

MYKOLO ROMERIO UNIVERSITETAS  
TEISĖS FAKULTETAS  
TEISĖS FILOSOFIJOS IR ISTORIJOS KATEDRA

**AGNĖ UOGINTIENĖ**  
Bioteisės studijų programa

**PAŽANGIOSIOS TERAPIJOS VAISTINIŲ PREPARATŲ TEISINIS  
REGLAMENTAVIMAS EUROPOS SĄJUNGOJE IR LIETUVOJE**

Magistro baigiamasis darbas

Darbo vadovas – prof. habil. dr. D. Stakišaitis

\_\_\_\_\_  
(parašas)

Konsultantė – doc. dr. A. Širinskienė

\_\_\_\_\_  
(parašas)

Vilnius, 2014

## TURINYS

TURINYS .....	2
SANTRUMPŲ ŽODYNĖLIS .....	4
ĮVADAS .....	5
1. PAŽANGIOSIOS TERAPIJOS SAŲVOKA .....	8
1.1. Somatinių ląstelių terapijos vaistiniai preparatai .....	10
1.2. Genų terapijos vaistiniai preparatai .....	13
1.3. Audinių inžinerijos vaistiniai preparatai .....	15
1.4. Sudėtiniai pažangiosios terapijos vaistiniai preparatai .....	17
1.5. Somatinių ląstelių, genų, audinių ir sudėtinių pažangiosios terapijos vaistinių preparatų klasifikavimo kriterijai .....	18
2. IKIKLINIKINIAI IR KLINIKINIAI TYRIMAI KURIANT PTVP .....	21
2.1. Ikiklinikiniai PTVP tyrimai .....	22
2.1.1. Ikiklinikinių PTVP tyrimų atlikimo problematika .....	24
2.2. Klinikiniai PTVP tyrimai .....	25
2.2.1. PTVP klinikinių tyrimų atlikimo problematika .....	30
2.2.2. Kamieninių ląstelių naudojimo PTVP problematika .....	31
3. PAŽANGIOSIOS TERAPIJOS VAISTINIŲ PREPARATŲ REGLAMENTAVIMAS .....	34
3.1. PTVP, pagamintų pramoniniu būdu, tiekimo į rinką reglamentavimas .....	35
3.2. PTVP, pagamintų pagal Ligoninės išimtį, reglamentavimas .....	41
3.2.1. PTVP, gaminamų pagal individualų receptą, reguliavimas Lietuvoje .....	44
3.2.2. Kokybės, atsekamumo, gamybos ir farmakologinio budrumo reikalavimai PTVP, gaminamiems Lietuvoje .....	47
3.3. Reglamento Nr. 1394/2007, reguliuojančio PTVP, vertinimas .....	49
3.4. Etiniai aspektai, susiję su pažangiosios terapijos vaistiniais preparatais .....	51
IŠVADOS .....	54
REKOMENDACIJOS .....	56
LITERATŪROS SĄRAŠAS .....	57

ANOTACIJA.....	68
SANTRAUKA .....	69
SUMMARY .....	70
PRIEDAI .....	71

## SANTRUMPŲ ŽODYNĖLIS

AIVP – audinių inžinerijos vaistinis preparatas;  
CE – specialus ženklas, nurodantis gaminio atitikimą ES teisės normų reikalavimams;  
DNR – deoksiribonukleino rūgštis;  
EudraCT – Europos Sąjungos klinikinių tyrimų bazė;  
EVA – Europos vaistų agentūra;  
GGP – gera gamybos praktika;  
GKP – gera klinikinė praktika;  
GLP – gera laboratorinė praktika;  
GMO – genetiškai modifikuoti organizmai;  
GTVP – genų terapijos vaistinis preparatas;  
*In vitro* – dirbtinėmis sąlygomis;  
*In vivo* – gyvame organizme;  
iRNR – informacinė ribonukleino rūgštis;  
Kb – kilobazė (1000 bazių porų);  
KČT – kaulų čiulpų transplantacija;  
KT – klinikiniai tyrimai;  
PTK – Pažangiosios terapijos komitetas;  
PTVP – pažangiosios terapijos vaistinis preparatas;  
SLPTVP – somatinių ląstelių pažangiosios terapijos vaistinis preparatas;  
SPTVP – sudėtinis pažangiosios terapijos vaistinis preparatas.

## IVADAS

**Temos aktualumas ir problematika.** Medicinos mokslo pasiekimai ir raida – neatsiejami nuo naujų technologijų, kurių pagalba siekiama išgydyti retas ar iki šiol vis dar negydomas ligas. Tačiau norint taikyti naujausius mokslininkų atrastus gydymo būdus reikalingi specialūs tyrimai, siekiant įvertinti ne tik tokio gydymo efektyvumą, bet ir saugumą. Tik tinkamas, naujausių gydymo būdų teisinis reglamentavimas gali užtikrinti aukštus žmogaus teisių apsaugos standartus, būtiną mokslinę pažangą bei sąžiningą konkurenciją.

Vienas iš naujausių gydymo būdų – tai gydymas naudojant pažangiosios terapijos vaistinius preparatus (toliau – PTVP). PTVP – biologiniai vaistiniai preparatai, pagaminti ląstelių, genų ar audinių pagrindu. Tai viena naujausių šių dienų inovacijų medicinoje, suteikianti žmonėms, sergantiems ypač sunkiomis, retomis ligomis<sup>1</sup>, vilties pasveikti. Šie vaistiniai preparatai dėl savo sudėties nėra priskiriami įprastiniams vaistiniams preparatams, jie apibrėžiami kaip pažangiosios terapijos vaistiniai preparatai<sup>2</sup>, todėl reikalingi specialūs teisės aktai, kurie tiksliai reglamentuotų tokių vaistinių preparatų gamybą, ikiklinikinius ir klinikinius tyrimus, įrodančius preparatų veiksmingumą bei saugumą.

Pažangioji terapija yra taip vadinamos individualizuotos medicinos sritis, kuria pereinama nuo farmacinių įmonių masiškai gaminamų vaistinių preparatų, tinkančių daugumai pacientų, prie vaistinių preparatų, gaminamų individualiai pagal paciento individualius poreikius, t.y. atsižvelgiant į paciento būklę, imuninės sistemos rodiklius ir net jo genų pokyčius<sup>3</sup>.

Dėl ypatingos šių vaistinių preparatų sudėties iškyla daug probleminių reglamentavimo klausimų. Viena iš didžiausių tokių vaistinių preparatų reglamentavimo problemų – stoka specialių tyrimų, galinčių užtikrinti vaistinių preparatų saugumą bei problematika atliekant tokius tyrimus, kadangi biologinei medžiagai (ląstelei, genui) patekus į organizmą ją kontroliuoti sudėtinga, be to individualūs skirtumai lemia rezultatų variabilumą. Dėl to vienas iš svarbiausių ląstelių, genų,

---

<sup>1</sup> Belardelli, F., *et al. Translational research on advanced therapies*. New challenges in translational medicine. 2011, Vol. 47, Nr. 1, p.73.

<sup>2</sup> Pagal Europos Parlamento ir Tarybos Reglamento Nr. 1394/2007 2 str. 1 d. a punktas: „pažangiosios terapijos vaistinis preparatas“ yra bet kuris iš šių žmonėms skirtų vaistinių preparatų: - genų terapijos vaistinis preparatas, kaip apibrėžta Direktyvos 2001/83/EB I priedo IV dalyje; - somatinių ląstelių terapijos vaistinis preparatas, kaip apibrėžta Direktyvos 2001/83/EB I priedo IV dalyje; - audinių inžinerijos preparatas, kaip apibrėžta b punkte. Pagal punktą b „audinių inžinerijos preparatas“ yra preparatas: - kuriame yra arba kurį sudaro inžinerijos būdu gautos ląstelės arba audiniai, ir - kuris pateikiamas kaip turintis savybių regeneruoti, pataisyti arba pakeisti žmogaus audinį arba naudojamas ar skiriamas žmonėms tuo tikslu“.

<sup>3</sup> Fomčenko, I.; Gudlevičienė, Ž. *Mezenchiminės kamieninės ląstelės ir jų panaudojimas individualizuotai medicinai*. Medicinos teorija ir praktika. 2013, Nr. 4, p. 340.

audinių pagrindu sukurtų vaistinių preparatų tikslų yra pasiekti tvirtą ir saugią funkcinę ir struktūrinę integraciją organizme. Tai reiškia, kad tokie preparatai gydant pacientą turi nebūti jo organizmo atmetami ir turi duoti stabilų terapinį poveikį.

Pažangiosios terapijos vaistinių preparatų kokybės, saugumo ir veiksmingumo reikalavimai apibrėžti Europos Sąjungos lygmeniu. Tačiau reiktų pabrėžti, kad vienas iš svarbiausių teisės aktų – Europos Parlamento ir Tarybos Reglamentas Nr. 1394/2007 (toliau – Reglamentas Nr. 1394/2007) dėl pažangiosios terapijos vaistinių preparatų<sup>4</sup>, įsigaliojęs 2008 m. gruodžio 30 d., taikomas tik tiems pažangiosios terapijos vaistiniams preparatams, kuriuos ketinama pateikti į valstybių narių rinkas ir kurie paruošiami pramoniniu būdu arba pagaminami taikant pramoninį gamybos būdą. Būtent šiems PTVP taikoma centralizuota leidimų išdavimo tvarka, kurią koordinuoja Europos Vaistų Agentūra (toliau – EVA).

To paties Reglamento Nr. 1394/2007 nuostatose nurodyta, jog pažangiosios terapijos vaistiniams preparatams, kurie individualiai paruošiami ir naudojami toje pačioje valstybėje narėje, ligoninėje, taikomi bendri saugumo ir kokybės reikalavimai. Tai sukelia tam tikrą diskusiją dėl skirtingų gamybos būdų standartų ir siekiamos tokios pat produktų kokybės atitikimo<sup>5</sup>, tuo pačiu ir pakankamo pacientų sveikatos apsaugos užtikrinimo šalyse narėse.

Kita vertus PTVP reglamentavimas sulaukia ir nemažai kritikos dėl pernelyg aukštų reikalavimų ir lankstumo stokos nebuvimo išduodant leidimus gaminti PTVP. Dauguma gamyba suinteresuotų įstaigų teigia, jog dabartinis reglamentavimas stabdo naujų technologijų augimą<sup>6</sup>. Kol kas Europos Sąjungoje užregistruoti tik keturi pažangiosios terapijos vaistiniai preparatai<sup>7,8,9,10</sup>.

---

<sup>4</sup> Europos Parlamento ir Tarybos 2007 m. lapkričio 13 d. Reglamentas (EB) Nr. 1394/2007 dėl pažangiosios terapijos vaistinių preparatų, iš dalies keičiantis Direktyvą 2001/83/EB ir Reglamentą (EB) Nr. 726/2004. [2007] OL, L 324/121.

<sup>5</sup> Salmikangas P.; Celis P., *Current challenges in the development of novel cell-based medicinal products*. Regulatory rapporteur. 2011, Vol. 8. Nr. 7/8. P. 4-7.

<sup>6</sup> Public consultation on the regulation on advanced therapy medicinal products. Contribution from Biofarmind. [interaktyvus], 2013. [Žiūrėta 2014-04-12].

[http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2013\\_05\\_pc\\_atmp/10\\_pc\\_atmp\\_2013.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2013_05_pc_atmp/10_pc_atmp_2013.pdf)

<sup>7</sup> European Medicines Agency. EPAR summary for the public. *ChondroCelect characterised viable autologous cartilage cells expanded ex vivo expressing specific marker proteins*, [interaktyvus]. [Žiūrėta 2014-02-06]. [http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000878/WC500026033.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/000878/WC500026033.pdf).

<sup>8</sup> European Medicines Agency. EPAR summary for the public. *Provence, autologous peripheral blood mononuclear cells activated with PAP-GM-CSF (sipuleucel-T)*, 2013, p. 1-3. [Žiūrėta 2014-02-06]. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002513/WC500151157.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/002513/WC500151157.pdf)

<sup>9</sup> European Medicines Agency. EPAR summary for the public. *Glybera, alipogene tiparvovec*, [interaktyvus], 2012. P. 1-3. [Žiūrėta 2014-04-02]. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002145/WC500135474.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/002145/WC500135474.pdf)

<sup>10</sup> European Medicines Agency. EPAR summary for public. *MACI matrix applied characterised autologous cultured chondrocytes*, 2013 [interaktyvus]. MEA/H/C/002522, P. 1-3. [Žiūrėta 2014-04-10].

**Temos naujumas.** Kalbant apie šios temos naujumą, tenka pažymėti, jog PTVP sąvokos apibrėžimas ES teisės aktuose pirmą kartą reglamentuotas 2008 m., todėl tiek Europos Sąjungoje tiek Lietuvoje ši sritis yra pakankamai nauja. Mokslinės teisinės literatūros daugiausia anglų kalba, tuo tarpu lietuvių kalba jos nėra. Tačiau yra keletas lietuvių autorių publikacijų anglų kalba, kuriose tam tikri PTVP reglamentavimo aspektai aptariami. Pirmiausia reikėtų paminėti Lietuvos atstovo EVA įsteigto Pažangiosios terapijos komitete, R. Mačiulaičio publikacijas, rašytas kartu su kitais EVA nariais šia tema<sup>11,12</sup>. 2013 m. publikuotas ir Mykolo Romerio Universiteto prof. J. Juškevičiaus straipsnis, kuriame apžvelgiama PTVP klasifikavimo sistema ES bei etiniai aspektai, susiję su PTVP<sup>13</sup>.

Kol kas Lietuvos valstybinė vaistų kontrolės tarnyba nėra paskelbusi duomenų<sup>14</sup> apie pateiktas paraiškas PTVP, gaminamų konkrečiam pacientui, leidimo gavimui, todėl gydymas PTVP pacientams Lietuvoje nėra prieinamas. Atsižvelgiant į tai, jog Lietuva yra viena iš pirmaujančių šalių inovacijų, susijusių su biotechnologijomis, srityje<sup>15</sup> – tik laiko klausimas, kada Lietuvoje bus pradėta pacientus gydyti pažangiosios terapijos vaistiniaisiais preparatais.

**Tikslas.** Šio darbo tikslas yra atskleisti pažangiosios terapijos vaistinių preparatų teisinio reglamentavimo problematiką Europos Sąjungoje ir Lietuvoje.

**Siekiant nurodytų tikslų, iškelti šie uždaviniai:**

1. Išsiaiškinti pažangiosios terapijos vaistinių preparatų sąvokos turinį.
2. Išanalizuoti pažangiosios terapijos vaistiniams preparatams taikomus ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų reikalavimus bei su jais susijusią problematiką.
3. Išanalizuoti pažangiosios terapijos vaistinių preparatų tiekimo į rinką teisinį reglamentavimą ES ir Lietuvoje.

**Darbe naudojami metodai:** sisteminis, dokumentų analizės ir apibendrinimo.

---

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002522/WC500145889.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/002522/WC500145889.pdf)

<sup>11</sup> Mačiulaitis, R. *et al.* *Clinical development of advanced therapy medicinal products in Europe: evidence that regulators must be proactive.* *Molecular therapy* 2012, Vol. 20, Nr. 3. P. 479-482.

<sup>12</sup> Opinion of The Committee for Advanced Therapies (CAT) and the CAT Scientific Secretariat. *Challenges with advanced therapy medicinal products and how to meet them.* *Nature reviews. Drug discovery* 2010, Vol.9, P. 195-201.

<sup>13</sup> Juškevičius J. *Classification and ethical issues regarding advanced therapies medicinal products.* *Medical ethics&Bioethics.* 2013.Vol. 20. Nr. 3-4. P. 2-7.

<sup>14</sup> Valstybinė vaistų kontrolės tarnybos tinklalapis, [Žiūrėta 2014-03-08]. <http://www.vvkt.lt/Vaistu-registracija#1>

<sup>15</sup> Life sciences Baltics 2014 at the Bio International Convention 2013 tinklalapis, [interaktyvus]. [Žiūrėta 2014-04-05]. <http://www.lsb2014.com/en/news/life-sciences-baltics-2014-at-bio-international-convention-2013-chicago-il/>

## 1. PAŽANGIOSIOS TERAPIJOS SĄVOKA

Pažangiosios terapijos kaip gydymo būdo ištakos laikomos regeneracinėje medicinoje, kur medicinos tikslais buvo naudojamos žmogaus kūno dalys. Pirmasis straipsnis apie regeneracinę mediciną pasirodė dar 1961 metais. Jis buvo susijęs su kaulų čiulpų ląstelių tyrimais. Profesoriaus J. E. Till atradimas greitai buvo panaudotas leukemija sergančių žmonių kaulų čiulpų transplantacijai<sup>16</sup>. Kaulų čiulpų transplantacija – tai kraujo ląstelių perpylimas ligoniui, siekiant atstatyti pažeistą kraujodaros sistemą. Tai yra iki šiol sėkmingiausias regeneracinės medicinos gydymo taikymas. Transplantacijos metu naudojamos paties paciento, jo šeimos narių arba negiminingų donorų kaulų čiulpų (arba periferinio kraujo) kraujo kamieninės ląstelės. Šis gydymas kasmet taikomas tūkstančiams žmonių visame pasaulyje.

Spartėjant mokslo technologijų raidai ir medicinos galimybėms – kraujodaros ląstelių transplantacija tampa kasdiene procedūra, tuo tarpu mokslininkai tyrinėdami žmogaus ląsteles atranda ir kitų būdų jas panaudoti gydymui. Iš žmogaus išskirtos biologinės medžiagos, tokios kaip kasos gaminamas insulinas, baltymai ar hormonai šiuolaikinėje medicinoje jau tapo kasdieną gydytojų skiriami biologiniai vaistiniai preparatai<sup>17</sup>. Biologinis vaistinis preparatas – tai iš gyvų organizmų išgauta veiklioji medžiaga, turinti terapinį poveikį. Biologinių vaistų sudėtyje esančių veikliųjų medžiagų kiekis yra didesnis ir jos sudėtingesnės nei nebiologinių vaistų. Tik gyvi organizmai gali gaminti tokio sudėtingumo medžiagas<sup>18</sup>. Valstybinės ligonių kasos duomenimis šiuo metu Lietuvoje yra 67 kompensuojami biologiniai vaistai<sup>19</sup>.

Siekiant užtikrinti aukšto lygio žmonių sveikatos apsaugą skiriant vaistinius preparatus, 2001 m. lapkričio 6 d. priimta Europos Parlamento ir Tarybos direktyva Nr. 2001/83/EB (toliau Direktyva Nr. 2001/83/EB)<sup>20</sup>. Šioje direktyvoje pateiktas ir biologinio vaisto apibrėžimas<sup>21</sup> į kurį

<sup>16</sup> McCulloch E.A., Till, E.,A. *Perspectives on the properties of stem cells*. Nature Medicine, 2005.Vol. 11. p. 1027.

<sup>17</sup> Giezen, T *et al. Safety-Related Regulatory Actions for Biologicals Approved in the United States and the European Union*. JAMA, 2008, Vol. 300 Nr. 16. P. 1887-1896.

<sup>18</sup> Europos vaistų agentūra. *Klausimai ir atsakymai apie panašius biologinius vaistus*, [interaktyvus], 2012.

EMA/837805/2011. [Žiūrėta 2014-02-23]

[http://www.ema.europa.eu/docs/lt\\_LT/document\\_library/Medicine\\_QA/2009/12/WC500020062.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/lt_LT/document_library/Medicine_QA/2009/12/WC500020062.pdf)

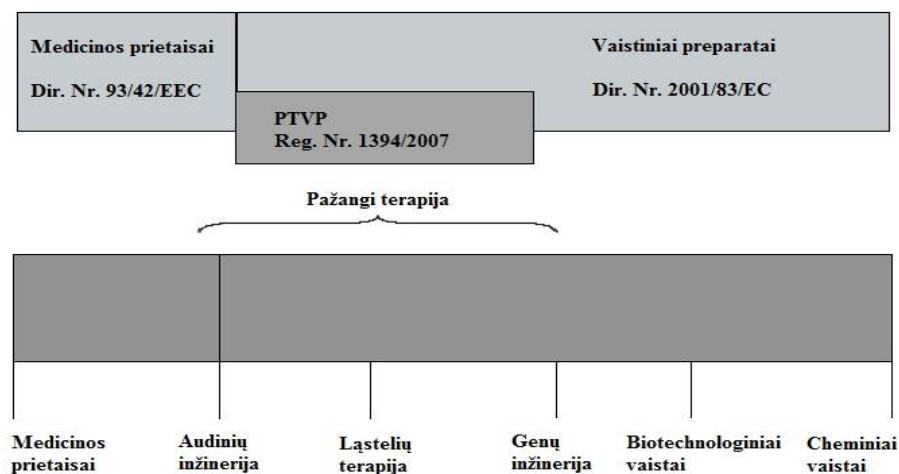
<sup>19</sup> Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. kovo 8 d. įsakymas Nr. 112 „Dėl vaistų receptų rašymo ir vaistų išdavimo (pardavimo)“. Valstybės žinios. 2010, Nr. 55-2709.

<sup>20</sup> Europos Parlamento ir Tarybos 2001 m. lapkričio 6 d. direktyva 2001/83/EB dėl Bendrijos kodekso, reglamentuojančio žmonėms skirtus vaistus. [2001] OL, L311/67.

