әсерін, сондай-ақ препараттың күтілетін жарамдылық мерзіміндегі жасушалық емес компоненттердің әсерін ескере отырып бағалау қажет. Медициналық өнімдерді биологиялық бағалауға қолданылатын жалпы принциптер соматотерапиялық дәрілік препараттың құрамында қолдануға арналған биоматериалдарды бағалауға да қатысты болуы мүмкін. Мұндай бағалау МемСТ ИСО 10993-13 мемлекетаралық стандартының қағидаттарына, сондай-ақ материалдардың сипаттамаларын, соматотерапиялық дәрілік препараттарда пайдаланылатын биоматериалдардың биологиялық қауіпсіздікті және деградацияны бағалау үшін қолданылатын әдістерді қамтитын МемСТ ИСО 10993 сериясының мемлекетаралық стандарттарының өзге де бөліктеріне сәйкес биоматериалдың әсер етуі нәтижесінде жағымсыз биологиялық реакцияның пайда болу әлеуетін бағалау мақсатында биоматериалдың сипаттамаларын анықтау, сынау және қолда бар деректерді қарау бағдарламасын қамтиды. Қиюластырылған соматотерапиялық дәрілік препараттарды практикалық қолдануға тән биоүйлесімділік

аспектілерін растау мақсатында қосымша зерттеулер (мысалы, адгезия, жасушаның өсуі зерттеулері) орындалады.

5.3. Дайын дәрілік препарат

109. Соматотерапиялық дәрілік препараттың ("рецептураның") құрамы мен өндіру тәсілін әзірлегеннен кейін (сондай-ақ қиюластырылған дәрілік препаратты жеткізу жүйесін әзірлегеннен кейін) құрамдас бөліктердің рөлін және құрамның жарамдылығын айқындауға арналған параметрлер дайын дәрілік препарат құрамының негіздемесінде ұсынылуға тиіс.

110. Дәрілік препараттың функционалдығын сынауға арналған негізгі параметрлер әзірлеу деректеріне және сапаға қойылатын түпкілікті талаптарға сәйкес негізделуі тиіс. Әзірлеу барысында құрамның және (немесе) жеткізу жүйесінің және (немесе) қиюластырылған соматотерапиялық дәрілік препараттың *in vitro* және *in vivo* сынақтарын қосудың орындылығы жағдайында жол беріледі.

6. Ақпараттың қадағалануын қамтамасыз ету

111. Соматотерапиялық дәрілік препарат туралы (донор туралы, дәрілік препараттың өзі туралы, оны өндіруге арналған бастапқы материалдар, пациентке жеткізу процестері туралы) ақпаратты толық қадағалау жүйесі оның қауіпсіздігі мен тиімділігін бақылау үшін қажет. Бұл жүйені құру және қолдау Фармакологиялық қадағалау практикасы қағидаларына сәйкес қадағалау және фармакологиялық қадағалау талаптарына келісімділік пен үйлесімділікті қамтамасыз ету үшін жүзеге асырылуға тиіс.

112. Донациядан және жасушаларды дайындаудан өндіруші мен пайдаланушыға (медициналық мекемеге) дейін қадағалауды қамтамасыз ететін және донор мен реципиенттің анонимділігіне кепілдік беретін екі деңгейлі жүйені құру қажет. Тіндерді дайындау кезінде донор мен донация арасында қадағаланатын байланыс орнатылуға тиіс. Өндіріс алаңында донация мен өнім арасындағы қадағаланатын байланыс орнатылуы тиіс, ал медициналық мекемеде соматотерапиялық дәрілік препарат пен реципиент арасындағы қадағаланатын байланыс орнатылуы тиіс. Жүйе анонимдік кодтау жүйелері арқылы донордан реципиентке дейін толық бақылауды қамтамасыз етуі тиіс.

113. Өндірушілер тіндерді дайындайтын мекеменің кодтау жүйесіне сүйене отырып және оны донациядан өнімге және пациентке дейін қадағалауды жеңілдететіндей етіп әзірлей отырып, өздерінің кодтау жүйелерін ұтымды түрде құруы қажет. Штрих-кодтау жүйелері және көп беттік жабысқақ жапсырмалар (стикерлер) пациенттерде соматотерапиялық дәрілік препараттарды қолданудың қадағалануын қамтамасыз ету мақсаттары үшін қолайлы құрал ретінде қызмет етеді.

7. Үйлесімділік

114. Соматотерапиялық дәрілік препаратты әзірлеу кезінде дайын өнімге әсер етуге қабілетті өндіріс процесінде мүмкін болатын өзгерістерді көздеу қажет. Соматотерапиялық дәрілік препараттың күрделі және динамикалық сипатын ескере отырып, тіркеу дерекнамасындағы әзірлеудің барлық кезеңдерін толығымен бағалау және қадағалау маңызды. Бұл әсіресе клиникалық зерттеулер басталған жағдайда ерекше маңызды. Үлгілердің эксперименттік прототиптерінің тәртібі мен сипаттамалары туралы деректерді сақтау қажет, өйткені олар дайын өнімді бағалау үшін маңызды анықтамалық ақпарат дереккөзі бола алады. Тірек клиникалық зерттеулер кезінде өндіріс процесіне және дайын өнімге өзгерістер енгізуге жол берілмейді.

115. Клиникалық зерттеулерде қолданылатын материалдар өндірістің тұрақтылығын дәлелдеу үшін егжей-тегжейлі сипатталуға тиіс. Өндірушілер бүкіл әзірлеу барысында қажетті салыстырмалы зерттеулерді жүргізу үшін талап етілетін аналитикалық құралдарды жасау үшін соматотерапиялық дәрілік препараттың сипаттамаларын анықтау нәтижесінде айқындалған сыни параметрлерді ескеруі қажет. Өзгерістер енгізілгеннен кейін өндірілген соматотерапиялық дәрілік препараттың салыстырмалылығын зерттеуді клиникалық зерттеулерде пайдаланылған серияларға қатысты жүргізу қажет (осы Қағидалардың 9.1 және 9.2-тарауларына сәйкес).

116. Егер аналитикалық және (немесе) клиникаға дейінгі деңгейлерде салыстырмалылықты анықтау мүмкін болмаса, оны клиникалық зерттеулер деректерінің көмегімен растау қажет.

8. Клиникаға дейінгі әзірленім

117. Клиникаға дейінгі зерттеулер соматотерапиялық дәрілік препараттың табиғатын ескеруі және клиникалық қолданумен байланысты күтілетін қауіптің көлеміне пропорционалды болуы тиіс.

118. Клиникаға дейінгі зерттеулерде соматотерапиялық дәрілік препараттың өзгергіштігін көрсету қажет. Дәрілік препараттардың фармакологиялық және токсикологиялық сынақтарына қатысты Тіркеу және сараптау қағидаларына № 1 қосымшаның I бөлімінің 4-бөлімінде сипатталған зерттеу көлеміне стандартты тәсілдемелер соматотерапиялық дәрілік препаратқа қатысты әрқашан қолданыла бермейді. Осы талаптардан кез-келген ауытқу негізделуі қажет. Егер соматотерапиялық дәрілік препараттың жасушалары генетикалық модификацияға ұшыраған өткен болса, клиникаға дейінгі әзірлеуді осы Қағидалардың 32-тарауына сәйкес орындау қажет.

119. Клиникаға дейінгі зерттеулердің мақсаты соматотерапиялық дәрілік препараттың әсер ету принципін растауды көрсету, клиникалық зерттеулер басталғанға дейін ғана емес, сонымен қатар оның клиникалық әзірленуі барысында адамның

жауабын алдын ала болжайтын фармакологиялық және токсикологиялық әсерлерді анықтау болып табылады. Мұндай зерттеулердің міндеттеріне мыналар жатады:

клиникалық зерттеулерге арналған соматотерапиялық дәрілік препараттың қауіпсіз дозаларын таңдау үшін мәліметтер алу;

енгізу жолы мен қолдану схемасын негіздеу үшін мәліметтер алу;

жағымсыз реакцияларды анықтау мақсатында экспозицияның ұзақтығы және кейінгі қадағалау ұзақтығы туралы мәліметтер алу;

нысана-органдарды белгілеу;

уыттылықты зерттеу және осындай дәрілік препараттарды қабылдайтын пациенттерді мониторингтеу параметрлерін белгілеу.

120. Клиникаға дейінгі зерттеулер релеванттық жануарлар модельдерінде жүргізілуі қажет. Егер релеванттық жануарлар үлгілерін әзірлеу мүмкін болмаса, жануарларды зерттеуді *in vitro* зерттеулермен ауыстыруға жол беріледі. Клиникаға дейінгі даму бағдарламасы және белгілі бір жануар үлгісін таңдау үшін қолданылатын критерийлер негізделуі тиіс. Биологиялық белсенді молекулалардың экспрессия деңгейі, енгізу жолы және соматотерапиялық дәрілік препараттың сыналатын дозалары адамда жоспарланған клиникалық қолдануға сәйкес келуі тиіс.

121. Зерттеулерді жоспарлау кезінде осы Қағидалардың 5.3 және 5.4-тарауларының ережелерін ескеру қажет. Жануарлардың саны, олардың жынысы, қадағалаудың жиілігі және ұзақтығы ықтимал жағымсыз әсерлерді анықтау үшін жеткілікті болуға тиіс.

122. Барлық құрылымдық компоненттердің физикалық, механикалық, химиялық және биологиялық қасиеттерін ескере отырып, олардың мақсатты қызметі үшін қауіпсіздігі мен жарамдылығын растау қажет (осы тараудың 4.2-бөліміне сәйкес).

8.1. Фармакология

8.1.1. Бастапқы фармакодинамика

123. Клиникаға дейінгі зерттеулер соматотерапиялық дәрілік препараттың әсер ету принципін растау үшін жеткілікті болуы тиіс. Тиісті *in vitro* немесе *in vivo* үлгілеріндегі клиникалық зерттеулер шеңберінде соматотерапиялық дәрілік препаратты қолданумен байланысты негізгі әсерлерді анықтау қажет.

124. Соматотерапиялық дәрілік препараттың организмдегі фармакодинамикалық әсерін анықтау мақсатында биологиялық белсенділіктің жеткілікті шамада негізделген маркерлерін пайдалану қажет.

125. Егер соматотерапиялық дәрілік препаратты қолдану ақаулы жасушалардың немесе тіндердің қызметін қалпына келтіру мақсатында жүзеге асырылса (тіндердің регенерациясы), бұзылған функциялардың қалпына келуін растау үшін функционалдық

тестілерді орындау қажет. Егер қолдану онкологиялық науқастарға адаптивтік иммунотерапия жүргізу үшін қажет болса, биологиялық әсер соматотерапиялық дәрілік препараттың иммунологиялық әсерін сипаттайтын деректермен негізделуі қажет.

126. Тандалған жануарлар моделі иммунокомпромисстелген, нокауттық немесе трансгенді жануарларды пайдалануға негізделуі мүмкін. Соматотерапиялық дәрілік препаратты зерттеудің гомологиялық моделі артықшылықтарға ие болуы мүмкін, өйткені гетерологиялық модельдерде енгізілген жасушалардың немесе тіндердің *in vivo* тәртібі бейне-ерекшеліктік сәйкессіздіктердің салдарынан өзгеруі мүмкін. Дің жасушаларының дифференциациясын зерттеулерде гомологиялық модельдерді қолдану қажет. Бастапқы фармакодинамикалық талдаулардың бір бөлігі жасушалық және тіндік морфологияны, пролиферацияны, фенотипті, гетерогенділікті және дифференциация дәрежесін зерттеуге бағытталған *in vitro* зерттеулері болуы мүмкін.

127. Мүмкіндігінше, қажетті тиімділікке қол жеткеізу үшін талап етілетін соматотерапиялық дәрілік препараттың минималды немесе оңтайлы тиімді мөлшерін анықтау үшін зерттеулер жүргізілуі қажет.

8.1.2. Қосалқы фармакодинамика

128. Жануарлардың қолайлы үлгілеріндегі биобелсенді өнімдерді қоса алғанда, соматотерапиялық дәрілік препараттың адамға тигізетін жағымсыз физиологиялық ықтимал әсерлерін зерттеу қажет. Жасушалар енгізу орнынан, соның ішінде жүйелік енгізуден кейін орын ауыстыруы мүмкін, мақсатты емес органдар мен тіндерге орналасуы мүмкін. Сонымен қатар, соматикалық жасушалар қосымша нысана-органдарға ие болуы мүмкін қосымша биологиялық молекулаларды (қызығушылық тудыратын ақуыздан басқа) бөле алады.

8.1.3. Фармакологиялық қауіпсіздік

129. Қауіпсіздіктің клиникаға дейінгі зерттеулерін ұйымдастыру кезінде Одақ органдарының дәрілік заттардың айналымы саласындағы актілерінің ережелерін ескеру қажет.

130. Фармакологиялық қауіпсіздікті оның сипаттамаларына байланысты әрбір соматотерапиялық дәрілік препарат үшін жеке қарастыру қажет. Соматотерапиялық дәрілік препараттың жасушалары орталық жүйке жүйесінің, жүректің, тыныс алу органдарының, бүйректің немесе асқазан-ішек жолдарының дисфункцияларына әкелетін фармакологиялық белсенді заттарды бөле алады.

131. Теориялық тұрғыдан алғанда, жасушалардың өздері де осындай салдарға әкелуі мүмкін екенін ескеру қажет (мысалы, сөз инфаркттан зардап шеккен жүрек аймағына трансплантацияланған дің жасушалары немесе бұлшықет жасушалары туралы болып отырса).

8.1.4. Кинетика, миграция және персистенция

132. Абсорбцияның, бөлінудің, метаболизмнің және шығарудың стандартты зерттеулері әдетте адамның соматотерапиялық дәрілік препаратына қолданылмайды. Сонымен қатар, тіндердегі бөлінуді, жасушалардың өміршеңдігін, орын ауыстыруын, өсуін және жаңа тіндік ортаның әсерінен болатын жасуша фенотипінің ықтимал өзгеруін көрсету үшін зерттеулер жүргізу қажет.

133. Жасушалар орын ауыстыруы мүмкін, бұл дифференциацияға деген әлеуетті иеленетін жасушалардың эктопиялық жерсінуіне байланысты жағымсыз реакцияларға қатысты алаңдаушылық тудырады. Бұл мүмкіндікті іске асыру ықтималдығын жануарларда жасушаларды нақты сәйкестендірудің тиісті әдістерін қолдана отырып бағалау қажет.

134. Соматотерапиялық дәрілік препараттың жасушалық материалының биобөлінуін зерттеуге қатысты ұсақ жануарларды пайдалану ірі жануарларға қарағанда жасушаларды неғұрлым дәлірек анықтауға мүмкіндік береді.

135. Биологиялық белсенді биомолекулаларды шығаратын соматотерапиялық дәрілік препараттарға қатысты мұндай биомолекулалардың таралуын, ұзақтығын және экспрессия деңгейін, сондай-ақ мақсатты органдардың тіндеріндегі жасушалардың өміршеңдігі мен функционалдық тұрақтылығын зерттеу қажет.

8.1.5. Жасушалардың өзара әрекеттесуі

136. Енгізілген жасушалар мен қоршаған тіндердің жасушалық емес құрылымдық компоненттермен және биоактивті молекулалармен өзара әрекеттесуін, сондай-ақ соматотерапиялық дәрілік препараттың қоршаған тіндерге интеграциясын қадағалау қажет.

8.2. Токсикология

137. Токсикологиялық зерттеулердің қажеттілігі препараттың түріне байланысты. Сонымен қатар, зерттеудің стандартты дизайндарының қолайлы болмай қалуы мүмкін болғандықтан, қолданылған модельдердің ғылыми негіздемесін немесе зерттеу жүргізуден бас тартуды ұсыну қажет.

138. Дәрілік препараттың уыттылығы өндіріс процесі кезінде пайда болған жасуша қасиеттерінің болжанбаған өзгеруіне (мысалы, секрецияның өзгерген профильдері және жасушалардың дифференциациясы салдарынан жасуша материалының *in vivo* жосығының өзгеруі сияқты) байланысты туындауы мүмкін. Уыттылықты тудыруға қабілетті басқа ықтимал факторларға соматотерапиялық дәрілік препаратты аллогендік қолдану, өндіріс процесінде пайдаланылатын немесе дәрілік препараттың жасушалық

емес компонентінің бір бөлігі болып табылатын компоненттердің болуы немесе енгізілген жасушалардың қажетсіз мөлшерде немесе жағымсыз локализация орындарында шамадан тыс көбеюі жатады.

139. Стандартты токсикологиялық зерттеулер, мысалы, құрамында басқа дәрілік препараттар немесе заттар (соның ішінде адьюванттар немесе цитокиндер немесе радиоактивті заттар) бар қиюластырылған соматотерапиялық дәрілік препараттар үшін қажет болуы мүмкін. Дәріаралық өзара әрекеттесулерге зерттеулер жүргізудің қажеттілігі соматотерапиялық дәрілік препараттың нысаналы мақсаты мен түр-түрлілігіне тәуелді болады және ол негізделуі тиіс.

140. Жасушалардың өзіне және (немесе) жасушалар өндіріп шығаратын фармакологиялық белсенді заттарға иммундық жауаптың индукциясы соматотерапиялық дәрілік препараттың тиімділігін модульдеуі мүмкін. Осыған байланысты соматотерапиялық дәрілік препараттың ықтимал иммуногенділігін ескеру қажет. Шығарылатын заттардың иммуногенділігін бағалау жөніндегі нұсқаулар осы Қағидалардың 5.3 және 5.4-тарауларында келтірілген.

141. Егер жасушалар иммунотерапия мақсатында қолданылса (мысалы, қатерлі ісік ауруларының иммунотерапияға арналған дәрілік препараттары), аутоиммунитетті ескеру қажет.

8.2.1. Бір реттік және қайталама (көп рет) енгізу кезіндегі уыттылықты зерттеу

142. Токсикологиялық зерттеулер релеванттық жануарлар модельдерінде жүргізілуі қажет. Егер адам жасушалары дереу қабылдамауға ұшыраса, токсикологиялық зерттеулерді фармакологиялық қауіпсіздік, жергілікті көндігу қабілеті немесе соматотерапиялық дәрілік препараттың тиімділігі тұжырымдамасын тексеру зерттеулерімен біріктіруге жол берледі. Кейбір аллогенді соматотерапиялық дәрілік препараттарға қатысты сипатталған ұқсас жануарлар жасушаларын, егер оларды реципиенттің организмі қабылдаса, пайдалануға жол беріледі.

143. Мұндай зерттеулердегі қадағалаулардың ұзақтығы бір реттік енгізу кезіндегі стандартты зерттеулерге қарағанда ұзағырақ болуы мүмкін, өйткені жасушалар ұзақ уақыт жұмыс істеуге немесе ұзақ мерзімді әсерлерді индукциялауға арналған, ол осындай зерттеулердің дизайнында көрініс беруі қажет. Дозалау жолы мен режимі препараттың жоспарланған клиникалық қолданылуын көрсетуі тиіс. Егер соматотерапиялық дәрілік препаратты клиникалық қолдану қайталап (бірнеше рет) енгізуді көздейтін болса, қайталап (көп рет) енгізу кезіндегі уыттылықты зерттеу маңызды болады.

8.2.2. Жергілікті төзімділікті зерттеу

144. Жануарлардың тиісті түрлерінде жергілікті төзімділікке зерттеу жүргізудің қажеттілігін талдау қажет. Жергілікті төзімділікті, тіндердің үйлесімділігін және шығарылатын заттардың төзімділігін бір реттік және қайталама (көп реттік) енгізу кезінде уыттылық зерттеулерін бағалау қажет.

8.2.3. Уыттылықтың басқа да түрлерін зерттеулер

145. Әрбір соматотерапиялық дәрілік препарат үшін соматотерапиялық дәрілік препарат жасушаларының немесе реципиент жасушаларының неопластикалық трансформациясы салдарынан ісіктердің пайда болу қаупін жеке қарастыру қажет. Канцерогенділіктің стандартты зерттеулерін орындау әрдайым мүмкін бола бермейді. Туморогенділікті зерттеудерді олардың культивациялануы шегінде немесе тіпті одан жоғары орналасқан жасушалармен жүргізілгені жөн. Туморогенділік пен онкогенділікті зерттеу кезінде биобөліну зерттеулерінің нәтижелері бойынша сәйкесінше енгізілген жасушалар немесе экспрессия өнімдері анықталған тіндерді ерекше мұқият зерттеу қажет.

146. Егер қандай да бір экспрессия өнімінің табиғаты реципиент жасушаларының геномына тікелей әсер етуі туралы куәландырмаса, адамның соматотерапиялық дәрілік препаратының геноуыттылығына зерттеулер жүргізу талап етілмейді.

147. Репродуктивті және онтогенетикалық уыттылыққа зерттеу жүргізудің қажеттілігі соматотерапиялық дәрілік препараттың сипаттамасына байланысты болады және ол әрбір соматотерапиялық дәрілік препарат үшін жеке анықталуға тиіс.