<sup>21</sup> *Ibid.*, P. 76.: Biologinis vaistas – tai produktas, kurio veiklioji medžiaga yra biologinė medžiaga. Biologinė medžiaga – tai medžiaga, kuri pagaminta ar ekstrahuota iš biologinio šaltinio ir kurios apibūdinimas ir kokybės nustatymas siejamas tiek su fizikos, chemijos, biologijos tyrimais, tiek ir su gamybos procesu ir gamybos kontrole. Biologiniais vaistais laikomi šie vaistai: imunologiniai vaistai ir vaistai, išskirti iš žmogaus kraujo ir plazmos 1 straipsnio 4 ir 10 dalyse nustatyta tvarka; vaistai, išvardyti Reglamento (EEB) Nr. 2309/93 priedo A dalyje; pažangaus gydymo vaistai, apibrėžti šio priedo IV dalyje.



patenka ir šiame darbe nagrinėjami PTVP. Direktyvos IV dalyje nurodomos PTVP gamybos pagrindas bei nustatyti genų ir somatinių ląstelių terapijos vaistiniams skirti kokybės, ikiklinikinių ir klinikinių duomenų, reikalingų įrodyti preparato kokybę, saugumą ir veiksmingumą, reikalavimai. Taigi būdami vaistiniais preparatais, PTVP patenka į bendrąją Europos Sąjungos farmacijos teisę, nustatančią reikalavimus tiek cheminiams tiek biotechnologiniams vaistiniams preparatams (1 paveikslas). Techniniai reikalavimai, reikalingi įrodyti preparato kokybę, saugumą ir veiksmingumą buvo nustatyti genų ir ląstelių pagrindu pagamintiems vaistiniams preparatams Direktyvoje Nr. 2001/83/EB, tuo tarpu audinių inžinerijos būdu gautiems preparatams specialūs reikalavimai nustatyti nebuvo. Siekiant panaikinti šią reglamentavimo spragą bei užtikrinti pacientų sveikatos apsaugą, 2007 m. lapkričio 13 d. priimtas Europos Parlamento ir Tarybos reglamentas Nr. 1394/2007 (toliau – Reglamentas Nr. 1394/2007) dėl pažangiosios terapijos vaistinių preparatų<sup>22</sup>. Šiuo metu tai yra vienas iš pagrindinių teisės aktų, reglamentuojančių ir apjungiančių visų PTVP gamybą ir tiekimą į ES rinką.



**1 paveikslas.** PTVP bendrojoje ES farmacijos teisės sistemoje.

Reglamente Nr. 1394/2007 sąvoka „pažangioji terapija“ nėra apibrėžta – sąvoka aiškinama apibrėžiant vaistinius preparatus, kurie, tenkindami tam tikras sąlygas, yra laikomi pažangiosios terapijos vaistiniais preparatais. Taigi kaip apibrėžta minėtame Reglamente „pažangiosios terapijos vaistinis preparatas“ yra bet kuris iš šių žmonėms skirtų vaistinių preparatų: genų terapijos vaistinis preparatas, kaip apibrėžta Direktyvos 2001/83/EB I priedo IV dalyje<sup>23</sup>, somatinių ląstelių terapijos vaistinis preparatas, kaip apibrėžta Direktyvos 2001/83/EB I priedo IV dalyje<sup>24</sup>, tuo tarpu

<sup>22</sup> Europos Parlamento ir Tarybos Reglamentas (EB) Nr. 1394/2007 *supra* note 4.

<sup>23</sup> Europos Parlamento ir Tarybos Direktyva Nr. 2001/83/EB *supra* note 20.

<sup>24</sup> *Ibid.*

„audinių inžinerijos preparatas“ yra preparatas: kuriame yra arba kurį sudaro inžinerijos būdu gautos ląstelės arba audiniai, ir kuris pateikiamas kaip turintis savybių regeneruoti, pataisyti arba pakeisti žmogaus audinį arba naudojamas ar skiriamas žmonėms tuo tikslu. Sudėtinis pažangiosios terapijos vaistinis preparatas yra preparatas, atitinkantis šias sąlygas: jį turi sudaryti medicinos prietaisas, kaip apibrėžta Direktyvoje 93/42/EEB<sup>25</sup> 1 straipsnio 2 dalies a punkte arba aktyvus implantuojamasis medicinos prietaisas kaip apibrėžta Direktyvos 90/385/EEB<sup>26</sup> 1 straipsnio 2 dalies c punkte ir jo ląstelinė arba audinio dalis turi būti sudaryta iš gyvybingų ląstelių arba audinių, kurie turi daryti žmogaus organizmui terapinį poveikį.

PTVP – tai biologine sudėtimi pasižymintys vaistiniai preparatai, kuriuose veikliosios medžiagos yra ląstelės, audiniai ar genai, turintys terapinį poveikį žmogaus organizmui. Tokių preparatų sudėtis ir veikimo būdas lemia specialius kokybės reikalavimus, ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų rezultatų išsamumą bei patikimumą. Taigi atsiranda nemažai problemų, susijusių su tokių vaistinių preparatų tiekimu rinkai. Siekiant atskleisti minėtą problematiką, detaliau aptarsime į PTVP sąvoką įeinančių vaistinių preparatų ypatumus bei skirtumus.

### **1.1. Somatinių ląstelių terapijos vaistiniai preparatai**

Pagal Direktyvos 2001/83/EB IV dalies 2.1 punktą somatinių ląstelių pažangiosios terapijos vaistai (toliau SLPTVP) – tai biologiniai vaistai, sudaryti iš audinių arba ląstelių, kurioms buvo atliktos esminės manipuliacijos, dėl kurių įvyko tam tikri biologiniai, funkciniai ar struktūriniai pokyčiai, susiję su numatomu panaudojimu arba somatinių ląstelių terapijos vaistai – tai biologiniai vaistai, sudaryti iš ląstelių ar audinių, kuriems nėra atliktos manipuliacijos, tačiau funkcija, kurią ląstelės ar audiniai atlieka donoro organizme negali būti analogiška atliekamai funkcijai recipiento organizme<sup>27</sup>. Taigi pirmiausia apibrėžime nurodyta, jog tai yra biologinis vaistas. Biologinis vaistas apibrėžiamas kaip *produktas, kurio veikloji medžiaga yra biologinė medžiaga. Biologinė medžiaga – tai medžiaga, kuri pagaminta ar ekstrahuota iš biologinio šaltinio ir kurios apibūdinimas ir kokybės nustatymas siejamas tiek su fizikos, chemijos, biologijos tyrimais, tiek ir su gamybos*

<sup>25</sup> Tarybos 1993 m. birželio 14 d. direktyva 93/42/EEB dėl medicinos prietaisų [1993], OL L169.

<sup>26</sup> Tarybos 1990 m. birželio 20 d. direktyva 90/385/EEB dėl valstybių narių įstatymų, reglamentuojančių aktyviuosius implantuojamuosius medicinos prietaisus, suderinimo [1990], OL L189/17.

<sup>27</sup> Europos Parlamento ir Tarybos Direktyva Nr. 2001/83., *op.cit.* 2.1. punktas: „Somatinių ląstelių terapijos vaistas – tai biologinis vaistas, turintis šių savybių: a) jame yra ar jį sudaro ląstelės arba audiniai, su kuriais buvo atliktos esminės manipuliacijos ir dėl to pasikeitė biologinės savybės, fiziologinės funkcijos ar struktūrinės ypatybės, susijusios su numatoma klinikinio naudojimo paskirtimi, arba jame yra ar jį sudaro ląstelės arba audiniai, kurie neskirti naudoti tai (-oms) pačiai (-ioms) esminei (-ėms) funkcijai (-oms) recipiento ir donoro organizme atlikti“.

*procesu ir gamybos kontrole*<sup>28</sup>. Kaip matome iš biologinio vaisto apibrėžimo, tokių vaistų kokybės nustatymas neatsiejamas nuo būtinų atitinkamų tyrimų bei gamybos kontrolės. Tačiau sukontroliuoti biologinę medžiagą nėra taip paprasta, kadangi ląstelės linkusios diferencijuotis ir kisti priklausomai nuo aplinkos, kurioje yra<sup>29</sup>.

Veikiausiai būtų tikslinga išsiaiškinti kas yra ląstelės ir kaip jos gali būti skirstomos, kadangi naudojant skirtingos diferenciacijos ląsteles susiduriama su skirtingomis problemomis. Taigi pagal Lietuvių kalbos žodyno pateiktą apibrėžimą „ląstelė – tai smulkiausia organizmo dalelė – pagrindinė gyvosios medžiagos vystymosi forma<sup>30</sup>. Būtent iš ląstelių susideda visas mūsų organizmas, būtent dėka jų nuolatinio dalijimosi, atsinaujina visi organizmo audiniai ir organai.

Organizmo ląstelės skirstomos į somatines, dar kitaip vadinamas kūno ląsteles ir lytines ląsteles. Somatinės ląstelės gali būti specializuotos arba kamieninės ląstelės. Dažniausiai kamieninės ląstelės klasifikuojamos pagal potencialą diferencijuotis, ląstelių buvimo vietą organizme ir ląstelių augimo stadiją. Pagal gebėjimą diferencijuotis kamieninės ląstelės skirstomos į totipotentes, pliuripotentes, multipotentes ir unipotentes<sup>31</sup> kamienines ląsteles. Pati pirmoji ląstelė – zigota yra totipotentinė ląstelė, jai dalinantis susidaro pliuripotentinės ląstelės, dar kitaip vadinamos embrioninės ir vaisiaus ląstelės, jos savo ruožtu vystantis embrionui duoda pradžią visoms organizmą sudarančioms ląstelėms. Iš pliuripotentinių ląstelių susidaro multipotentinės (pvz. virkštelės kraujo arba suaugusio žmogaus), jos labiau specializuotos, tačiau vis dar turi gana didelį diferenciacijos potencialą. Unipotentinių ląstelių diferenciacijos laipsnis pats mažiausias – jos diferencijuoja į ląsteles, specifines tam audiniui, kuriame pačios yra<sup>32</sup>. Būtent iš unipotentinių kamieninių ląstelių susidaro specializuotos ląstelės, tokios kaip odos ląstelės, kraujo ląstelės, kurios organizme atlieka tam tikras funkcijas.

Kamieninės ląstelės pagal jų kilmę yra skirstomos į embrionines, vaisiaus ir suaugusio organizmo kamienines ląsteles. Suaugusių kamieninės ląstelės skirstomos į mezenchimines arba hematopoetines kamienines ląsteles. Mezenchiminės ląstelės diferencijuoja į nervinio, kremzlinio, kaulinio, raumeninio, sausgyslinio, raiščių ir riebalinio audinio ląsteles, tuo tarpu iš hematopoetinių ląstelių susidaro visos žmogaus organizme esančios kraujo ląstelės<sup>33</sup>.

<sup>28</sup> Europos Parlamento ir Tarybos Direktyva Nr. 2001/83/EB *supra* note 20. 3.2.1.1. dalies b punktas.

<sup>29</sup> Opinion of The Committee for Advanced Therapies (CAT) and the CAT Scientific Secretariat, *supra* note 12, P. 197.

<sup>30</sup> Lietuvių kalbos žodynas [interaktyvus], 2013. [Žiūrėta 2013-10-19]. <http://lkzd.lki.lt/Zodynas/Visas.asp>.

<sup>31</sup> Fomčenko I.,; Gudlevičienė Ž. *supra* note 3. P. 339.

<sup>32</sup> *Ibid.*

<sup>33</sup> Augello, A.; Kurth T. B.,; Bari D. C. *Mesenchymal stem cells: a perspective from in vitro cultures to in vivo migration and niches*. European cells and Materials. Vol. 20, 2010.

Kiekvieno tipo ląstelių naudojimas medicinoje lemia skirtingus privalumus ir trūkumus. Embrioninių kamieninių ląstelių naudojimas patogus dėl lengvo jų atskyrimo, didelio diferenciacijos potencialo ir didelio produktyvumo, tačiau dėl jų nestabilumo ir pernelyg spartaus dalijimosi jos lengvai supiktybėja ir implantuotos gali formuoti auglius (tumorogeniškumo rizika). Taip pat jas naudoti nėra etiška, kadangi norint išgauti embrionines ląsteles, visuomet bus nužudomas gimti galėjęs žmogus<sup>34</sup>. Suaugusiųjų kamieninės ląstelės, būtent multipotentinės ląstelės, tai pat turi didelį potencialą diferencijuotis ir mažiau tikėtina, kad sukels imunines atmetimo reakcijas naudojant jas gydymui<sup>35</sup>. Didžiausi jų trūkumai yra labai mažas jų kiekis ir tai, jog sunku jas izoliuoti iš organizmo. Taip pat izoliuotos ląstelės auga lėtai, *in vitro* sunku jas atskirti vieną nuo kitos bei paruošti tinkamą jų dozę transplantacijai.

Tęsiant anksčiau pateikto somatinių ląstelių pažangiosios terapijos vaistinių preparatų apibrėžimo analizę matome, kad ląstelėms turi būti atliktos esminės manipuliacijos, dėl kurių pasikeičia įprasta ląstelės biologinė funkcija. Ne esminės manipuliacijos, kaip nurodyta Reglamento Nr. 1394/2007<sup>36</sup> I priedo 2 straipsnio 1 dalies c punkte yra „*pjaustymas, smulkinimas, formavimas, centrifugavimas, mirkymas antibiotiniuose arba antimikrobiniuose tirpaluose, sterilizavimas, apšvitinimas, ląstelių atskyrimas, koncentravimas arba gryninimas, filtravimas, liofilizavimas, užšaldymas, kriogeninis konservavimas, vitrifikavimas*“. Šis sąrašas nėra baigtinis – Pažangiosios terapijos komitetas (toliau – PTK), vertinantis PTVP ir jiems atliekamas ne esmines manipuliacijas gali tą sąrašą papildyti. Tai jau buvo padaryta su leukocitais – PTK nuomone, leukocitų žymėjimas radioaktyviais izotopais reikšmingos įtakos ląstelės biologinėms savybėms neturi, todėl toks preparatas nelaikomas PTVP<sup>37</sup>. Taigi aiškumo ir tikslumo poreikis, kalbant apie PTVP gamybos būdus – būtinas. Jei Reglamento I priede pateikiamos ne esminės manipuliacijos, tai vadinasi, jog visos kitos manipuliacijos yra esminės ir gali būti naudojamos kuriant PTVP.

Žodis *manipuliacija* asocijuojasi su tam tikro natūralaus, savaiminio proceso pakeitimu siekiant vienokių ar kitokių tikslų. Minėtame Reglamento Nr. 1394/2007 I priede pateiktos tik ne esminės manipuliacijos, vadinasi, norint, kad preparatą būtų galima vadinti PTVP, būtinos

---

<sup>34</sup> Condic, M. L.; Rao M., *Alternative Sources of Pluripotent Stem Cells: Ethical and Scientific Issues Revisited. Stem Cells and Development*. Vol. 19 Nr. 8, 2010. P. 1121-1129.

<sup>35</sup> European Medicines Agency. *Reflection paper on stem cell-based medicinal products* [interaktyvus], 2011, EMA/CAT/571134/2009, P. 9. [Žiūrėta 2014-04-06].  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2011/02/WC500101692.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/02/WC500101692.pdf)

<sup>36</sup> Europos Parlamento ir Tarybos Reglamentas (EB) Nr. 1394/2007 *supra* note 4.

<sup>37</sup> European Medicines Agency. *Reflection paper on classification of Advanced Therapy Medicinal Products*. [interaktyvus], 2012. EMA/CAT/600280/2010. P. 5. [Žiūrėta 2014-04-12].  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2012/04/WC50012668\\_1.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/04/WC50012668_1.pdf)

sudėtingesnės, labiau ląsteles pakeičiančios manipuliacijos, kurios Reglamente Nr. 1394/2007 nenurodomos. Kita vertus nėra ir tikslaus „ne esminių manipuliacijų“ sąvokų apibrėžimo, kas palieka tam tikrą lankstumą ne tik PTVP kūrėjams, bet ir reguliuojančioms institucijoms. Kita vertus, tai taip pat gali sukelti sąvokų aiškinimo skirtumus šalyse narėse.

Iš Reglamento Nr. 1394/2007 I priede nurodytų ne esminių manipuliacijų, detaliau panagrinėkime vieną iš jų – *apšvitinimą*. Ląstelių apšvitinimas – tai vadinamoji radioterapija, kuri šiuolaikinėje medicinoje taikoma vėžinėms ląstelėms naikinti. Švitinimo metu, pasitelkiant jonizuojančią spinduliuotę, pažeidžiama vėžinių ląstelių genetinė medžiaga ir sustabdomas jų dalijimasis<sup>38</sup>. Taigi lieka atviras klausimas, ar manipuliaciją, kuri pažeidžia pačią svarbiausią ląstelės medžiagą – genus – galima laikyti ne esmine. Ypač, kai pagrindinė ląstelės funkcija – dalijimasis – yra sustabdoma.

Dar vienas svarbus aspektas yra tai, kad somatinių ląstelių pažangiosios terapijos vaistiniai preparatai laikomi ir tokie preparatai, kurie sudaryti iš ląstelių, tačiau joms nepadarytos specialios manipuliacijos, bet ląstelės yra skirtos kitai funkcijai atlikti recipiento organizme. Vienas iš pavyzdžių būtų riebalinių ląstelių naudojimas kremzlės audiniui atstatyti<sup>39</sup>. Kamieninės ląstelės, paimtos iš žmogaus riebalinio audinio, transplantuojamos į sąnario kremzlę, kurioje jos diferencijuojasi ne į riebalines ląsteles, bet į kremzlines ląsteles ir tuo būdu kremzlė yra atstatoma.

## 1.2. Genų terapijos vaistiniai preparatai

Pagal direktyvos 2001/83/EB IV dalies 2.2 punktą „*Genų terapijos vaistas – tai biologinis vaistas, turintis šių savybių: a) jame yra veikliosios medžiagos, kurioje yra arba kurių sudaro rekombinacinė nukleorūgštis, naudojama žmonių organizmuose arba žmonėms skiriama siekiant reguliuoti, ištaisyti, pakeisti, pridėti arba pašalinti genetinę seką. b) jo terapinis, profilaktinis arba diagnostinis poveikis tiesiogiai susijęs su jame esančia rekombinacinės nukleorūgšties seka arba su šios sekos genų ekspresijos produktu. Genų terapijos vaistuose neturi būti vakcinų nuo užkrečiamųjų ligų*“<sup>40</sup>.

Norint suvokti šių vaistinių preparatų sudėtingumą bei specifiškumą, būtų tikslinga analizę pradėti nuo geno sąvokos. Pagal Tarptautinių žodžių žodyne pateiktą apibrėžimą, „*genas* –

<sup>38</sup> Valuckas K., Aleknavičius P., Grybauskas M. *Vėžio išorinis spindulinis gydymas. Dabartis ir ateities perspektyvos*. Vilniaus universiteto Onkologijos institutas. Medicina. Kaunas, p 1133-1142.

<sup>39</sup> European Medicines Agency. *Scientific recommendation on classification of advanced therapy medicinal product. Autologous cells of Stromal Vascular Fraction (SVF) of adipose tissue*, 2012, [interaktyvus], EMA/500673/2012 [Žiūrėta 2014-04-06]. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2012/10/WC500134163.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/10/WC500134163.pdf)

<sup>40</sup> Europos Parlamento ir Tarybos Direktyva Nr. 2001/83/EB, *supra* note 20.

organizmų paveldimumo vienetas, kuriame (jo nukleotidų sekoje) yra užkoduota genetinė informacija; deoksiribonukleino rūgšties (DNR) (kai kurių virusų — ribonukleino rūgšties (RNR)) molekulės fragmentas, lemiantis organizmo požymius ir savybes<sup>41</sup>. Taigi dėka kiekvienoje organizmo ląstelėje esančių genų veikimo (skirtingų baltymų kodavimo) – žmonės skiriasi vienas nuo kito t.y. skiriasi genais paveldima užkoduota informacija. Kaip žinia, genai gali nulemti genetines ligas, tokias kaip šizofrenija, fenilketonurija, Hantingtono liga ir kt. Vienos genetinės ligos yra paveldimos, kitos dėl tam tikrų aplinkos veiksnių (mutagenų), sukeliančių geno mutacijas – įgytos<sup>42</sup>.

Dabartiniai tokių ligų gydymo metodai dažniausiai palengvina simptomus, t.y. mažina ligą lemiančių genų veiklos padarinius. Genų terapija pagrįstų gydymo metodų tikslas yra gydyti ligos priežastį, t.y. tam tikrais būdais manipuliuoti ligą sukeltą geną. Ieškoma būdų, kaip paveikiant tam tikrus genus būtų galima atstatyti genų veiklą.

Genų terapijos vaistiniai preparatai (toliau – GTVP) veikia perkeliant genetines sekas (DNR, RNR) į paciento ląsteles. Perkeltos genetinės sekos pakeičia ląstelių savybes ir lemia terapinį poveikį. Genetinėms sekoms įterpti dažniausiai naudojami virusiniai vektoriai dėka kurių *in vivo* įvyksta somatinių ląstelių genetinės modifikacijos, kurių ir siekiama<sup>43</sup>. Po naujo geno integracijos į ląstelės chromosomą, ląstelėse genas veikia jau esančių baltymų raišką – aktyvina arba slopina jų gamybą. Tai sudėtingi preparatai, kurių klinikinis poveikis priklauso nuo sudėtinės vektoriaus ir transgeninės ląstelės (ląstelė, į kurią įterptas genas) sąveikos.

Pirmiausia reikėtų pažymėti, jog nėra lengva sukontroliuoti virusinį, „gyvą“ vektorių, lengviau naudoti ne virusinį, kurį galima susintetinti, tačiau ne visada pavyksta pagaminti biologiškai aktyvų sintetinį vektorių, o tai gali turėti nemažos įtakos vaistinio preparato saugumui ir veiksmingumui. Mokslininkų teigimu, vienas iš pagrindinių virusinių vektorių trūkumų yra tai, kad visi virusai gali sukelti uždegimą, taigi ir imuninę reakciją, suardančią įterptą geną. Taip pat, paciento organizmo imuninė reakcija gali riboti pakartotiną to pačio vektoriaus naudojimą – tai ypač aktualu jei preparatai naudojami ne vieną kartą. Tai taip pat gali būti viena iš problemų platesniam naudojimui, kadangi dalis žmonių populiacijos gali būti jau anksčiau susidūrusi su tuo virusu ir todėl

---

<sup>41</sup> Tarptautinių žodžių žodynas, [interaktyvus]. <http://www.zodziai.lt/paieska?word=genas> [Žiūrėta 2013-10-27].