9. Клиникалық әзірленім

9.1. Жалпы аспектілер

148. Тұтастай алғанда, соматотерапиялық дәрілік препарат клиникалық әзірлеу кезеңіне енген кезде оған басқа дәрілік препараттарға қолданылатындай талаптар қойылады. Тіркеу және сараптау қағидаларына, сондай-ақ тиісті нозологияларды зерттеу жөніндегі ғылыми медициналық әдебиеттің деректеріне сәйкес клиникалық әзірлеу жоспары фармакодинамикалық зерттеулерді, фармакокинетикалық зерттеулерді, әсер ету механизмін зерттеуді, дозаны іздестіру жөніндегі зерттеулерді және рандомизацияланған клиникалық зерттеулерді қамтуы тиіс.

149. Клиникалық әзірлеуге арналған соматотерапиялық дәрілік препараттардың спецификалық биологиялық сипаттамаларына байланысты клиникалық зерттеулердің I – III фазаларына баламалы тәсілдерді қолдануға жол беріледі (стандартты тәсілді пайдаланудың мүмкін еместігінің тиісті негіздемесі ұсынылған кезде). "Тұжырымдаманы растауды" көрсету (әсер ету механизмін зерттеу) және қауіпсіздік пен тиімділікті бағалау үшін клиникалық маңызды соңғы нүктелерді таңдау үшін клиникаға дейінгі зерттеулердің нәтижелері, патологияны емдеудің алдыңғы

клиникалық тәжірибесі және бастапқы клиникалық зерттеулердің деректері пайдаланылады. Соматотерапиялық дәрілік препараттарды әзірлеу нұсқаларына әртүрлі тәсілдер болған жағдайда өтініш берушінің Тіркеу қағидаларының 26-тармағына сәйкес мүше мемлекеттің уәкілетті органына (сараптама ұйымына) ғылыми консультация алу үшін жүгінуі қажет.

150. Соматотерапиялық дәрілік препараттың жоспарланған терапевтік әсеріне қол жеткізу үшін оны арнайы хирургиялық рәсімдердің көмегімен енгізу немесе арнайы енгізу әдісі немесе ілеспе терапия қажет болуы мүмкін. Соматотерапиялық дәрілік препараттардың биологиялық әсерлері *in vivo*-қоршаған ортаға байланысты және алмастыру процесінің әсерінен немесе пациенттің тарапынан туындайтын иммундық реакцияның немесе дәрілік препараттың әсерінен өзгеруі мүмкін. Клиникалық әзірлеуге байланысты осы шарттарды осындай дәрілік препараттарды түпкілікті пайдалану кезінде назарға алу қажет. Оларды стандарттау және оңтайландыру клиникалық әзірлеу зерттеулерінің ажырамас бөлігі болуы тиіс. Терапевтік рәсім біртұтас ретінде (енгізу әдісін, қажетті ілеспе дәрілік препараттарды (мысалы, иммуносупрессия режимдерін қамтамасыз ету үшін) қоса алғанда, зерттеуге және препарат туралы ақпаратта (дәрілік препараттың жалпы сипаттамасында) сипатталуға жатады.

9.2. Фармакодинамика

151. Соматотерапиялық дәрілік препараттардың әсер ету механизмі туралы егжей-тегжейлі түсінік болмаған жағдайда, олардың негізгі әсерлері зерттеліп, анықталуға тиіс. Егер соматотерапиялық дәрілік препарат ақаулы немесе бұзылған жасушалардың немесе тіндердің функцияларын түзетуге арналған болса, функционалдық сынақтарды пайдалану қажет. Егер соматотерапиялық дәрілік препаратты мақсаты бойынша қолдану жасушаларды (тіндерді) өмірлік күтілетін функционалдылықпен, әлеуетті фармакодинамикалық маркерлермен қалпына келтіру немесе ауыстыру болып табылса, құрылымдық немесе гистологиялық талдаулар болуы мүмкін. Қолайлы фармакодинамикалық маркерлерді пайдалануға жол беріледі (мысалы , микроскопиялық, гистологиялық, визуалдық әдістердің немесе ферментативті белсенділіктің көмегімен айқындалатын).

152. Егер соматотерапиялық дәрілік препарат жасушалық емес компонентті қамтыған жағдайда, мұндай комбинацияны үйлесімділікке, деградация жылдамдығына және функционалдылыққа арналған клиникалық зерттеулерде зерттеу қажет.

9.3. Фармакокинетика

153. Стандартты абсорбция, бөлу, метаболизм және шығару зерттеулері әдетте соматотерапиялық дәрілік препарат үшін сәйкес келмейді. Зерттеулерге қойылатын

талаптарды, олардың әдіснамасы мен орындалуын талдау, өміршеңдігінің, пролиферациясының, дифференциациясының, организмде бөлінуі мен орын ауыстыруының, сондай-ақ препараттардың жоспарланған өміршеңдігі барысында жұмыс істеуінің мониторингіне назар аудару қажет.

154. Егер соматотерапиялық дәрілік препаратты қайталап (көп рет) енгізу көзделген жағдайда, пациенттің *in vivo* организміндегі оның жасушаларының күтілетін өмір сүру ұзақтығына сәйкес осындай дәрілік препараттың дозалау режиміне талдау жасау қажет.

9.4. Дәрілік препараттардың дозасын іріктеу зерттеулері

155. Дозаны таңдауды сапа көрсеткіштері мен клиникаға дейінгі зерттеулерді әзірлеу нәтижелерін ескере отырып негіздеу қажет, бұл ретте доза соматотерапиялық дәрілік препараттың белсенділігімен байланысты болуы тиіс. Соматотерапиялық дәрілік препараттың дозасы пациенттердің жеке сипаттамаларымен (мысалы, жасуша массасының дене массасына немесе зақымдалған тіннің көлеміне тығыздығымен) анықталуы мүмкін болатындығына қарамастан, растайтын зерттеуге арналған дозаны клиникалық зерттеулердің I және II фазаларына жүргізу нәтижелері бойынша алынған деректер негізінде негіздеу қажет.

156. I және II фазаны клиникалық зерттеулер жоспарланған әрекетке қол жеткізу үшін талап етілетін ең аз тиімді доза ретінде айқындалатын ең аз тиімді дозаны немесе тиімділік пен төзімділіктің клиникалық нәтижелерінің негізінде жоспарланған әрекетке қол жеткізу үшін талап етілетін ең үлкен доза диапазоны ретінде айқындалатын оңтайлы тиімді дозаларды анықтайтындай түрде жоспарлау қажет. Сондай-ақ, клиникалық қауіпсіздік зерттеулері негізінде айтарлықтай жағымсыз құбылыстарды тудырмай енгізуге болатын максималды доза ретінде айқындалатын максималды қауіпсіз дозаны зерттеу қажет.

9.5. Клиникалық тиімділік

157. Тиімділіктің клиникалық зерттеулері:

клиникалық маңызы бар соңғы нүктелерді пайдалана отырып, пациенттердің мақсатты популяциясындағы тиімділікті растау;

оңтайлы терапиялық әсерге қол жеткізуге мүмкіндік беретін тиісті дозалау режимін растау;

қолданылатын соматотерапиялық дәрілік препараттың терапиялық әсерінің ұзақтығын бағалау;

мақсатты популяция үшін қолданыстағы баламалы емдеу әдістерін ескере отырып, "пайда-қауіп" арақатынасын бағалау мүмкіндігін қамтамасыз ету үшін қолайлы болуға тиіс.

Растайтын зерттеулер тиісті нозологияларды зерттеу жөніндегі ғылыми медициналық әдебиеттерде келтірілген нұсқауларға сәйкес болуға тиіс.

158. 157-тармақтың ережелерінен ауытқулар ауытқу себептерін көрсете отырып және таңдалған зерттеу стратегиясын негіздей отырып, тіркеу дерекнамасында негізделуге тиіс. Мысалы, соматотерапиялық дәрілік препараттың табиғаты мен әсер ету механизмі түбегейлі жаңа болып табылатындығы фактісі терапевтік пайданың ұсынылатын, нақты нозологиядан ерекшеленетін соңғы нүктелердің көмегімен өлшенуге тиіс дегенді міндетті түрде білдірмейді (мысалы, Паркинсон ауруын емдеуге арналған препараттарды жасушалық имплантаттармен салыстыру кезінде).

159. Қолдану саласында нозологиялардың шектеулі тізбесі ғана бар соматотерапиялық дәрілік препаратты қолдану үшін жаңа көрсеткіштер болған жағдайда, өтініш берушінің Тіркеу қағидаларының 26-тармағына сәйкес растайтын клиникалық зерттеулер жүргізуді қоса алғанда, клиникалық әзірлеу жоспары мәселесі бойынша уәкілетті органға (сараптама ұйымына) ғылыми консультация алу үшін жүгінуі қажет.

160. Бұрын валидацияланған немесе жалпы қабылданған суррогаттық соңғы нүктелерді пайдалану клиникалық маңызы бар соңғы нүктелер мен тиімділік арасында корреляция орнатылуы мүмкін болатын жағдайда мүмкін болады. Кейде мақсатты соңғы нүктені (мысалы, артроздың алдын алу) ұзақ қадағалаудан кейін ғана тіркеуге болады. Мұндай жағдайларда тіркеу дерекнамасында соматотерапиялық дәрілік препараттың тиімділігі туралы қорытындыларды суррогаттық ауыспалыларға негіздеуге жол беріледі. Егер тиімділік препараттың ұзақ мерзімді тұрақтылығына байланысты болса, пациенттерді ұзақ мерзімді қадағалау жоспарын ұсыну қажет. Осылайша, мұндай пайдалану мүмкіндігінің негіздемесі болған кезде жаңа маңызды соңғы нүктелерді (клиникалық немесе басқа (суррогаттық)) пайдалануға жол беріледі.

9.6. Клиникалық қауіпсіздік

161. Қауіпсіздік жөніндегі деректер кең таралған жағымсыз құбылыстарды анықтауға мүмкіндік беруі тиіс. Қауіпсіздік жөніндегі деректер туыстас препараттарды қолданудың алдыңғы клиникалық тәжірибесінің нәтижелерін қамтуы тиіс.

162. Тұтастай терапевтік рәсімнің қаупін бағалау қажет, мысалы, соматотерапиялық дәрілік препаратты немесе иммуносупрессивті терапияны енгізу үшін талап етілетін хирургиялық рәсімдер және клиникалық зерттеулер жүргізуді негіздеу және пациенттердің мақсатты популяциясын таңдау үшін бағалау нәтижелерін пайдалану.

163. Клиникаға дейінгі зерттеулерде туындаған барлық қауіпсіздік мәселелерін, әсіресе осы ауру үшін жануарлар моделі болмаған кезде немесе гомологиялық модельдің болжамды құндылығын шектейтін физиологиялық айырмашылықтар болған кезде қарастыру қажет.

164. Соматотерапиялық дәрілік препараттардың клиникалық зерттеулерін әзірлеу және тіркеуден кейінгі фазасы кезінде иммундық жауапты, инфекцияларды, қатерлі трансформацияны және ілеспе терапияны қоса алғанда, биологиялық процестерге ерекше назар аудару қажет.

165. Күтілетін ұзақ мерзімді өміршеңдігі бар дәрілік препараттарға қатысты мұндай препараттардың ұзақ мерзімді тиімділігі мен қауіпсіздігін растау үшін пациентті одан әрі қадағалау қажет.

166. Соматотерапиялық дәрілік препараттарды енгізу кезіндегі қауіпсіздікке клиникалық зерттеулерді тәуекелді талдау нәтижелеріне сәйкес жүргізу қажет. "Барынша қауіпсіз дозаны" анықтау соматотерапиялық дәрілік препаратты қайталап (көп рет) енгізу мүмкіндігін де ескеруі тиіс.

10. Фармакологиялық қадағалау және тәуекелдерді басқару жоспары

167. Тәуекелдерді басқару жоспарында Фармакологиялық қадағалау практикасы қағидаларына сәйкес соматотерапиялық дәрілік препараттың ағымдағы фармакологиялық бақылауы және қадағалануы сипатталуы қажет. Соматотерапиялық дәрілік препараттар үшін тиімділікті жоғалтуды қоса алғанда, қауіпсіздіктің ерекше мәселелерін мониторингілеу бойынша арнайы ұзақ мерзімді зерттеулер жүргізу талап етілуі мүмкін.

168. Тәуекелдерді басқару жоспарына инфекциялық агенттердің берілу қаупі, иммуногенділік немесе иммуносупрессия және қатерлі трансформация, сондай-ақ соматотерапиялық дәрілік препараттың құрамына кіретін медициналық бұйымның немесе биоматериалдың *in vivo* тұрақтылығы сияқты ұзақ мерзімді қауіпсіздік мәселелері енгізілуі қажет. Бірқатар жағдайларда арнайы фармакоэпидемиологиялық зерттеулер жүргізудің көзделуі қажет. Тәуекелдерді басқару жоспарындағы арнайы талаптар соматотерапиялық дәрілік препараттың биологиялық сипаттамаларына байланысты болады. "Донор – препарат – реципиент" немесе "препарат – реципиент" бағытындағы аутологиялық препараттарды қолданудың мәліметтері мен салдарларын қадағалауды барлық жағдайларда тәуекелдерді басқару жоспарына енгізу қажет.

32-тарау. Генетикалық түрлендірілген жасушалары бар дәрілік препараттарды әзірлеу мен зерттеудің сапасы, клиникаға дейінгі және клиникалық аспектілері

1. Жалпы ережелер

1. Генетикалық түрлендірілген жасушалар мақсатты генетикалық дәйектілік қолданыла отырып, не терапевтік әсер ету мақсатында (генотерапиялық дәрілік препараттар) не жасушалық терапия немесе тіндік инженерия өнімін әзірлеу кезінде өндірістік мақсаттарда (мысалы, индукцияланған плюрипотентті дің жасушаларын (iPS) жасау үшін әзірленеді, олар кейінірек соматотерапиялық дәрілік препараттарға немесе

тіндік инженерия препараттарына бөлінеді) әзірленеді. Жасушалардың генетикалық түрленуіне қатысты гендерді тасымалдаудың дәстүрлі тәсілдеріне CRISPR-Cas, мырыштық саусақтық нуклеаздар (ZFN) немесе TALEN сияқты геномды редакциялаудың жаңа техникалары қосылды.

2. Генетикалық түрлендірілген жасушаларға дәрілік препараттардың мынадай дәрілік топтар кіреді (бірақ олармен шектелмейді):

а) моногендік тұқым қуалайтын ауруларды емдеуге арналған генетикалық түрлендірілген жасушалар;

б) қатерлі ісікке қарсы иммунотерапия үшін генетикалық түрлендірілген дендриттік жасушалар немесе цитотоксикалық лимфоциттер;

в) шеміршекті қалпына келтіруге арналған генетикалық түрлендірілген аутологиялық хондроциттер;

г) жүрек-қан тамырлары ауруларын емдеуге арналған немесе таңбаланған **in vivo** генетикалық түрлендірілген жасушалардың көмегімен диагностикалық зерттеулерге арналған, әсіресе *in vivo* бөлу немесе дифференциация талдауларына арналған генетикалық түрлендірілген бастамашы жасушалар;

д) сүйек тінін қалпына келтіруге арналған генетикалық түрлендірілген остеогендік жасушалар;

е) өнімнің қауіпсіз қолданылуын қамтамасыз ету үшін белгілі бір жағдайларда жасушаларды элиминациялау үшін активтендірілуі мүмкін генетикалық конструкциясы бар генетикалық түрлендірілген жасушалар.

3. Осы тарауда генетикалық түрлендірілген жасушаларды қамтитын дәрілік препараттарды әзірлейтін өтініш берушілерге арналған нұсқаулар қамтылады. Генетикалық инженерияның жаңа әдістері пайда болған кезде, осы тараудың ережелері осы әдістермен алынған өнімге алынған өнімнің қасиеттері мен сипаттамаларына қайшы келмейтін бөлікте қолданылады.

Осы тарауда адамда пайдалануға арналған және тіркеуге ұсынылатын генетикалық түрлендірілген жасушалары бар дәрілік препараттарды әзірлеу және бағалау жөніндегі нұсқаулар, сондай-ақ генетикалық түрлендірілген жасушалардың сапасына, клиникаға дейінгі аспектілеріне, қауіпсіздігі мен тиімділігіне қойылатын талаптар қамтылады.

Осы тараудың сапа жөніндегі бөлімінде мақсатты жасуша популяциясының генетикалық түрленуіне және өндіріс процесінің нәтижесінде пайда болатын генетикалық түрлендірілген жасушаларға негізделген дәрілік препаратқа ғана тән талаптар келтірілген. Сондай-ақ, осы тараудың 4, 7 және 8-бөлімдерінде бастапқы материалдарға (реагенттерге, бастапқы шикізатқа және геномды редакциялау құралдарына қойылатын талаптарды қоса алғанда), өндірістік процестің өзгеруі және оны валидациялау кезінде салыстырмалылықты қамтамасыз етуге қойылатын талаптар келтірілген.

Осы тараудың 10-бөлімінде уыттылықтың нысаналы әлеуетті органдарын анықтау, клиникалық зерттеулер үшін дозаны таңдау туралы мәліметтер алу және енгізу жолы мен мөлшерлеу схемасын негіздеу үшін дәрілік препараттың тұжырымдамасы мен биобөлінуінің дәлелдерін бағалау үшін қажетті клиникаға дейінгі зерттеулер жүргізуге қойылатын талаптар қамтылады. Клиникаға дейінгі зерттеулер бөлімі клиникаға дейінгі зерттеулерге қойылатын талаптар туралы ағымдағы түсініктерді және геномды редакциялау нәтижесінде алынған индукцияланған плюрипотентті дің жасушалары мен генетикалық түрлендірілген жасушалар негізінде химиялық антигендік рецепторларға (CAR) және Т-жасушалық рецепторларға (TCR) негізделген генетикалық түрлендірілген жасушаларды зерттеуге арналған арнайы бөлімді қамтиды.

Клиникалық зерттеулер бөлімінде жасушаның өзі мен трансгеннің фармакологиялық қасиеттерін зерттеуге қойылатын талаптар қамтылған. Тиімділікті зерттеуге қойылатын талаптар оны қолданудың нақты терапевтік саласы ескеріле отырып, кез келген басқа дәрілік препаратты клиникалық әзірлеуге қойылатын талаптармен бірдей принциптерге негізделген.

Сондай-ақ, осы тарауда препараттың қауіпсіздігін бағалау жүргізуге, пациенттерді кейіннен бақылауға және фармакологиялық қадағалауға қойылатын талаптар келтірілген.

4. Жасушаларға генетикалық түрлендірулер жүргізуді әртүрлі әдістердің көмегімен жүзеге асыруға болады (мысалы, вирустық және вирустық емес векторларды, мРНК, геномды редакциялау құралдарын пайдалану кезінде). Генетикалық түрлендірілген жасушалар адамнан (аутологиялық немесе аллогендік) немесе жануардан (ксеногендік жасушалар) шығу алынған, бастапқы немесе жасушалық сызықтармен қалыптасқан болуы мүмкін. Дәрілік препараттарда генетикалық түрлендірілген жасушалар өздігінен немесе медициналық өнімдермен бірге ұсынылуы мүмкін.

5. *Ex vivo* жасушаларының генетикалық түрлендірілуі үшін кезеңдер орындалады:

а) жасушалар қолайлы донордан (адам немесе жануар) бөлінеді немесе бастапқы жасушалар немесе тіндер банкінен алынады; б) жасушалар гендерді тасымалдау немесе генетикалық түрлендіру үшін дайындалады; в) белгілі бір техниканың көмегімен және қолайлы вектор арқылы мақсатты ген түрленеді немесе жасушаларға енгізіледі;

г) генетикалық түрлендірілген жасушалар одан әрі өңделеді (мысалы, қапталады) және тиісті жағдайларда жаңа дайындалған немесе криоконсервіленген өнім түрінде сақталады.

6. Генетикалық түрлендірілген жасушаларды енгізумен байланысты ықтимал зиян қаупі жасушалардың шығу тегіне, вектор типіне және (немесе) генетикалық түрлендіру үшін қолданылатын әдіске, өндіріс процесіне, жасушалық емес компоненттерге және нақты терапевтік мақсатқа байланысты болады. Тәуекелді бағалау үшін препаратты әзірлеуге тәуекелге бағдарланған тәсілді қолдануға жол беріледі. Тәуекелді ескере отырып, дәрілік препараттардың осы тобын әзірлеу жөніндегі жалпы нұсқаулар Тіркеу

және сараптау қағидаларына № 1 қосымшаның IV бөлігінде келтірілген. Дәрілік препараттардың алуан түрлілігі әртүрлі қауіп деңгейлеріне әкелуі мүмкін. Бұл әртүрлілік даму жоспарлары мен бағалауға қойылатын талаптарды көп факторлы тәуекел-бағдарланған тәсілге сәйкес әр препарат үшін жеке түзету қажет дегенді білдіреді.

2. Қолданылу саласы

7. Осы тараудың ережелері белсенді зат ретінде генетикалық модификацияланған жасушаларды қамтитын және генетикалық түрлендіру терапиялық немесе өзге (мысалы, индукцияланған плюропотенттелгендің жасушаларын құру) мақсаттарда орындалғанына қарамастан адамдардың пайдалануына арналған дәрілік препараттарға қолданылады.

Осы тараудың ережелері микробтан алынған генетикалық модификацияланған жасушаларға қолданылмайды. Тіршілікке икемсіз немесе сәулеленген генетикалық модификацияланған жасушаларға осы тараудың ережелері әрекет ету механизмі фармакологиялық, метаболизмдің немесе иммунологиялық жолдармен жанамаланған жағдайда қолданылады.

8. Осы тарауда көзделген талаптар дәрілік препаратты тіркеу сатысында тіркеу дерекнамасы құрамында ұсынылатын құжаттар мен мәліметтерге жатады, бұған қоса, осы талаптарды өндірушілер дәрілік препаратты әзірлеу сатысында қолдануы қажет.

9. Осы тарауды Тіркеу және сараптама жүргізу қағидаларына № 1 қосымшаның IV бөлігімен, осы Қағидалардың 31-тарауымен, Комиссия бекітетін жасушасыз генотерапиялық дәрілік препараттардың сапасына, оларды әзірлеудің клиникаға дейінгі және клиникалық аспектілеріне қойылатын талаптармен, сондай-ақ Одақ органдарының дәрілік заттардың айналысы саласындағы өзге актілерімен бірге қарастыру қажет.

10. Адамнан алынған жасушаларды донациялау, дайындау және сынақтан өткізу осы Қағидалардың 19 – 20-тарауларында көзделген донациялауға қойылатын талаптарға жауап беруі тиіс. Егер адам қанының компоненттері бастапқы материал ретінде пайдаланылатын болса, адамның қаны мен жасушаларын жинау, сынақтан өткізу, өңдеу, сақтау және өткізу мүше мемлекеттердің талаптарға ағзалар және тіндер донорлығына, сондай-ақ қан мен оның компоненттеріне бекітілген талаптарға сәйкес келуі тиіс.

3. Анықтамалар

11. Осы тараудың мақсаттары үшін мыналарды білдіретін ұғымдар пайдаланылады:

"гомологиялық жануарлар моделі" – адам жасушалары негізіндегі дәрілік препараттың имитациясына арналған жануарлардың жасушалары пайдаланылатын жануарлар моделі;

"индукцияланған плюрипотенттік дің жасушасы (iPS)" – жетілген сараланған соматикалық жасушалардан жасанды түрде алынған плюрипотенттік дің жасушасының әртүрлілігі;

"инфекцияның көптігі (MoI)" – вирусты бөлшектер санының нысана-жасушылар санына арақатынасы;

"персистенция" – енгізілгеннен кейін генетикалық модификацияланған жасушаларды немесе трансгенді экспрессиялау өнімін ұзақ мерзімді анықтау;

"геномды редакциялау" – мырышты саусақты нуклеаздар (ZFN), транскрипцияның активаторына ұқсас эффекторлық нуклеаздар (TALEN), инженерлік мегануклеаздар секілді нуклеаз негізіндегі гендік-инженерлік құралдарды және CRISPR-ассоциацияланған ақуызы бар топтармен тұрақты орналасқан қысқа палиндромды қайталауларды пайдалана отырып генетикалық материалға сайт-ерекшелік өзгерістерді енгізу технологиясы;

"тәуекелге бағдарланған тәсілдеме" – тіркеу дерекнамасына енгізілетін сапа туралы деректердің, клиникаға дейінгі және клиникалық деректердің көлемін айқындауға арналған стратегия;

"модификацияланған TCR бар Т-жасушалар" – ісіктермен ассоциацияланған, ішінара антигендерге бағытталған Т-жасушалы рецепторлармен (TCR) генетикалық модификацияланған Т-жасушалар;

"химералы антигендік рецепторы (CAR-T) бар Т-жасушалар" – жасанды Т-жасушалы рецепторды – химералы антигендік рецепторды (CAR) экспрессиялау үшін генетикалы модификацияланатын және ерекше антигенмен (мысалы, ісікті жасушаларда CD19-мен) байланысатын және Т-жасушаларды белсенді ететін аутологиялық немесе аллогендік Т-жасушалар;

"эпигенетикалық өзгерістер" – ДНҚ нуклеотидтік тізбектілігіне өзгерістерден ерекшеленетін механизмдермен шақырылатын геннің экспрессиясындағы өзгерістер.

4. Генетикалық модификацияланған жасушаларды қамтитын дәрілік препараттарды өндіруге қойылатын талаптар

4.1. Материалдар

4.1.1. Бастапқы материалдар

12. Генетикалық модификацияланған жасушаларды гендердің *ex vivo* ауысуы немесе геномды *ex vivo* редакциялау арқылы алады. Екі рәсімге де қатысты бастапқы материалдардың әртүрлі типтері пайдаланылады. Олар адамның немесе жануарлардың

жасушаларын және оларды генетикалық түрлендіру үшін пайдаланылатын аспаптарды (мысалы, векторлар, мРНК) қамтиды. Соңғыларында айырмашылықтар болуы мүмкін және пайдаланылатын генетикалық манипуляция рәсімдеріне тәуелді болады.

13. Жасушаларды генетикалық түрлендіру үшін пайдаланылатын *ex vivo* құралдарымен гендерді ауыстыру үшін, тиісінше, оларды алуға арналған вектор (мысалы, вирустық немесе вирустық емес) және компоненттер дайындалуы тиіс. Өндірістік практика қағидаларының ережелері векторды өндіру үшін пайдаланылатын жасушалар банктері жүйесінен бастап және одан әрі өндірістің барлық сатыларында қолданылуы тиіс.

14. Жасушаларды генетикалық түрлендіру үшін геномды редакциялау кезінде, егер мұны өтініш беруші тіркеу дерекнамасының 3-модулінде негіздеген болса, мынадай құралдар пайдаланылуы мүмкін:

түрлендіруші ферментті кодтайтын нуклеин қышқылының тізбектілігін жеткізетін векторлар (мысалы, вирустық немесе вирустық емес);

мРНК, экспрессияланатын модификациялаушы фермент;

модификациялаушы фермент;

жасушалық геномды түрлендіруге арналған генетикалық тізбектілік (мысалы, бағыттаушы гидтік РНК(gRNA)) немесе рибонуклеопротеин (мысалы, гидтік РНК кешенінде алдын ала қалыптасқан Cas9 ақуыз);

репарацияға арналған матрица (мысалы, ДНК немесе плазмидтің желілік үзіндісі) және оларды алуға арналған компоненттер.

15. Егер векторлар, мРНК немесе ақуыздар пайдаланылатын болса, Өндірістік практика қағидаларының ережелері көрсетілген материалдарды алу үшін пайдаланылатын банктер жүйесіне қойылатын талаптардан бастап және одан әрі өндірістің барлық сатыларында қолданылуы тиіс.

16. Генетикалық түрлендіру көмегімен құрылған индукцияланған плюрипотенттік дің жаушалары негізіндегі дәрілік препараттарға қатысты Өндірістік практика қағидаларының және осы тараудың ережелері индукцияланған плюрипотенттік дің жаушаларын құруды және кейінгі іріктеу процесін қоса алғанда, жасушаларды дайындаудан кейін қолданылуы тиіс. Индукцияланған плюрипотенттік дің жаушаларын құрудың ерте сатыларында материал шектеулі болуы мүмкін және үлгілердің қолжетімділігі сынақтың масштабына және процестің біліктілігіне ықпал етеді. Мұндай жағдайларда жоғары технологиялық дәрілік препараттарға қатысты Өндірістік практика қағидаларының талаптарын сақтау қажет.

Генетикалық модификацияланған жануарлардан алынатын генетикалық модификацияланған жасушалардан тұратын белсенді заттарды өндірген жағдайда Өндірістік практика қағидаларының ережелері ксеногендік жасушаларға қойылатын талаптарға сәйкес жасушаларды дауындаудан және сынақтан кейін қолданылуы тиіс. Егер адамнан алынған жасушалар мен тіндер пайдаланылатын болса, Комиссия

бекітетін жасушасыз генотерапиялық дәрілік препараттардың сапасына, клиникаға дейінгі және клиникалық аспектілеріне қойылатын талаптар сақталуы тиіс.

17. Генетикалық модификацияланған жасушаларды және олар ажырамас бөлігін құрайтын, манипуляцияға ұшыраған жасушылармен құрамдастырылатын қосалқы заттарды (мысалы, қаңқалар, матрикстар, скаффолдтар, медициналық бұйымдар, биоматериалдар, биомолекулалар және (немесе) басқа компоненттер) қамтитын құрамдастырылған жоғары технологиялық дәрілік препарат үшін мұндай қосалқы заттар, егер тіпті биологиялық шығу тегі болмаса да, бастапқы материалдар деп есептелуі тиіс. Осы қосалқы материалдар осы Қағидалардың 31-тарауының ережелеріне сәйкес олардың мақсатты тағайындалуына қатысты саралануы тиіс.

18. Генетикалық модификацияланған жасушаларды және редакцияланған геномы бар өнімдерді өндіру үшін пайдаланылатын бастапқы материалдары мен бастапқы шикізат өндірістің тұрақты процесіне кепілдік беру үшін мұқият саралауға ұшырауы тиіс. Әрбір бастапқы материалға қатысты ұсынылатын деректердің көлемі тиісінше соматотерапиялық дәрілік препараттың белсенді фармацевтік субстанциясына және генотерапиялық дәрілік препараттың белсенді затына қатысты талап етілетін деректер көлеміне баламалы. Геномды редакциялаудың жекелеген рәсімдері кезінде пайдаланылуы мүмкін рибонуклеопротеиннің алдын ала қалыптастырылған кешенін пайдалану кезінде әрбір бастапқы материалға (мысалы, рекомбинантты ақуыз және гидтік РНҚ) қатысты деректер Тіркеу қағидаларына № 1 қосымшаға сәйкес биологиялық дәрілік препараттың және химиялық дәрілік препараттың белсенді фармацевтік субстанциясы үшін талап етілетін көлемге дәл келетін көлемде ұсынылады. Өндіріс процесі, материалдар мен шикізатты бақылау, өндіріс процесінің сипаттамаларын белгілеу, өндіріс процесін әзірлеу, өндіріс процесінің сыни сатыларын бақылау, өндіріс процесін валидациялау, талдамалық әдістемелер және тұрақтылық туралы сынамалық мәліметтерді ұсыну қажет. Бастапқы материалдар туралы мәліметтерді оларды өз бетінше өндіру кезінде де, басқа өндірушінің жеткізуі кезінде де тіркеу дерекнамасының "Бастапқы материалдарды бақылау" бөліміне енгізу қажет. Сонымен қатар вектор мен жасушаларға қатысты дәрілік препараттың тіркеу дерекнамасының 3.2.S кіші бөлімінде жекелеген модульдер көзделуі мүмкін.

19. Гендердің ауысуының *ex vivo* рәсімдерін немесе геномды редакциялау технологияларын пайдалануға қарамастан жеткізуші вектордың немесе *ex vivo* генетикалық модификациялау үшін пайдаланылатын тасымалдағыштың түрін таңдауды нысана-жасушаның сипаттамасына, күтілетін геном модификациясына, клиникалық көрсеткіштеріне және т.б. арай негіздеу қажет. Вектордың молекулярлық дизайны қауіпсіздік және тиімділік критерийлерімен негізделуі тиіс. Интеграциялайтын векторларды пайдалану кезінде инсерциялық мутагенездің туындауы қауіпін төмендеру және вектордың (мысалы, өздігінен белсенділігі жойылған векторлар (SIN)) қауіпсіздігін арттыру үшін тиісті дизайнды таңдап алу керек. Осыған ұқсас, егер

CRISPR/Cas9 секілді генді редакциялайтын нуклеаздар нысана-жасушаларда экспрессияланады, негізделуі тиіс мақсатты әсерлерді арттыруға және мақсатсыз әсерлерді азайтуға арналған стратегия талап етіледі. Мұндай стратегиялар нуклеаздың транзиенттік (уақытша) экспрессиясын және модификацияланатын ферменттің кодталатын ДНҚ байланыстырушы домендері мен модификацияланатын ферменттің селективтілігін арттыру үшін шағын гидтік РНҚ тиісті конструкциясын қамтиды.

20. Жасушалық желілердің – продуценттердің транзиенттік трансфекциясын қолдана отырып жасушаларды генетикалық модификациялау үшін пайдаланылатын лентивирустың, ретровирустық, аденоассоциацияланған немесе басқа да вирустық векторларды өндіру кезінде векторлық функцияны (функцияларды) қамтамасыз ету үшін пайдаланылған плазмидтің тізбектілігі оларды өндірісте пайдалану алдында верификациялануы тиіс. Тізбектілікті кодтайтын плазмид өндіру үшін пайдаланылатын рекомбинантты мРНҚ немесе ақуыздар өндірген жағдайда оларды өндіріс процесінде қолданар алдында транзиенттік трансфекцияның көмегімен тексеру керек.

21. Егер өзгеше негізделмеген болса, генетикалық модификацияланған жасушалар препаратына түсуі мүмкін байланыспаған ДНҚ тізбектілікті пайдалануға жол бермеу керек.

22. Векторды пайдалану алдында оны зарарсыздандыру қажет. Оның құрамында аденоассоциацияланған вирустық векторларды өндіру жүйелеріндегі секілді, көмекші вирустарды немесе гибридтік вирустарды қоса алғанда, кез келген жағымсыз вирустық контаминациялардың, репликативті-ақаулы векторлар үшін бөгде агенттермен немесе репликативті-компоненттік векторлармен контаминациялардың болмауын растау қажет. Соңғы жағдайда сезімтал жасушаларда инфекциялықты талдаумен толықтырылған сандық ПЦР-талдау секілді валидтелген сезімтал талдауды (немесе талдаулар комбинациясын) пайдалану қажет. Трансдукция процесінде тазартылмаған векторларды пайдалануға жол бермеу керек.

23. Егер қолданылатын болса, бастапқы материалдарды мақсатты сипаттамаларын қандайда бір бұзбай сақтауға, шығаруға және жеткізуге мүмкіндік беретін оларды сақтау тиісінше бақыланатын жүйені құру қажет.

24. Бастапқы материалды мақсатты қолдануға арналған сыни сипаттамаларды, атап айтқанда клиникалық сынақтан өткен сериялардың параметрлері шектерінде ұсталуы қажет өнім сапасы тұрақтылығының тиімді деңгейін қолдауды қамтамасыз ету үшін бақыланатын және оңтайлы жағдайларда сақтау қажет.

4.1.2. Басқа материалдар, реагенттер және қосалқы заттар

25. Жасушаларды өсіру, трансдукция (трансфекция) және келесі сатылар үшін пайдаланылатын материалдар мен реагенттердің сапасы Одақ Фармакопөясының талаптарына, ал онда болмаған жағдайда – мүше мемлекеттер фармакопөяларының тиісті талаптарына сәйкес келуі тиіс.

26. Вирустық қауіпсіздікті қамтамасыз ету, сондай-ақ кеуекті энцефалопатия агенттерімен, кез келген реагенттің немесе жануарлардан алынған материалдың контаминациясы тәуекелін барынша төмендету үшін шаралар қабылдау қажет. Ферменттер, антиденелер, цитокиндер секілді рекомбинантты ақуыздарды, өсу факторларын немесе адгезияны, егер бұл негізделген және релевантты болса, Одақ Фармакопоясының талаптарына, ал онда болмаған жағдайда – мүше мемлекеттер фармакопояларының тиісті талаптарына сәйкес сипаттау және бақылау қажет. Егер генетикалық модификацияланған жасушаларды қамтитын дәрілік препарат өндірісінде құрылымдық компоненттер (матрикстер, қаңқалар, скаффолдтар, медициналық бұйымдар және т.б.) пайдаланылса, осы Қағидалардың 31-тарауының ережелері қолданылуы қажет.

4.2. Өндірістік процесс

27. Өндірістік процесс соматотерапиялық және генотерапиялық дәрілік препараттарды өндіру үшін жекелеген сатыларды көздейді. Әрбір сатыға қойылатын талаптар Одақ органдарының дәрілік заттардың айналысы саласындағы (өндірістік процесті жоспарлау және бақылау бөлігінде) актілерінің талаптарына сәйкес келуі тиіс.

28. Кез келген манипуляцияға арналған рәсімдерді егжей-тегжей құжаттандыру және белгіленген бақылау процесіне (процесс параметрлерін және жұмыс диапазонын, өндірісішілік бақылауды немесе материалды сынауды және сапасының көрсеткіштерін қоса алғанда) сәйкес мұқият қадағалау қажет.

29. Өндіріс кезіндегі тәуекелдерде өнімнің түріне, бастапқы материалдардың табиғатына және сипаттамасына және өндірістік процестің күрделілігі деңгейіне қарай айырмашылықтар болуы мүмкін. Тәуекелге бағдарланған тәсілдемені сапа көрсеткіштерінің және өндірістік процесс параметрлерінің қатерін бағалау және дәрілік препараттың сериясын жоспарланған сапада тұрақты алуға кепілдік беру үшін өндірістік процесті жоспарлауға қолдану қажет.

30. Жағымсыз түрленгіштік (мысалы, өсіру талаптарына, белсенді ету сатыларына, вектордың трансдукциясы (трансфекциясы) немесе концентрациясы ортасы мен талаптарына, трансдукцияның (трансфекцияның) тиімділігіне немесе өндіріс кезінде инфекцияның (MoI) көптігіне байланысты) өнімнің немесе қамтылған қоспалардың сапасында сандық және (немесе) сапалық айырмашылықтарға алып келуі мүмкін.

31. Репликацияға бейімді вирустың болмауы (валидтелген және сезімтал талдауды пайдалана отырып) вирустың вектордың бастапқы материалы деңгейінде көрсетілген және генетикалық модификацияланған жасушаларды өндіру кезінде репликацияға бейімді вирустың қалыптасуын болдырмау мүмкіндігі болған жағдайда репликацияға бейімді вирустарға (RCV) өндірісішілік бақылау ретінде сынақтар өткізу қажет емес деп саналады. Мұндай жағдайда өндіру кезінде репликацияға бейімді вирустардың туындауы әлеуетін бағалау үшін тәуекелді бағалауды ұсыну қажет.

32. Түпкілікті қаптаманы таңбалау (мысалы, мөлшері, жасуша пассаждарының немесе жасушаның қосарлануының саны, пулдарды біріктіру стратегиясы, сериялар нөмірлерін беру жүйесі) үшін пайдаланылатын өндірістік серияның айқын анықтамасын ұсыну қажет.

33. Барлық жағдайда (егер орындауға келсе) болашақ талдау үшін архивтік үлгілерді сақтау қажет.

4.2.1. Жасушаларды дайындау және өсіру

34. Өндіріс процесі және оны бақылау шеңберінде жасушаларды дайындау және өсіру сатыларына қатысты осы Қағидалардың 31-тарауы 4-бөлімінің ережелері сақталуы қажет.

35. Бастапқы материалдың ерекше сипаттамаларына қарай дәрілік препаратты өндіруде пайдалану үшін жасушаларды қабылдау бойынша қосымша сынақтар талап етілуі мүмкін. Бастапқы материалға ерекше вирусологиялық скрининг және кез келген басқа қосалқы сынақтар жасушаларды генетикалық модификациялау үшін пайдаланылатын жекелеген жасушалар мен вектор (немесе басқа материалдар) ұшырайтын тәуекелдерге шамалас болуы тиіс. Жасушаларды қабылдау бойынша тиісті сынақтар бағдарламасы әзірленуі және сипатталуы тиіс.

36. Бастапқы материалды дайындаудың оларға қатысты толық сипаттама ұсынылуы қажет қосымша өндірістік сатыларды орындауға жол беріледі (мысалы, ағзаның немесе тіннің диссоциациясы, қызығушылық танытылған жасушалар популяциясын байыту, оқшаулау немесе селекциялау, жасушаларды белсендендіру немесе ынталандыру). Бұған қоса, дәрілік препарат сапасының талап етілетін сыни көрсеткіштерін қамтамасыз ету үшін сыни параметрлерге бақылауды жүзеге асыру үшін өндіріс процесінің барлық параметрлері, өндірісішілік бақылау, тиісті сандық жұмыс диапазоны немесе орнату нұсқасы және қолдану критерийлері (не қолданылу шектері) туралы егжей-тегжей мәліметтерді ұсыну қажет.

37. Гендердің ауысуының келесі сатыларына әлуетті ықпал ететін жасушалардың сипаттамаларына айрықша назар аудару қажет.

4.2.2. Генетикалық модификация

38. Жасушаларды генетикалық модификациялау – бұл көптеген кіріс параметрлері ықпал ететін өндірістік саты, сондықтан оны бақылау қауіпті. Генетикалық модификацияның нәтижелілігі әртүрлі факторларға, оның ішінде мақсатты жасушалардың ерекшеліктеріне (бастапқы жасушалар немесе жасушалық желілер, адгезивті немесе суспензиялық, бөлінетін немесе тыныштықтағы жасушалар), жасушаларды өсіру (колба немесе флакон немесе қапшық секілді өсіру жүйесі, егу тығыздығы немесе жасушалардың концентрациясы), вектордың және (немесе)

модификациялаушы ферменттің типі мен концентрациясының ерекшеліктеріне, трансдукцияға (трансфекцияға) арналған реагентке, инкубация уақытына және коректендіру ортасы компоненттеріне тәуелді болуы мүмкін.

39. Жасушаларды генетикалық модификациялауды әртүрлі тәсілдермен жүргізуге жол беріледі. Пайдаланылатын жүйеге қарамастан өндірістің барлық жағдайлары мен сатылары әзірленген және жоспарланған клиникалық функциялар және генетикалық модификацияланған жасушаларды қолданумен байланысты ықтимал тәуекелдер үшін валидацияланған болуы тиіс.