<sup>42</sup> Luthardt F. W.; Keitges E., Chromosomal Syndromes and Genetic Disease. [interaktyvus]. Encyclopedia of life sciences. 2001. P. 1-12. [Žiūrėta 2014-04-12]. [http://web.udl.es/usuaris/e4650869/docencia/segoncicle/genclin98/recursos\\_classe\\_\(pdf\)/revisionsPDF/chromosyndromes.pdf](http://web.udl.es/usuaris/e4650869/docencia/segoncicle/genclin98/recursos_classe_(pdf)/revisionsPDF/chromosyndromes.pdf)

<sup>43</sup> Belardelli F., *et al.*, *supra* note 1. P. 73.

turėti neutralizuojančius antikūnus<sup>44</sup>.

Genų terapija kritikuojama ir dėl to, jog tarp naudojamų virusinių dalelių ir aplinkoje ar jau pačioje ląstelėje ar organizme esančių virusų gali įvykti genetinės medžiagos mainai ir tuomet susidaryti žalingi, pavojingi ir galintys daugintis ląstelėje nauji virusai. Virusinių vektorių naudojimą riboja ir tai, kad į virusinę dalelę galima įterpti tik nedidelį (iki 35 kb) svetimą geną. Daugelio genetinių ligų gydymui tai nepakankamas dydis. Kita svarbi ir kol kas neišspręsta problema yra tai, kad retrovirusiniai vektoriai į šeimininko genomą nešamus genus integruoja atsitiktinai. Kartais tai gali modifikuoti gyvybiškai svarbių genų veiklą<sup>45</sup>.

Atkreiptinas dėmesys turėtų būti ir į tai, kad genetinė manipuliacija nebūtinai turi vykti žmogaus kūne, nes, pavyzdžiui, produktai, sudaryti iš genetiškai modifikuotų ląstelių, sukurtų *ex vivo* taip pat klasifikuojami kaip genų terapijos vaistiniai preparatai<sup>46</sup>.

Aukščiau pateiktame genų terapijos vaistinių preparatų apibrėžime nurodyta, kad „*genų terapijos vaistiniai preparatai neturi būti vakcinų nuo užkrečiamųjų ligų*“. Gyvi rekombinantiniai virusiniai vektoriai (teikiant genų kodavimo specifinių antigenų sekas į žmogaus somatines ląsteles) gali atitikti genų terapijos vaistinių preparatų apibrėžimą, kas vartojama pavyzdžiui, onkologijoje, bet panašūs produktai neturi būti kvalifikuojami kaip GTVP, kai jie skirti kaip profilaktikos ar gydymo nuo infekcinių ligų, remiantis šia teisine, apibrėžime nustatyta išimtimi<sup>47</sup>.

### 1.3. Audinių inžinerijos vaistiniai preparatai

Audinių inžinerijos vaistinio preparato apibrėžimas pateiktas Reglamento Nr. 1394/2007 2 straipsnio 1 dalies b punkte: „*audinių inžinerijos preparatas yra preparatas: kuriame yra arba kurį sudaro inžinerijos būdu gautos ląstelės arba audiniai, ir kuris pateikiamas kaip turintis savybių regeneruoti, pataisyti arba pakeisti žmogaus audinį arba naudojamas ar skiriamas žmonėms tuo tikslu*“<sup>48</sup>. Šį pažangiosios terapijos vaistinio preparatą sudaro ląstelės arba audiniai, kurie buvo „sukonstruoti“ siekiant atkurti, atstatyti ar pakeisti tam tikrą audinio defektą. Audinys, kaip apibrėžta Lietuvių kalbos žodyne, yra vienodą funkciją atliekančių ląstelių grupė<sup>49</sup>, todėl somatinių ląstelių ir

<sup>44</sup> Thomas, C. E., Ehrhardt, A., Kay, M., A.. *Progress and problems with the use of viral vectors for gene therapy*. Nature reviews. Genetics, 2003. Vol. 4, P. 346-358.

<sup>45</sup> Challenges with advanced therapy medicinal products and how to meet them, *supra* note 12.

<sup>46</sup> European Medicine Agency. Reflection paper on classification of Advanced Therapy Medicinal Products, *supra* note 37. P. 14.

<sup>47</sup> *Ibid.*

<sup>48</sup> Europos Parlamento ir Tarybos Reglamentas (EB) Nr. 1394/2007 *supra* note 4.

<sup>49</sup> Lietuvių kalbos žodynas, [interaktyvus] <http://www.lkz.lt/startas.htm>. [Žiūrėta 2014-02-16].



audinių inžinerijos vaistiniai preparatai glaudžiai susiję.

Kaip ir ląstelių pagrindu kuriamų PTVP, taip ir šiuo atveju vaistinio preparato sudėtyje turi būti ląstelių ar audinių, tačiau jie turi būti gauti inžinerijos būdu. Ląstelės ir audiniai gali būti laikomi „gauti inžinerijos būdu“, jei jie atitinka bent vieną iš šių sąlygų: ląstelėms ar audiniams buvo atliktos esminės manipuliacijos, todėl pasikeitė biologinės, fiziologinės savybės arba ląstelės ir audiniai recipientui naudojami kitai funkcijai atlikti nei donoro organizme. Svarbu pastebėti, kad Reglamento Nr. 1394/2007 1 straipsnio b punkte apibrėžiant audinių inžinerijos vaistinių preparatų sąvoką nurodyta, jog audinių inžinerijos preparatą gali sudaryti audiniai arba ląstelės, išskirti iš žmogaus, gyvūno arba jų abiejų mišinys. Taip pat nurodyta, jog ląstelės ir audiniai gali būti gyvybingi arba negyvybingi<sup>50</sup>.

Gyvūninių ląstelių, kitaip dar vadinamų ksenogeninių ląstelių, pagrindu paremta terapija gali būti naudojama dviem būdais: transplantuojant juos žmogui arba gyvūninėms ląstelėms kontaktuojant su žmogaus kūno skysčiais, audiniais ar ląstelėmis. Vienas iš pavyzdžių, iliustruojančių tokį gydymą, būtų kiaulės kepenų ląstelių naudojimas valant žmogaus kraują<sup>51</sup>. Gydymas naudojant gyvūnines ląsteles gali būti veiksmingas, tačiau tuo pačiu gali sukelti gyvūninių ląstelių ar audinių atmetimo reakciją, nežinomų gyvūninės kilmės organizmų pernešimą į žmogaus organizmą ar infekcijų riziką<sup>52</sup>.

Audinių inžinerija pasaulyje plėtojama keliomis kryptimis. Viena iš jų grindžiama ląstelių technologijomis. Ši kryptis dar išskiriama į dvi grupes: sveikų kamieninių ląstelių injekcijos į patologinį audinį ir dirbtinių audinių konstravimas, gaminant sintetinius ar biologinės kilmės karkasus su autologinėmis kamieninėmis ląstelėmis ir tokius dirbtinius audinius transplantuojant į organizmą. Pastaroji audinių kūrimo šaka vadinama dirbtiniu biologinių audinių konstravimu ir prilyginama natūralaus audinio pakaitalo kūrimui<sup>53</sup>.

Dažniausiai audinių inžinerija suprantama kaip ląstelių auginimas ant natūralių ar dirbtinių karkasų siekiant sukurti implantacijai skirtą audinį. Karkasai, ant kurių auginamos ląstelės, turi būti sudaryti iš polimerinių medžiagų, tačiau ne ant visų tokių karkasų ląstelės „prikimba“, tai gali nulemti lėtą ląstelių augimą bei mažą jų gyvybingumą. Kol kas nėra surastos idealios medžiagos,

---

<sup>50</sup> Europos Parlamento ir Tarybos Reglamentas (EB) Nr. 1394/2007, *supra* note 4.

<sup>51</sup> Underhill, G. H. *et al. Tissue Engineering of the Liver. Culture of Cells for Tissue Engineering*, [interaktyvus], [Žiūrėta 2014-02-24]. 2006. [http://www.engr.colostate.edu/mTm\\_Khetani/wp-content/uploads/2014/02/ch15\\_bhatia.pdf](http://www.engr.colostate.edu/mTm_Khetani/wp-content/uploads/2014/02/ch15_bhatia.pdf)

<sup>52</sup> European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use (CHMP). *Guideline on xenogeneic cell-based medicinal products*. 2009, [interaktyvus], EMEA/CHMP/CPWP/83508/2009, [Žiūrėta 2014-02-19]. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/12/WC500016936.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/12/WC500016936.pdf)

<sup>53</sup> Bukelskienė V., Malinauskas M., Gadonas, R., *Bioaudiniai - natūralių audinių pakaitalas*, Spectrum. 2012, Nr.16, P. 19-21.



tinkančios audinių karkasų gamybai<sup>54</sup>.

Audinių inžinerijos būdu gauto preparato pavyzdys gali būti ant organizmo viduje suįrančio karkaso užauginti fibroblastai naudojami dermatologiniams pažeidimams<sup>55</sup>, taip pat autologinės skeleto raumenų audinio ląstelės, skirtos šlapimo nelaikymo gydymui<sup>56</sup>. Mokslininkai ir toliau atlieka tyrimus ieškodami naujesnių ir geresnių būdų atstatyti pažeistus audinius ar organus.

#### 1.4. Sudėtiniai pažangiosios terapijos vaistiniai preparatai

Produktas yra klasifikuojamas kaip sudėtinis pažangiosios terapijos vaistinis preparatas (toliau – SPTVP), kai jis atitinka apibrėžimą, numatytą PTVP Reglamento (EB) 1394/2007 2 straipsnio d dalyje: sudėtiniai PTVP turi turėti veikliąją biologinę medžiagą, t.y. rekombinantinio nukleino rūgštį, gyvybingų arba negyvybingų ląstelių arba audinių ir sudaryti iš vieno ar daugiau medicinos prietaisų ar vieno arba daugiau aktyviųjų implantuojamų medicinos prietaisų, kurie yra kaip neatskiriama produkto komplektacija<sup>57</sup>. Taigi šie produktai susideda iš dviejų dalių: tam tikros biologinės medžiagos ir medicinos prietaiso. Medicinos prietaisas reikalingas kaip atrama biologinei medžiagai, kuri pažeidimo vietoje atlieka atstatymo funkciją. Reikia pažymėti, kad paprastai medicinos prietaisas turėtų išlaikyti savo pradinę formą, o funkcija turi būti laikoma „neatsiejama“ nuo galutinio produkto. Tik tokiu būdu būtų galima klasifikuoti tokį preparatą kaip sudėtinį pažangiosios terapijos vaistinį preparatą.

Šiuo atveju susiduriama su problematika, jog sunku įvertinti, ar medicinos prietaisas, kurį gamintojai kūrė tam tikrai funkcijai atlikti, tačiau vėlesnis jo pritaikytas vaistiniam preparatui gaminti, gali būti suderinami. Taip pat pažymėtina, kad paciento reakcija į SPTVP gali skirtis nuo reakcijos į kiekvieną iš jo dalių vartojant atskirai<sup>58</sup>. Šioje srityje reikalingiausias bendradarbiavimas tarp PTK ir medicinos prietaisus notifikuojančių įstaigų. Tačiau šiems produktams, neatsižvelgiant į

<sup>54</sup> Bukelskienė V., Malinauskas M., Gadonas, R., *supra* note 53., P. 22.

<sup>55</sup> European Medicines Agency. *Scientific recommendation on classification of advanced therapy medicinal products. Human dermal fibroblasts cultured on bioresorbable polyglactin mesh*, [interaktyvus], 2013. EMA/659840/2013. [Žiūrėta 2014-04-06]. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2013/11/WC500153986.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/11/WC500153986.pdf)

<sup>56</sup> European Medicines Agency. *Scientific recommendation on classification of advanced therapy medicinal products. Autologous skeletal muscle-derived-cells*. EMA/51048/2013 [interaktyvus]. [Žiūrėta 2014-04-06]. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2013/03/WC500139782.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/03/WC500139782.pdf)

<sup>57</sup> Europos Parlamento ir Tarybos Reglamento (EB) Nr. 1394/2007 2 straipsnis d dalis: „Sudėtinis pažangiosios terapijos vaistinis preparatas yra pažangiosios terapijos vaistinis preparatas, kuris atitinka šias sąlygas: — neatsiejama preparato dalis turi būti vienas arba daugiau medicinos prietaisų, kaip apibrėžta Direktyvos 93/42/EEB 1 straipsnio 2 dalies a punkte, arba vienas arba daugiau aktyviųjų implantuojamų medicinos prietaisų, kaip apibrėžta Direktyvos 90/385/EEB 1 straipsnio 2 dalies c punkte, ir — jo ląstelinė arba audinio dalis turi būti sudaryta iš gyvybingų ląstelių arba audinių, arba — jo ląstelinė arba audinio dalis, turinti negyvybingų ląstelių arba audinių, turi daryti žmogaus organizmui tokį poveikį, kurį galima laikyti svarbiausiu minėtų prietaisų poveikio atžvilgiu.“

<sup>58</sup> Opinion of The Committee for Advanced Therapies (CAT) and the CAT Scientific Secretariat, *supra* note 12, P. 199.

medicinos prietaiso paskirtį, farmakologinis, imuninis arba metabolinis šių ląstelių arba audinių veikimo būdas turėtų būti laikomas pagrindiniu sudėtinio produkto veikimo būdu.

### **1.5. Somatinių ląstelių, genų, audinių ir sudėtinių pažangiosios terapijos vaistinių preparatų klasifikavimo kriterijai**

Išsiaiškinus vaistinių preparatų, patenkančių į PTVP apibrėžimą, sąvokas matoma, kad genai, ląstelės ir audiniai glaudžiai tarpusavyje susiję. Būna atvejų, jog kuriamas audinių inžinerijos vaistinis preparatas vėliau klasifikuojamas kaip somatinių ląstelių terapijos vaistinis preparatas<sup>59</sup>. Taigi dažnai patys kūrėjai, kurdami tokius vaistinius preparatus, nėra tikri ar tokį preparatą bus galima traktuoti kaip PTVP ir kuris iš keturių jis bus. Taigi svarbu išsiaiškinti, kokie aspektai pasitelkiami atskiriant ir klasifikuojant PTVP.

Kadangi audiniai sudaryti iš ląstelių, svarbiausias kriterijus, pagal kurį sprendžiama ar vaistinis preparatas bus laikomas somatinių ląstelių ar audinių inžinerijos vaistiniu preparatu yra vaistinio preparato funkcija<sup>60</sup>. Somatinių ląstelių terapijos produktų funkciją lemia jų farmakologinis, metabolinis ar imunologinis ląstelių poveikis jas naudoti gydymui, prevencijai, arba ligų diagnozavimui, o audinių inžinerijos vaistiniai preparatai yra naudojami arba skiriami žmonėms siekiant regeneruoti, pataisyti arba pakeisti žmogaus audinį. Pavyzdžiui, jei modifikuotomis ląstelėmis ruošiamasi gydyti pažeistus organus, dar nebūtinai toks preparatas bus laikomas ląstelių terapijos vaistiniu preparatu. Svarbu, kokią funkciją ląstelės organuose atliks: jei ląstelės bus skirtos regeneruoti ir atstatyti pažeistą audinį, tai bus klasifikuojama kaip audinių inžinerijos vaistinis preparatas, nors jį sudaro ir ląstelės. Realus pavyzdys būtų ląstelių preparatas kilęs iš suaugusiųjų skeleto raumenų audinių, skirtas šlapimo nelaikymo gydymui. Jis klasifikuotas kaip audinių inžinerijos vaistinis preparatas, nes ląstelės buvo skirtos šlaplės sfinkterio raumenų ląstelių pakeitimui taip atkuriant pažeistą audinį<sup>61</sup>. Detalesnė schema, pagal kurią Europos Sąjungoje atskiriami somatinių ląstelių ir audinių inžinerijos vaistiniai preparatai pateikta šio darbo priede Nr. 1. Pažymėtina, kad esant tik nežymiems skirtumams tarp ląstelių ir audinių pagrindu kuriamų PTVP svarstoma ar nereikėtų šiuos vaistinius preparatus klasifikuoti kaip vieną produktą ir priskirti vienai grupei<sup>62</sup>.

<sup>59</sup> Reflection paper on classification of Advanced Therapy Medicinal Products, *supra* note 37. P. 9.

<sup>60</sup> *Ibid.*

<sup>61</sup> European Medicines Agency. Scientific recommendation on classification of advanced therapy medicinal products. Autologous skeletal muscle-derived-cells, *supra* note 56.

<sup>62</sup> Public consultation on the regulation on advanced therapy medicinal products – Contribution from Biofarmidin

Pagrindinis faktorius, atskiriantis genų terapijos vaistinius preparatus nuo genetiškai modifikuotų organizmų yra taikymo objektas. Genų terapijos vaistiniai preparatai kuriami tik gydymo tikslais pakeičiant, pridėdant ar pašalinant tam tikrą genetinę seką siekiant atitinkamo terapinio poveikio. Tačiau genetiškai modifikuotų bakterijų injekcija buvo klasifikuojama kaip genų terapijos vaistinis preparatas nors genetinė seka nebuvo „pridedama“ į žmogaus ląsteles, t.y. nebuvo integruota ir nepakeitė žmogaus genų, tačiau modifikuotos bakterijos organizme ekspresavo baltymus, dėl kurių buvo išgautas reikiamas farmakologinis poveikis<sup>63</sup>. Taigi genų terapijos vaistiniai preparatai klasifikuojami atsižvelgiant ne tik į tai ar tam tikra genetinė seka yra integruojama į žmogaus organizmą, bet ir tai, kokį poveikį patekusi į organizmą ji atlieka.

Kitas atvejis apibrėžia ribas, skiriančias genų ir ląstelių pagrindu sukurtus PTVP<sup>64</sup>. Preparatai, kuriuos gaminant ląstelės buvo modifikuotos pridėdant iRNR seką į ląsteles *in vitro* siekiant sukelti specifinį imuninį atsaką, nebuvo laikomos GTVP, kadangi naudojama iRNR, o ne DNR. Tokiu būdu genetinė informacija į genomą neįterpiama, t.y. ji nepatenka į branduolį, todėl neatitinka genų terapijos vaistinių preparatų apibrėžimo – nauji genai neįterpiami. Tačiau preparatas buvo klasifikuojamas kaip SLPTVP, nes buvo naudojamos modifikuotos ląstelės – iRNR įterpimas į ląstelę laikomas esmine manipuliacija.

Esminis skirtumas tarp pažangiosios terapijos vaistinių preparatų ir audinių ir ląstelių transplantacijos yra tai, kad PTVP ląstelėms, audiniams yra atliekamos tam tikros esminės moanipuliacijos, kurios iš esmės pakeičia ląstelių savybes. Tuo tarpu transplantacijai naudojamoms ląstelėms ir audiniams nėra atliekama jokių esminių manipuliacijų. Tačiau, jei alogeninė kaulų čiulpų transplantacija bus atlikta recipientui, sergančiam kraujagyslių liga siekiant atkurti pažeistą audinį, transplantuotos ląstelės bus klasifikuojamos kaip PTVP, šiuo atveju audinių inžinerijos vaistinis preparatas, nes ląstelių panaudojimas recipiento organizme skirtas ne tai pačiai funkcijai kaip donoro organizme atlikti<sup>65</sup>.

Sudėtinis pažangiosios terapijos vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra CE ženklų pažymėtas medicinos prietaisas dar nebūtinai bus klasifikuojamas kaip PTVP. Svarbus kriterijus klasifikuojant sudėtinį PTVP yra tai, jog medicinos prietaiso pagrindinė funkcija preparate – atraminis ląstelių ar audinių palaikymas siekiant terapinio poveikio<sup>66</sup>. Panašus atvejis jau buvo

---

(Netherlands association of Biotechnological, Pharmaceutical and Life Science Industry) [Interaktyvus]. [Žiūrėta 2014-02-15]. [http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2013\\_05\\_pc\\_atmp/10\\_pc\\_atmp\\_2013.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2013_05_pc_atmp/10_pc_atmp_2013.pdf)

<sup>63</sup> Reflection paper on classification of Advanced Therapy Medicinal Products, *supra* note 37, P. 13.

<sup>64</sup> *Ibid.*

<sup>65</sup> *Ibid.* P. 14.

<sup>66</sup> Reflection paper on classification of Advanced Therapy Medicinal Products, *supra* note 37, P. 14.

analizuojamas Europos Vaistų Agentūroje klasifikuojant vieną iš PTVP<sup>67</sup>: buvo manoma, jog endotelio ląstelės, užaugintos ant želatinos matricos (pastaroji atitinka medicinos prietaisą) ir skiriamos gydyti kraujagyslių sužalojimus atitinka SPTVP. Pagrindinis veikimo mechanizmas – endotelio ląstelių išskirti biologiniai veiksniai, atstatantys kraujagyslių pažeidimus. Tačiau buvo nustatyta, jog medicinos prietaisą sudaranti želatinos matrica prisideda prie galutinio produkto sudėties, t.y. matrica veikia tam tikrais signalais ląsteles, todėl veikia kartu su endotelio ląstelėmis kaip veiklioji medžiaga galutiniame produkte ir būtent todėl laikoma somatinių ląstelių terapijos vaistiniu preparatu.