40. Манипуляцияның кез келген рәсімінің егжей-тегжей сипаттамасы ұсынылуы қажет. Генетикалық модификацияны валидацияланған өндірістік процесті пайдалана отырып орындау қажет. Интеграциялайтын векторларды (мысалы, лентивирусты және ретровирусты) пайдалану кезінде инфекциялардың көптігін трансдукцияның (трансфекцияның) тиімділігін зерттеулердің және клиникалық зерттеулердің көмегімен тиімділікті көрсеткен минимумда ұстап тұру қажет. Геномды редакциялау хаттамалары үшін мақсатты және мақсатты емес модификацияны генерациялауды процесті әзірлеудің және өндіріс процесінің сипаттамаларын белгілеудің бөлігі ретінде қарастыру қажет. Өндіріс кезінде мақсатты емес модификацияның әлеуетті пайда болуын зерделеу үшін тәуекелді бағалауды ұсыну қажет.

4.2.3. Келесі өндірістік сатылар

41. Жасушалар генетикалық модификациялау рәсімінен кейін, әдетте, бір немесе одан көп қосалқы өндірістік сатыдан өтеді. Генетикалық модификация жүйесімен байланысты кез келген ықтимал тұрақты немесе транзиенттік қоспалардан (вирусты вектор, плазмида, модификациялайтын ферменттер және т.б. секілді) элиминациялау үшін жуып шаю, дайындау және түпкілікті қаптамаға өлшеп салу (толтыру) алдында материалдың көлемін одан әрі ұлғайту үшін байыту, бөліп шығару, тазарту немесе селекциялау және культивациялау осындай сатылардың мысалы болып табылады.

42. Оларға арнап жасушалар бәкілерінің жүйесі құрылуы ықтимал генетикалық модификацияланған жасушаларға қатысты оны құруды және бақылауды осы Қағидалардың 1-тарауының талаптарына, ал онда болмаған жағдайда – мүше мемлекеттердің фармакопоялары талаптарына сәйкес қамтамасыз ету қажет.

43. Осындай қосалқы өндірістік сатыларды сипаттау және бақылау үшін осы Қағидалардың 1-тарауында сипатталған қағидаттар қолданылады.

44. Кейбір жағдайларда генетикалық модификация транзиенттік тәсілмен (мысалы, геномды редакциялау кезінде) жүзеге асырылады. Егер жасушаларды модификациялау үшін пайдаланылатын материалдар алып тастауға жататын болса, мұндай материалдардың болмауын көрсету үшін тиісті бақылауларды көздеу қажет. Егер материалдар алып тасталмаған жағдайда, олардың белсенділігінің болмауын көрсету қажет.

45. Егер транзистенттік белсенділік дәрілік препаратты өндіргеннен кейін белгілі бір уақыт кезеңінде жалғасатыны болжанған жағдайда, дәрілік препараттың фармакологиялық қасиеттеріне қарай оның ұзақтығы мен бақылануы тиісті эксперименттік деректермен сипатталуы және расталуы тиіс.

4.2.4. Өндірісішілік бақылау

46. Процесс параметрлері мен өндірісішілік бақылаулар сапаның сыни көрсеткіштерінің (ССК) өзгермелілігінің дереккөздерін, әрбір сапаның сыни көрсеткіштерімен байланысты тәуекелдерді және осындай көрсеткіштер үшін жеткілікті сезімтал тестті жүргізу мүмкіндігін бағалау және түсіну негізінде айқындалуы тиіс.

47. Өндірістік процесс белсенді фармацевтикалық субстанция мен дәрілік препараттың сапасын, процестің жүргізілуін және дайын өнімнің біркелкілігін қамтамасыз ету үшін оларды күтілетін диапазондар шегінде қалдыру үшін процесс параметрлерінің және өндірісішілік бақылаудың көмегімен бақылануы тиіс. Автоматтандырылған өндірістік жабдық үшін дәрілік препараттың тіркеу дерекнамасында өндірісішілік бақылаудың сипаттамасын ұсыну қажет. Физикалық, химиялық, биологиялық немесе микробиологиялық қасиеттерін сипаттау не өнімнің сапасын қамтамасыз ететін тиісті шектің, диапазонның немесе бөліп таратудың сипаттамасын ұсыну қажет. Сапаның сыни көрсеткіштері сәйкестендіруге (түпнұсқалылық), тазалығына, биологиялық белсенділікке және тұрақтылыққа ықпал ететін қасиеттерді немесе сипаттамаларды қамтиды және белсенді фармацевтикалық субстанцияны және дәрілік препаратты өндіру процесі үшін елеулі маңызды болып табылады.

48. Тиісінше өндірісішілік бақылауды олардың сапасын қамтамасыз ету үшін белсенді заттың және дәрілік препараттың сапасының сыни көрсеткіштерін назарға ала отырып, пайдаланылатын өндіріс жүйесіне (ашық немесе жабық) тәуелсіз өндірістік процестің негізгі аралық сатыларында орындау қажет. Өндірісішілік бақылау молекулярлық (мысалы, геномдық тұтастық, түпнұсқалылық және тұрақтылық, вектор көшірмелерінің саны, трансдукцияның (трансфекцияның) тиімділігі, мақсатты және мақсатты емес модификациялар), жасушалық (мысалы, мақсатты жасушалардың түпнұсқалығы және тазалығы, өсу кинетикасы, сандық мазмұны, өміршеңдік; иммунофенотип), өндірістік (мысалы, температура, рН, ортаны тұтыну, еріген оттегі және (немесе) еріген көміртегі диоксиді, метаболит концентрациясы) және микробиологиялық аспектілерді қамтуы тиіс.

4.3. Өндірістік процесті валидациялау

49. Осы Қағидалардың 31-тарауында өндірістік процесті валидациялауға қатысты сипатталған талаптарға қосымша мынадай аспектілер бойынша ақпаратты ұсыну қажет (егер қолданылған болса):

- бөгде агенттердің болмауы;
- модификациялау ферменттерінің және нуклеин қышқылдарының болмауы;
- инфекциялық бөлшектерді алып тастау;
- қалдық бос векторды алып тастау;
- трансдукцияның (трансфекцияның) тиімділігі;
- вектор көшірмелерінің саны;
- трансгеннің (және қажет болған жағдайда басқа да бөліктерінің) түпнұсқалығыны және тұтастығы;
- трансген экспрессиясы деңгейі;
- экспрессияланатын молекуланың (экспрессияланатын молекулалардың) құрылымы мен функциясы;
- нуклеин қышқылының мақсатты тізбектілігінің элиминациясы;
- генетикалық модификациямен ассоциацияланған қоспаларды алып тастау немесе төмендету.

50. Тіндердің немесе жасушалардың шектеулі қолжетімділігі генетикалық модификацияланған жасушаларды өндіру процесін валидациялауды қиындатуды тудыруға қабілетті. Өндіріс процесін валидациялау тәсілдемесі қолжетімті тіндердің немесе жасушалардың санын ескеруі және әрбір өндірілген сериядан осы процеске қатысты дерктердің барынша үлкен көлемін алуға жәрдемдесуі тиіс. Өндіріс процесін қысқартылған валидациялауды өндірістің тұрақтылығын көрсету үшін қосалқы ішкі өндірістік сынақтармен (егер бұл мүмкін болса) орнын толтыру қажет.

51. Өндірістік процесті валидациялау үшін Өндірістік практика қағидаларында белгіленген жоғары технологиялық дәрілік препараттар өндірісін валидациялау тәсілдемелеріне сәйкес валидациялаудың әртүрлі стратегияларын қолдануға болады.

52. Егер генетикалық модификацияланған жасушаларды вирустық векторлармен өндіруге арналған өндірістік платформа пайдаланылатын болса (мысалы, сол жасушалық популяция веторлық конструкциялардағы өзгешеліктерімен), жаңа өнімге қатысты қосалқы валидацияның масштабы өндірістік процесс туралы білімнің көлемін және алдағы валидациялау деректерін ескере отырып, процестің әрбір маңызды сатысы үшін негізделген және құжатталған тәуекелді бағалауға негізделуі тиіс. Жаңа өндірістік процесте өзге ұқсас (баламалы) дәрілік препараттарды өндіру кезінде бұрын валидациялау орындалған сатыларға ұқсас белгілі бір өндірістік сатылар болған жағдайда мұндай валидациялаудың нәтижелерін осындай жаңа өндірістік процесті валидациялауды негіздеу үшін пайдалануға болады.

53. Егер өндірістік процесте Өндірістік практика қағидаларының талаптарына сәйкес мақсаты бойынша пайдалану үшін сараланған автоматтандырылған жабдық

пайдаланылатын жағдайда оны валидациялау деректерін осындай сараланған жабдық тек қана оның мақсатты тағайындалуына сәйкес пайдаланылған және оны саралау кезінде алынған валидациялау деректерін ескеру мүмкіндігіне нақты негіздеме болған жағдайда өндірістік процесті валидациялау негіздемесі үшін пайдалануға рұқсат етіледі. Жабдықты саралау фактісі өз алдына оны генетикалық модификацияланған жасушалардың валидацияланған өндірісіне жарамдылығын растау үшін жеткілікті емес. Тіркеу кезеңінде талап етілетін валидациялау деректері өндірістік процестегі автоматтандырылған жабдықтың жұмыс режиміне және нақты баптауларына өзара қатынаста болуы тиіс.

54. Егер аралық өнімдерді сақтау жүзеге асырылған жағдайда сақтау шарттарын (мысалы, уақыт, температура) және тасымалдауды (егер қолданылатын болса) валидациялау қажет.

4.4. Өндірістік процестегі өзгерістер

55. Генетикалық модификацияланған жасушалар өнімдерін әзірлеу дәрілік препараттың сапасы мен қауіпсіздігіне ықпал етуі мүмкін дәрілік препараттың өндірістік процесін өзгертуді немесе бастапқы материалдарды (мысалы, вирустық векторды, жасушалар көзін, модификациялаушы ферментті) өндірудегі өзгерістерді қамтиды. Әзірлеу кезінде енгізілетін барлық өзгерістерді дәрілік препараттың тіркеу дерекнамасында біркелкі сәйкестендіру қажет. Мыналарды:

өндіріс процесіне өзгерістер енгізілгенге дейінгі және одан кейінгі өнімді салыстыру;

кез келген бақыланған айырмашылықтың оның өнімнің қауіпсіздігі мен тиімділігіне жататын сапа көрсеткіштеріне тигізетін ықпалын бағалау үшін тиісті салыстырмалы зерттеулерді жүргізу қажет.

5. Салыстырмалы зерттеулер

56. Дайын өнімнің өндіріс процесіне өзгерістер енгізгенге дейін және одан кейін салыстырмалылығын көрсету үшін биотехнологиялық (биологиялық) дәрілік препараттарға қатысты тиісті салыстырмалы зерттеулерді осы Қағидалардың 9.1-тарауында берілген қағидаттарға сәйкес жүргізу қажет. Орындалатын барлық салыстырмалы талдамалық сынақтарға қатысты пайдаланылған әдістер өзгерістерге дейінгі және одан кейінгі өнімнің арасында елеулі айырмашылықтарды тану үшін жеткілікті сезімтал болып табылатынын растау қажет.

57. Әдетте, дәрілік препараттың өзін немесе бастапқы материалдарын өндіру процесінің бір сатысындағы өзгерістер алдағы барлық сыни ішкі өндірістік сатыларға ықпал етуді бағалауды және өндірісішілік бақылауды талап ететін болады. Салыстырмалы зерттеулердің масштабын өзгеріске және препаратты әзірлеу сатысына

элеуетті ықпалын бағалау үшін тәуекелді бағалаудан кейін айқындау қажет. Салыстырмалылықты көрсету өндірістік процесс өзгергенге дейінгі және одан кейінгі дайын өнімнің сапалық сипаттамаларымен бірдей екенін растауды қамтуы міндетті емес, бірақ ол өнімдер елеулі дәрежеде салыстырмалы екеніне және қолда бар деректер сапалық сипаттамалардағы кез келген айырмашылықтар дәрілік препараттың қауіпсіздігі мен тиімділігіне жағымсыз ықпал етпейтінін растау үшін жеткілікті дәрежеде болжалды болып табылатынына кепілдік беруі тиіс.

58. Егер өндірістік процесс өзгергенге дейін және одан кейін өнімнің сапа көрсеткіштерінде дәрілік препараттың қауіпсіздігі мен тиімділігіне жағымсыз ықпал етуі ықтимал айырмашылықтар анықталған болса, қосалқы клиникаға дейінгі және (немесе) клиникалық зерттеулер жүргізуді көздеу қажет.

6. Өндірістік процестегі өзгерістер

6.1. Рекомбинанттық бастапқы материалдарға қатысты өзгерістер

59. Өндірістік процестегі рекомбинанттық бастапқы материалдарға қатысты кез келген өзгеріс оның бастапқы материалдардың сапасына ықпал етуі тәуекеліне бағалануы тиіс. Өндірістік процеске өзгерістер енгізгенге дейін және одан кейін бастапқы материалдың салыстырмалылығын көрсету үшін биотехнологиялық (биологиялық) дәрілік препараттарға қатысты осы Қағидалардың 9.1-тарауының ережелеріне сәйкес тиісті салыстырмалы зерттеулерді жүргізуі қажет. Жүргізілетін зерттеулер, бастапқы материалдың сипаттамаларын кеңейтіп белгілеуді қоса алғанда, шығару деңгейінде өндіріс процесіне өзгерістер енгізілгенге дейінгі және одан кейінгі бастапқы материалды салыстыруды көздейді. Бастапқы материалдың сипаттамасын кеңейтіп белгілеу дәрілік препараттың сипаттамаларын белгілеу бойынша бастапқы зерттеулерде айқындалған негізгі көрсеткіштерді қамтуы тиіс. Егер бастапқы материалдың сипаттамасы шығару ерекшелігінің бөлігі болып табылмайтын болса, өнімнің сапасына ықпал етудің жоғары тәуекелді өзгерістерге қатысты салыстырмалылық тиісті жағдайларда:

- а) векторды толық секвенирлеуді;
- б) капсидтік ақуыздардың болуын талдауды;
- в) репликацияға қабілетті вирустың болмауын талдауды;

г) өндірістік және туыстас қоспаларды анықтауды, сондай-ақ тұрақтылықты зерттеуді жүргізуді қамтуы тиіс.

60. Рекомбинантты бастапқы материалды салыстырмалы зерттеуге қосымша осы дәрілік препараттың маңызды сапаның сыни көрсеткіштеріне ықпал етуді көрсету үшін дәрілік препаратты салыстырмалы зерттеуді орындау қажет. Мұндай зерттеу

трансдукцияның (трансфекцияның) тиімділігін сынауды, вектор көшірмелерінің санын, трансген экспрессиясының деңгейін анықтауды, мақсатты және мақсатты емес модификацияларды бағалауды және т.б. қамтиды.

6.2. Жасушалы бастапқы материалдағы өзгерістер

61. Өндіріс процесіндегі өзгерістер жасушалар көзіне (мысалы, сүйек кемігінен бастап қанның жұмылдырылған перифериялық жасушаларына дейін), талап етілетін жасуша субпопуляциясын оқшаулау әдісіне, жасушалы бастапқы материалды дайындау кезінде мұздату сатысын ендіруге және т.б. ықпал етуі мүмкін. Тәуекелді бағалау нәтижелеріне қарай жасушалы бастапқы материал деңгейіндегі өзгерістер өндірісішілік сипаттамаларды белгілеудің салыстырмалылығын талап етуі мүмкін (мысалы, екі әдіс арасындағы тазартудың тиімділігін немесе мұздатуға дейінгі және одан кейінгі жасушалардың сапасын салыстыру).

62. Өндіріс процесіне енгізілген өзгерістердің дәрілік препараттың сапасына тигізетін ықпалын шығарымдылық бақылау кезінде және сипаттамаларды кеңейтіп белгілеудің көмегімен өндіріс процесіне өзгерістер енгізілгенге дейінгі және одан кейінгі дәрілік препаратты салыстыра отырып қарастыру қажет. Тәуекелді бағалау нәтижесіне қарай өндірісішілік бақылауды салыстырмалы зерттеу жүргізіледі.

6.3. Белсенді фармацевтикалық субстанцияны немесе дәрілік препаратты өндіру процесіндегі өзгерістер

63. Өндірістік процестегі кез келген өзгерісті оның дәрілік препараттың сапасына ықпал етуі тәуекелінің мәнінде бағалау қажет. Мұндай бағалаудың нәтижелері салыстырмалы зерттеудің масштабын айқындайды. Оларға қатысты олардың жоғары тәуекелді екендігі туралы (өндіріс орнын өзгерту, өзгеріске дейінгі және одан кейінгі дәрілік препаратты салыстырмалылық) қорытынды жасалған өзгерістер үшін салыстырмалы зерттеу шығарымдылық бақылау сынағын, тұрақтылықтың тиісті зерттеулерін, сипаттамаларды кеңейтіп белгілеуді және өндірісішілік бақылауды, сондай-ақ өндірістік процестің кез келген маңызды параметрін бағалауды қамтуы тиіс.

64. Донордың жасушалық материалы пайдаланылатын зерттеулер дені сау донорлардың жасушаларын пайдалана отырып жүргізіледі (егер негізделген болса). Салыстырмалылықты анықтау мақсатында бір донациядан немесе бірнеше донация пулынан алынған жасушалардың бір көзінің бөлінген үлгілерін пайдалануды (мысалы, бөлу үшін материал жеткіліксіз болған жағдайда оны бірыңғай донациядан алуға болады) қарастыру қажет. Егер сау жасушаларда параметрлерді толығымен бағалау (мысалы, генетикалық ақауларды түзетуге бағытталған трансген экспрессиясы) мүмкін

болмаса, пациент жасушаларының модификациядан кейінгі сериясын пациент жасушаларының модификацияға дейінгі серияларымен қосымша ретроспективті салыстыру қажет.

7. Дәрілік препараттың сипаттамаларын белгілеу

65. Дәрілік препараттың сипаттамаларын белгілеуді осы Қағидалардың 31-тарауының нұсқауларына сәйкес орындау қажет.

66. Генетикалық модификацияланған жасушаны қамтитын дәрілік препараттың сипаттамаларын (оқшауланған немесе медициналық бұйымдармен комбинацияда) белгілеу зерттеудің міндетті түрі болып табылады. Сипаттамаларды белгілеу бойынша зерттеулер сапасының сыни көрсеткіштерін (тұрақтылықты қамтамасыз ету үшін қажетті болып табылатын молекулярлық және биологиялық сипаттамалар), сондай-ақ осындай препараттың қауіпсіздігі мен тиімділігін анықтауға бағытталған. Дәрілік препараттың сипаттамаларын белгілеу бойынша зерттеулер шығарымдылық бақылау сынағының жиынтығын негіздеу үшін пайдаланылады.

67. Зерттеуді жүргізу кезінде мән-жайларға қарай дәрілік препараттың мынадай сипаттамаларын белгілеуге қатысты білікті молекулярлық, биологиялық және иммунологиялық әдістердің кең спектрін пайдалану қажет.

- а) сәйкестендіру (түпнұсқалылық) және жасушалардың өміршеңдігі;
- б) жасушалардың фенотипі мен морфологиясын айқындау;
- в) жасуша популяциясының гетерогендігін бағалау (мысалы, субпопуляция үлесі);
- г) генетикалық модификацияланған жасушалардың пролиферацияға және (немесе) дифференциациялауға бейімділігі;
- д) жасушалардың функционалдылығын (пролиферациялау мен дифференциациялаудан өзгеше) бағалау (егер қолданылатын болса);
- е) трансдукцияның (трансфекцияның) тиімділігін бағалау (мысалы, трансдукцияланған жасушалардың үлесі);
- ж) трансгеннің тізбектілігін және тұтастығын талдау;
- з) *in vitro* пролиферациялау және (немесе) дифференциациялаудан кейін генетикалық тұрақтылықты бағалау;
- и) экспрессияланған ген өнімінің түпнұсқалылығы және белсенділігі;
- к) трансдукцияланған немесе трансфекцияланған жасушаға вектор көшірмелерінің саны;
- л) векторды интеграциялау профилі (егер қолданылатын болса);
- м) вектордың немесе трансгендердің элиминациясы (егер қолданылатын болса);
- н) векторды жасушадан босап шығару;
- о) вектордың репликациялауға қабілеттілігі және реактивациялау мүмкіндігі (егер бұл бастапқы материал деңгейінде көрсетілмеген болса ғана);
- п) жасушаларда геномды редакциялау құралдарын персистенциялау;

р) мақсатты және мақсатты емес генетикалық модификациялар.

68. Қоршаған ортаға бөлінуі тәуекеліне және вектордың жұмылуына қатысты вектордың босап шығуы және (немесе) вектордың репликациясы туралы деректерді зерделеу және талдау жасау қажет. Векторды реактивацияға мүмкіндігін бағалау және тәуекелді талдауға қосу қажет.