**1 lentelė.** Pagrindiniai pažangiosios terapijos vaistinių preparatų klasifikavimo kriterijai.

Lyginami pažangiosios terapijos vaistiniai preparatai		Esminiai klasifikacijos aspektai
SLPTVP	AIVP	Preparato atliekama funkcija
SLPTVP	GTVP	Genų integracija, terapinis poveikis
SLPTVP	KČT	Esminių modifikacijų buvimas, funkcija
GTVP	GMO	Taikymo objektas, terapinis poveikis
SPTVP	SLPTVP	Medicinos prietaiso funkcija

Svarbu pažymėti, jog esant nežymiems skirtumams tarp pažangiosios terapijos vaistinių preparatų, sukurtas vaistinis preparatas gali atitikti ir visus nustatytus PTVP apibrėžimus. Kaip apibrėžta Reglamento Nr. 1394/2007 1 straipsnio 4 ir 5 punktuose: „preparatas, kuriam galima taikyti „audinių inžinerijos preparato“ ir „somatinių ląstelių terapijos vaistinio preparato“ apibrėžimą, laikomas audinių inžinerijos preparatu“, tuo tarpu „preparatas, kuriam gali būti taikomas „somatinių ląstelių terapijos vaistinio preparato“ arba „audinių inžinerijos preparato“ apibrėžimas, ir „genų terapijos vaistinio preparato“ apibrėžimas, laikomas genų terapijos vaistiniu preparatu“.

Išanalizavus PTVP sąvokas bei kriterijus, pagal kuriuos šie vaistiniai preparatai atskirti, matomos gana diskutuotinos ribos, skiriančios vaistinius preparatus vienus nuo kitų (1 lentelė). Šių vaistinių preparatų klasifikavimui naudojami kriterijai neapsiriboja skirtinga sudėtimi – svarbi ir atliekama vaistinio preparato funkcija bei taikymo objektas ar tam tikrų manipuliacijų buvimas. Toks klasifikavimas gali turėti neigiamos įtakos tiek pačių PTVP plėtrai, tiek šių vaistinių preparatų reglamentavimo sistemai, nustatančiai kokybės, saugumo ir veiksmingumo reikalavimus.

<sup>67</sup> European Medicines Agency. Summaries of scientific recommendations on classification of advanced-therapy medicinal products. *Allogeneic human aortic endothelial cells cultured in a porcine gelatin matrix. Intended for treatment of vascular injury* [interaktyvus]. [Žiūrėta 2014-04-03]. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000301.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000301.jsp)

## 2. IKIKLINIKINIAI IR KLINIKINIAI TYRIMAI KURIANT PTVP

Siekiant užtikrinti pacientų sveikatos saugumą, naujausi biologijos ir medicinos laimėjimai turėtų būti taikomi žmonėms laikantis atsargumo principo<sup>68</sup>. Neištirtų vaistų ar nepatvirtintų gydymo būdų taikymas medicinoje gali pakenkti žmonių sveikatai. Vienas iš tokių atvejų, kuomet naujo vaisto nepatvirtintas vartojimas ypač pakenkė žmonėms – tai vadinamoji talidomido tragedija. Vaistas talidomidas pirmą kartą buvo susintetintas 1953 m. ir tapo populiarus kaip raminamasis vaistas, skiriamas ankstyvos nėštumo toksikozės simptomų palengvinimui – apie 1958 metus jis jau buvo populiarus, plačiai skiriamas Pietų Amerikoje, Kanadoje, Europoje. Deja, tik vėliau pastebėtas talidomido teratogeninis poveikis – 10000-12000 vaikų, kurių motinos nėštumo metu vartojo šį vaistą, gimė su sunkiais galūnių defektais. Siekiant išvengti panašių įvykių, 1964 m. priimta Helsinkio deklaracija, kurioje apibrėžiama, kad būtini nuoseklūs, išsamūs naujų vaistų tyrimai prieš jų skyrimą žmonėms<sup>69</sup>.

Po metų, 1965 m. sausio 26 d. Europos Sąjungoje priimta Direktyva 65/65/EEC<sup>70</sup> dėl įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su vaistais, nuostatų suderinimo, kur reikalaujama, kad norint gauti leidimą vaistą teikti į ES rinką, būtina pateikti išsamius su vaistu atliktus bandymus ir klinikinius tyrimus. Kitos, vėliau priimtose direktyvose nustatė specialius reikalavimus atsižvelgiant į vaistų pobūdį (87/22/EEC<sup>71</sup>, 89/342/EEC<sup>72</sup>, 89/381/EEC<sup>73</sup>, 90/220/EEC<sup>74</sup>). Šiuo metu pagrindinis teisės aktas, nustatantis reikalavimus vaistinių preparatų ikiklinikiniams ir klinikiniams tyrimams, yra 2001 m. lapkričio 6 d. priimta Direktyva 2001/83/EB, dėl Bendrijos kodekso, reglamentuojančio

---

<sup>68</sup> Širinskienė A., *Atsargumo principo taikymo teisinės prielaidos aplinkos ir žmogaus sveikatos apsaugos srityse*. Jurisprudencija. 2008 12 (114); 18-26.

<sup>69</sup> WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. [interaktyvus]. P. 1-8 [http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html.pdf?print-media-type&footer-right=\[page\]/\[toPage\]](http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html.pdf?print-media-type&footer-right=[page]/[toPage]) [Žiūrėta 2014-04-14].

<sup>70</sup> Council Directive 65/65/EEC of 26 January 1965 on the approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to medicinal products. OJ L No 22 of 9. 2. 1965.

<sup>71</sup> Council Directive 87/22/EEC of 22 December 1986 on the approximation of national measures relating to the placing on the market of high-technology medicinal products, particularly those derived from biotechnology OJ L L 015 , 17/01/1987.

<sup>72</sup> Council Directive of 3 May 1989 extending the scope of Directives 65 /65 /EEC and 75/319/EEC and laying down additional provisions for immunological medicinal products consisting of vaccines, toxins or serums and allergens. No L 142/ 14 .

<sup>73</sup> Council Directive of 14 June 1989 extending the scope of Directives 65/65/EEC and 75/319/EEC on the approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to proprietary medicinal products and laying down special provisions for medicinal products derived from human blood or human plasma. OJ L 181 /44 . 1989.

<sup>74</sup> Council directive of 23 April 1990 on the deliberate release into the environment of genetically modified organisms. No L 117/ 15.

žmonės skirtus vaistus. Joje buvo nustatyti reikalavimai ir PTVP ikiklinikiniams ir klinikiniams tyrimams, tačiau atsižvelgus į mokslo ir technikos pažangą pažangiosios terapijos srityje, naujausi moksliniai ir techniniai reikalavimai PTVP apibrėžti 2009 m. rugsėjo 14 d. priimtoje Komisijos Direktyvoje 2009/120/EB<sup>75</sup> dėl Bendrijos kodekso, reglamentuojančio žmonėms skirtus vaistus, dėl pažangiosios terapijos vaistų (toliau – Direktyva 2009/120/EB).

Direktyvoje 2009/120/EB nustatyta kokie kokybiniai, neklinikiniai ir klinikiniai duomenys reikalingi norint gauti rinkodaros leidimą gaminti PTVP Bendrijoje. Atsižvelgiant į sudėtingą PTVP sudėtį, jų kūrimui Bendrijoje taikomas rizika grindžiamas metodas, tam šių vaistų kūrime nustatyti svarbiausi rizikos veiksniai – ląstelių kilmė, gebėjimas diferencijuotis, imuninio atsako sukėlimas, manipuliavimo ląstelėmis lygis, virusų ar mikroorganizmų gebėjimo replikuotis lygis, nukleorūgščių sekų arba genų įterpimo į genomą lygis, onkogeniškumo rizika, vartojimo metodas, ilgalaikis funkcionalumas. Taigi gamintojas, kurdamas PTVP, nusistato rizkos veiksnius ir imasi rizikai mažinti reikalingų veiksmų tiek pradiname, tiek vėlesniuose etapuose<sup>76</sup>.

Direktyvos 2009/120/EB specialiuose 3 modulyje reikalavimuose nustatyta, jog privaloma sukurti nuoseklią atsekamumo sistemą, siekiant užtikrinti, kad vaistinis preparatas, jo pradinės medžiagos ir žaliavos būtų atsekamos kilmės, gamybos, pakavimo, saugojimo, transportavimo ir pristatymo į instituciją, kur vaistinis preparatas bus naudojimas, etapais. Direktyvoje 2009/120/EB taip pat apibrėžtos gatavo produkto, veikliųjų medžiagų, pradinių medžiagų sąvokos skirtinguose PTVP.

Vieni iš svarbiausių reikalavimų, keliamų PTVP – tai ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų duomenų patikimumas bei tokių tyrimų atlikimas vadovaujantis geros gamybos ir geros klinikinės praktikos reikalavimais.

## **2.1. Ikiklinikiniai PTVP tyrimai**

Prieš atliekant klinikinius tyrimus su žmonėmis, pirmiausia turi būti atlikti ikiklinikiniai tyrimai. Ikiklinikiniai tyrimai pirmiausia atliekami *in vitro* modelinėse sistemose, vėliau pereinama prie bandymų su gyvūnais. Po patikimų rezultatų tyrimuose su gyvūnais nustatymo pradedama tikrinti vaistinių preparatų saugumą žmonėms. Tyrimai su gyvūnais turi būti atliekami pagal

---

<sup>75</sup> Komisijos 2009 m. rugsėjo 14 d. Direktyva 2009/120/EB, iš dalies keičianti Europos Parlamento ir Tarybos direktyvą 2001/83/EB dėl Bendrijos kodekso, reglamentuojančio žmonėms skirtus vaistus, dėl pažangiosios terapijos vaistų. [2009] OL, L 242/3.

<sup>76</sup> M.Kooijman *at al.*, *The risk-based approach to ATMP development – Generally accepted by regulators but infrequently used by companies*. Regulatory Toxicology and Pharmacology. N. 67 (2013) 223.

Europos Tarybos direktyvoje 87/18/EEC<sup>77</sup> įteisintas geros laboratorinės praktikos taisyklės.

Direktyva 2009/120/EB IV dalies 4 modulyje<sup>78</sup> nustatyti bendri ir specialieji reikalavimai apibrėžia tyrimus, reikalingus tinkamam ikiklinikinio etapo duomenų saugumui nustatyti. Bendruosius reikalavimus apima ikiklinikinių aspektų apžvalga, kurioje privalo būti aptariamas vaisto kūrimo ikiklinikiniu etapu loginis pagrindas, pateikiami duomenys tokie kaip gyvūnų rūšių bei modelių (*in vivo* ar *in vitro*) naudojimo pasirinkimo kriterijai bei jų tinkamumas atliekamiems tyrimams. Specialieji reikalavimai PTVP ikiklinikiniams tyrimams nustatyti atsižvelgiant į farmakologinius, farmakokinetinius ir toksikologinius aspektus.

Atliekant ikiklinikinius tyrimus su genų terapijos vaistiniaisiais preparatais turi būti įrodomi farmakologiniai reikalavimai, jog tam tikra naudojama nukleorūgšties seka pasiekia norimą taikinį, t.y. ląstelę ar organą ir taikinyje atlieką numatytą funkciją. Būtent iš šios informacijos nustatoma vaistinio preparato dozė, kuri bus naudojama atliekant klinikinius tyrimus. Svarbūs aspektai, kuriuos ikiklinikinių metu būtina įvertinti – tai vaistinio preparato toksiškumas, kancerogeniškumas, galimas toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi, taip pat galimas imunogeninis ir imunotoksinis poveikis<sup>79</sup>.

Atliekant ikiklinikinius somatinių ląstelių ir audinių inžinerijos vaistinių preparatų taip pat nurodyti specialūs farmakologiniai, farmakokinetiniai ir toksikologiniai reikalavimai. Svarbiausia turi būti tinkamai įrodomas vaistų veiksmingumas, sąveika su gretimu audiniu bei nustatomas vaistinio preparato kiekis ir dozavimo dažnumas. Taip pat turi būti ištirti tokie aspektai kaip vaistinio preparato gyvybingumas, ilgaamžiškumas, pasiskirstymas, diferenciacija, migracija, nebent mokslškai pagrindžiama, kad tai nebūtina. Kaip ir genų terapijos vaistiniams preparatams taip pat turi būti įvertinamas vaistinio preparato toksiškumas bei galimas imunogeninis bei imunotoksinis poveikis. Atliekant ikiklinikinius tyrimus su gyvūninės kilmės ląstelėmis turi būti pateikiami specialūs saugumo žmonėms vartoti vaistinius preparatus tyrimų rezultatai<sup>80</sup>.

Atsižvelgiant į reikalavimus, taikomus PTVP bei į tai, jog daugiausia tyrimų atlieka mažos ir vidutinės įmonės – Reglamento Nr. 1394/2007 18 straipsnyje įtvirtinta duomenų apie kokybę ir

---

<sup>77</sup> Directive 2004/10/EC of the European Parliament and of the Council of 11 February 2004 on the harmonisation of laws, regulations and administrative provisions relating to the application of the principles of good laboratory practice and the verification of their applications for tests on chemical substances. [2004]. OJ L 050 , 20/02/2004 P. 0044 – 0059.

<sup>78</sup> Europos Parlamento ir Tarybos Direktyva Nr. 2009/120/EB *supra* note 75.

<sup>79</sup> European Medicines Agency. Committee for the medicinal products for human use (CHMP). *Guideline on the non-clinical studies required before first clinical use of gene therapy medicinal products*. 2007. [interaktyvus]. EMEA/CHMP/GTWP/125459/2006 P. 1-9. [Žiūrėta 2014-03-08].

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003743.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003743.pdf)

<sup>80</sup> *Ibid.*



nekllinikinių duomenų sertifikavimo procedūra<sup>81</sup>. Įmonės, kuriančios PTVP gali pateikti EVA duomenis apie kokybę ir ikiklinikinius tyrimus, susijusius su kuriu PTVP ir gauti mokslinį duomenų įvertinimą. Sertifikavimo procedūra buvo siekiama paskatinti įmones konsultuotis kuriant PTVP, todėl norint pateikti dokumentus PTVP registracijai sertifikavimo procedūra nėra privaloma.

2009–2014 m. EVA svetainėje pateiktais duomenimis sertifikavimo procedūra pasinaudojo tik 5 įstaigos<sup>82</sup>. Atsižvelgiant į negausų sertifikavimo sistemos funkcionavimą, EVA atliko įmonių apklausą<sup>83</sup>, kurioje buvo teiraujama si sertifikavimo procedūros nesinaudojimo priežasčių. Nors daugeliui į apklausą atsakiusių įmonių sertifikavimo procedūros tvarka atrodo suprantama, tačiau didžiausiu sertifikavimo sistemos trūkumu įmonės laiko tai, jog nėra jokio tarpusavio ryšio tarp sertifikavimo procedūros bei PTVP registracijos – duomenys tik vertinami, esant teigiamam įvertinimui išduodamas sertifikatas, tačiau jis jokios įtakos PTVP registracijai neturi. Sertifikavimo procedūroje įdiegus korekcijas, suteikiančias jai didesnės reikšmės PTVP registracijos procese, sertifikavimo procesas gali tapti ypač aktualus bei skatinantis PTVP plėtrą<sup>84</sup>.

### **2.1.1 Ikiklinikinių PTVP tyrimų atlikimo problematika**

Dėl ikiklinikinių tyrimų metu gautų rezultatų patikimumo taip pat abejojama. Net ir atlikus visus reikiamus tyrimus su gyvūnų modeliais išlieka tam tikra rizika, kad tinkamai nebus įvertintas pavojus žmonių sveikatai, kadangi nepageidaujamas poveikis į vaistinius preparatus skirtingoms rūšims gali būti specifinis<sup>85</sup>.

Svarbu atkreipti dėmesį, jog PTVP, pagamintų ląstelių pagrindu veikimas *in vivo* priklauso nuo jų mikroaplinkos ir nuo sąveikos tarp specifinių receptorių ar kitų ląstelių paviršiaus molekulių. Šios molekulės yra dažnai specifinės rūšiai, todėl tai gali komplikuoti laukiamo gydymo efektyvumą ir saugumą tiriant vaistinį preparatą naudojant gyvūnus. Todėl žmonėms skirtų vaistinių preparatų tyrimai su gyvūnais negali būti visiškai tikslūs, nes nėra tapati mikroaplinka. T.y. tiek gyvūno tiek

---

<sup>81</sup>European Medicines Agency. Certification procedure for SMEs. [interaktyvus], [Žiūrėta 2014-02-16]. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000300.jsp&mid=WC0b01ac058007f4bd](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000300.jsp&mid=WC0b01ac058007f4bd)

<sup>82</sup>European Medicines Agency. CAT monthly report of application procedures, guidelines and related documents on advanced therapies. 2014, EMA/CAT/25677/2014 [interaktyvus], [Žiūrėta 2014-04-03]. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Committee\\_meeting\\_report/2014/01/WC500160148.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Committee_meeting_report/2014/01/WC500160148.pdf)

<sup>83</sup>European Medicines Agency. Outcome of the EMA survey on ATMP certification for SMEs - Commission Regulations (EC) No. 1349/2007 and No. 668/2009, 2013. EMA/66222/2012 [interaktyvus]. [Žiūrėta 2014-02-17]. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2013/02/WC500138476.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/02/WC500138476.pdf) .

<sup>84</sup>Public consultation on the regulation on advanced therapy medicinal products, *supra* note 62.

<sup>85</sup>Suntharalingam G., *Cytokine Storm in a Phase 1 Trial of the Anti-CD28 Monoclonal Antibody TGN1412*. The New England Journal of Medicine. [interaktyvus], 2006. Nr. 355:1018-1028., [Žiūrėta 2014-01-29]. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa063842#t=articleTop>



žmogaus ląstelių receptoriai gali skirtingai veikti ląsteles. Dar svarbu yra tai, kad, ląstelės turi savybę prisitaikyti prie aplinkos, kurioje yra, dėl to gali pakeisti savo fenotipą, struktūrą ar kitas savybes. Keičiantis aplinkai – keičiasi ląstelės, o tai reiškia, kad *in vitro* gamyboje neišvengiamai keisis aplinka, o tai gali turėti poveikį pažangiojo vaistinio preparato, pagaminto ląstelių pagrindu, efektyvumui ir saugumui, kuris ikiklinikinių tyrimų metu ir yra tikrinamas.

2012 m. Pažangiosios terapijos komiteto organizuotame seminare<sup>86</sup>, viena iš aktualių diskutuotinių temų buvo ikiklinikinių tyrimų sudėtingumas kuriant PTVP. Seminare dalyvavusios šalys kritikavo esamą ikiklinikinių tyrimų reglamentavimo sistemą bei siūlė atsižvelgti į tokias sritis kaip suinteresuotų šalių glaudesnę bendradarbiavimą ir rezultatus, gautų ikiklinikinių tyrimų metu, dalijimąsi<sup>87</sup>.

## 2.2. Klinikiniai PTVP tyrimai

Klinikiniai vaistinio preparato tyrimai (toliau – klinikiniai tyrimai ar KT) atliekami siekiant išsiaiškinti vaistinio preparato veiksmingumą ir saugumą. Atliekant KT su žmonėmis nustatomi šalutiniai poveikiai, vertinamas naudos/rizikos santykis. Paminėtina, jog pirmasis kaulų čiulpų transplantacijos KT negiminingiems donorams baigėsi mirtimi. D. Thomas 14 metų laboratorijoje tyrė, kodėl donoriai ir recipientai turi turėti tam tikrą imunologinį suderinamumą ir tik 1969 m. buvo atlikta pirmoji sėkminga alogeninė kaulų čiulpų transplantacija<sup>88</sup>. Ši situacija leidžia teigti, jog kiekvienas naujas gydymo būdas turi būti tiriamas atskiriant saugumą nuo nepageidaujamų reiškinių, suvokiant, ko galima tikėtis po gydymo, kad būtų galima pasiruošti ir padėti pacientui sulaukus jau žinomo šalutinio poveikio.

Kaip nurodyta LR SAM įsakymo „Dėl leidimų atlikti klinikinius vaistinių preparatų tyrimus išdavimo, tyrimų atlikimo ir kontrolės tvarkos aprašo patvirtinimo“ 16 straipsnyje „Klinikinis vaistinio preparato tyrimas – tai bet koks su žmonėmis atliekamas biomedicininis tyrimas, skirtas nustatyti, patikrinti ir patvirtinti vieno arba kelių tiriamųjų vaistinių preparatų

---

<sup>86</sup> European Medicines Agency. Committee of Advanced therapies (CAT). *Draft agenda - CAT stakeholders workshop Focus groups: a model for a fruitful interaction between the CAT and its stakeholders*, 2012, [interaktyvus]. EMA/CAT/929342/2011 [Žiūrėta 2014-01-29].

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Agenda/2011/11/WC500118314.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Agenda/2011/11/WC500118314.pdf)

<sup>87</sup> European Medicines Agency-Committee for Advanced Therapies stakeholders workshop. Schneider Ch. K., Objectives of the Focus group on non-clinical development of ATMPs and outcome of discussions in 2011. [interaktyvus], 2012 [Žiūrėta 2014-04-07].

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Presentation/2012/02/WC500121957.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2012/02/WC500121957.pdf)

<sup>88</sup> Thomas E. D., Historical Review. A history of hematopoietic cell transplantation. *British Journal of Haematology*, 2005, Nr. 105. P. 330–339.

*klinikinį, farmakologinį ir (ar) kitokį farmakodinaminį poveikį ir (ar) nustatyti nepageidaujamas reakcijas į vieną ar kelis tiriamuosius vaistinius preparatus ir (ar) iširti vieno ar kelių tiriamųjų preparatų rezorbciją, pasiskirstymą, metabolizmą ir išskyrimą, siekiant nustatyti tiriamojo vaistinio preparato saugumą ir (ar) veiksmingumą*<sup>89</sup>. Vaistinių preparatų KT skirstomi į 4 fazes, kurios atskiriamos pagal tyrimo metodiką ir tikslus<sup>90</sup>.