69. Трансдукцияланған немесе трансфекцияланған жасушаға вектор көшірмелерінің санын өнімнің қауіпсіздігі және мақсатты тағайындалуы туралы деректерге қатысты негіздеу қажет. Инсерциялық мутагенездің тәуекелін қарастыру үшін интеграциялаушы вектордың интеграция профилін немесе плазмидті танымал онкогендер мен гендерге – ісіктердің супрессорларына қатысты (егер қолданылатын болса) зерделеу қажет. Белгіленген клиникалық клондардың интеграция профилін сәйкестендіру үшін дәрілік препаратты ендіргеннен кейін пациенттерде вектордың интеракциясына скрининг жүргізіледі (егер қолданылатын болса).

70. Интеграция бөлігін шектеулі зерттеуге осындай тәсілдеменің мүмкіндігіне нақты негіздеме ұсынылған және сол жасушалар мен промоторды және т.б. пайдалана отырып, бірақ трансгеннің басқа тізбектілігімен бөлікті сол вектордан бөлудің сипаттамасы бойынша кеңейтілген деректер болған жағдайда жол беріледі.

71. Егер генетикалық модификацияланған жасушалар пролиферативті әлеуетке ие болса және популяцияны толтыру немесе оны арттыру бойынша *in vivo* белсенділікті қолдауға арналған жағдайда, клиникалық модификацияланған жасушалар хромосомаларының клондалуын және тұтастығын зерделеу қажет.

72. Трансдукцияның (трансфекцияның) тиімділігін және трансгеннің экспрессиясын (немесе геномды редакциялау жағдайында – генетикалық модификацияланған жасушалардың үлесін) клиникалық тиімділік туралы деректерге сәйкес негіздеу қажет.

73. Генетикалық модификацияланған жасушалардың біртектілігіне және генетикалық тұрақтылығына егжей-тегжей сипаттама беру қажет, сондай-ақ жасушалар морфологиясының, олардың функцияларының және тәртібінің (мысалы, бастапқы модификацияланбаған жасушалармен салыстыру кезінде генетикалық модификацияланған жасушалардың орын ауыстыруы сипаттамаларының) кез келген байқалған күтпеген өзгерістерін тиісінше құжаттандыру қажет. Кез келген күтпеген фенотип модификациясын, пролиферация немесе дифференциациялау қасиеттерін және жасушалардың функционалдық белсенділігін зерделеу және дәрілік препараттың мақсатты тағайындалуына қарай қарастыру қажет. Бұған қоса, иммундық белсенділікті арттырудың индукцияланған модификациясы (мақсатты жасушалармен жасалған) нысанасын (мысалы, қатерлі ісіктің иммунотерапиясы кезінде) зерделеу қажет.

74. Жасушалық типтердің субпопуляциясына қатысты гетерогенділік сипаттамасын белгілеу қажет (мысалы, Т-жасушалар үшін – CD4+, CD8+ немесе жадының

Т-жасушалары, релевантты субпопуляцияның генетикалық модификацияланған CD34+ жасушалары үшін қысқа тіршілік ететін және ұзақ тіршілік ететін ізашар жасушалар болады).

75. Геномды редакциялау құралдарын пайдалана отырып модификацияланатын жасушаларға қатысты кем дегенде бір сезімтал және терапиялық мақсаттарда немесе суррогаттық шарттарда пайдаланылатын жасушалық типтегі егжей-тегжей сипаттама берілген талдауды пайдалана отырып, индукцияланған мақсатты емес өзгерістерді сәйкестендіру қажет (мысалы, донордың сау жасушаларында). *in silico* скринингі үшін тиісті құралдарды пайдалануға жол беріледі. Алайда бұл ретте осындай тәсілдеме көмегімен сәйкестендірілген барлық мақсатты емес нысаналар ең соңында геномды редакциялау үшін пайдаланылатын жасушаларда кейінірек туындауы немесе верификациялануы мүмкін. Осыған байланысты, мұндай ықтимал генмдық бөліктердің жиынтығына бұдан әрі медициналық практикада пайдаланылатын және ұсынылатын хаттамаға және геннің экспрессиясы немесе нуклеаз дозасы деңгейіне сәйкес өндірілетін нақты жасушалық типте тереңінен секвенирлеу (немесе басқа тиісті әдістің) көмегімен талдау жасау қажет. Қол жеткізілген сезімталдыққа және қолданылған сапаны бақылауға, әсіресе зерттеудің кері нәтижелері болған кезде талдау жасау қажет. Сонымен бірге өңделетін жасушаларда верификацияланған мақсатты және мақсатты емес әсерлердің нақты профилі негізінде ірі делециялардың, хромосомалық транслокациялардың және басқа ірі ауқымды геномдық өзгерістердің ықтимал туындауын ескеру және онымен байланысты әлеуетті тәуекелді бағалау қажет. Тәуекелді бағалау сонымен қатар мақсатты нысана-жасушаға тәуелді болады.

76. Геномды таргеттік редакциялауға мақсатты бөліктің қандай дәрежеде дұрыс редакциялануын және геномның мақсатты бөлігіндегі жоспарланған өзгерістер болғанын белгілеу үшін егжей-тегжей сипаттама беру қажет. Бастапқы материалда сериялар арасында (мысалы, аутологиялық жасушалар) айырмашылықтар болған кезде мақсатты емес әсерлер кезінде әлеуетті айырмашылықтарды бағалау қажет.

77. Геномды редакциялау жалдам дамитын саланы ұсынатын болғандықтан, зерттеу стратегиясы мен мақсатты және мақсатты емес өзгерістерді бағалауға қатысты өзекті ғылыми білім негізінде тәуекелге бағдарланған тәсілдемені қолдануға жол беріледі.

78. Сіңісіп кету үшін маңызды аспектілерді, *in vivo* экспансиясын немесе *in vivo* жасушаларды дифференциациялауды (қажет болған жағдайда), сондай-ақ модификацияланған жасушалардың аман қалуын (оның ішінде ұзақ мерзімдік) белгілеу және қажет болған жағдайда осы параметрлерді шығару ерекшелігіне қосу қажет.

7.1. Сәйкестендіру (түпнұсқалылық)

79. Сәйкестендіру (түпнұсқалылық) сынақтары ерекше жасушалық популяцияның болуын анықтауға арналған талдауды, сондай-ақ болжалдық модификацияны (ДНҚ деңгейінде немесе ақуыз деңгейінде генетикалық модификациялау нәтижесінде

трансляцияланатын жоспарланған өнімнің болуын анықтауға арналған талдау) қамтуы тиіс. Сынақ әдістері осындай компоненттерге қатысты өзіндік ерекшелікті болуы тиіс.

7.2. Тазалық

80. Тазалық көрсеткіштері әдеттегідей жасушалардың мақсатты типтері және трансдукцияның (трансфекцияның) тиімділігі мен геномды редакциялау (генетикалық модификацияланған жасушалар үлесі) үшін айқындалады. Тазалық дәрежесі дәрілік препараттың табиғаты мен мақсатты тағайындалуы, оны өндіру әдісі, сондай-ақ өндіріс процесінің тұрақтылығы дәрежесі ескеріле отырып айқындалуы тиіс.

81. Тазалық көрсеткіші бойынша жарамдылық критерийлері айқындалуы және белгіленген шектерде болуы тиіс. Сынақты геномды редакциялаудан кейін абайсызда модификацияланған, трансдукцияланбаған, трансфекцияланбаған немесе модификацияланбаған мақсатты жасушалар мен жасушалық фрагменттерді қоса алғанда, басқа жасушаық типтер секілді осындай жасушалық қоспалардың мазмұнын айқындау үшін қолдану қажет. Бұған қоса, өндіріс процесі кезінде қосылуы мүмкін жасушалық емес материал-қоспаға сынақ жүргізу қажет.

82. Егер вирустық вектор трансдукция үшін пайдаланылатын болса, дәрілік препаратта инфекциялық бөлшектердің мазмұнын айқындау және оларды негізделген шектен төмен ұстау қажет. Транспозондарды пайдалану кезінде алынған жасушалық популяция транспозаздық белсенділік көрсетпейтінін растау қажет.

83. Геномды редакциялаған жағдайда жасушаларда геномды редакциялау құралдарының персистенциясын бағалау қажет. Ең дұрысы дәрілік препарат айналысқа шығарылған кезде оның құрамында геномды редакциялау құралдары одан әрі болмауы тиіс. Персистенция геномды редакциялау құралдарын жасушаға ендіру үшін пайдаланылатын векторға тәуелді болуы мүмкін. Егер қолданылатын болса, шығарымдылық бақылау кезінде геномды редакциялау құралдарының болуына сынақты қосу қажет.

84. Егер бөгде тект нуклеин қышқылының тізбектілігі алынған жасушалық популяцияда транзиенттік генетикалық модификация кезіндегі секілі элиминацияланған болса, осындай қышқылдардың тізбектілігін жеткізуші жасушалардың болмауын көрсету үшін сынақ жүргізу қажет.

85. Репликативті-ақаулы вирустық векторларға қатысты репликацияға қабілетті вирустардың болмауын көрсету үшін сынақ өткізу қажет. Сонымен бірге, егер басқа деңгейлерде (мысалы, бастапқы материал, вирустық вектор деңгейінде) репликацияға қабілетті вирустардың болмауы расталған болса, өндіріс кезінде репликацияға қабілетті вирустардың туындауы тиісті тәуекелді бағалаудың көмегімен болдырмауы шартымен қосымша сынақтар өткізу талап етілмейді. Репликацияға қабілетті вирустардың болуын

талдауда ең нашар жағдайдың сценарийі ескеріле отырып тәуекелді бағалау арқылы негізделген және адамға арналған дозада бірліктерінде көрсетілген тиісті анықтау шегі болуы тиіс.

7.3. Белсенділік

86. Генетикалық модификацияланған жасушалардың белсенділігін бағалау үшін олардың функционалдық қасиеттерін (егер қолданылатын болса) және генетикалық модификация көмегімен қол жеткізілетін қасиеттерін айқындау үшін биологиялық сынақтарды пайдалану қажет.

87. Белсенділікке жүргізілетін сынақтар жасушаның мақсатты функциясы және трансген экспрессиясы туралы сандық мәліметтерді (мүмкін болғанша) алуға мүмкіндік беруі тиіс. Сапаны шығарымдылық бақылау кезінде белсенділікке жүргізілетін сынақты таңдауды практикалық шектеулерді ескере отырып (мысалы, қолжетімді материалдың көлемі немесе дәрілік препараттың шектеулі жарамдылық мерзімі) өнімнің сипаттамаларын белгілеу және оның сапаны шығарымдылық бақылаушы ретінде жарамдылығы бойынша зерттеулер негізінде негіздеу қажет. Жануарлар тіндеріне немесе жануарларға жүргізілетін сынақтар түрленгіштігі жоғары, адамда дәрілік препараттың биологиялық белсенділігін болжау үшін құндылығы шектеулі және 3 R қағидаттарына (алмастыру, жақсарту және қысқарту) сәйкес келмейтін болғандықтан, *ex vivo* өсірілетін жануарлар тіндерінде немесе жануарларда биологиялық белсенділік сынақтары *in vitro* қолайлы әдісін әзірлеу мүмкін болмаған жағдайларда ғана жүргізіледі.

88. Тағайындалған белсенділігі бар жасушалардың референттік сериясын құру және , егер орындалатын болса, оны сынақтарды калибрлеу үшін пайдалану қажет. Жасушаларды (мысалы, векторларды, рекомбинанттық ақуыздарды) генетикалық модификациялау үшін пайдаланылатын құралдарға қатысты да жасушалардың референттік сериясын құру қажет.

89. Белсенділікке жүргізілетін сынақ жасушалардың функционалдық белсенділігін бағалаумен шектелмеуі тиіс, сондай-ақ басқа елеулі сынақтарды (мысалы, жасушалардың өміршендігін бағалауды) қамтуы тиіс. Дәрілік препаратты ендіргеннен кейін пролиферация, дифференциация және персистенция әлеуетін бағалаумен шығарымдылық сынақтарды көздеу қажет (қажет болған жағдайда).

90. Ісікке қарсы жасушалардың генетикалық модификацияланған Т-жасушаларды (мысалы, CAR-T-жасушалар) қамтитын өнімдердің белсенділігіне сынақтар Т-жасушалардың цистоуыттылық әлеуетіне негізделуі тиіс. Осыған байланысты талдау нәтижелері мақсатты ісік жасушаларының нақты қырылуы туралы деректерді немесе жасушаішілік жолдардың индукциясын және оларға қатысты мембрана тұтастығының осындай бұзылуы олардың қайтарымсыз қырылуына алып келетіндігі көрсетілген мақсатты жасушалар мембранасының тұтастығының бұзылуын қамтиды.

CAR-T-жасулар өнімдерінің биологиялық белсенділігіне қатысты суррогаттық көрсеткіштер нысана-жасушалардың қырылуымен байланыс расталуы шартымен өзіндік ерекшелікті цитокиндер секрециясы не цитоуытты молекулалар немесе белсендендіру немесе дегрануляция маркерлерін Т-жасушалармен экспрессиялау болуы мүмкін. Егер аутологиялық ісік материалы зерттеу объектісі ретінде пайдаланыла адмайтын болса, суррогаттың материалдың қолдануға жарамдылығын негіздеу қажет.

8. Генетикалық модификацияланған жасушаларды қамтитын дәрілік препараттардың сапасын бақылауға қойылатын талаптар

8.1. Шығарымдылық бақылау критерийлері

91. Жалпы фармацевтикалық сынақтардан (мысалы, зарарсыздық, бактериялық эндотоксиндер, сыртқы түр және т.б.) бөлек, шығарымдылық бақылау сынақтары жасушалар санын талдауды, түпнұсқалылықты, тазалықты, қоспаларды (туыстас және өндірістік) және белсенділікті анықтауды қамтуы тиіс. Осы параметрлердің сипаттамаларын белгілеуге қойылатын талаптар осы тараудың 7-бөлімі талаптарына ұқсас.

92. Қауіпсіздікке және белсенділікке арналған параметр ретінде трансдукцияланған немесе трансфекцияланған жасушаға интеграцияланған векторлар көшірмелерінің санын есептеу дәрілік препараттың әрбір сериясына жүргізілуі тиіс.

93. Редакцияланған геномы бар өнімдер бөлігінде әрбір серияға мақсатты және мақсатты емес модификацияға сынақтар жүргізу қажеттілігін әрбір нақты жағдайда қарастыру қажет.

94. Егер бөгде текті генетикалық материал дәрілік препараттан элиминацияланған болса, бұны тиісті сезімтал әдістің көмегімен сапаны шығарымдылық бақылау кезінде көрсету қажет.

95. Дәрілік препаратты клиникалық қолдану алдында репликативті-ақаулы вектордың көмегімен трансдукцияланған жасушаларға қатысты репликацияға қабілетті вирустарды болмауын растау қажет. Репликацияға қабілетті вирустардың қалыптасуы тәуекеліне қарай олардың дәрілік препаратта болуына талдауды болдырмау егер репликацияға қабілетті вирустардың болмауы талдаудың валиацияланған сезімтал әдісін (немесе талдау әдістері комбинациясын) пайдаланумен векторды шығарымдылық бақылау кезінде расталған жағдайда ғана негізделуі мүмкін.

96. Дайын өнімде шығарымдылық бақылау сынағын орындау мүмкін болмаған жағдайда (мысалы, сынамаларды алу мүмкін болмаған немесе дәрілік препараттың саны шектеулі болған кезде) суррогаттық өнімде сынақ өткізу не негізгі аралық

өнімдерге талдау жүргізу қажет. Мұндай жағдайда дайын өнімді сипаттайтын талдаулар ретінде осындай талдаулардың валидтілігін растау қажет (мысалы, өндіріс процесін валидациялау барысында).

97. Әрбір дәрілік препаратты жеке бағалау қажет айрықша және тиісінше негізделген жағдайларда оның шеңберінде кейбір шығарылымдық деректер дәрілік препаратты клиникалық қолданудан кейін ғана қолжетімді болатын екі сатылы шығару бағдарламасы орындалады. Бұндай жағдайларда шығарудың бірінші сатысында жетіспейтін мәліметтердің орнын тиісті өндірісшілік сынақтардың және өндіріс процесін барынша кең валидациялау көмегімен толтыру қажет. Шығарымдылық бақылау сынағының сатылы бағдарламасы егжей-тегжейлі сипатталуы және негізделген болуы тиіс.

Егер өнім материалының көлемі шектеулі болған жағдайда шығарымдылық бақылаудың толық сынағы нақты дәрілік препаратқа арналған тәуекелген бағдарланған жеке тәсілдемеге негізделген қысқартылған бағдарлама бойында жүргізіледі.

8.2. Тұрақтылықты зерттеу

98. Тұрақтылықты зерттеуді (дәрілік препаратты қолдану кезіндегі тұрақтылықты зерттеуді қоса алғанда) осы Қағидалардың 31-тарауында сипатталған қағидаттарға сәйкес жүргізу қажет. Тұрақтылықты зерттеу шеңберінде бақылауға жататын сапа көрсеткіштері өнімнің сипаттамасын белгілеу бойынша зерттеу негізінде берілуі тиіс. Сапа көрсеткіштері сандық болуы, тұрақтылықты бағалауға мүмкіндік беруі және өнімде клиникалық маңызды өзгерістерді анықтауы тиіс.

9. Дәрілік препаратты қалпына келтіру бойынша әрекеттер

99. Дәрілік препаратты қалпына келтіру дәрілік препаратқа оның сериясын шығарғаннан кейін, бірақ пациентке енгізгенге дейін орындалатын және өндіріс сатысы ретінде қарастыруға болмайтын әрекеттерді қамтиды. Дәрілік препаратты қалпына келтіру бойынша әрекеттер Өндірістік практика қағидаларының талаптарына сәйкес келетін жағдайлардан тыс ендіру орнында (мысалы, медициналық мекемелерде) орындалуы мүмкін.

Қалпына келтіру процесінің әрбір сатысына қатысты оның дәрілік препаратқа жағымсыз ықпал етпей серияны шығару алдында өндірістік процес шеңберінде орындала алмайтынын негіздеу қажет. Сонымен қатар, елеулі манипуляцияға әкеп соғатын ешбір әрекет (мысалы, өсіру) қалпына келтіру ретінде қарастырыла алмайды. Манипуляцияларға қосымша талаптар Өндірістік практика қағидаларының жоғары технологиялық дәрілік препараттары жөніндегі бөлімде берілген.

10. Клиникаға дейінгі әзірленім

100. Клиникаға дейінгі зерттеулердің мақсаты дәрілік препараттың әсер етуі қағидатының дәлелін растау және адамның препаратты енгізуге реакциясын болжайтын фармакологиялық және токсикологиялық әсерлерін анықтау болып табылады. Генетикалық модификацияланған жасушаларды қамтитын дәрілік препаратқа клиникаға дейінгі зерттеулер жүргізу кезінде жоғары технологиялық дәрілік препараттардың өзге топтарына клиникаға дейінгі зерттеулер жүргізуге қойылатын талаптарды ескеру қажет.

101. Жасушаларды генетикалық модификациялаудың себептері алуан түрлі және, мысалы, генетикалық ауруларды түзету үшін мутацияға ұшыраған геннің функционалдық көшірмесін ендіруді, өндірістік немесе терапиялық мақсаттар үшін жасушалық белсенділікті күшейтуді не ендірілген жасушаларды элиминациялауға арналған механизмді ендіруді қамтиды (қажет болған жағдайда). Генетикалық модификациялау мақсатына сәйкес фармакодинамикалық зерттеулер бейімделуді талап етуі мүмкін. Осыған байланысты жасушаларды генетикалық модификациялау мақсатын және күтілетін әрекеттер қағидатын айқын көрсету қажет.

102. Егер орындалатын болса, онда клиникаға дейінгі зерттеулерді клиникалық зерттеулер үшін дозаны, енгізу жолын және қолдану схемасын таңдау негізделетіндей етіп жоспарлау қажет. *in vivo* пролиферациялануы тиіс генетикалық модификацияланған жасушаларға қатысты (мысалы, химералы антигендік рецепторы (CAR) бар немесе Т-жасушалы рецептормен (TCR) модификацияланған Т-жасушалар) клиникаға дейінгі зерттеулер дозаны таңдау бойынша аз ақпаратты қамтиды, сондықтар дозаны таңдау басқа туыстас дәрілік препараттардың клиникаға дейінгі деректерін біріктірілген талдауға және қолданудың клиникалық тәжірибесіне негізделуі тиіс.

103. Ең дұрысы клиникаға дейінгі зерттеулерді клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препаратты өндіру процесіне сәйкес алынған және сапаны бақылаудан өткен генетикалық модификацияланған жасушалар сериясына жүргізу қажет. Егер бұл мүмкін болмаса (мысалы, гемологиялық өнімдерді пайдалану кезінде), пайдаланылатын генетикалық модификацияланған жасушалардың тиімділігі мен қауіпсіздігінің негізгі параметрлерін бағалау және оларды клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препаратты өндіру процесіне сәйкес алынған және бақылаудан өткен жасушалардың параметрлерімен салыстыру қажет. Генетикалық модификацияланған жасушаларды өндіру процесіндегі, сондай-ақ негізгі параметрлеріндегі айырмашылықтарды белгілеу және олардың деректердің болжалды құндылығына әлеуетті ықпал етуіне талдау жасау қажет. Озық және білікті әдістерді пайдалану қажет.