**I Fazė.** Jos metu gaunami preliminarūs duomenys apie farmakologinį ir farmakokinetinį vaisto veikimą žmogaus organizme. Tiriamasis vaistinis preparatas ar gydymo metodas taikomas nedidelei žmonių grupei, dažniausiai tokiuose tyrimuose dalyvauja savanoriai. Įvertinamas vaistinio preparato saugumas ir toleravimas, nustatoma tinkama preparato dozė, analizuojama kaip preparatas kinta organizme ir identifikuojami galimi šalutiniai poveikiai<sup>91</sup>.

**II Fazė.** Šioje fazėje nustatomas vaistinio preparato efektyvumas sergant tam tikra liga. Tiriamosios grupės sudaromos pagal specialius įtraukimo kriterijus. Tiriamasis vaistinis preparatas skiriamas didesnei sergančių žmonių grupei (100–300 žm.), siekiant gauti preliminarius efektyvumo rezultatus bei toliau tirti saugumą. Atsižvelgiant į tyrimų rezultatus ir riziką, t.y. jei vaistiniai preparatai buvo gerai toleruojami ir didelės rizikos nenustatyta, tiriamasis vaistinis preparatas pradedamas tirti sekančioje fazėje<sup>92</sup>.

**III Fazė.** Šios fazės metu tikrinami I-II fazės metu gauti duomenys. Tiriamasis vaistinis preparatas skiriamas didelei sergančių žmonių grupei, įvairesnėse pacientų populiacijose, siekiant nustatyti vaisto efektyvumą ir jo sukiamą šalutinį poveikį. Tai paskutinė fazė prieš teikiant vaistinius preparatus į prekybą. Šios fazės tyrimų metu nustatomos būdingos specifinės vaisto savybės, įvertinama bendra ir terapinė jo vertė, parengiama vaistinio preparato charakteristika, skyrimo metodika, galimos kontraindikacijos.

**IV Fazė.** Šiai fazei priklauso jau užregistruoto vaistinio preparato tyrimai. Šie tyrimai svarbūs optimizuojant vaistinio preparato vartojimą, tyrimai atliekami su dar didesne žmonių grupe. Gali būti tiriamas naujoms indikacijoms skiriant naują vartojimo būdą<sup>93</sup>.

Pažymėtina, jog PTVP atveju yra ypač svarbu perteikti teisingą informaciją pacientams, kurie bus įtraukti į klinikinius tyrimus. I fazės tyrimais daugiausia siekiama patikrinti naujų vaistų

---

<sup>89</sup> Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2006 m. gegužės 31 d. įsakymas Nr. V-435 „Dėl leidimų atlikti klinikinius vaistinių preparatų tyrimus išdavimo, tyrimų atlikimo ir kontrolės tvarkos aprašo patvirtinimo“ Valstybės žinios, 2006, Nr. 62-2292.

<sup>90</sup> Stakišaitis D., Danila, E. Farmakologinio budrumo pagrindai. Metodinės rekomendacijos. 2006, Vilnius. P. 1-111.

<sup>91</sup> European Medicines Agency. ICH Topic E 8 General Considerations for Clinical Trials. Note for guidance on general considerations for clinical trials, [interaktyvus], (CPMP/ICH/291/95) P. 8. [Žiūrėta 2014-03-05]. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002877.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002877.pdf)

<sup>92</sup> Stakišaitis D.; Danila, E. *Op. cit.*

<sup>93</sup> General Considerations for Clinical Trials. Note for guidance on general considerations for clinical trials, *op. cit.*

toksiškumą ir klinikinė nauda pacientui vis dar nežinoma. Taigi potencialus PTVP veiksmingumas neturėtų būti pernelyg pabrėžiamas šiame ankstyvame klinikiniame etape, nes tik rezultatai iš tolesnių II ir III fazės tyrimų gali suteikti svarbios informacijos dėl tiriamo vaisto galimo veiksmingumo<sup>94</sup>.

Svarbiausi teisės aktai, apibrėžiantys reikalavimus klinikiams tyrimams yra Direktyva 2001/83/EB<sup>95</sup> ir Direktyva 2001/20/EB<sup>96</sup>, atitinkamai nustatančios klinikinių duomenų, kurie turi būti tiriami reikalavimus bei geros klinikinės praktikos taisykles, atliekant klinikinius tyrimus.

**Specialūs techniniai reikalavimai PTVP klinikiams tyrimams.** Direktyvoje 2001/83/EB 5 modulyje pateikti klinikinių tyrimų, atliekamų su PTVP, specialūs reikalavimai. Pastebėtina, jog turi būti atsižvelgiama į riziką dėl galimų užkrečiamų ligų sukėlėjų, taip pat atliekami dozės nustatymo tyrimai. Vaisto naudojimas tam tikrai indikacijai turi būti pagrindžiamas tinkamais klinikinių tyrimų rezultatais.

Atliekant klinikiu tyrimus su GTVP būtina laikytis specialių reikalavimų. Turi būti atliekami specialūs farmakokinetiniai (patogenų paplitimo, biologinio pasiskirstymo, genų ekspresijos) tyrimai, taip pat farmakodinaminiai tyrimai, kurių metu stebima nukleorūgštis sekos ekspresija ir funkcijos po genų terapijos vaisto pasiskirstymo. Įrodant GTVP saugumą, turi būti iširtas replikuotis galinčių vektorių atsiradimas, naujų padermių atsiradimas, esamų genominių sekų pasikeitimas ir neoplazminė proliferacija dėl įterpiamos mutagenozės<sup>97</sup>.

Atliekant klinikius tyrimus su SLPTVP ir AIVP turi būti taikomi saugumo tyrimai (pasiskirstymas ir įsitvirtinimas po vaisto suvartojimo, ektopinis įsitvirtinimas ir onkogeninė transformacija ir ląstelių/audinių linijos pastovumas). Audinių inžinerijos būdu gautiems produktams turi būti atliekami ir farmakokinetiniai tyrimai – pagrindžiamas vaisto veiksmingumas ir kinetika, užtikrinanti regeneraciją, atstatymą arba pakeitimą.

**Gera klinikinė praktika kuriant PTVP.** Kaip apibrėžta Reglamento Nr. 1394/2007 preambulės 16 punkte, PTVP klinikiniai tyrimai turi būti atliekami laikantis 2001 m. balandžio 4 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyvoje 2001/20/EB dėl valstybių narių įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su geros klinikinės praktikos įgyvendinimu atliekant žmonėms skirtų vaistų klinikius tyrimus, suderinimo<sup>98</sup>. Šioje direktyvoje nurodomos specialios nuostatos kaip turi būti

---

<sup>94</sup> Wilson, A.; Cockroft, A., *First-in-human clinical studies: challenges for ATMPs*. Regulatory Rapporteur. Vol. 10, Nr. 4, 2013.

<sup>95</sup> Europos Parlamento ir Tarybos Direktyva Nr. 2001/83/EB, *supra* note 20.

<sup>96</sup> Europos Parlamento ir Tarybos Direktyva Nr. 2009/120/EB *supra* note 75.

<sup>97</sup> *Ibid.*

<sup>98</sup> Europos Parlamento ir Tarybos 2001 m. balandžio 4 d. Direktyva 2001/20/EB dėl valstybių narių įstatymų ir kitų

planuojami ir vykdomi klinikiniai tyrimai. Atsižvelgiant į tai, kad KT dažnai vykdomi ne vienoje šalyje, buvo parengtos ir suvienodintos tarptautinės taisyklės. Jos buvo rengiamos pagal ES, Japonijos, JAV, Australijos, Kanados bei PSO geros klinikinės praktikos modelius. Gera klinikinė praktika (toliau – GKP) – tai „tarptautiniu mastu pripažinta normų, nustatančių etinius, mokslinius reikalavimus planuojant, atliekant ir įteisinant klininius tyrimus bei pateikiant jų ataskaitas, visuma“<sup>99</sup>. Laikantis šio kokybės standarto užtikrinamos KT dalyvaujančių asmenų teisės, saugumas ir gerovė. GKP nurodo 13 svarbiausių principų, kuriais turi būti remiamasi atliekant bet koki tyrimą su žmogumi<sup>100</sup>. Pirmiausia pažymima, jog prieš pradėdant tyrimą turi būti svarstomas naudos/žalos santykis, tyrimas turi būti atliekamas tik tada, kai laukiama nauda yra didesnė už galimą žalą tyrimo metu. Taip pat pažymėtina, jog mokslo ar visuomenės interesai negali būti svarbesni už žmogų. Klinikinė informacija apie tiriamą vaistinį preparatą turi būti pagrįsta ir išsamiai aprašyta specialiaame protokole – dokumente, kuriame nurodytas tyrimo tikslas, planas, metodai, kriterijai, bei visas klinikinio tyrimo organizavimas. Protokolas turi būti patvirtintas etikos komiteto, o už tyrimo dalyvaujančio paciento sveikatos priežiūrą turi būti atsakingas kvalifikuotas gydytojas, kuris turi patirties, įgūdžių. Svarbu pažymėti, kad vienas iš svarbiausių principų, nurodytų GKP taisyklėse yra tai, jog kiekvienas asmuo prieš klinikinį tyrimą turi laisva valia duoti informuotą sutikimą dėl dalyvavimo tyrimo. Tuo pačiu turi būti užtikrinta, jog visa konfidenciali informacija apie asmenis, dalyvaujančius klinikiniam tyrimo bus tinkamai saugoma. Klinikinio tyrimo metu tiriami vaistiniai preparatai turi būti pagaminti pagal geros gamybos praktikos (GGP) reikalavimus, kartu įdiegiant specialias procedūras, kurios užtikrintų kiekvieno tyrimo kokybę<sup>101</sup>.

GKP taisyklės yra taikomos ir atliekant klininius tyrimus su PTVP, atsižvelgiant į Reglamento Nr. 1394/2007 4.2 straipsnį, Europos Komisija yra parengusi specialias gaires klinikiams tyrimams, kuriuose žmonės gydomi PTVP<sup>102</sup>. Detalios gairės klinikiams tyrimams su PTVP buvo parengtos 2009 m. Minėtose gairėse nustatyti specialūs reikalavimai donorui, audinių ir kraujo paėmimui, atsekamumui, saugumo ir ilgalaikio stebėjimo reikalavimai. Taip pat nustatyti specialūs reikalavimai tyrėjui, užsakovui, tyrėjo brošiūrai bei pagrindiniams dokumentams.

---

teisės aktų, susijusių su geros klinikinės praktikos įgyvendinimu atliekant žmonėms skirtą vaistų klininius tyrimus, suderinimo. [2001] OL, L 121/34.

<sup>99</sup> Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2004 m. gegužės 11 d. įsakymas Nr. V-357 dėl geros klinikinės praktikos taisyklių įgyvendinimo tvarkos patvirtinimo. *Valstybės žinios*. 2004, Nr. 80-2850. 15.2 straipsnis.

<sup>100</sup> Vijayanathan, A. *The importance of Good Clinical Practice guidelines and its role in clinical trials*. Biomedical Imaging and Intervention Journal. 2008: 4 (1) P. 3.

<sup>101</sup> Europos Parlamento ir Tarybos Direktyva 2001/20/EB *supra* note 98.

<sup>102</sup> European Commission. Enterprise and industry directorate-general. Detailed guidelines on good clinical practice specific to advanced therapy medicinal, [interaktyvus], 2009. ENTR/F/2/SF/dn D(2009) 35810. [žiūrėta 2014-03-06]. [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2009\\_11\\_03\\_guideline.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2009_11_03_guideline.pdf)

Nors minėtos gairės turėjo patikslinti ir suteikti aiškesnės informacijos, tačiau kai kuriose gairėse pateiktos sąvokos (angl.k. „*clinical follow-up*“, „*safety follow-up*“, „*efficacy follow-up*“) minimos pirmą kartą – jomis detalizuojamas KT dalyvaujančio asmens stebėjimas ne tik KT metu, bet ir jau tyrimui pasibaigus, taip pat nustatyti saugumo, veiksmingumo stebėjimo reikalavimai, nurodomos būtinos parengti stebėjimo strategijos dar prieš pradedant KT. Nurodyta, jog toks stebėjimas reikalingas nustatyti galimai rizikai palikuonims. Užsakovas konsultuojasi su kompetentinga institucija dėl stebėjimo termino nustatymo. Veiksmai, susiję su KT dalyvavusių asmenų stebėjimu, apibrėžiami protokole. Europos vaistų agentūra yra parengusi specialias gaires saugumo ir rizikos stebėjimui<sup>103</sup>.

Taip pat akcentuojami nepageidaujamų reiškinių pranešimo ir fiksavimo reikalavimai. Atliekant KT turi būti nustatyti papildomi saugumo reikalavimai nepageidaujamiems reiškiniams ir reakcijoms, susijusioms su produkto netinkamumu vartoti, nurodant, jog vienas iš tokių reakcijų gali būti nepakankamas veiksmingumas, taip pat nepageidaujami reiškiniai, susiję su lygiagrečiu gydymu pavyzdžiui kartu naudojant imunosupresantus. Visi dalyvaujantys PTVP klinikiniame tyrime turi turėti specialias įspėjamas korteles (angl. k. „*alert card*“), kuriose būtų nurodyta tiriamojo vardas, tyrėjo kontaktiniai duomenys bei informaciją apie gautą gydymą. Šios įspėjamosios kortelės turi būti patvirtintos užsakovo ir Etikos Komiteto.

Didelis dėmesys skiriamas PTVP atsekamumui užtikrinti – minėtų gairių 1 priede detalizuojami užsakovo, gamintojo, tyrėjo veiksmai atsekamumui užtikrinti. Atsekamumo sistema turi būti suderinta su GGP 2 ir 13 priedais. Pastebėtina, jog Reglamente Nr. 1394/2007 nurodytas duomenų saugojimo laikotarpis (30 metų nuo PTVP tinkamumo vartoti pabaigos) nesutampa su Žmogaus ląstelių ir audinių Direktyvos Nr. 2004/23/EB 8 straipsnyje nurodytu laikotarpiu (duomenys saugomi 30 metų po klinikinio panaudojimo)<sup>104</sup>. Šiose gairėse patikslinama, jog PTVP atsekamumo duomenys turi būti saugomi 30 metų nuo PTVP tinkamumo vartoti pabaigos.

PTVP geros klinikinės praktikos gairėse nustatyti PTVP nuosavybės klausimai perdavimo ar bankroto likvidavimo atveju: jei PTVP nuosavybė yra perduodama kitam juridiniam asmeniui, naujasis savininkas turi imtis atsakomybės užtikrinant atsekamumą. Esant užsakovo bankroto ar

---

<sup>103</sup> European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on safety and efficacy follow-up-risk management of advanced therapy medicinal products, [interaktyvus], 2008, EMEA/149995/2008. [Žiūrėta 2014-04-04].  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2009/10/WC5000063\\_6.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC5000063_6.pdf)

<sup>104</sup> Europos Parlamento ir Tarybos 2004 m. kovo 31 d. Direktyva 2004/23/EB, nustatanti žmogaus audinių ir ląstelių donorystės, įsigijimo, ištyrimo, apdorojimo, konservavimo, laikymo bei paskirstymo kokybės ir saugos standartus. [2004] OL, L 102/48. 8 straipsnio 4 dalis.

likvidavimo atveju nuosavybės teisė neperduodama kitam juridiniam asmeniui, atsekamumo užrašai perduodami nacionalinei kompetentingai institucijai<sup>105</sup>.

Tiksliai apibrėžti pagrindiniai dokumentai, kurie turi būti už KT atsakingų asmenų kompetencijoje prieš, esant KT ir po klinikinio tyrimo. Papildomi dokumentai, kuriuos turi pateikti užsakovas: dokumentuota tolimesnių veiksmų po KT strategija, galimos rizikos ir jų vertinimas.

Siekiant apjungti visus vaistinių preparatų klinikinius tyrimus bei apsaugoti juose dalyvaujančius asmenis, Europoje 2001 m. įsteigta klinikinių tyrimų bazė EudraCT<sup>106</sup>. Pagal šioje duomenų bazėje pateiktus duomenis, 2004-2010 m. buvo vykdomi 318 PTVP klinikinių tyrimų<sup>107</sup>, kuriuos daugiausia rėmė akademinė bendruomenė, taip pat mažos ir vidutinės įmonės bei labdaringos organizacijos. Ispanija, Didžioji Britanija ir Vokietija – pagrindinės šalys, pirmaujančios atliekant klinikinius tyrimus su PTVP. Dažniausios indikacijos klinikinams tyrimams – onkologinės, širdies ir kraujagyslių bei kraujo ligos. Daugiausiai klinikinių tyrimų atliekama su SLPTVP<sup>108</sup>.

Taigi klinikiniai tyrimai yra šalių narių prerogatyva, ES priimtos direktyvos perkeliamos į šalių narių teisinę sistemą ir būtent šalių narių kompetentingos institucijos išduoda leidimus atlikti KT. Lietuvoje, kaip apibrėžta LR biomedicininų tyrimų etikos įstatymo 12 straipsnyje<sup>109</sup>, klinikinį tyrimą galima atlikti tik leidus kompetentingoms institucijoms t.y. gavus Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos leidimą ir Bioetikos komiteto pritarimo liudijimą dėl klinikinio tyrimo atlikimo. Pateikus paraišką atlikti PTVP klinikinį tyrimą, leidimo atlikti tyrimą svarstymo terminas yra 90 dienų nuo prašymo pateikimo, tačiau, jei konsultuojamasi su ekspertais – jis gali būti pratęsiamas iki 180 dienų. Pastebėtina, jog LR Farmacijos įstatymo 18 straipsnio 9 punkte nurodyta<sup>110</sup>, jog PTVP, kurį sudaro gyvūninės ląstelės – leidimo atlikti PTVP tyrimą išdavimo terminas neribojamas, vadinasi pateikus paraišką kompetetinga institucija nėra įpareigota pateikti atsakymą.

### **2.2.1. PTVP klinikinių tyrimų atlikimo problematika**

Klinikinių tyrimų proceso reikalavimai pažangiosios terapijos vaistiniams preparatams yra

<sup>105</sup> Detailed guidelines on good clinical practice specific to advanced therapy medicinal, *supra* note 102.

<sup>106</sup> European Union's electronic database of clinical trials. [interaktyvus]. [Žiūrėta 2014-02-10].

[https://eudract.ema.europa.eu/help/Default.htm#eudract/cta\\_welcome\\_page\\_ov.htm](https://eudract.ema.europa.eu/help/Default.htm#eudract/cta_welcome_page_ov.htm)

<sup>107</sup> Mačiulaitis, R., *Clinical Development of Advanced Therapy Medicinal Products in Europe: Evidence That Regulators Must Be Proactive*. Molecular Therapy. 2012, Vol. 20, Nr. 3, p. 479-482.

<sup>108</sup> *Ibid.*

<sup>109</sup> Lietuvos Respublikos biomedicininų tyrimų etikos įstatymas. *Valstybės žinios*. 2000, Nr. 44-1247.

<sup>110</sup> Lietuvos Respublikos farmacijos įstatymas. *Valstybės žinios*. 2006. Nr. 78-3056.

18 straipsnio 9 punktas: „Jei konsultuojamasi su ekspertais, šio straipsnio 8 dalyje nurodytiems tiriamiesiems vaistiniams preparatams leidimo pradėti klinikinius tyrimus išdavimo terminas gali būti pratęsiamas dar 90 dienų, iš viso – iki 180 dienų. Ksenogeninių ląstelių terapijos klinikinių tyrimų leidimo išdavimo terminas neribojamas“

parengti vadovaujantis bendrais reikalavimais, nustatytais visiems ES vaistiniams preparatams, kuriems atliekami klinikiniai tyrimai. Nors yra parengtos anksčiau minėtos specialios GKP gairės, keletą neišspręstų klausimų, susijusių su klinikinių tyrimų atlikimu, visgi randama.

Pirmiausia reikėtų paminėti tai, jog PTVP skirti sunkiomis, ar retomis, nepagydomomis ligomis sergantiems pacientams, tad I fazės klinikiniai tyrimai, kuriuose daugiausia dalyvauja savanoriai, negali būti vykdomi dėl galimos rizikos. Kita vertus pacientų, sergančių retomis ligomis arba sunkiomis onkologinėmis ligomis, kurių ligos pobūdis būtų panašus ir jie galėtų dalyvauti viename klinikiniam tyrime – skaičius nėra pakankamas reprezentatyviam klinikiniam tyrimui atlikti. Somatinių ląstelių, pavyzdžiui dendritinių ląstelių, PTVP atveju KT, skirtas melanomos sergantiems pacientams, atliekamas, kai tiriamųjų skaičius tik 16 ar 22 pacientai<sup>111</sup> – visa tai apsunkina klinikinio tyrimo vertinimą.

Kaip jau buvo minėta, PTVP klinikinius tyrimus daugiausia remia akademinė bendruomenė ir smulkios bei vidutinės įmonės, kurioms išpildyti visus klinikiniams tyrimams nustatytus reikalavimus yra didžiulė našta. Vienas iš didžiausių finansinių sunkumų atliekant klinikinį tyrimą – tai geros gamybos praktikos reikalavimų atitikimas. Norint pagaminti PTVP, kuris bus naudojamas klinikinio tyrimo metu, turi būti įrengta speciali GGP reikalavimus atitinkanti įranga bei gamybos metu naudojami GGP reikalavimus atitinkantys reagentai ir priemonės. Suinteresuotų šalių teigimu, šiuo metu GGP reikalavimai labiau pritaikyti vaistinių preparatų su serijomis gamybai negu PTVP gamybai individualiai vienam žmogui<sup>112</sup>. Šių vaistinių preparatų gamybą apsunkina jų biologinė sudėtis, ypač naudojant skirtingos diferenciacijos ląsteles.

### ***2.2.2. Kamieninių ląstelių naudojimo PTVP problematika***

EVA svarstomajame dokumente („Reflection paper on stem cell-based medicinal products”)<sup>113</sup> pateikia esmines problemas, susijusias su kamieninių ląstelių naudojimu vaistiniuose preparatuose .

**Tapatumo problematika.** Kamieninių ląstelių tapatumas apibrėžiamas pagal ląstelės kilmę, funkciją, gebėjimą dalytis, atsinaujinti bei pagal tam tikrų baltymų gamybą. Tapatumo problematika PTVP iškyla dėl to, jog naudojant ląsteles, turinčias didelį gebėjimosi dalytis potencialą lieka neaišku, kaip nustatyti galutinio produkto sudėtį. Viena iš išiečių – ląstelių

<sup>111</sup> Markowicz *et al.*, *Adjuvant vaccination with melanoma antigen-pulsed dendritic cells in stage III melanoma patients*. *Medicine Oncology*, 2012 :29 (4): P. 77.

<sup>112</sup> Salmikangas P.; Celis P., *supra* note 5.

<sup>113</sup> European Medicines Agency. Reflection paper on stem cell-based medicinal products, *supra* note 35.

gaminami specialūs baltymai, pagal kuriuos būtų galima nustatyti ląstelių tipą. Tačiau kaip iš viso organizmo ląstelių nustatyti būtent tas, kurios sudarė PTVP, vis dar nėra žinoma. Svarbu pabrėžti, kad ilgalaikis ląstelių laikymas *in vitro* sąlygomis gali paveikti ląsteles, kadangi ląstelės netoleruoja ilgalaikio buvimo *in vitro* kultūroje, todėl dažnai įvyksta ląstelių apoptozė, taip vadinama savaiminė ląstelių žūtis, bei savaiminė diferenciacija, kuri palieka tam tikrą poveikį galutinės dozės, skirtos pacientui, gydymo rezultatui<sup>114</sup>.

**Grynumo problematika.** Kamieninių ląstelių pagrindu sukurtų vaistinių preparatų veikimo nustatymas turi būti lydimas bandymo padidinti tą veikimą bei sumažinti ląstelių, kurios neturi įtakos gali neigiamai veikia laukiamą terapinį poveikį bei vaistinio preparato saugumą. Taigi tokios ląstelės turi būti pašalinamos iš bendro produkto. Būtina pažymėti, kad ląsteles ne visada įmanoma atskirti, kadangi ne visos turi paviršiaus žymenis.

**Veiksmingumo problematika.** Kamieninių ląstelių vaistinių preparatų veiksmingumą pamatuoti bene sunkiausia. Turi būti nustatomas biologinis aktyvumas, ląstelių skaičius ir jų diferenciacijos laipsnis, reikalingas numatomam naudojimui. Siektina, jog veiksmingumo tyrimas turėtų būti kiekybinis ir parodyti numatomo terapinio poveikio koreliaciją<sup>115</sup>.

**Tumorogeniškumo problematika.** Ląstelių diferenciacijos laipsnis ir jų laikymo sąlygos gali turėti svarbios įtakos nustatant potencialiai galimą riziką, jog ląstelės formuos auglius. Nediferencijuotos ląstelės turi didelę tikimybę formuoti auglius, į ką reikėtų atkreipti ypatingą dėmesį kuriant tokius vaistinius preparatus. Nediferencijuotų ląstelių skaičius galutiniame produkte turi būti ribojamas ir pagrįstas pateikiant strategiją, mažinančią riziką ląstelių suvėžėjimui ateityje.

Dėl biologinės PTVP sudėties, įprasti reikalavimai, kuriuos gamintojai turi pasiekti įrodant šių vaistinių preparatų veiksmingumą tampa sunkiai įmanomi. Pagaminus vaistinį preparatą, turi būti atliekami specialūs testai kokybei ir saugumui įvertinti. Tipiški saugumo testai varijuoja nuo morfologinio vertinimo, aptikimo specifinių ląstelių paviršiaus žymenų, genų ir baltymų ekspresijos analizės, ląstelinių priemaišų vertinimo. Vertinimui atlikti reikalingas tam tikras laiko tarpas, tačiau dažniausiai PTVP turi ribotą naudojimo trukmę, t.y. turi kuo greičiau pasiekti pacientą. Laikas – labai svarbus aspektas, tačiau saugumo tyrimų atlikimui svarbus ir vaistinio preparato kiekis. Dažniausiai gaminant autologinį PTVP preparatą sergančiam žmogui, išskirtų ląstelių, tinkančių veiksmingam PTVP pagaminimui – trūksta, tuo tarpu atliekant specifinius tyrimus – jų reikia dar daugiau. Suinteresuotos šalys siūlo ieškoti greitesnių tyrimo metodų, kai kurių net atsisakant<sup>116</sup>.

---

<sup>114</sup> *Ibid.*

<sup>115</sup> *Ibid.*

<sup>116</sup> Wilson, A.; Cockcroft, A., *supra* note 94.



Nepaisant Direktyvoje 2009/120/EB nustatytų apibrėžimų PTVP žaliavoms bei galutiniam produktui, nustatyti ir tinkamai apibrėžti šią ribą išlieka gana problematiška. Pavyzdžiui, išskirtų autologinių chondrocitų pradinė žaliava laikomos tam tikros koncentracijos ląstelės esančios terpėje, o galutiniu produktu – ta pati ląstelių masė supilta į transportavimo mėgintuvėlį. Manoma, jog reikalavimai apibrėžti žaliavas, tarpinį ir galutinį vaistinį preparatą tam tikrų PTVP atveju yra pertekliniai<sup>117</sup>.

Dar viena svarbi problema, susijusi su produktų iš ląstelių ankstesne klinicine patirtimi. Nors ląstelės buvo naudojamos dar iki priimto Reglamento Nr.1394/2007, šiuo metu ne visi klinikiniai duomenys atitinka dabartinius reikalavimus, taigi lieka neaišku ar galima remtis minėtais klinikiniais duomenis ar visą procesą reikia pradėti nuo pradžių. Manoma, kad turėtų būti galima tam tikrais aspektais remtis atliekant klinikinius tyrimus jau esama patirtimi – turi būti apibrėžti tikslūs atvejai, kuriais galima remtis. Kita vertus, sunku rasti patirties turinčių specialistų, ypač kvalifikuotų asmenų, kurie reikalingi vertinant pagaminto vaistinio preparato kokybę<sup>118</sup>.

Reikalingas bendradarbiavimas tarp visų suinteresuotųjų šalių siekiant skatinti PTVP klinikinę praktiką kartu ieškant progresyvesnių sprendimo būdų, įrodančių šių biologinių vaistinių preparatų saugumą.

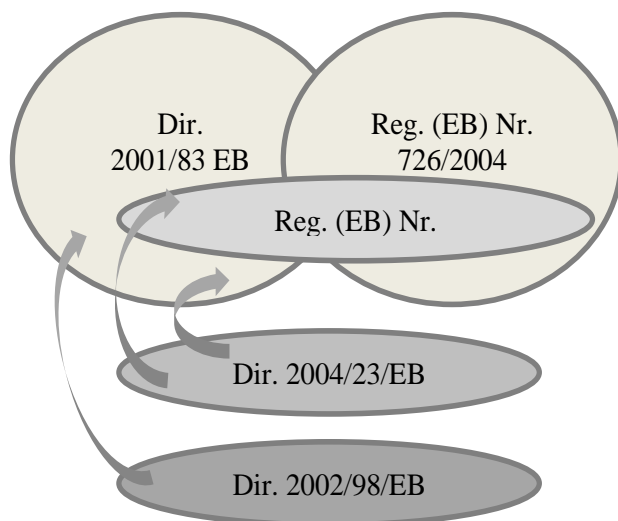
---

<sup>117</sup> *Ibid.*

<sup>118</sup> Responses to the Public consultation on the regulation on Advanced therapy medicinal products. Assistance-Publique, Hôpitaux de Paris (AP-HP), [interaktyvus] 2013. P. 1-4. [Žiūrėta 2014-04-12].  
[http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2013\\_05\\_pc\\_atmp/06\\_pc\\_atmp\\_2013.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2013_05_pc_atmp/06_pc_atmp_2013.pdf)

### 3. PAŽANGIOSIOS TERAPIJOS VAISTINIŲ PREPARATŲ REGLAMENTAVIMAS

Europos Sąjungoje yra 5 pagrindiniai teisės aktai, kuriais turi būti remiamasi norint naudoti ląsteles/audinius/genus ar jų preparatus: Direktyva **2001/83/EB**<sup>119</sup> dėl Bendrijos kodekso, reglamentuojančio žmonėms skirtus vaistus (ją pakeitusi speciali Direktyva PTVP 2009/120/EB<sup>120</sup> dėl Bendrijos kodekso, reglamentuojančio žmonėms skirtus vaistus, dėl pažangiųjų terapijos vaistų), Reglamentas **726/2004**<sup>121</sup>, nustatantis Bendrijos leidimų dėl žmonėms skirtų ir veterinarinių vaistų išdavimo ir priežiūros tvarką ir įsteigiantis Europos vaistų agentūrą (toliau – Reglamentas Nr. 726/2004), Reglamentas Nr. **1394/2007**<sup>122</sup>, Direktyva **2004/23/EB**<sup>123</sup>, nustatanti žmogaus audinių ir ląstelių donorystės, įsigijimo, ištyrimo, apdorojimo, konservavimo, laikymo beipaskirstymo kokybės ir saugos standartus ir Direktyva **2002/98/EB**<sup>124</sup>, nustatanti žmogaus kraujo ir kraujo komponentų surinkimo, ištyrimo, perdirbimo, laikymo bei paskirstymo kokybės ir saugos standartus bei iš dalies keičianti Direktyvą 2001/83/EB. Šie teisės aktai nustato svarbiausius šios srities reguliavimo principus ir yra tarpusavyje susiję (2 paveikslas).



**2 paveikslas.** PTVP reglamentuojantys ES teisės aktai.

PTVP kaip nustatyta Reglamente Nr. 1394/2007 yra vaistiniai preparatai, todėl jiems taikoma Direktyva 2001/83/EB bei Reglamentas Nr. 726/2004 kaip ir visiems vaistiniams

<sup>119</sup> Europos Parlamento ir Tarybos 2001 m. lapkričio 6 d. Direktyva 2001/83/EB *supra* note 20.

<sup>120</sup> Komisijos 2009 m. rugsėjo 14 d. Direktyva 2009/120/EB, *supra* note 75.

<sup>121</sup> Europos Parlamento ir Tarybos 2004 m. kovo 31 d. Reglamentas (EB) Nr. 726/2004, nustatantis Bendrijos leidimų dėl žmonėms skirtų ir veterinarinių vaistų išdavimo ir priežiūros tvarką ir įsteigiantis Europos vaistų agentūrą. [2004] OL, L 136/1.

<sup>122</sup> Europos Parlamento ir Tarybos Reglamentas Nr. 1394/2007 *supra* note 4.

<sup>123</sup> Europos Parlamento ir Tarybos Direktyva 2004/23/EB *supra* note 104.

<sup>124</sup> Europos Parlamento ir Tarybos 2003 m. sausio 27 d. Direktyva 2002/98/EB, nustatanti žmogaus kraujo ir kraujo komponentų surinkimo, ištyrimo, perdirbimo, laikymo bei paskirstymo kokybės ir saugos standartus bei iš dalies keičianti Direktyvą 2001/83/EB. [2003] OL, L 33/30.

preparatams ES. Atsižvelgiant į PTVP sudėtį, priimtas specialus Reglamentas Nr. 1394/2007, kuris yra pagrindinis teisės aktas, reglamentuojantis PTVP teikimą į rinką.

Šiuose teisės aktuose taip pat pateikiamos nuorodos į direktyvas 2001/83/EB, 2004/23/EB ir 2002/98/EB, kurios jau buvo aptartos šio darbo II skyriuje, kadangi jos reglamentuoja ikiklinikinius ir klinikinius tyrimus, susijusius su PTVP. Šiame skyriuje bus akcentuojama PTVP teikimo į rinką tvarka, kurią reglamentuoja Reglamentas Nr. 726/2004 bei Reglamentas Nr. 1394/2007.

### **3.1. PTVP, pagamintų pramoniniu būdu, tiekimo į rinką reglamentavimas**

Europos Sąjungoje vaistinių preparatų tiekimui į rinką yra nustatyta speciali centralizuota rinkodaros teisės suteikimo procedūra, kaip apibrėžta Reglamente Nr. 726/2004<sup>125</sup>. Norint vaistinius preparatus teikti į visas ES šalis nares, vaistinį preparatą būtina registruoti pagal centrinę registravimo procedūrą, tuo tarpu tiekiant vaistinį preparatą tik vienoje valstybėje – registravimą atlieka tos šalies kompetetinga institucija. Ši tvarka nustatyta tiek cheminės tiek biologinės kilmės vaistiniams preparatams. Europos Vaistų Agentūra (toliau – EVA) atlieka vaistinių preparatų kokybės, saugumo, veiksmingumo mokslinį vertinimą ir išduoda leidimus gaminti ir tiekti vaistinius preparatus į rinką. Minėtu Reglamentu taip pat įsteigtas ir Žmonėms skirtų vaistų komitetas, kuris yra EVA dalis. Komitetas rengia išvadas, susijusias su bet koku klausimu dėl žmonėms skirtų vaistų saugumo ir jas teikia EVA.

Pažangiosios terapijos vaistiniams preparatams taikomos centralizuotos leidimų išdavimo tvarkos nuostatai pateikti Reglamente Nr. 1394/2007. Kiekvienam registruojam PTVP atliekamas kokybės, saugumo ir veiksmingumo mokslinis įvertinimas. Vertinant tokius preparatus reikalingos specifinės žinios, todėl minėtu Reglamentu įkurtas specialus Pažangiosios terapijos komitetas, kurį sudaro kompetetingi nariai iš kiekvienos šalies narės. Narių kompetencija turi apimti aktualias mokslines sritis, tokias kaip medicina, audinių inžinerija, genų terapija, ląstelių terapija, biotechnologija, rizikos valdymas, chirurgija ir etika. Pažangiosios terapijos komitetas (toliau – PTK) teikia nuomonę apie registruojamo vaistinio preparato kokybės, saugumo, veiksmingumo atitikimą nustatytiems reikalavimams. Šiuo metu PTK sudaro 65 nariai<sup>126</sup>. Komiteto nariai skiriami trejų metų kadencijai su galimybe ją pratęsti. Galutinai preparato vertinimą tvirtina EVA įkurtas

---

<sup>125</sup> Europos Parlamento ir Tarybos Reglamentas Nr. 726/2004 *supra* note 121.

<sup>126</sup> European Medicines Agency. Committee for Advanced Therapies. [interaktyvus], [Žiūrėta 2014-02-04]. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/2010/02/people\\_listing\\_000008.jsp&mid=WC0b01ac05800292a6](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/2010/02/people_listing_000008.jsp&mid=WC0b01ac05800292a6)

Žmonėms skirtų vaistų komitetas. Šis aspektas, jog galutinį vertinimą atlieka Žmonėms skirtas vaistų komitetas, kai kurių autorių diskutuotinas, kadangi abiejų komitetų įgaliojimai nesutampa su jų kompetencija: Žmonėms skirtų vaistų komiteto įgaliojimai yra viršesni – jie gali nepritarti PTK pateiktai teigiamai ar neigiamai nuomonei apie PTVP, nors būtent dėl kompetencijos stokos ir buvo įkurtas PTK, kurio nariai turi turėti specialių mokslinių sričių, susijusių su PTVP, patirties.

Taigi įmonė ar institucija, gaminanti ir norinti tiekti PTVP visoje ES, turi pateikti EVA vaistinio preparato saugumą, veiksmingumą, kokybę įrodančius duomenis: pagal specialius reikalavimus (GLP, GKP) atliktus ikiklinikinius tyrimus, klinikinius tyrimus, duomenis, jog pagamintas PTVP atitinka GGP reikalavimus bei parengtą PTVP rizikos valdymo ir farmakologinio budrumo sistemas. Siekiant palengvinti duomenų teikimą, Reglamente Nr. 1394/2007 įtvirtintos EVA teikiamos mokslinės konsultacijos ir mokslinės rekomendacijos – pareiškėjai, kurie gamina pažangiosios terapijos vaistinius preparatus, turi teisę kreiptis į EVA ir gauti mokslinę rekomendaciją apie jų kuriamą PTVP<sup>127</sup>. Mokslinės konsultacijos apima konsultavimą dėl farmakologinio budrumo ir dėl rizikos valdymo sistemų diegimo, tuo tapu mokslinės rekomendacijos padeda pareiškėjams nustatyti ar kuriamas produktas patenka į PTVP apibrėžtį<sup>128</sup>. Šis procesas kitaip dar vadinamas PTVP klasifikavimu (angl.k. *ATMP classification*).

PTVP klasifikacija yra teisiškai neprivaloma procedūra, kuri padeda kūrėjams išsiaiškinti taikomą reguliavimo sistemą būtent jų produktui. Ji taip pat suteikia aiškumą kuriant produktą ir nurodo mokslines-reguliacines gaires, kurių reikia laikytis. Taip pat gali būti naudinga pareiškėjams ir dėl to, kad jie užmezga ryšį su jų kuriamų produktų vertintojais. Kai produkto klasifikavimas baigiamas ir patvirtinamas, procesas gali pereiti prie preparato galutinio vertinimo ir registracijos. PTVP klasifikacija gali būti taikoma bet kuriame produkto kūrimo etape, net labai ankstyvoje stadijoje, kai ikiklinikinių ir klinikinių duomenų dar nėra. Mokslinę rekomendaciją EVA pateikia per 60 dienų nuo prašymo pateikimo dienos<sup>129</sup>.

---

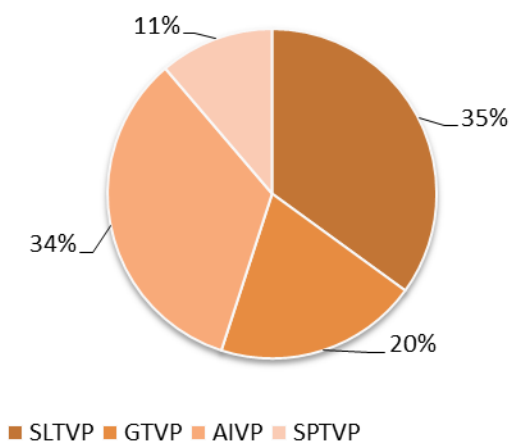
<sup>127</sup> European Medicines Agency. Committee of Advanced therapies. Procedural advice on the provision of scientific recommendation on classification of advanced therapy medicinal products in accordance with article 17 of regulation (EC) no. 1394/2007. [interaktyvus], [Žiūrėta 2014-02-05]. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2010/02/WC50007474\\_5.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2010/02/WC50007474_5.pdf)

<sup>128</sup> Europos Parlamento ir Tarybos Reglamentas 1394/2007 *supra* note 4.

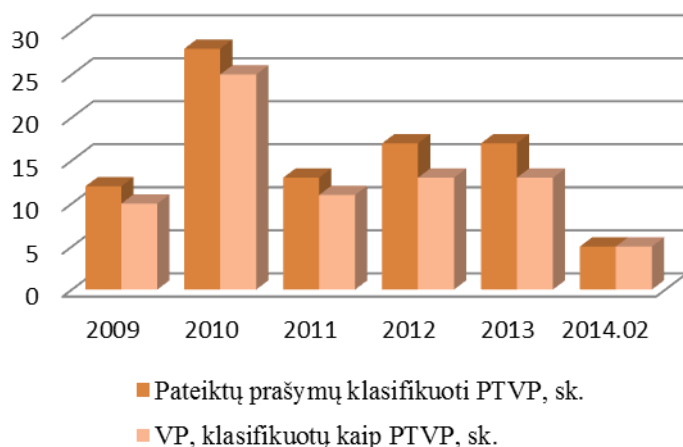
<sup>129</sup> European Medicines Agency. Reflection paper on classification of Advanced Therapy Medicinal Products, *supra* note 37.

Europos Vaistų Agentūros internetinėje svetainėje pateiktais duomenimis, nuo 2009 m. iki 2014 m. vasario m., rekomendacijos dėl pažangiosios terapijos vaistinių preparatų klasifikavimo kreipėsi 92 įmonės ar įstaigos, kuriančios PTVP<sup>130</sup>.

### Klasifikuotų PTVP pasiskirstymas pagal sudėtį 2009-2014.02 m.



### 2009-2014 m. 02 mėn. pateiktų prašymų klasifikuoti ir klasifikuotų PTVP skaičiaus palyginimas



**3 paveikslas.** 2009-2014 m. vasario mėn., pateiktų paraiškų klasifikuoti PTVP ir klasifikuotų PTVP pasiskirstymas pagal sudėtį (Šaltinis: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

Iš pateiktų 92 rekomendacijų, 80 vaistinių preparatų atitiko pažangiosios terapijos vaistinių preparatų apibrėžimą ir buvo klasifikuoti kaip PTVP. Daugiausiai, net 79% klasifikuotų produktų buvo somatinių ląstelių ir audinių inžinerijos pagrindu sukurti vaistiniai preparatai, tuo tarpu sudėtiniai PTVP sudarė mažiausiai – 11% iš visų klasifikuoti pateiktų PTVP (3 paveikslas). Iš sudėtinių PTVP, daugiausia klasifikuota sudėtinių **audinių** inžinerijos vaistinių preparatų (iš viso – 6 iš 9 klasifikuotų). Daugiausia rekomendacijų pateikta 2010 m., net 28, tuo tarpu 2011 m. pastebimas ženklus rekomendacijų skaičiaus sumažėjimas. Lyginant 2012 – 2013 m. skaičius nežymiai mažėja. Iš 92 klasifikuotų vaistinių preparatų, 12 neatitiko PTVP sąvokos.