104. Клиникаға дейінгі зерттеулерді дәрілік препараттың мақсатты жасушалық популяциясын, клиникалық көрсеткіштерін және енгізу жолдарын ескере отырып, релевантты *in vitro*, *ex vivo* немесе жануарлар моделінде жүргізу қажет. Жануарларда *in*

vivo зерттеулерді, бұл ретте 3R қағидаттарын (алмастыру, жақсарту және қысқарту) ескере отырып, сенімді деректер алуды қамтамасыз ету үшін мұқият жоспарлау қажет. Біркелкі емес деректерге алып келетін кез келген жануарларға жүргізілетін зерттеулерден алшақ болу қажет. Жануарларға жүргізілетін сынақтарды мүмкіндігінше *in vitro* немесе *ex vivo* зерттеулермен алмастыру қажет. Осы мақсатта жасушалық және тіндік модельдерді (2D- және 3D-тіндік модельдерді қоса алғанда), органоидтарды және микрофлюидтік технологияларды, *in silico* модельдерді немесе жануарларды пайдаланбайтын басқа тәсілдемелерді әзірлеу және пайдалану оңтайлы. Жануарларды пайдалануға шарасыз және рұқсат етілген жағдайларда ғана бару қажет. Егер орындалатын болса, бір зерттеудің шеңберінде дәрілік препарат сипаттамаларының клиникаға дейінгі бірнеше аспектілерін зерделеуге жол беріледі. Жануарлар моделіне жүргізілетін зерттеулер қожайын жасушаның ендірілген жасушаға иммундық реакциясы тудыратын ксенореакциялармен және (немесе) трансген экспрессиясы өнімінің түрге тән ерекшеліктерімен қиындатылуы мүмкін. Мұндай жағдайларда гомологиялық жануар модельдері немесе иммунтапшылық жануарлар басымдыққа ие болуы мүмкін. Гомологиялық жануар моделін алу үшін жүзеге асырылатын вектор конструкциясын және (немесе) нысана-жасушаларды кез келген модификациялау егжей-тегдей сипатталуы және дәрілік препаратмен салыстыру бойынша негізделуі тиіс.

10.1. Фармакодинамика және фармакокинетика

105. Генетикалық модификация түріне (геномды редакциялау, регуляторлық тізбектілікті ендіру, трансгенді ендіру) қарамастан, оның күтілетін әсері жасушалық деңгейде расталуы қажет. Зерттеу жасушалар геномына арнайы енгізілген өзгерістерді бағалауды, экзогендік регуляторлық тізбектілікті ендіргеннен кейін эндогендік ген экспрессиясын бағалауды немесе трансген экспрессиясын бағалауды және трансгендер экспрессиясы өнімдерінің белсенділігін бағалауды (егер орындалатын болса) қамтиды.

106. Кейбір жағдайларда модификацияланған жасушалардың қорытынды тәртібі мен функциясын *in vitro* зерделеу және (егер мақсатқа сай және орындалатын болса) модификацияланбаған жасушалармен салыстыру қажет. Егер модификацияланбаған жасушалар да терапиялық әсерді иелетіні күтілетін болса, шартталған өнімнің әсерлерін генетикалық емес модификацияланған жасушалардың шартталған өнімінің әсерлерінен айырып тану үшін генетикалық модификацияланған жасушалардың фармакологиялық әсерін модификацияланбаған жасушалардың әсерімен тікелей салыстыру қажет.

107. Тұжырымдаманы тексеруді (делелдеуді) зерттеудің әлеуетті клиникалық әсерді негіздейтін және (немесе) генетикалық модификацияланған жасушалар әрекетінің күтілетін қағидатын дәлелдейтін нәтижелерін ұсыну қажет. Сонымен бірге жануарлар модельдерінде *in vivo* тұжырымдамасын көрсету орындалмайтын болуы мүмкін.

Мысалы, егер өзіндік ерекшелікті антиген-нысана аурулар кезінде әртүрлі патофизиологиямен (гемобластоздар және қомақты ісіктер кезіндегі CD19 антиген секілді) экспрессияланатын болса, нысана үшін өзіндік ерекшелікті әрекеттер механизмін *in vitro* зерттеулердің көмегімен ғылыми гипотезаны растау қажет.

108. Трансген экспрессиясының ұзақтығын, егер өзгеше негізделмеген болса, *in vivo* бағалау қажет. Трансген экспрессиясы күтпеген жағдайда болмаған немесе, керісінше, артық болған жағдайда экспрессияның өзгеруі себептерін анықтау үшін қосымша зерттеулер жүргізу қажет. Ұзақ мерзімді пайданы қамтамасыз етуге арналған дәрілік препараттарға қатысты ұзақ мерзімді пайда үшін маңызды кезең ішінде трансген экспрессиясының тұрақтылығына дәлелдеме алу үшін суррогаттық *in vivo*-модельдер пайдаланылады. Қапшықталған және ген өнімінің секрециясы үшін әзірленген жасушаларға қатысты генетикалық модификацияланған жасушалардың өміршеңдігін *in vivo* растайтын және белсенділікті тиісті секрециялайтын деректер ұсынылуы қажет.

109. Трансгенге немесе модификацияланған жасушаларға ендірілген, мысалы, трансген экспрессиясын реттеуге немесе генетикалық модификацияланған жасушаларды әдейі элиминациялауды жүзеге асыруға бағытталған кез келген қосалқы құрылымдарға қатысты өтініш беруші осы құрылымдардың тиісінше жұмыс істеуін бағалауды жүргізуі және оны тіркеу дерекнамасында көрсетуі қажет.

110. Фармакокинетикалық зерттеулерді генетикалық модификацияланған жасушалардың одан әрі *in vivo* тіршілік етуін зерделеуге болатындай етіп жоспарлау қажет (биобөліну, жасушалардың бағытталған қоныс аударуы, сіңісіп кетуі, тұрақтылығы және персистенция). *in vivo* модельдерде алынған деректерді трансляциялау мүмкіндігін толық зерделеу қажет. Мысалы, адамда ісікті оқшаулауға сәйкес келмейтін ксенотрансплантаттық ісік модельдерінде биобөліну клиникалық жағдайды көрсетпеуі мүмкін.

111. Гендердің секрецияланатын өнімдеріне қатысты талдауға трансген экспрессиясы өнімінің жергілікті және (немесе) жүйелік экспозициясын және персистенциясын қосу қажет.

112. Егер генетикалық модификацияланған жасушалар биоүйлесімді материалға қапшықталатын болса, жасушалардың биобөлінуінің алдын алу мақсатында не биоүйлесімді материалдың тұтастығын *in vivo* және жасушаларды сәтті ұстап қалатынын көрсететін, не қоныс аударған өміршең жасушалардың биобөлінуін және *in vivo* персистенциясының ұзақтығын бағалауға мүмкіндік беретін тиісті зерттеулер жүргізу қажет.

113. Адамға генетикалық модификацияланған жасушаларды ендірумен байланысты генеративтік жіберу тәуекелі клиникаға дейінгі зерттеулер шеңберінде бағалауға төмен және қиын икемделетін болып саналады. Осыған байланысты, егер генетикалық модификацияланған жасушалар абайсызда генеративтік жіберудің елеулі аса жоғары тәуекелді жеткізбейтін болса ғана (мысалы, интеграцияланған векторлық тізбектілікті

жұмыслдыру немесе векторды босап шығару) осыған ұқсас зерттеулердің болмауын негіздеу қажет.

10.2. Токсикологиялық зерттеулер

114. Токсикологиялық бағалау кезінде соңғы нүктелер генетикалық модификацияланған жасушалар тудыратын кез келген жағымсыз әсерлерді зерделеу мүмкін болатындай етіп жоспарлануы қажет *in vitro* және (немесе) *in vivo* зерттеулер шеңберінде бағалануы қажет. Токсикологиялық бағалау үшін сонымен бірге осы Қағидалардың 31-тарауында белгіленген соматотерапиялық дәрілік препараттарға қатысты талаптар ескерілуі қажет.

115. Бұған қоса, генетикалық модификацияланған жасушаларға қатысты мынадай аспектілерді зерделеу қажет:

- а) трансген экспрессиясымен шарттастырылған уыттылық;
- б) инсерциялық мутагенез тәуекелі;
- в) векторды жұмылдыру және рекомбинациясы;

г) өнімнің иммундық жасушалар клетки (CAR бар Т-жасушалар немесе TCR модификацияланған, НК-клетки), индукцияланған плюрипотенттік дің жасушалары және *ex vivo* редакцияланған гені бар жасушалар секілді нақты сыныптармен шарттастырылған аспектілер.

10.2.1. Трансген экспрессиясымен шарттастырылған уыттылық

116. Уыттылық әсерлерді трансген экспрессиясы өнімдері тудыруы мүмкін. Трансген экспрессиясы өнімдері, егер физиологиялық деңгейден артық мөлшерде эктопиялық жерлерде экспрессияланатын болса, егер олар иммундық реакцияны туғызатын болса немесе егер экзогендік трансген адамның мақсатты емес ақуыздарымен өзара іс-қимыл жасайтын болса, олар ендірілетін жеткізуші жасушалар немесе қожайын жасушалар үшін жағымсыз әсерлер туғызуы мүмкін.

117. Жеткізуші жасушаларға қатысты трансген экспрессиясының уытты әсерінің әлеуетін генетикалық модификацияланған жасушалар өзінің қалыпты физиологиялық функциясын сақтап қалғанын және олардың функционалдығына *in vivo* ықпал етуі мүмкін қасиеттерді иеленбегенін растау үшін *in vitro* бағалау қажет.

118. Токсикологиялық зерттеулерді трансген экспрессиясымен байланысты кез келген жағымсыз әсерлерді жергілікті немесе жүйелі анықтауға болатындай етіп жоспарлау қажет. Трансген экспрессиясының деңгейі және ұзақтығы туралы мәліметтер уыттылықты зерттеу дизайны мен ұзақтығын айқындауы тиіс. Гомологиялық емес жүйеде трансген экспрессиясы өніміне әлеуетті иммундық жауап

оның мерзімінен бұрын элиминациялауға әкеп соғуы мүмкін және мұндай жауап уыттылықты зерттеудің анықтығын төмендетуі мүмкін болуы себепті, оны ескеру қажет.

119. Трансген экспрессиясы көбіне өнімдері токсикологиялық зерттеулерді жоспарлауды қиындататын түрге тән әсерлерді иеленуі мүмкін. Суррогаттық жануарлар модельдеріне жүргізілетін тиісті *in vivo* сынақтарды ксеногендік қожайын ағзасында жаңадан құрылған компартментте адам трансгенімен байланысты уыттылықты талғамалы зерделеуге не қожайын-спецификалық трансгенді пайдаланудың орнына жоспарланған терапиялық өнімнен ерекшеленетін басқа трансгендік тізбектілікті және геннің гомологиялық өнімдерінің биологиялық белсенділігінде түрге тән айырмашылықтарды пайдаланумен байланысты шектеулері бар болғанымен, қожайын үшін жиынтық уыттылықты суррогаттық бағалауды алуға болатындай етіп жоспарлау қажет.

10.2.2. Инсерциялық мутагенез және ісіктердің пайда болуы

120. Егер жасушалар интеграциялаушы векторлармен (мысалы, гамма-ретровирустық немесе лентивирустық) трансдукцияланатын болса, инсерциялық мутагенездің және соның салдарынан ықтимал онкогенездің тәуекелін мұқият бағалау қажет. Онкогенездің туындауы тәуекеліне әсер етуі мүмкін сыни факторлар таңдап алынған векторды геномда интеграциялау профилін, энхансерлік және промоторлық тізбектілікті таңдауды қоса алғанда, вектор дизайнын, жасушаға вектор көшірмелерінің санын, трансген экспрессиясы өнімін және мақсатты жасушалық популяцияны қамтиды. Тіркеу дерекнамасында инсерциялық мутагенездің тәуекелін азайтуға бағытталған кез келген стратегияны көрсету қажет (мысалы, өздігінен инактивацияланатын конфигурациясы бар гамма-ретровирустық немесе лентивирустық векторды пайдалану).

121. Генетикалық модификацияланған жасушалық желіге қатысты векторды интеграциялау бөлігін айқындау және қауіпті бөліктерде (мысалы, протоонкогендерге жақын жерлерде) вектордың кез келген интеграциясынан алшақ болу қажет. Бұған қоса, интеграция бөлігі, егер өзгеше негізделмеген болса, инсерциялық мутагенезді тудырмайтынын көрсету қажет.

122. Генетикалық модификацияланған аутологиялық немесе аллогендік жасушалық популяцияларға қатысты геномның кездейсоқ локустарында интеграциялайтын векторларды пайдалану кезінде қауіпті бөліктерде векторды интеграциялаудың сирек құбылыстары болатынын жоққа шығармау қажет. Жануарларға жүргізілетін *in vivo* зерттеулерде предиктивті клинкаға дейінгі деректерді алу көбіне мүмкін болмайды, себебі:

адам жасушасының иммуногенділігі салдарынан оны жануарларда сынау мүмкін емес;

жануарлардың репрезентативтік жасушалары бар гомологиялық жануарлар модельдері көптеген жағдайда адам үшін қауіпсіздігі туралы интерпретацияланған мәліметтерді алуға мүмкіндік бермейді, себебі жасушалар көзі мен өндірісі, сондай-ақ жануарлар мен адам жасушаларында векторды интеграциялау профилінде айырмашылықтар болады.

Инсерциялық мутагенездің геномда векторды интеграциялау профилі біліміне, трансген экспрессиясын белсендендіру үшін пайдаланылатын энхансерлік және промоторлық тізбектіліктің регуляторлық әлеуетіне, мақсатты жасушалардың пролиферативтік әлеуетіне және мақсатты жасушалардың жасушалық трансформацияға резистенттік білімге негізделген тәуекелін бағалауды жүргізу қажет. Аллогендік өнімдерге қатысты дәрілік препаратты адамға енгізу алдында жарамдылық мерзімі (сақтау мерзімі) шегінде *in vitro* интеграциялау бөліктеріне талдау жүргізуге жол беріледі. Онкогенез тәуекелі бар болған кезде жиі талдауларды орындау арқылы араласудан кейін пациенттердің жасушаларын ендіру және клондау бөліктерін клиникалық зерттеулерде мониторинг көзделуі қажет (осы тараудың 11.8 кіші бөлімінің ережелерін ескере отырып).

123. Белгілі бір бөлікте вектордың тізбектілігін интеграциялауға қатысты интеграцияға тандап алынған бөлік қауіпсіз екенін және интеграция өзіндік ерекшелікті жүзеге асырылатынын көрсету қажет.

10.2.3. Векторды жұмылдыру және рекомбинациясы

124. Эндогендік вирустармен векторды жұмылдыру және рекомбинациясы тәуекелін вектордың типіне, вектордың дизайнына, дәрілік препараттың жасушалық популяциясына және пациенттердің мақсатты популяциясына сүйене отырып бағалау қажет. Егер осы құбылыстардың жоғары тәуекелі айқын болған жағдайда ғана векторды жұмылдыру және рекомбинациясын зерделеу үшін клиникаға дейінгі зерттеулер жүргізу қажет.

10.3. Дәрілік препараттардың белгілі бір сыныптары үшін өзіндік ерекшелікті клиникаға дейінгі әзірленім мәселелері

125. Осы бөлім мынадай топтағы генетикалы модификацияланған жасушаларды клиникаға дейін әзірлеу бойынша ғылыми қағидаттар мен нұсқауларды қамтиды:

химералы антигендік рецепторы бар (CAR-T-жасушалар) немесе Т-жасушалы рецепторы бар (TCR) Т-жасушалар негізіндегі дәрілік препараттар;

индукцияланған плюрипотенттік дің жасушаларынан алынатын жасушалар негізіндегі дәрілік препараттар;

геномды редакциялау нәтижесінде алынатын жасушалар негізіндегі дәрілік препараттар.

126. Дәрілік препараттардың осы топтарын қолданудың клиникалық тәжірибесі шектеулі екенін және генетикалық инженерияның жаңа әдістерінің жылдам дамуын ескере отырып, осы бөлім дәрілік препараттардың әрбір тобына арналған шекті талаптарды қамтиды.

10.3.1. Иммундық жасушалар (CAR- және TCR-модификацияланған Т-жасушалар, НК-жасушалар)

127. CAR- және TCR-модификацияланған иммундық жасушаларға қатысты мақсатты және мақсатты емес уыттылықтың әлеуетін зерделеу қажет (тиісті жануар моделінде немесе *in silico* және *in vitro* талдаулардың комбинациясын пайдалана отырып балама тәсілдеменің көмегімен қаншалықты жол берілгеніне қарай). Мақсатты уыттылықты зерделеуге арналған балама тәсілдеме, әдетте, тек қана адамның эпителий жасушаларын ажыратып танитын scFv (бір тізбекті түрленгіш фрагмент) қамтитын TCR- және CAR-модификацияланған иммундық жасушалар үшін көрсетілген. Балама тәсілдеме адамның ағзасында, тіндерінде және жасушаларында антиген-нысана экспрессиясын толық талдауды қамтуы тиіс.

128. Антиген-нысана экспрессиясын зерттеу сау индивидуумдардың жасушалары мен тіндерін талдау арқылы орындалады. Гендер экспрессиясы деректер қорын талдау және ғылыми деректер белгілі бір патофизиологиялық жағдайларда антиген-нысананың әртүрлі экспрессиясына қабілеттілігін анықтауға мүмкіндік береді. Мақсатты жасушалардағы ісік-өзіндік ерекшелікті антиген экспрессиясын растау қажет. Антиген-нысана экспрессиясы бар немесе онсыз адам жасушаларын CAR бар иммундық немесе TCR модификацияланған жасушалармен айырып тану пәніне *in vitro* сынақ жүргізу қажет.

129. Егер CAR модификацияланған иммундық жасушалардың мақсатты уыттылығын бағалау үшін ортологиялық эпителийті айырып танитын басқа scFv пайдаланумен гомологиялық жануар моделі пайдаланылған жағдайда осыған ұқсас деректерді адамда трансляциялау кезінде сақтық таныту талап етіледі, себебі адам мен жануарларда экспрессияланатын антиген-нысананың экспрессия профилі мен мазмұнында, сондай-ақ екі scFv антиген-нысанаға аффинділікте айырмашылықтар болуы мүмкін. Мұндау модель басқа scFv пайдаланылуы себепті әлеуетті мақсатты уыттылықты бағалауға мүмкіндік бермейді.

130. TCR модификацияланған иммундық жасушалардың әлеуетті мақсатты емес уыттылығын бағалау үшін таңдап алынған стратегия TCR аяқаспалы реактивтілігінің күтілетін ықтималдығына бейімделеді. Мысалы, адамнан алынған TCR адамның меншікті пептидтерімен аяқаспалы жауап қататынының күтілетін ықтималдылығы адамның меншікті пептидтеріне TCR жоғары аффинділігімен Т-жасушаларды элиминациялауы тиіс орталық төзімділік индукциясы есебінен төмен болып табылады. Ксеногенді көзден алынған TCR және, екінші жағынан, жоғарыафинды TCR үшін

айқаспалы реактивтіліктің төмен тәуекелінің болуын күтуге болмайды. Осыған байланысты ұқсас TCR қатысты сынақтардың аса қатал стратегиясы талап етіледі.

131. TCR модификацияланған иммундық жасушаларды мақсатты емес уыттылыққа сынақтар таргеттік пептид ұсынылған HLA-аллельде TCR модификацияланған иммундық жасушаларды меншікті пептидтерімен байланыстыруға *in vitro* сынақты қамтуы тиіс. Таңдап алынған меншікті пептидтер мен зерттеу масштабын негіздеу қажет. Бұған қоса, таргеттік пептидтің басқа гомологиялық немесе баламалы ақуыздармен ортақтығы бар-жоғын зерделеу қажет.

132. Егер TCR белгілі бір ықтималдықта айқаспалы жауап қатуды иеленетін болса, таргеттік пептидтің минималды ажыратып тану тану дәлелін айқындау және оны айқаспалы реактивтілікті бағалайтын *in silico* талдаулар үшін пайдалану қажет. Егер әлеуетті айқаспалы жауап қататын пептидтер *in silico* анықталған болса, тиісті ақуызды экспрессиялайтын жасушаларды және (немесе) әлеуетті айқаспалы жауап қатуды ұсынатын пептидті TCR модификацияланған иммундық жасушаларды айырып тану пәніне талдау жүргізу қажет. Егер айқаспалы реактивтілікті болдырмау мүмкін болмаса, тиісті әлеуетті айқаспалы жауап қататын пептидтің ақуызы экспрессиясының профилі және әлеуетті айқаспалы жауап қататын пептидке қатысты TCR аффинділігі негізінде тәуекелді бағалауды орындау қажет.

133. TCR-нің басқа HLA-аллельдермен әлеуетті айқаспалы реактивтілігі туралы мәліметтерді алу үшін HLA-аллореактивтілікке скрининг жүргізу қажет.

134. TCR модификацияланған Т-жасушаларға қатысты ендірілген TCR тізбектері мен эндогендік TCR әлеуетті қате қосылыстарын қарастыру қажет. Қате қосылыстардың әлеуетін төмендету үшін ендірілетін TCR тізбектің дизайны стратегиясын сипаттау және негіздеу қажет.