Kaip ir buvo minėta anksčiau, klasifikavimo procedūra nėra privaloma, reikalingi dokumentai kartu su paraiška registracijai, gali būti iš karto pateikiami EVA vertinimui, kuris užtrunka 210 dienų nuo paraiškos pateikimo. Pateikus paraišką su reikiamais dokumentais, sumokamas paraiškos nagrinėjimo mokestis.

<sup>130</sup> European Medicines Agency. Summaries of scientific recommendations on classification of advanced-therapy medicinal products . [interaktyvus]. [Žiūrėta 2014-02-26]. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000301.jsp&mid=WC0b01ac05800862c0](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000301.jsp&mid=WC0b01ac05800862c0)

Nuo Reglamento Nr. 1394/2007 įsigaliojimo 2008 m., Europos Vaistų Agentūrai pateikta 12 paraiškų<sup>131</sup> centrinei registracijai: 8 iš jų norint registruoti PTVP, kitos atmestos dėl nustatytų neatitikimų paraiškose.

**2 Lentelė.** Pramoniniu būdu pagamintų PTVP registracija EVA 2009-2013 m.

Nr.	PTVP pavadinimas	Šalis	Sudėtis	Indikacija	Paraiška pateikta	Leidimas išduotas
1.	ChondroCelect	Belgija	Audinių inžinerijos VP	Kremzlės pažaida	2009	Taip
2.	Contusugene Ladenovec	Airija	Genų terapijos VP	Galvos/kaklo karcinoma	2009	Ne
3.	Cerepro	Didžioji Britanija	Genų terapijos VP	Glioma	2009	Ne
4.	Glybera	Olandija	Genų terapijos VP	Kasos uždegimas	2011	Taip
5.	Hyalograft C autograft	JAV	Sudėtinis PTVP	Kremzlės pažaida	2012	Ne
6.	Oranera	Japonija-Didžioji Britanija	Audinių inžinerijos VP	Limbinės sistemos KL trūkumas	2013	Ne
7.	Provenge	JAV-Didžioji Britanija	Ląstelių terapijos VP	Prostatos vėžys	2013	Taip
8.	MACI	Olandija	Audinių inžinerijos VP	Kremzlės pažaida	2013	Taip

2009 metais buvo pateiktos 3 paraiškos gauti leidimą: ląstelių terapijos produktui ChondroCelect<sup>132</sup> ir genų terapijos produktams Contusugene Ladenovec Gendux<sup>133</sup> ir Cerepro<sup>134</sup>. Tiek Cerepro, tiek Contusugene Ladenovec Gendux preparatų veikimo principas buvo panašus: modifikuoto viruso perkėlimas pacientams siekiant pakeisti tam tikrą ligą sukeltantį geną. Minėti genų terapijos vaistiniai preparatai sulaukė neigiamo Žmogaus vaistų komiteto vertinimo: pateiktais

<sup>131</sup> European Medicines Agency. CAT monthly report of application procedures, guidelines and related documents on advanced therapies, [interaktyvus], 2014. EMA/CAT/25677/2014. [Žiūrėta 2014-02-26].

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Committee\\_meeting\\_report/2013/12/WC500158668.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Committee_meeting_report/2013/12/WC500158668.pdf).

<sup>132</sup> ChondroCelect characterised viable autologous cartilage cells expanded ex vivo expressing specific marker proteins EPAR summary for the public, *supra* note 7.

<sup>133</sup> European Medicines Agency. Questions and answers on the withdrawal of the marketing authorisation application for Contusugene Ladenovec Gendux [interaktyvus], 2009. EMEA/448660/2009. [Žiūrėta 2014-04-05].

[\[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001041/wapp/Initial\\_authorisation/human\\_wapp\\_000031.jsp&mid=WC0b01ac058001d128\]](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001041/wapp/Initial_authorisation/human_wapp_000031.jsp&mid=WC0b01ac058001d128)

<sup>134</sup> European Medicines Agency tinklalapis. Withdrawn applications. Cerepro. [interaktyvus]. [Žiūrėta 2014-04-08].

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001103/wapp/Initial\\_authorisation/human\\_wapp\\_000083.jsp&mid=WC0b01ac058001d128](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001103/wapp/Initial_authorisation/human_wapp_000083.jsp&mid=WC0b01ac058001d128)

duomenimis neįrodytas preparato Cerepro veiksmingumas<sup>135</sup>, tuo tarpu preparato Contusogene Ladenovec Gendux saugumas Komitetui pasirodė abejotinas<sup>136</sup>. Patys pareiškėjai, sulaukę pirminės Komiteto nuomonės, paraiškas atsiėmė. Ne visi tais metais paraiškas teikę kūrėjai sulaukė neigiamos Komiteto nuomonės. 2009 m. spalio 5 d. audinių inžinerijos preparatui ChondroCelect suteiktas rinkodaros pažymėjimas. Kadangi tai pirmasis pažangiosios terapijos vaistinis preparatas pagamintas pramoniniu būdu ir užregistruotas ES, būtų tikslinga apžvelgti tiek paties vaistinio preparato veikimą tiek Pažangiosios terapijos komiteto vertinimą.

Audinių inžinerijos preparatą ChondroCelect sukūrė nedidelė Belgijos biotechnologijų kompanija TiGenix NV<sup>137</sup>. Šiuo metu šio audinių inžinerijos preparato galima įsigyti Belgijoje, Olandijoje, Liuksemburge, Vokietijoje, Anglijoje, Suomijoje ir Ispanijoje. Belgijoje, 2014 m. vasario 4 d. paskelbta, jog šiuo vaistiniu preparatu jau buvo gydyta virš 1000 pacientų<sup>138</sup>.

ChondroCelect – tai 1 ml kremzlės ląstelių implantavimo suspensija supakuota į stiklinį buteliuką. Tai audinių inžinerijos vaistinis preparatas, skirtas atkurti, atitaisyti ar pakeisti pažeistą kelio sąnario kremzlę. Vaistinį preparatą sudaro chondrocitai, išskirti iš sveikos paciento kremzlės dalies, užauginti *ex vivo* sąlygomis ir chirurginės operacijos metu vėl implantuoti atgal. Pažymėtina, kad ChondroCelect yra specialus individualiai pacientui paruošiamas vaistas, kurį galima skirti tik tam pačiam pacientui. ChondroCelect gali skirti tik atitinkamos kvalifikacijos chirurgas ligoninės stacionare<sup>139</sup>.

Siekiant iširti ChondroCelect poveikį buvo atliekami tyrimai su eksperimentiniais modeliais ir tik tada buvo tiriamas jo poveikis žmonėms. Klinikinių tyrimų metu buvo nustatyta, kad naudojant ChondroCelect veiksmingiau už mikrolūžio operaciją buvo gydomi kremzlės pažeidimai<sup>140</sup>. Po vienerių metų, atlikus tyrimus ir ištyrus kremzlės mėginius, nustatyta, kad pacientų, kurie buvo gydomi ChondroCelect kremzle atsistatė geriau nei pacientų, kuriems atlikta mikrolūžio operacija. ChondroCelect preparato įvertinimą atliko Pažangiosios terapijos komitetas bei Žmonės skirtų vaistų komitetas, kuris ir nusprendė, kad simptomus sukeliančio šlaunikaulio vieno krumplio kremzlės pažeidimui gydyti suaugusiems skirto ChondroCelect teikiama nauda yra

---

<sup>135</sup> European Medicines Agency. Withdrawal of the marketing authorisation application for Cerepro (sitimagene ceradenovec), [interaktyvus]. EMA/152214/2010, [Žiūrėta 2014-04-05].

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001103/wapp/Initial\\_authorisation/human\\_wapp\\_000083.jsp&mid=WC0b01ac058001d128](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001103/wapp/Initial_authorisation/human_wapp_000083.jsp&mid=WC0b01ac058001d128)

<sup>136</sup> *Ibid.*

<sup>137</sup> Kompanijos TiGenix internetinis puslapis, 2014. <http://www.tigenix.com/> [Žiūrėta 2014-02-26].

<sup>138</sup> *Ibid.* <http://www.tigenix.com/en/pages/11/news> [Žiūrėta 2014-02-26].

<sup>139</sup> ChondroCelect characterised viable autologous cartilage cells expanded *ex vivo* expressing specific marker proteins EPAR summary for the public, *supra* note 7.

<sup>140</sup> Tarptautinė klinikinių tyrimų duomenų bazė. A service of the U.S. National Institutes of Health. [Žiūrėta 2014-02-26]. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00414700>



didesnė už keliamą riziką, todėl rekomendavo suteikti ChondroCelect rinkodaros teisę<sup>141</sup>.

ChondroCelect ne vienintelis PTVP užregistruotas pagal centrinę registracijos procedūrą ES, neseniai dar trys preparatai papildė ES rinką. Tai genų inžinerijos preparatas Glybera, somatinių ląstelių vaistinis preparatas Provenge ir audinių inžinerijos preparatas MACI.

PTVP Glybera taip pat priskirtas ir prie retųjų vaistų kategorijos, kadangi jis skirtas pacientams, sergantiems reta liga – lipoproteinlipazės nepakankamumu. Veiklioji preparato Glybera medžiaga – alipogeno tiparvovekas, kuris yra išgaunamas iš viruso ir modifikuojamas taip, kad į paciento kūno ląsteles ši medžiaga galėtų pernešti lipoproteinlipazės geną. Sušvirkštas į raumenis, alipogeno tiparvovekas pašalina lipoproteinlipazės nepakankamumą, įgalindamas raumenų ląsteles gaminti šį fermentą. Šių ląstelių pagamintas fermentas padeda suskaidyti kraujyje esančius riebalus<sup>142</sup>. Žmonėms skirtų vaistų komitetas apsvarstęs visus įrodymus ir atsižvelgęs į ligos retumą, patvirtino, kad Glybera nauda didesnė už jo keliamą riziką gydant pacientus, todėl PTK rekomendavo suteikti šio vaisto rinkodaros teisę. Glybera rinkodaros teisė suteikta „išimtinėmis sąlygomis“. Tai reiškia, kad dėl ligos retumo nebuvo įmanoma gauti visos informacijos apie Glybera (atlikti klinikiniai tyrimai su 27 žmonėmis)<sup>143</sup>. Europos vaistų agentūra kasmet peržiūri visą naujai gautą informaciją apie šį PTVP.

Provenge užregistruotas 2013 m. rugsėjo 6 d. bei yra pirmasis ES registruotas somatinių ląstelių PTVP. Šio preparato veiklioji medžiaga – autologinės vienbranduolės periferinio kraujo ląstelės, aktyvuotos prieš prostatos vėžį sukeliančias ląsteles. Tai pagal receptą skiriamas imunoterapinis vaistas, kuris skatina paciento imuninę sistemą naikinti vėžines ląsteles. Žmonėms skirtų vaistų komitetas išnagrinėjęs paraiškoje pateiktus dokumentus suteikė rinkodaros leidimą šiam vaistiniam preparatui motyvuodamas tuo, jog naudojant šį preparatą bendras pacientų išgyvenamumas pagerėjo, o pagrindinę šio vaisto galimą riziką – ūmias reakcijas ir infekcijas – galima kontroliuoti.

MACI – tai preparatas, kurį sudaro kultivuoti autologiniai chondrocitai skirti kremzlės pažaidai. Chondrocitai perkeliama ant specialių membranų, kultivuojami ir po to persodinami pacientams į kelio kremzlę taip atkuriant pažeistą vietą. Šis preparatas buvo lyginamas su įprastine mikrolūžio operacija ir parodė, jog MACI efektyvesnis siekiant palengvinti skausmą. Esant šiems

---

<sup>141</sup> European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use. Summary of positive opinion of Chondrocelect, [interaktyvus], 2009. EMEA/CHMP/383366/2009, [Žiūrėta 2014-04-08]. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_Initial\\_authorisation/human/000878/WC500059487.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_Initial_authorisation/human/000878/WC500059487.pdf)

<sup>142</sup> European Medicines Agency. Committee for medicinal products. EPAR summary for the public Glybera alipogene tiparvovec, *supra* note 9.

<sup>143</sup> *Ibid.*



rezultatams ir atsižvelgiant į tai, kad panašios gydymo priemonės jau plačiai naudojamos klinikinėje praktikoje, MACI buvo užregistruotas EVA<sup>144</sup>.

Apžvelgus ES užregistruotus PTVP pastebima, kad visų užregistruotų PTVP gamybos būdai yra panašūs: tai autologiniai preparatai, pagaminti iš paties paciento ląstelių ir skirti tik tam pačiam pacientui gydyti, taip pat gydymui būtinas gydytojo receptas. Nors ES Reglamento Nr. 1394/2007 preambulės 6 punkte apibrėžta, jog centrinė registracijos procedūra taikoma tik pramoniniu būdu paruošiamiems arba gaminamiems vaistiniams preparatams naudojant pramoninį gamybos būdą ( angl. k. „*prepared industrially or manufactured by a method involving an industrial process*“), tačiau šių vaistinių preparatų gamybos būdai labiau atitinka Ligoninės išimties sąlygas: PTVP gaminami individualiai, pagal gydytojo receptą, taikomi tam pačiam pacientui. Skirtumas tik tas, jog PTVP nebūtinai turi būti gaminamas toje pat šalyje, kurioje PTVP naudojamas bei atsakomybę už preparatą prisiima jį užregistravusi kompanija, ne gydytojas. Reglamentas Nr. 1394/2007 nepateikia sąvokų „pramoninis gamybos būdas“ ar „pramoninis būdas“ apibrėžimų, siekiant aiškumo būtų tikslinga šias sąvokas apibrėžti. Tarptautiniame žodyne tarptautinis žodis „*industrializacija*“ apibrėžiamas kaip *stambiosios mašininės gamybos pramonės kūrimas*<sup>145</sup>.

### **3.2. PTVP, pagamintų pagal Ligoninės išimtį, reglamentavimas**

Pramoninis būdas gaminti pažangiosios terapijos vaistinius preparatus nėra vienintelis būdas gaminti ir naudoti minėtus preparatus gydymui. Reglamento Nr. 1394/2007 preambulės 6 punkte yra nurodytos dvi išimtys, kuomet pažangiosios terapijos vaistiniams preparatams netaikomi Reglamento Nr. 1394/2007 nuostatai<sup>146</sup>. Pirmoji iš jų, tai išimtis pažangiosios terapijos vaistinių preparatų gamybai, kuri atitinka 4 pagrindines sąlygas: PTVP turi būti pagaminti neįprastine tvarka, t.y. ne pramoniniu būdu, o pagal individualų receptą konkrečiam pacientui, kai visą atsakomybę už

---

<sup>144</sup> European Medicine Agency. EPAR summary for the public. MACI matrix applied characterised autologous cultured chondrocytes, *supra* note 10.

<sup>145</sup> Tarptautinių žodžių žodynas. [interaktyvus]., 2014., [Žiūrėta 2014-02-20].  
<http://www.zodziai.lt/reiksme&word=Industrializacija&wid=8484>

<sup>146</sup> Europos Parlamento ir Tarybos Reglamento Nr. 1394/2007 preambulės 6 punktas: „Šis reglamentas yra *lex specialis*, kuriuo įvedamos Direktyvos 2001/83/EB nuostatos papildančios nuostatos. Remiantis Direktyvos 2001/83/EB II dalyje apibrėžta Bendrijos teisės aktų farmacijos srityje taikymo sritimi, šiuo reglamentu turėtų būti reglamentuojami tokie pažangiosios terapijos vaistiniai preparatai, kuriuos ketinama pateikti valstybių narių rinkas ir kurie paruošiami pramoniniu būdu arba pagaminami taikant pramoninį gamybos būdą apimančią metodą. Todėl pažangiosios terapijos vaistiniams preparatams, kurie išimtinė medicinos specialisto profesine atsakomybe ir vadovaujantis specialiais kokybės standartais, neįprastine tvarka paruošiami ir naudojami toje pačioje valstybėje narėje ligoninėje, siekiant laikytis konkrečiam pacientui paskirto individualaus vaistų recepto pagal užsakymą gaminamiems preparatams, šis reglamentas turėtų būti netaikomas, tuo pačiu metu užtikrinant, kad nebus pažeidžiamos galiojančios Bendrijos taisyklės, susijusios su kokybe ir saugumu.“

vaistinio preparato veiksmingumą prisiima gydytojas ir gydymas turi būti atliekamas ligininėje (toliau – Ligininės išimtis). Antroji išimtis Reglamente Nr. 1394/2007 buvo tai, kad iki Reglamento priėmimo rinkoje buvę ir į PTVP apibrėžimą patenkantys produktai, iki 2012 m. gruodžio 30 d. turėjo būti priregistruoti pagal Reglamento reikalavimus.

Nors kai kuriuose šaltiniuose teigiama, kad Reglamente nustatytos išimties gaminti PTVP ne pramoniniu būdu tikslas buvo palengvinti naujausių gydymo būdų prieinamumą sunkiai sergantiems pacientams<sup>147</sup> bei paskatinti tyrimų šioje srityje plėtrą, tačiau esama manančių, kad tokia Reglamento išimtimi siekta „apeiti“ centrinės registracijos reikalavimus<sup>148</sup>. Teigiama, jog ši Ligininės išimtis, kai šalėms narėms paliekama laisvė reguliuoti PTVP gamybą ir taikymą, stabdo harmoningą šių PTVP plėtrą bei kuria nesąžiningą konkurenciją, kuomet visose šalyse gali būti taikomi skirtingi reikalavimai tiek pačių vaistų preparatų priskyrimui PTVP tiek jų kokybei<sup>149</sup>. Toliau bus nagrinėjama problematika, susijusi su šia išimtimi.

Pirmiausia, problematika išryškėja kai kurių sąvokų, naudojamų Reglamente netikslumu. Apibūdinant PTVP gamybos reikalavimus naudojamos sąvokos kaip „ne įprastine tvarka paruošiami“ arba „vadovaujantis specialiais kokybės standartais“ nėra tikslios, todėl skirtingose šalyse narėse gali būti suprantamos ir interpretuojamos skirtingai<sup>150</sup>. Atsižvelgiant į nustatytus kokybės reikalavimus gaminti PTVP pramoniniu būdu bei griežtą tokių vaistinių preparatų registravimo procedūrą, nenustatyti ir aiškiai neapibrėžti kokybės reikalavimai pagal individualų receptą gaminamiems PTVP, gali turėti rimtų pasekmių pacientų, gydomų PTVP, sveikatai.

Kadangi ES teisėje nėra numatyto jokio ribojimo Reglamente Nr.1394/2007 nustatyta Ligininės išimčiai, įmonės, kuriančios PTVP nėra suinteresuotos investuoti į PTVP tyrimus bei naujų vaistinių preparatų kūrimą – centriniu būdu registruotas PTVP neturi jokios „apsaugos“, tai yra gali būti gaminamas šalyse narėse pagal Reglamento išimtį. Tokiu atveju, pagal ES įtvirtintą laisvą prekių ir paslaugų judėjimą, galimybė gydytis naudojantis PTVP atsiranda bet kurioje šalyje narėje, t.y. pacientai gali rinktis ir vykti gydytis į tą šalį, kuri jiems palankiausia. Tačiau kitu atveju, pagal Ligininės išimties sąlygas, pagamintas PTVP gali būti naudojamas tik vienoje šalyje narėje,

---

<sup>147</sup> European Biopharmaceutical enterprises. EBE position paper on the Hospital Exemption, [interaktyvus], [Žiūrėta 2014-04-11]. [http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2013\\_05\\_pc\\_atmp/22\\_1\\_pc\\_atmp\\_2013.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2013_05_pc_atmp/22_1_pc_atmp_2013.pdf)

<sup>148</sup> Public Consultation Paper on the Regulation of Advanced Therapy Medicinal Products comments from the ISCT EU Legal & Regulatory Affairs (LRA) Committee, [interaktyvus], 2013. [Žiūrėta 2014-01-20]. [http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2013\\_05\\_pc\\_atmp/40\\_pc\\_atmp\\_2013.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2013_05_pc_atmp/40_pc_atmp_2013.pdf)

<sup>149</sup> Public Consultation Paper on the Regulation of Advanced Therapy Medicinal Products comments from Biofarmidin [interaktyvus], 2013.[Žiūrėta 2014-04-05]. [http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2013\\_05\\_pc\\_atmp/10\\_pc\\_atmp\\_2013.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2013_05_pc_atmp/10_pc_atmp_2013.pdf)

<sup>150</sup> Public Consultation Paper on the Regulation of Advanced Therapy Medicinal Products. Reaction of the working group on cells tissues and organs of the Superior Health Council, Belgium No. 8924. P. 1-3. [interaktyvus]. [Žiūrėta 2014-04-10]. [http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2013\\_05\\_pc\\_atmp/09\\_pc\\_atmp\\_2013.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2013_05_pc_atmp/09_pc_atmp_2013.pdf)

kas mažina gydymo prieinamumą visai Europos Sąjungai. Taigi iškyla vertintinas aspektas ar toks PTVP ribojimas (PTVP vartojamas tik toje šalyje, kurioje pagamintas) ES galimas. Manoma, jog Ligoninės išimtis gali užkirsti kelią PTVP registruojamiems centriniu būdu, kas šiuo metu yra vienintelis kelias užtikrinti PTVP prieinamumą visiems pacientams<sup>151</sup>.