10.3.2. Индукцияланған плюрипотенттік дің жасушаларынан алынатын жасушалар негізді дәрілік препараттар

135. Индукцияланған плюрипотенттік дің жасушаларының туындыларын терапевтік пайдаланумен шарттастырылған инсерциялық мутагенездің, онкогенділіктің және туморогенділіктің тәуекелі интеграциялаушы вирустық векторларды пайдалануға және индукцияланған плюрипотенттілікке байланысты. Вирустық векторлар жасушаларының геномда интеграциясымен шарттастырылған инсерциялық мутагенез тәуекеліне жататын мәселелері осы тараудың 120 – 123-тармақтарында қарастырылған.

136. Индукцияланған плюрипотенттік дің жасушалары олар *in vivo* тератомдарды қалыптастыра алатындықтан, туморогенділіктің дамуының жоғары тәуекелін иеленетін жасушалар типіне жатады. Жасушалардың плюрипотенттілігімен шарттастырылған туморогенділіктің дамуы тәуекелін бағалау үшін өндіріс процесін бақылаудың және клиникаға дейінгі зерттеулер стратегиясының заманауи әдістерін пайдалану қажет.

137. Дифференциацияланбаған индукцияланған плюрипотенттік дің жасушалары қоспаларын қамтуды клиникаға дейінгі саралау *in vivo* зерттеулерде орындалады, мысалы, ендірілетін жасушалық өнімге дифференциацияланбаған индукцияланған плюрипотенттік дің жасушаларын әртүрлі мөлшерде қосу арқылы. Ісік әлеуетінің тәуекелін сонымен қатар уыттылықты ұзақ мерзімді зерттеулерде бағалауға жол беріледі. Туморогенез тәуекелін индукцияланған плюрипотенттік дің жасушаларына функционалдылығын *in vivo* зерттеулерде растау қажет жасушалардың бағдарламаланған қырылуы мезанизмін қосу көмегімен төмендетуге болады.

138. Қайта бағдарламалау (плюрипотенттік дің жасушасы сатысы немесе транс-дифференциялау арқылы) толығымен зерттелмеген салдарлары бар жасушаларда эпигенетикалық өзгерістерді тудыруы мүмкін.

139. Индукцияланған плюрипотенттік дің жасушаларынан алынған жасушалардың эпигенетикалық өзгерістері туғызған әлеуетті ауытқушылық ерекшеліктерді бағалау мақсатында адамға енгізілетін жасушалардың тиісті тәртібі мен физиологиялық функциясын көрсету үшін *in vitro* және (немесе) *in vivo* клиникаға дейінгі зерттеулердің нәтижелерін алу қажет. Уыттылықты зерттеу ендірілген жасушалардың ауытқушылық тәртібі туғызған кез келген жағымсыз әсерлерді бағалауды қамтуы тиіс. Сапаның сипаттамаларын белгілеу туралы деректердің, клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректерінің және ғылыми медициналық деректердің комбинациясы тәуекелді толық бағалауды алуға және пациенттерді қорғау үшін тәуекелді бәсеңдету шараларын талқылауды өткізуге мүмкіндік беруі тиіс. Егер индукцияланған плюрипотенттік дің жасушаларының туындыларының генетикалық және (немесе) эпигенетикалық профильдерінің өзгеруі байқалған болса, өтініш беруші оған байланысты қауіпсіздік мәселелерін бағалауға міндетті.

10.3.3. Геномды редакциялау нәтижесінде алынған жасушалар негізді дәрілік препараттар

140. Генетикалық модификацияланған жасушаларға қойылатын жалпы талаптардан бөлек, редакцияланған геномы бар жасушаларға қатысты мынадай аспектілерді қарастыру қажет: геномдық тізбектілік бөлігінде модификациялаушы ферменттің немесе гидтік РНҚ (gRNA) белсенділігінің спецификалылығы – нысаналарды тиісті жасушаларда мақсатты және мақсатты емес редакциялауды бағалау көмегімен *in vitro* растау қажет. Әлеуетті мақсатты емес белсенділік *in silico* талдауларды қамтуы мүмкін екендігі болжанатындықтан, мақсатты емес белсенділікті бағалау үшін таңдап алынған стратегия да *in vitro* барлық геномы масштабында мақсатты емес белсенділікті объективті бағалауды қамтуы тиіс. Осылайша таңдап алынған стратегияны негіздеу және пайдаланылған әдістердің сезімталдығын көрсету қажет. Мақсатты емес белсенділікті клиникаға дейінгі зерттеудің нәтижелерін, мысалы, түрге тән айырмашылықтарға, жасушалардың патофизиологиялық жағдайындағы айырмашылықтарға немесе жасушалық типтердегі айырмашылықтарға қатысты мұқият

бағалау қажет. Геномды редакциялаудың фенотипке және жасушалардың физиологиялық функциясына ықпалына талдау жасау қажет (егер қолданылатын болса).

141. Уыттылыққа жүргізілетін сынақ үшін релевантты жануар моделін мұқият таңдау қажет. Таңдап алынған жануар моделі және уыттылықты зерттеудің ұзақтығы редакцияланған геномы бар жасушаларға қатысты мақсатты емес уыттылықтың салдарын және әлеуетті иммуногенділікті бағалауға мүмкіндік беруі тиіс. Релевантты жануар моделі қолжетімсіз болған жағдайда *in vitro* бағалаудың тиісті моделін қарастыруға болады.

11. Клиникалық әзірleme

11.1. Жалпы мәселелер

142. Осы бөлімде оларға химералы антигендік рецепторы (CAR-T-клетки) немесе Т-жасушалы рецепторы (TCR) бар генетикалық модификацияланған Т-жасушалар негізді дәрілік препараттар, сондай-ақ генетикалық ауруларды емдеу үшін әзірленген генетикалық модификацияланған CD34-оң нәтижелі жасушалар (мысалы, ауыр иммунтапшылығы, жинақталудың липосомальдық аурулары және гемоглобинопатия) және т.б. жатқызылған генетикалық модификацияланған жасушалардың қауіпсіздігі мен тиімділігін бағалауға бағытталған тіркеуалды зерттеулер қарастырылады. *ex vivo* гендермен редакцияланған жасушаларға немесе индукцияланған плюрипотенттік дің жасушаларына қатысты өзіндік ерекшелікті клиникалық нұсқауларды негіздеуге арналған клиникалық деректер жеткіліксіз деп саналады. Сынақтың өзіндік ерекшелікті клиникалық аспектілерін негіздеу дәрілік препараттың сапасы және оның клиникаға дейінгі деректері, туморогенділік, мақсатты көрсеткіш, пациенттердің популяциясы және денсаулық сақтау жүйесінің қанағаттандырылмаған медициналық сұраныстары туралы мәліметтерге қарай "пайда – қауіп" арақатынасын бағалау негізінде жүргізіледі.

143. Клиникалық зерттеулерді өнімнің өзіндік ерекшелікті сипаттамалары (трансдукцияланған жасушалар), мақсатты популяция (жеке тәртіппен) және қолданыстағы емдеудің терапиялық әдістері негізінде "пайда – қауіп" арақатынасын бағалау мүмкін болатындай етіп жоспарлануы қажет. Дәрілік препараттардың осы тобына клиникалық зерттеулерді жоспарлау үшін олардың фармакодинамикасының, фармакокинетикасының, қауіпсіздігі мен тиімділігінің сипаттамалары тұрғысынан басқа дәрілік препараттарға қатысты қағидаттар қолданылатын болғандықтан, зерттеуді жоспарлау кезінде генетикалық модификацияланған жасушалар негізінде дәрілік препараттардың айырмашылық белгілерін ескеру қажет. Бұл айырмашылық белгілері мыналарды қамтиды:

а) препараттар құрамының күрделілігі, препараттың және өндіріс мәселелерінің сипаттамалары (мысалы, бастапқы материалды жинау және олармен қарым-қатынас кезіндегі қиындықтар), жасушалардың аллогендік және аутологиялық шығу тегі арасындағы айырмашылықтар;

б) жануарлардан алынған деректердің экстраполяциясына қатысты шектеулер (релеванттық жануар моделінің болмауы, бастапқы дозаны бағалау кезіндегі проблемалар, биобөлінудегі, иммуногендіктегі айырмашылықтар, иммунды-жанамалық уыттылық, мақсатты және мақсатты емес әсерлер);

в) жағымсыз реакциялардың жиілігіне, ұзақтығына және табиғатына қатысты тұрлаусыздық, адамдарда осы реакциялардың персистенциясы;

г) адам үшін иммуногендіктің жиілігіне, ұзақтығына және табиғатына қатысты тұрлаусыздық, осы иммуногендіктің ұзақ мерзімді қауіпсіздікке және тиімділікке ықпалы, сондай-ақ қайталама дозаны пайдалануға қатысты тұрлаусыздық;

д) қатерлі трансформация тәуекеліне (мысалы, интеграциялаушы вектор жағдайында) туморогенділікке қатысты тұрлаусыздық;

е) пролонгацияланған биологиялық белсенділік және (немесе) модификацияланған жасушалар персистенциясы негізінде тиімділікті және қауіпсіздікті ұзақ мерзім қадағалау қажеттілігі;

ж) ағза-нысанаға ендіру немесе жеткізу рәсімдерінің ерекшеліктері;

з) дәрілік препаратты қолдану аясында ілеспе терапияны (мысалы, $CD34^{+}$ -дің жасушаларын жұмылдыру және миелоаблативті және (немесе) лимфодеплеттеуші химиотерапия) қолдану рәсімдерінің ерекшеліктері (мысалы, аферез және сүйек кемігін дайындау).

144. Көрсетілген ерекше өзгешеліктер зерттеу дизайнына, дозаны таңдауға, фармакодинамикаға, фармакокинетикаға (биобөлінуге) ықпал етеді, жалпы қағидалар зерттеудің соңғы фазаларында белгілі бір терапиялық салада тиімділік пен қауіпсіздікті растау үшін аз қозғайды және мәні бойынша басқа дәрілік препараттарға сәйкес келеді.

145. Қолда бар мүмкіндіктерге қарай бақыланатын клиникалық әсер геннің өнімімен, трансдукцияланған жасушалармен ғана немесе олардың екеуімен де қаншалықты шарттастырылғанын анықтау қажеттілігінің туындау ықтималдылығы бар. Бұл мәліметтер дозалау режимін негіздеуі (дозаны және қолдану жиілігін), сондай-ақ талдау әдістерін белгілеуі және сапаны бақылау үшін спецификацияны негіздеуі тиіс (мысалы, түпнұсалыққа жүргізілетін сынақ).

146. Генетикалық модификацияланған жасушаларды ағза-нысанаға және тін-нысанаға жеткізу жоспарланған терапиялық әсерге қол жеткізу үшін көктамырға енгізуді, интрадермальды енгізуді немесе арнайы хирургиялық рәсімдердің көмегімен енгізуді талап етеді. Жинау рәсімдерін (мысалы, аферез, сүйек кемігі аспирациясы), миелоаблативтік және (немесе) лимфодеплециялаушы режимді, енгізу тәсілін және ең

ақырында талап етілетін ілеспе дәрілік препараттарды (мысалы, "пайда – қауіп" арақатынасын қарастыру кезіндегі иммуносупрессивтік режимдер) қоса алғанда, терапиялық рәсімді біртұтас ретінде зерделеу қажет. Бұны клиникалық зерттеулер дизайнын әзірлеу кезінде, мысалы, рандомизация уақытын және "препаратты алған пациенттер" популяциясын (ИТТ-популяция) айқындау тұрғысынан назарға алу қажет.

11.2. Дәрілік препараттардың дозасын іріктеуді зерттеу

147. Дәрілік препараттардың осы тобының дозасы дене массасының килограммына (кг) немесе пациент денесінің беткі алаңының бірлігіне (m^2) генетикалық модификацияланған жасушалардың санымен айқындалады. Дозаны генетикалық модификацияланған жасушалардың енгізілетін санының абсолюттік шамасы ретінде анықтауға жол беріледі.

148. Әуелгі дозаны таңдау мақсаты фармакологиялық әсері бар және қолдану үшін қауіпсіз болатын дозаны анықтауда болып табылады. Қауіпсіз және әсері минималды дозаны бағалаудан кейін дозаны іздеу бойынша одан әрі зерттеу жүргізу қажет. Максималды көтере алатын дозаны бағалау қажет, мысалы, осы дәрілік препараттарды онкологияда және (немесе) гематологияда қолдану үшін көрсеткіштер болған кезде. Бұған қоса, одан әрі клиникалық зерттеулерде (соңғы фазалар) бағалау үшін тиімді дозалар мен ұсынылатын дозалар диапазонын белгілеу мақсатында экспозиция мен әсер арасындағы корреляцияны бағалау қажет.

149. Әуелгі дозаны таңдау сіңісіп кетудегі, дифференциациялаудағы, персистенциядағы және иммуногендіктегі түрге тән айырмашылықтар клиникаға дейінгі фармакодинамиканы, фармакокинетиканы зерттеудің, уыттылықтың және дозалар іздеудің предиктивті құндылығын шектеуі мүмкін болғандықтан *in vivo* клиникаға дейінгі зерттеулердің релеванттылығымен шарттастырылған тұрлаусыздықпен қиындатылуы мүмкін.

150. Бұндай жағдайларда (мысалы, CD34-оң нәтижелі генетикалық модификацияланған жасушаларға қатысты), әуелгі дозаны және (немесе) дозалар диапазонын таңдау үшін негіздеме релевантты деректердің бүкіл жиынтығы болып табылады деп саналады, мысалы:

- а) өнімге қатысты алынған клиникаға дейінгі деректер;
- б) мыналарды қоса алғанда, клиникалық деректер:
 - туыстас дәрілік препараттарға қатысты алынған деректер;
 - жасушаларды трансплантациялауға қатысты клиникалық тәжірибе.

151. Енгізу режимін таңдау кезінде сіңісіп кетуді қамтамасыз ету және сүйек кемігін ұзақ мерзім жәбірлеу мүмкіндігін болдырмау үшін минималды доза талап етілетінін ескеру қажет.

Дозаны таңдау кезінде сонымен бірге аурудың әртүрлілігі мен этиологиясы, генетикалық фон, жасы, жынысы, алдыңғы емдеу және онкологиялық көрсеткіштер жағдайында ісік жүктемесі секілді пациент-өзіндік ерекшелікті көрсеткіштерді ескеру қажет.

152. Әдепкі дозаны және дозалар диапазонын анықтау кезінде сонымен бірге күтілетін клиникалық әсер үшін маңызды препарат-өзіндік ерекшелікті көрсеткіштерді ескеру қажет. Олар жасушалардың типі мен шығу тегін (аутологиялық немесе аллогендік), трансдукцияның тиімділігін, трансдукцияланған жасушалардың трансдукцияланбағандарға қатысты санын, жасушаға вектор көшірмелерінің орташа санын және жасушалардың өміршеңдігін, биологиялық белсенділікті, ко-ынталандырушы молекуланың типі мен трансген экспрессиясын қамтиды.

153. Сүйек кемігін трансплантациялау жағдайындағы секілді, жиналған аутологиялық жасушалардың санының және (немесе) дәрілік препаратты өндіру процесінде алынған көлемінің түрленгіштігі болған кезде жасушалар дозасы диапазонын жоспарланған минималды дозадан артық енгізуге жол береді.

154. Олардың қауіпсіз және тиімді диапазонын анықтау үшін вектор көшірмелерінің саны мен *in vivo* вектор көшірмелерінің берілген санымен трансдукциялық жасушалардың сіңісіп кеткен үлесі, трансген экспрессиясы мен клиникалық деректер арасындағы тәуелділікті зерделеу қажет.

155. Жоғары технологиялық дәрілік препараттарға адамға алғаш жүргізілетін және ерте клиникалық зерттеулер шеңберінде зерттелетін дәрілік препараттардың тәуекелін анықтау және бәсеңдету стратегиясын қолдануға болады. Тиісті клиникалық практика қағидаларына сәйкес өткір уыттылықты бағалауды жүргізу және клиникалық зерттеуді тоқтата тұруды орындау немесе зерттеуге пациенттерді одан әрі тартуды тоқтату мүмкін болуы үшін олар алғашқы және соңғы пациентке жоғары технологиялық дәрілік препаратпен терапия тағайындау арасында жеткілікті уақыт кезеңін қамтамасыз етуді қамтиды.

11.3. Фармакодинамика

156. Ерте фазада клиникалық зерттеулердің мақсаты сонымен бірге оның ішінде дәрілік препараттың фармакодинамикалық белсенділігін бағалау болып табылады. Генетикалық модификацияланған жасушаларға қатысты дәрілік препараттың фармакодинамикасын бағалау, мысалы, мыналарды:

жасушалардың сіңісіп кетуін, жасуша-нысаналар санын бағалауды және мақсатты ақуыздың (ферменттің) фармакологиялық белсенді санын өндіруді;

иммундық эффекторлық механизмдерді бағалауды, цитокиндерді қамтуды және CAR-T-жасушаларға қатысты ісік жасушаларын жоюды қамтиды.

157. Фармакодинамикалық әсердің ұзақтығын қадағалау қажет.

158. Басқа релевантты фармакодинамикалық маркерлерді дәрілік препарат үшін де, аурулар үшін де өзіндік ерекшелікті көрсеткіштерге қарай жеке-жеке таңдау қажет. Ыңғайлы және өзекті биоталдамалық әдістерді пайдалану қажет.

11.4. Фармакокинетика

159. Сіңірілуді, таралуды, метаболизмді және шығарылуды стандартты зерттеу әдетте соматотерапиялық дәрілік препараттар үшін қолдануға келмейді. Алайда, генетикалық модификацияланған жасушалар үшін мақсатты және мақсатты емес тіндерде трансгеннің кинетикасын, биобөлінуді және персистенцияны, сондай-ақ шығарылу деңгейін бағалау қажет.

160. Генетикалық модификацияланған жасушалар негізді дәрілік препараттардың әртүрлі түрлеріне фармакокинетика мен биобөлінуді бағалаудың әртүрлі қағидаттары қолданылады, мысалы, CAR-T-жасушалар негізді дәрілік препараттар үшін терапиялық әсер көрсету үшін толығымен трансдукцияланған жасуша (CAR-T-жасуша) талап етіледі және сондықтан ол фармакокинетикалық талдаудың негізгі нысанасы болуы тиіс. Функционалдық ферментті жеткізуге арналған генетикалық модификацияланған жасушалар үшін фармакокинетикалық талдау нысанасы мақсатты ферментті қамтуы тиіс.

161. Бұған қоса зерттеу кезеңінде және оны аяқтау бойынша жеткілікті ұзақтығы ішінде клиникалық маңызды уақытша нүктелерде *in vivo* генетикалық модификацияланған жасушалардың өміршеңдігіне, пролиферациясына және дифференциациялауға, азға бойына таралуына және қоныс аударуына, сондай-ақ функционалдылығына мониторинг жүргізуді қамтамасыз ету қажет. Осыған байланысты пайдаланылатын деректер мониторингі әдістемесінің және оның шектеулерінің осындай мақсаттар үшін қолдануға жарамдылығына талдау жасау қажет.

162. Егер бастапқы әсер немесе әрекет механизмі трансгеннен ақуыз экспрессиясы болып табылған жағдайда экспрессияланатын ақуыздың фармакокинетикалық қасиеттерін бағалау қажет. Бұл үшін фармакокинетикалық терапиялық ақуыздарды клиникалық жағдайларда зерделеудің ерекшеліктерін ескеру қажет.

11.5. Иммуногенділік

163. Жасушаға және (немесе) трансген экспрессиясы өніміне иммундық жауап дәрілік препараттың тиімділігінің беделін түсіруі және, тіпті оны бір рет енгізген кезде де оның қауіпсіздігіне ықпал етуі мүмкін. Осылайша, соматотерапиялық дәрілік препаратты әзірлеу бойына иммуногенділігіне сынақ жүргізу қажет.

164. Иммуногенділікті бағалау трансген экспрессиясы өніміне және (немесе) трансдукцияланған жасушаларға клиникалық маңызды иммундық жауапты ескеру қажет. Иммуногенділік тәуекеліне трансдукцияланған жасушалардың шығу тегі (

аллогендік немесе аутологиялық), аурудың табиғаты (пациенттердің иммун тапшылығы немесе иммунокомпетенттік популяциясы, ген өнімінің толығымен болмауы немесе ақауының болуы), кондициялау режимінің түрі, пациенттің бойындағы трансген экспрессиясы өніміне иммундық жауап, сондай-ақ трансген экспрессиясы өнімінің секрециялау орны (жасушаішілік немес жасушадан тыс) ықпал етеді.

11.6. Клиникалық тиімділік

165. Зерттеудің дизайны мен ұзақтығы нақты терапиялық салада қолданылатын дәрілік препараттарды зерделеудің қолданыстағы тәсілдемелеріне неізделуі тиіс. Көрсетілген тәсілдемелерден кез келген маңызды ауытқушылықты (ауытқушылықтарды) түсіндіру және талқылау қажет.

166. Клиникалық зерттеулерді клиникалық маңызды нәтижелері негізінде тиімділікті белгілеуге болатындай жоспарлануы қажет. Трансдукцияланған жасушалардың сіңісіп кетуін немесе персистенциясын, ген өнімінің экспрессиясы деңгейін және (немесе) ген өнімінің белсенділігі дәрежесін және байланысты клиникалық соңғы нүктені және осы факторлар арасынағы тәуелділікті қоса алғанда, дәлелдемелердің барша жиынтығы тиімділікке қатысты дәлелді одан әрі бекіте түседі. Клиникалық әзірleme бағдарламасын дәрілік препараттың терапиялық әсерінің ұзақтығын бағалауға болатындай етіп жоспарлау қажет. Егер бірнеше енгізу көзделетін болса, олардың схемасын да трансген экспрессиясы, сондай-ақ жасушалық типті өнімінің, егер қолданылатын болса, (мысалы, обыр иммунотерапиясы үшін генетикалық модификацияланған жасушалар) фармакокинетикалық қасиеттері тұрғысынан талқылау қажет.

167. "Пайда – қауіп" арақатынасын бағалау үшін аутологиялық генетикалық модификацияланған жасушалар негізді дәрілік препараттарды клиникалық тірек зерттеулерде емдеуге бастамашылық ету ниетімен зерттеуге қосылған, мысалы, рандомизацияланған клиникалық зерттеуде топтарға бөлінген немесе топтық зерттеуге ақпараттық келісімге қол қойған барлық пациенттер тиімділікті бастапқы талдауға қосылуы тиіс. Қосалқы талдаулар көзделуі мүмкін, мысалы, афарезді популяцияға, лимфоплеттеуші терапия қолданылатын популяцияға немесе препаратты немесе инфузияны қолданар алдында кондициялауға ұшырайтын пацеиеттер популяциясына және препаратты немесе инфузияны қолданудан кейінгі популяцияға қатысты (егер негізделген болса).

168. Белгілі жағдайларда және дәрілік препараттың фармакологиялық әрекетімен жиынтығында клиникалық тиімділік оны қолданудан кейінгі ұзақтығы мерзімі бойынша елеуліден кейін бағаланады (мысалы, егер тіннің сіңісіп кетуі талап етілетін болса). Дәрілік препаратты тіркеу сәтінде пайдалы клиникалық әсерлерді белгілеу клиникалық маңызды нәимжелер параметрлерін талдауға негізделуі және маңызды фармакодинамикалық параметрлерді талдау нәтижелерімен нығайтылуы тиіс.

Суррогаттық түпкілікті нүкте клиникалық пайданың жанама шарасы ретінде таңдап алынатын айрықша жағдайда (мысалы, егер клиникалық пайда тек бірнеше жылдан кейін келесі бақылаумен ғана бағаланатын болса), суррогаттық түпкілікті нүктенің жарамдылығына талдау жасау (мысалы, ғылыми консультация беру немесе суррогаттық түпкілікті нүктенің біліктілігі туралы қорытынды алу барысында) және оның клиникалық пайданы белгілеу немесе алдын ала болжау қабілетін негіздеу қажет. Өтініш беруші суррогаттық түпкілікті нүктенің клиникалық пайданы алдын ала болжауына мүмкіндік беретін айқындылығы дәрежесіне талдау жасауға және көрсетуге, сондай-ақ кез келген қалдық белгісіздіктің неліктен қолдануға жарамды екенін көрсетуге міндетті. Егер терапияның жоспарланған нәтижесі ұзақ мерзімді персистенцияға және генетикалық модификацияланған жасушалардың немесе трансген экспрессиясы өнімінің функционалдылығына негізделген болса, бұны клиникалық зерттеуде және келесі бақылауда қадағалаудың жеткілікті ұзақтығының көмегімен көрсету қажет. Келесі қадағалаудың дизайны мен ұзақтығын зерттеу хаттамасында белгілеу қажет, соңғысы тіркеуден кейін аяқталуы мүмкін.

11.7. Клиникалық қауіпсіздік

169. Генетикалық модификацияланған жасушаларды пайдаланумен және (немесе) қолдану рәсімімен байланысты болуы мүмкін маңызды қысқа мерзімді және орта мерзімді жағымсыз құбылыстарды анықтау және "пайда – қауіп" арақатынасын толыққанды бағалауға жағдай жасау үшін қауіпсіздік бойынша деректер қоры сыйымдылығы жеткілікті болуы тиіс.

170. Мыналарды:

жасушаларды дайындауға байланысты тәуекелді;

енгізу рәсіміне байланысты тәуекелді;

кез келген қажетті ілеспе терапияны (мысалы, иммуносупрессивті терапия) немесе жасушаларды алдын ала кондициялауды жүзеге асыру тәуекелін қоса алғанда, жалпы терапиялық рәсім тәуекелін назарға алу қажет.

171. Кез келген басқа биологиялық дәрілік препаратқа байланысты жағдайлар секілді, белгісіз бөгде агенттермен инфекциялау тәуекелі бар, сондықтан пациенттерді инфекция белгілерінің болуына қадағалау қажет.

172. Трансдукцияланған жасушалар векторды немесе плазмиданы *in vivo* бөліп шығаруы мүмкіндігінің болуын зерделек қажет. Мұндай зерттеулердің дизайны мен масштабы конструкциясының қасиеттері мен клиникаға дейінгі зерттеулердің нәтижесіне тәуелді болуы тиіс.

173. Генетикалық модификацияланған жасушалардың мерзімі ұзартылған жағымсыз реакциялары және тиімділігін төмендету тәуекелі жасушаны генетикалық модификациялауға пайдаланылған вектор тәуекелінің нақты профиліне, ген өнімінің табиғатына, модификацияланған жасушалар персистенциясының ұзақтығына,

биобөлінуге және ағзалар үшін әлеуетті әсерлерге байланысты. Дің жасушаларының немесе ізашар жасушалардың генетикалық модификациясының ықтимал өмір бойғы персистенциясына байланысты вектор мен оның экспрессиясы өнімдерін (мысалы, онкогенез, иммуногенділік немесе векторды реактивациялау) интеграциялауға байланысты мерзімі ұзартылған әсерлердің айрықша тәуекелін қарастыру қажет.

174. Егер тәуекелді бағалау үшін маңызды қосымша мәліметтер клиникалық зерттеулер кезінде немесе тіркеуден кейін қолжетімді болса, өтініш беруші тәуекел стратегиясын өзгертуге және оны келесі клиникалық бақылаудың қайта қаралған жоспарына енгізуге міндетті.

11.8. Келесі клиникалық бақылау

175. Ерте немесе мерзімі ұзартылған жағымсыз реакцияларды, генетикалық модификацияланған жасушалар өнімдерінің тиімтілігі профиліндегі өзгерістерді немесе қосымша зерттелмеген тәуекелдерді анықтау үшін генетикалық модификацияланған жасушаларды клиникалық зерттеуге қосылған пациенттерді келесі клиникалық бақылауды қамтамасыз ету қажет. Келесі клиникалық бақылау зерттелетін генотерапиялық дәрілік препаратқа қатысты алынған тиісті клиникаға дейінгі және клиникалық мәліметтерді ескеруі тиіс. Генетикалық модификацияланған жасушалар негізді басқа ұқсас дәрілік препараттарға немесе соматотерапиялық дәрілік препараттарға не трансген экспрессиясы өніміне қатысты тәжірибені зерттелетін дәрілік препаратқа оның релеванттығы мәніне мұқият қарастыру қажет. Қолданыстағы білім деңгейіне сәйкес келесі бақылауды 15 жыл ішінде жүргізу қажет.

176. Егер жағымсыз құбылыстың кеш басталуы тәуекелі бар болса (мысалы, лейкоздың немесе басқа қайталама ісіктің дамуы, сондай-ақ туморогенез), осындай тәуекелдермен жұмыс үшін шаралар көзделуі қажет.

12. Фармакологиялық қадағалау

177. Генетикалық модификацияланған жасушалар тиімділіктің болмауын және вектордың диссеминациясын немесе реактивациясын қоса алғанда, қауіпсіздік мәселелеріне мониторинг жүргізу үшін арнайы ұзақ мерзімді зерттеулер жүргізуді талап етеді.

178. Тәуекелдерді басқару жоспарына инфекцияның туындауы, жасушалардың иммуногенділігі немесе иммуносупрессиясы және қатерлі трансформациясы тәуекелі, сондай-ақ дәрілік препараттың құрамына кіретін медициналық бұйымның немесе биоматериалдың ұзаққа жарамдылығын бағалау секілді ұзақ мерзімді қауіпсіздікті бағалау мәселелерін енгізу қажет. Вектордың типіне және трансдукцияланған жасушалардың биологиялық сипаттамаларына қарай арнайы фармакоэпидемиологиялық зерттеулерді жоспарлауға жол беріледі.

13. Экологиялық тәуекелдерді бағалау

179. Адам жасушалары тек адам ағзасында немесе *in vitro* өсіру жағдайында ғана өмір сүруге қабілетті болғандықтан, олар қоршаған ортада пролиферациялана алмайды. Адамның генетикалық модификацияланған жасушаларына қатысты қоршаған орта үшін тәуекелдер жалпы алғанда аса төмен деп саналды. Вирусты бөлшектердің кез келген қалдықтарына қатысты кез келген әлеуетті тәуекел препараттың реципиенті жағында болады және ол, әдетте, сапаны бағалауды, клиникаға дейінгі және клиникалық зерттеулерді жүргізу шеңберінде зерделенеді. Осыған байланысты осы дәрілік препараттар үшін қоршаған ортаға арналған тәуекелдерді, қағида бойынша, аса төмен деп санауға болады.

180. Дайын өнімде инфекциялық вирус бөлшектерінің толығымен болмауын растауда техникалық қиындықтар болатындықтан, өтініш берушінің инфекциялық вирус бөлшектерінің болмауын теориялық есептеудің көмегімен негіздеуіне немесе тәуекелді азайту бойынша кез келген шараны назарға ала отырып, балама тәсілдеме ретінде дайын өнімдегі инфекциялық вирус бөлшектерінің кез келген қалдықтары қоршаған орта үшін минималды тәуекелден аспайтын болатындығын негіздеуіне жол беріледі.

Еуразиялық экономикалық
одақтың биологиялық
дәрілік заттарына зерттеулер
жүргізу қағидаларының
32-тарауына
ҚОСЫМША

CAR-T-жасушаларды клиникалық әзірлеудің өзіндік ерекшелікті аспектілері бойынша НҰСҚАУЛАР

Осы құжат CAR-T-жасушаларды клиникалық әзірлеу көлеміне нұсқаулардың ашық тізбесін қамтиды.

Фармакокинетика, фармакодинамика және дозаны іріктеуді зерттеу

Клиникалық іздеу зерттеулері шеңберінде бағаланатын CAR-T-жасушаларының фармакокинетикасы CAR-T-жасушалардың мазмұнын, сондай-ақ олардың қанда және мақсатты тіндерде релевантты уақытша нүктелердегі экспансиясы мен персистенциясын қоса алғанда, жасушалар кинетикасын сипаттауы тиіс. Жасушалар кинетикасын *in vivo* бағалау тиісті биоталдамалық әдістерді пайдалана отырып жүргізілетін AUC_{d28} , C_{max} , T_{max} и $T_{1/2}$ секілді маңызды параметрлерді бағалауды қамтуы тиіс, мысалы, CAR-өзіндік ерекшелікті трансгенді сандық анықтауға арналған сандық ПЦР мен қандағы және басқа мақсатты тіндерде CAR-T-жасушаларды сандық анықтауға арналған ағындық цитометрия. Дәрілік өзара әрекеттесуді стандартты

зерттеу және бүйрек және бауыр жеткіліксіздігі кезінде токсикологиялық зерттеу CAR-T-жасушаларға аз қолданылады және жеке-жеке қарастыруды талап етеді. Сонымен бірге ілеспе терапияның белгілі бір түрлерінің ықпалы оларды CAR-T-жасушалардың фармакокинетикасына және фармакодинамикасына ықпалы тұрғысынан бағалауды талап етуі мүмкін.

Туыстас дәрілік препараттар туралы білім негізінде дозаларды іздеуді қолдануға жол беріледі. Сонымен бірге антигенспецификалық байланысу домендері және костимуляциялық домендер секілді CAR-T-жасушалар үшін өзіндік ерекшелікті факторлар уыттылық пен тиімділікке ықпал етеді, бұл басқа CAR-T-жасушаларға қатысты алынған клиникалық деректерден тиімді дозалар немесе дозалар диапазоны экстраполяциясы үшін әлеуетті шектеуі мүмкін. Осыған байланысты дозалар іздеу зерттеуін ісікке қарсы әрекеті үшін талап етілетін бастапқы дозаны және II фазаның клиникалық зерттеулеріне арналған ұсынылатын дозаны немесе дозалар диапазонын анықтау үшін әртүрлі дозаларда қауіпсіздікті, уыттылықты, ісікке қарсы белсенділікті зерделеу үшін жүргізу қажет.

Жалпы, мыналарды:

- 1) клиникаға дейінгі деректерді және қолжетімді клиникалық деректерді,
- 2) өнім-өзіндік ерекшелікті факторларды (тиімділік, трансдукция, пролиферативті белсенділік);
- 3) ауру-өзіндік ерекшелікті критерийлерді (ісіктің типі, антиген экспрессиясы және ісік жүктемесі) ескере отырып, растайтын зерттеулерде пайдаланылатын дозалау режимін негіздеуге арналған деректерді алу қажет.

Тиімділік

Басқа ісікке қарсы дәрілік препараттарға қатысты қолданылатын тиімділікті растаудың базалық қағидаттары CAR-T-жасушаларға қатысты да қолданылады. III фазаның растайтын клиникалық зерттеулері мен қауіпсіздік бойынша кеңейтілген деректер қоры валиді бастапқы соңғы нүктелер, рандомизацияланған бақыланатын дизайн және қауіпсіздіктің жан-жақты деректер қоры негізінде нақты айқындалған пациенттер тобында препараттың "пайда – қауіп" арақатынасын белгілеуге бағытталған болуы тиіс. Жалпы қағида бойынша ісікке қарсы дәрілік препараттарды клиникалық бағалауға қатысты клиникалық нұсқауларды ұстану қажет.

CAR-T-жасушалар үшін дозаны таңдау секілді өзіндік ерекшелікті аспект іздеу зерттеулерінің нәтижелеріне негізделетін болады деп күтіледі. Егер растайтын зерттеулерде CAR-T-жасушалардың белгіленген дозасы емес, дозалар диапазоны қолданылатын болса, бұны жасушалар көзіне (аллогендік немесе аутологиялық), препараттың және таңдап алған пациенттердің популяциясына қарай негіздеу қажет.

Растайтын зерттеудің дизайны, егер өзгеше ғылыми негізделмеген болса, CAR-T-жасушаларды референтті режиммен қолдануды салыстыра отырып

рандомизацияланған бақыланатын дизайнға сәйкес келуі тиіс. Осындай референттік режимдегі қатерлілік дәрежесі жоғары лимфома үшін одан әрі аутологиялық дін жасушаларын трансплантациялаумен жоғары дозалы химиотерапия үлгі болуы мүмкін. Растайтын зерттеулерді жоспарлау кезінде тиімділікті бағалау кезінде "емдеу ниеті бойынша (ИТТ-популяция)" қағидатын сақтауға және CAR-T-жасушалар тобына да, компаратор тобына да қосылған барлық пациенттер секілді ИТТ-популяцияны анықтауға мұқият назар аудару қажет. CAR-T-жасушалары кіші топтарында қосымша талдауларды көздеуге болады (мысалы, аферездік популяцияда, лимфодеплетирленген терапия алатын популяцияда және CAR-T-жасушалар препаратын алған популяцияда).

Әдетте, CAR-T-жасушалар препараттарын алғашқы клиникалық зерттеулер аурудың соңғы сатысында болатын пациенттер үшін немесе аурудың рефрактерлі өтуі кезінде жүргізіледі. Аурудың рефрактерлі өтуі клиникалық тұрғыда аурудың ерте сатысынан өте өзгеше болады, бұл кейбір жағдайларда препаратты тіркеу үшін дәлелдер деңгейі көзқарасы тұрғысынан басқа талаптарды негіздеуі мүмкін. Рандомизацияланған бақыланатын клиникалық зерттеулердің дизайны сонымен бірге аурудың рефрактерлі өтетін соңғы сатысының талаптары таңдап алынатын немесе егер референттік терапия қолжетімсіз болған жағдайларда пайдаланылады. Мұндай жағдайларда зерттеушінің таңдауы негізінде ең үздік қолдайтын терапияны немесе емдеуді салыстыру тиімділіктің дәлелдемесін алуға мүмкіндік береді және топтық зерттеулермен салыстырғанда артықшылықтары басым болып табылады. Айрықша жағдайларда және ғылыми негіздемесі болған кезде дәрілік препаратты тіркеу мақсаттары үшін пациенттердің бір тобының қатысуымен орындалған бақыланбайтын клиникалық зерттеулердің нәтижелерін ұсынуға жол беріледі. Мұндай жағдайларда осы дәрілік препарат қолданылған терапия әсерінің сенімділігі жоғары, ал аурудың қалыпты өтуі – жақсы болжамдалған болып табылатынына дәлел ұсыну қажет.

Басқа ісікке қарсы препараттарға ұқсас, растайтын клиникалық зерттеулерде қолдануға болатын соңғы нүктелер:

- ауру қайталанбай тірі қалу (ешқандай оқиғасыз тірі қалу) (DFS (EFS));

- аурудың өршуінсіз тірі қалу (PFS);

- жалпы тірі қалу (OS) болып табылады

Клиникалық іздеу зерттеулері жағдайында:

- емдеуге жауаптардың объективті жиілігі (ORR);

- терапияға жауаптың ұзақтығы қолдануға болатын соңғы нүктелер деп есептеледі.

CAR-T-жасушалар қолданылатын терапияның ұзақ мерзімді нәтижелері, тіпті егер ерте фазалардың клиникалық зерттеулерінде жекелеген пациенттерде ұзақ мерзімді жауаптардың тұрақтылығы туралы хабар бар болса да, өз алдына жеке белгілеуді талап етеді. Егер осы терапия дәрілік препараттың табиғатына қарай толық емдеп жазылуды қамтамасыз етуге қабілетті екендігіне қатысты ғылыми ұйғарым бар болса, клиникалық зерттеулердің тиісті дизайнын дәрілік препаратты тіркеу мақсаттары үшін тиімділіктің

осы түрін бағалай отырып жоспарлау қажет. Қазіргі уақытта гемобластоздар кезінде CAR-T-жасушалары препараттарымен емдеуден кейін аутологиялық (қан түзуші)дің жасушаларын (ASCT/HSCT) трансплантациялауды жүргізу бойынша стандартты нұсқаулар қалыптастыру үшін жектілікті деректер жоқ.

Қауіпсіздік

CAR-T-жасушалар олардың фармакокинетикалық және фармакодинамикалық қасиеттеріне байланысты өткір уыттылықты тудырады, бұл шектеуді терапиялық қолдануға алып келеді. Қазіргі кезде сипатталған негізгі жағымсыз реакциялар лейкозбен және лимфомамен ауыратын пациенттерде CD19 бағытталған CAR-T-жасушаларды қолдану тәжірибесіне негізделген және:

"цитокиндік дауыл" синдромы;

CAR-T-жасушалармен жанамаланған энцефалопатия синдромы (CAR-T-cell related encephalopathy syndrome, CRES);

B-жасушалардың сарқылуы түрінде көрініс табады.

Жағымсыз реакциялардың түрі мен ауырлығы дәрілік препараттың сипаттамасына және CD19 бағытталған әртүрлі CAR-T-жасушалар үшін пациенттің жағдайына қарай өзгеріп отырады. Жағымсыз құбылыстардың неғұрлым кең спектрі басқа антигендерге және (немесе) басқа гемобластоздарға немесе ісіктерге бағытталған CAR-T-жасушалар үшін сипатталған.

Жағымсыз құбылыстар бастапқы онкологиялық ауруларға, миелосупрессия секілді лимфоплеция режиміне, инфекцияларға немесе аферез рәсіміне байланысты болуы мүмкін. Осылайша, жағымсыз құбылыстардың CAR-T-жасушалармен терапиясымен бірге ілесіп жүретін рәсімдермен, сондай-ақ CAR-T-жасушалар препаратының өзімен себеп-салдарлық байланысын бағалау қажет.

Қауіпсіздік туралы сапалы және ақпараттық деректер алу үшін:

дәрілік препараттарға қатысты алынған клиникаға дейінгі деректер, сондай-ақ басқа CAR-T-жасушаларды қолданудың клиникалық тәжірибесі негізінде күтілетін және тосын жағымсыз құбылыстардың ықтимал тізбесін қалыптастыру;

күтілетін қауіпті жағымсыз құбылыстарды ескере отырып, пациенттерді ауруханаға жатқызу ұзақтығын жоспарлау;

өмірге қауіп төндіретін әлеуетті уыттылықты анықтау және емдеу алгоритмін әзірлеу;

зерттеудің ұзақтығын және мерзімі ұзартылған уыттылықты анықтау үшін және пациенттерді бақылауды жоспарлау қажет.

CAR-T-жасушалар негізді дәрілік препараттарды, сондай-ақ рәсімдерге байланысты жағымсыз құбылыстарды (аферез және лимфоплецияны қоса алғанда) толығымен

сипаттауға және дәрілік препаратты тіркеу мақсаттары үшін "пайда – қауіп" арақатынасын толық бағалауды негіздеуге мүмкіндік беретін егжей-тегжей деректер қорын қалыптастыруды жоспарлау қажет."

© 2012. Қазақстан Республикасы Әділет министрлігінің «Қазақстан Республикасының Заңнама және құқықтық ақпарат институты» ШЖҚ РМК