Nėra formulės pagal kurią galėtume apibrėžti skirtumą tarp pramoniniu būdu pagamintų PTVP ir gaminamų, pagal individualų receptą konkrečioms pacientams. Taigi įmonės, kurios negauna leidimo centralizuotai, gali gaminti lygiai tokius pat vaistinius preparatus savose ligoninėse. Toks reglamentavimas ir kiekvienai šaliai narei paliekamas sprendimas taikyti pažangiąją terapiją sukuria tam tikrą diskusiją dėl tokių vaistinių preparatų kokybės. Taigi pagal dabartinį reglamentavimą, PTVP su skirtingais patekimo keliais į rinką ir skirtingu kokybės kontrolės užtikrinimu gali egzistuoti Bendrijoje. Net jei yra pateiktų paaiškinimų, kokių tikslu Ligoninės išimtis reikalinga (pereinamasis laikotarpis, etinis sprendimas dėl nepakankamai patenkinamo medicinos poreikio ypač sunkiomis ligomis sergantiems pacientams), Reglamentas Nr. 1394/2007 nustato galimybę gaminti produktus nenurodant aiškių saugumo, kokybės, veiksmingumo reikalavimų.

2012 m. publikuotame autoriaus Philippe Van Wilder straipsnyje<sup>152</sup> aprašytas tyrimas, kurio metu pagal netiesioginio gydymų palyginimo metodologiją<sup>153</sup> buvo lyginamas registruoto preparato ChondroCelect ir 3 neregistruotų kremzlės pažaidos gydymo būdų efektyvumas. Buvo vertinamas „terapijos poveikio efektyvumas“ remiantis Cohen'o poveikio dydžių klasifikatoriumi, kai kliniškai patikimu laikomas gydymas, kurio skaitinė išraiška buvo  $> 0,8$ . Rezultatai parodė reikšmingus terapinio poveikio efektyvumo skirtumus lyginant kremzlės pažaidos gydymo būdus. Autorius išsako nuomonę, jog jei įprasti vaistiniai preparatai laikomi įrodytais tik tuomet, kai yra tinkamai iširti, tai kaip galima teigti, jog bus užtikrintas maksimalus sveikatos apsaugos lygis naudojant ne pilnai iširtus sudėtingesnius vaistinius preparatus. 2012 m. spalio mėnesio duomenimis, kuriuos pateikė 27 ES šalys narės, 6 vaistiniai preparatai yra gaminami pagal Ligoninės išimtį: 5 Olandijoje ir 1 Čekijoje<sup>154</sup>. Kitų autorių nuomone, Ligoninės išimtis turėtų būti naudojama išimtiniais atvejais,

---

<sup>151</sup> European Biopharmaceutical enterprises. EBE position paper on the Hospital Exemption *supra* note 147.

<sup>152</sup> Wilder V. P. , *Advanced therapy medicinal products and exemptions to the Regulation 1394/2007: how confident can we be?* An exploratory analysis. *Frontiers in pharmacology*. 2012. Vol. 3., Nr.12, P. 1-9.

<sup>153</sup> Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. 2009, [interaktyvus]. [Žiūrėta 2014-02-26] [http://www.cadth.ca/media/pdf/H0462\\_itc\\_tr\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/H0462_itc_tr_e.pdf)

<sup>154</sup> European Commission. Health and consumers directorate-general. Pharmaceutical Committee. Hospital exemption for ATMPs (implementation of Art 28(2) of Regulation 1394/2007): update on feedback received by the Commission. [interaktyvus]. [Žiūrėta 2014-04-05].

[http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2013\\_05\\_pc\\_atmp/07\\_2\\_pc\\_atmp\\_2013.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2013_05_pc_atmp/07_2_pc_atmp_2013.pdf)

t.y. tik sunkiai sergantiesiems pacientams<sup>155</sup>. Yra teigiančių, kad ši išimtis ilgainiui gali pasekti generinių vaistinių preparatų, kuriems taikomi mažesni reikalavimai, pavyzdžiui, taip daugėjant ne skirtingų užregistruotų vaistinių preparatų, bet vieno užregistruoto kopijų.

### **3.2.1. PTVP, gaminamų pagal individualų receptą, reguliavimas Lietuvoje**

Atsižvelgiant į biologinę PTVP sudėtį, Lietuvoje PTVP nustatyti reikalavimai apima du pagrindinius įstatymus: 1996 m. lapkričio 19 d. priimtas LR Žmogaus audinių, ląstelių, organų donorystės ir transplantacijos įstatymas Nr. I-1626<sup>156</sup>, kurio 1 straipsnyje apibrėžta, jog ląstelėms ir audiniams, kurie skirti preparatams gaminti taikomos šio įstatymo nuostatos, reglamentuojančios audinių ir ląstelių donorystę, paėmimą ir ištyrimą, tuo tarpu audinių ląstelių apdorojimą, konservavimą, laikymą ir paskirstymą reglamentuoja 2006 m. birželio 22 d. priimtas LR farmacijos įstatymas Nr. X-709<sup>157</sup> (toliau – Farmacijos įstatymas). Šis įstatymas yra pagrindinis teisės aktas, reglamentuojantis farmacinę veiklą Lietuvoje.

Farmacijos įstatymo 24<sup>1</sup> straipsnyje apibrėžti bendri reikalavimai PTVP gamybai Lietuvoje. Pastebėtina, jog Farmacijos įstatyme PTVP gamybai nustatyti reikalavimai pateikti 6 skirsnyje „Gamyba ir importas iš trečiųjų šalių“, o ne trečiame skirsnyje „Vaistinių preparatų tiekimas rinkai“, kuriame nurodyti reikalavimai vaistinių preparatų tiekimui į rinką. Toks skirstymas sukelia teisinio reglamentavimo neaiškumą, ypač atsižvelgiant į tai, kad 24<sup>1</sup> straipsnio 2 dalyje nurodyta, jog PTVP taikomi Bendrijoje nustatyti kokybės, saugumo, atsekamumo ir farmakologinio budrumo reikalavimai, kurie su importu iš trečiųjų šalių visiškai nesusiję, netgi atvirkščiai – galimai palikta įstatymo spraga, kuria remiantis gali būti įvežami PTVP ir ne iš ES šalių.

Toliau analizuojant Farmacijos įstatymo 24<sup>1</sup> straipsnį, pastebima nuostata, jog PTVP gali gaminti tik tie juridiniai asmenys, kurie turi asmens sveikatos priežiūros (toliau – ASP) veiklos licenciją ir Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos (toliau – VVKT) išduotą specialų leidimą. Taigi VVKT yra pagrindinė nacionalinė institucija kontroliuojanti PTVP gamybą Lietuvoje. Atkreiptinas dėmesys, kad nei šiame įstatyme, nei kituose nacionalinės teisės aktuose nėra įtvirtinta kokiais veiklai turi būti gauta ASP įstaigos licencija. Lietuvoje ASP paslaugų sąrašas patvirtintas 2006 m. balandžio

---

<sup>155</sup> Public Consultation Paper on the Regulation of Advanced Therapy Medicinal Products. Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, [interaktyvus], 2013. [Žiūrėta 2014-04-10].

[http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2013\\_05\\_pc\\_atmp/11\\_pc\\_atmp\\_2013.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2013_05_pc_atmp/11_pc_atmp_2013.pdf)

<sup>156</sup> Lietuvos Respublikos Žmogaus audinių, ląstelių, organų donorystės ir transplantacijos įstatymas. *Valstybės Žinios*. 1996. Nr. 116-2696.

<sup>157</sup> Lietuvos Respublikos farmacijos įstatymas, *supra* note 110.

14 d. SAM įsakymu V-273<sup>158</sup>. Iš viso licencijuojamų ASP paslaugų Lietuvoje – 115, vadinasi turint ASP įstaigos licenciją bet kuriai iš veiklų, nurodytų sąrašė – leidimas gaminti PTVP gali būti išduodamas.

Farmacijos įstatyme taip pat nurodyta, jog PTVP negali būti gaminami naudojant žmogaus embriono ar vaisiaus audinius ar ląsteles – draudimas Lietuvoje naudoti embrionines ląsteles atliekant biomedicininis tyrimus įtvirtintas dar 2000 m. gegužės 11 d. priimtame LR Biomedicininis tyrimų etikos įstatyme Nr. VIII – 1679<sup>159</sup>.

Detalūs PTVP kokybės standartų, saugumo, atsekamumo, farmakologinio budrumo reikalavimai bei leidimų gaminti PTVP išdavimo tvarka reglamentuojami poįstatyminiu teisės aktu – 2010 m. liepos 28 d. Sveikatos apsaugos ministro įsakymu Nr. V-675 „Dėl pažangiosios terapijos vaistinių preparatų konkretiems pacientams kokybės, saugumo, atsekamumo ir farmakologinio budrumo reikalavimų aprašo...“<sup>160</sup> (toliau – Aprašas). Įsakymu patvirtintame Apraše apibrėžti reikalavimai PTVP, kurie gaminami konkretiems pacientams pagal individualų receptą.

Aprašo bendrosiose nuostatose nurodyta, jog aprašas taikomas tik somatinių ir audinių inžinerijos pagrindu pagamintiems PTVP, taigi galima daryti prielaidą, jog genų inžinerijos ir sudėtinių PTVP nacionalinėje teisėje nereglamentuojami ir gaminti tokius vaistinius preparatus galima tik pagal ES Reglamente pateiktus nuostatus. Tačiau kaip išskirta Aprašo 34 straipsnyje, PTVP gamyboje gali būti naudojami karkasai, matricos ir prietaisai. Pagal ES reglamentavimą, esant tokios sudėties PTVP, jis klasifikuojamas kaip sudėtinis PTVP. Tuo tarpu apraše sąvoka sudėtiniai PTVP įvardinama tik III skirsnio 53 straipsnio 3 dalyje, kurioje apibrėžiami PTVP pakuočių ženklinimo reikalavimai<sup>161</sup> ir paraiškoje gauti leidimą gaminti PTVP konkretiems pacientams pagal gydytojo paskyrimą. Jokių detalesnių reikalavimų sudėtiniais PTVP nenurodyta, išskyrus bendrus teisės aktus medicinos prietaisams reglamentuoti<sup>162</sup>.

---

<sup>158</sup> Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2006 m. balandžio 11 d. įsakymas Nr. V-273 „Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2004 m. gegužės 14 d. įsakymo Nr. V-364. „Dėl licencijuojamų asmens sveikatos priežiūros paslaugų sąrašų patvirtinimo“ pakeitimo. Valsybės žinios. Nr. 44-1619.

<sup>159</sup> Lietuvos Respublikos biomedicininis tyrimų etikos įstatymas, *supra* note 111.

<sup>160</sup> Lietuvos respublikos sveikatos apsaugos ministro 2010 m. liepos 28 d. įsakymas Nr. V-675 „Dėl pažangiosios terapijos vaistinių preparatų konkretiems pacientams kokybės, saugumo, atsekamumo ir farmakologinio budrumo reikalavimų aprašo; leidimų gaminti pažangiosios terapijos vaistinius preparatus konkretiems pacientams pagal gydytojo paskyrimą išdavimo tvarkos aprašo; paraiškos gauti leidimą gaminti pažangios terapijos vaistinius preparatus konkretiems pacientams pagal gydytojo paskyrimą ir leidimo gaminti pažangios terapijos vaistinius preparatus konkretiems pacientams pagal gydytojo paskyrimą formų patvirtinimo„. *Valstybės žinios*. 2010, Nr. 93-4928.

<sup>161</sup> *Ibid.* 53.6. veikliųjų medžiagų pavadinimai ir kiekiai; sudėtiniam PT vaistiniam preparatui nurodomas ir medicinos prietaisas ar implantuojamas medicinos prietaisas.

<sup>162</sup> Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2009 m. sausio 19 d. įsakymas Nr. V-18 „Dėl Lietuvos medicinos normos MN 4:2009 „Medicinos prietaisų saugos techninis reglamentas“ ir Lietuvos medicinos normos MN 100:2009 „Aktyviųjų implantuojamųjų medicinos prietaisų saugos techninis reglamentas“ patvirtinimo. *Valstybės žinios*. 2009. Nr.

Svarbu pažymėti, jog ES Reglamente Nr. 1394/2007 įtvirtintos nuostatos apie PTVP veiksmingumo vertinimo svarbą, nacionalinėje teisėje nėra įvardinamos – apraše nustatomi tik bendro pobūdžio PTVP kokybės, saugumo, atsekamumo ir farmakologinio budrumo reikalavimai. Nors Reglamente Nr. 1394/2007 pateikiama nuoroda į klinikinių tyrimų direktyvą, Ligoninės išimties atveju kuriamiems vaistiniams preparatams klinikinių tyrimų atlikimo privalomumo klausimas šalyse narėse, lieka neaiškus<sup>163</sup>. 2011 m. rugpjūčio 25 d. Europos Komisijos parengtame dokumente „*The rules governing medicinal products in the European Union volume 10 – guidance documents applying to clinical trials*“<sup>164</sup> nurodyta, jog PTVP, gaminamiems pagal Ligoninės išimtį taip pat yra taikoma Direktyva 2001/20/EB, tačiau tokiu atveju vistiek nėra aiškumo ar reikia atlikti klinikinius tyrimus visiems pagal Ligoninės išimtį gaminamiems PTVP ar užtektų kitų šalių pagal minėtą Direktyvą atliktų KT.

Lietuvoje, Farmacijos įstatymo IV skirsnio 8 straipsnyje nurodyta, jog klinikinių tyrimų leidimus išduodančios institucijos pritarimą arba nepritarimą išduoti leidimą atlikti klinikinį tyrimą atskirai išsirta, jog somatinių ląstelių, genų terapijos ir genetiškai modifikuotiems organizmų preparatams laikotarpis pritarimo/nepritarimo paskelbimo laikotarpis prailginamas. Tačiau kyla klausimas dėl kitų šalių atliktų klinikinių tyrimų vaidmens siekiant gauti leidimą gaminti ir taikyti PTVP pagal Ligoninės išimtį. Pažymėtina, kad Aprašo pateikiamoje paraiškos formoje gauti leidimą gaminti pažangiosios terapijos vaistinius preparatus konkreitiems pacientams pagal gydytojo paskyrimą<sup>165</sup>, nereikalaujama pateikti jokios informacijos apie atliktus klinikinius tyrimus.

Kitas svarbus aspektas, susijęs su Ligoninės išimties taikymu Lietuvoje yra tai, jog atsakomybę už gydymą prisiima gydytojas savo profesine atsakomybe, vadinasi, esant tam tikrai žalai, paciento teisė į žalos atlyginimą nėra pakankamai užtikrinama. Esant šiai situacijai privalomas sveikatos priežiūros įstaigų civilinės atsakomybės už pacientams padarytą žalą draudimas negalioja, nebent gydytojas pats savo profesinę atsakomybę draudžiasi savanoriškai, tačiau atsižvelgiant į tai, jog gydymas PTVP vis dar nauja sritis ne tik Lietuvoje, bet ir Europoje, diskutuotina ar draudimo įmonės draustų tokią veiklą vykdančius gydytojus.

Siekiant išsamiau išnagrinėti PTVP reglamentavimą nacionalinėje teisėje, plačiau analizuojami Apraše įtvirtinti konkretūs reikalavimai PTVP gamybai.

---

13-523.

<sup>163</sup> Gaspar, H. B., Swift S., Thrasher A. J., “*Special Exemptions*”: *Should they be put on trial?* Molecular therapy. 2013, Vol. 21, Nr. 2.

<sup>164</sup> European Commission. Health and consumers directorate – general. The rules governing medicinal products in the European Union volume 10 – guidance documents applying to clinical trials. SANCO/D/3/SF/cg(2011) [interaktyvus], [Žiūrėta 2014-04-11]. [http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/ctqa\\_2011-08.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/ctqa_2011-08.pdf)

<sup>165</sup> Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymas Nr. V-675, *supra* note 161, 3 priedas.



### **3.2.2. Kokybės, atsekamumo, gamybos ir farmakologinio budrumo reikalavimai PTVP, gaminamiems Lietuvoje**

**Kokybė.** Aprašo 8 straipsnyje reglamentuojami reikalavimai kokybės užtikrinimo sistemai, kurią turi įdiegti įmonės, gaminančios PTVP. Kokybės užtikrinimo sistemai įgyvendinti turi būti numatyta griežta kokybės kontrolė bei kokybės rizikos valdymas. Kokybės reikalavimai, tokie kaip darbuotojų, dirbančių su PTVP, pakankamas skaičius ir kvalifikacija, reikalavimai įrangai, dokumentų sistemai, gamybos procedūroms bei visų procesų kontroliavimui aprašyti gana išsamiai.

**Atsekamumas.** Atsekamumas – tai viso PTVP gamybos proceso valdymas, kuomet nustatoma aiški tvarka, leidžianti identifikuoti bet kokį veiksmą proceso metu. Būtent atsekamumo dėka, nutikus tam tikram nepageidaujam reiškiniui procese, galima atsekti visus veiksmus, kurie turėjo įtakos nepageidaujamam reiškiniui atsirasti. 2009 m. kovo 23 d. SAM įsakymu „Dėl pažangiosios terapijos vaistinių preparatų ir pacientų atsekamumo asmens sveikatos priežiūros įstaigose reikalavimų aprašo“ Nr. V-207<sup>166</sup> priimtame dokumente nustatomi reikalavimai atsekamumo sistemai. Reikalaujama fiksuoti informaciją, galinčią identifikuoti gydytoją, paskirusį PTVP, taip pat ASP įstaigą, gaminančią PTVP bei paciento, kuriam atliktas gydymas, duomenis bei visą informaciją, susijusią su pacientui paskirtu konkrečiu PTVP. Visa informacija turi būti saugoma 30 metų. Atkreiptinas dėmesys į tai, kad Aprašo 61 straipsnyje nurodyta, jog ASP įstaiga turi nustatyti nuoseklią atsekamumo sistemą, kuri turi būti suderinta su įstaiga, atliekančia PTVP gamybą, tačiau jokių sutartinių santykių, apibrėžiančių įstaigų atsakomybių pasiskirstymą, Aprašas nenumato.

**Gamyba.** Apraše įtvirtinta, jog PTVP turi būti gaminami pagal geros gamybos praktikos (toliau – GGP) reikalavimus, kurie pateikti Europos Komisijos Taisyklių dėl vaistinių preparatų reglamentavimo Europos Sąjungoje 4 B tome<sup>167</sup>. Geros gamybos praktikos taisyklės nustato principus, kuriuos įmonės turi įgyvendinti gaminant vaistinius preparatus. Tokie principai nustatyti kokybės užtikrinimo sistemai, personalui, patalpoms ir įrengimams, dokumentams, gamybai, kokybės kontrolei. GGP apibrėžia gamybos ir kokybės tyrimų pagal sutartį galimybę ir ypatumus, taip pat nustato reikalavimus skundų registravimo ir nagrinėjimo sistemai, skubaus atšaukimo iš

<sup>166</sup> Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2009 m. kovo 23 d. įsakymas Nr. V-207 „Dėl pažangiosios terapijos preparatų ir pacientų atsekamumo asmens sveikatos priežiūros įstaigose reikalavimų aprašo“. *Valstybės žinios*, 2009, Nr. 36-1413.

<sup>167</sup> European Commission. EudraLex - Volume 10 Clinical trials guidelines. [Žiūrėta 2014-01-25]. [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm)

rinkos sistemai, privalomai ir sistemingai įmonės savikontrolei. GGP taisyklės sudaro GGP vadovas ir 19 priedų.

Atsižvelgiant į tai, kad PTVP gamybos atveju nėra vaistinių preparatų serijos gamybos – vaistinių preparatų geros gamybos praktikos reikalavimai PTVP nėra taikomi visa apimtimi. Svarbu atkreipti dėmesį, kad PTVP gamyboje nebūtinai kvalifikuotas asmuo, lyginant su įprastinių vaistinių preparatų gamyba. PTVP gamyboje kvalifikuoto asmens atitikmuo būtų už kiekvieno PTVP sertifikavimą atsakingas asmuo, kuriam nustatyti mažesni reikalavimai negu už įprastinius vaistinius preparatus atsakingam kvalifikuotam asmeniui<sup>168</sup>: asmuo turi būti baigęs universitetes biomedicinos mokslų srities medicinos, biologijos arba farmacijos II pakopos studijas, turėti praktinių ir teorinių žinių, 2 metų patirtį dirbant su PTVP bei žinių apie vaistinių preparatų GGP reikalavimus ir tai patvirtinantį pažymėjimą.

**Validacija.** Europos Sąjungoje patvirtintų GGP taisyklių 15 priede nustatyti specialūs validacijos reikalavimai vaistinių preparatų gamybai<sup>169</sup>. Validacija – tai procesas, kuriuo įrodoma, kad tam tikra veikla, įrenginys, procedūra yra tinkama norint gauti numatomus rezultatus. Aprašo 29 straipsnyje nurodoma, kad visi gamybos procesai turi būti įvertinami ir validuojami tik tada, jei yra galimybė, tad gamybos proceso validavimas nacionalinėje teisėje nėra privalomas, kas sąlygoja galimus kokybės skirtumus, lyginant PTVP gaminamus nacionalinėje teisėje ir PTVP, užregistruotus ES centriniu būdu. Pagal Aprašo 40 straipsnį, valdavimo procesai privalomi tik atliekant tyrimus su PTVP – privaloma naudoti validuotus tyrimų atlikimo metodus. Paskutinė nuostata, susijusi su neprivalomu validavimu pateikta Aprašo 25 straipsnyje, kur minima, jog elektroninės bazės, kuriose laikoma informacija **gali būti** validuojamos, kad būtų apsaugoti įrašai.

**Farmakologinis budrumas.** Farmakologinio budrumo, susijusio su PTVP reikalavimais išdėstyti aprašo VI skirsnyje. Jame nurodyta, jog įstaiga, skirianti PTVP gydymui turi paskirti asmenį, atsakingą už farmakologinį budrumą, kuris analizuotų pranešimus apie nepageidaujamas reakcijas ir teiktų kontroliuojančiai institucijai informaciją apie PTVP saugumą ir veiksmingumą. Pagal nacionalinėje teisėje įtvirtintus PTVP gamybos reikalavimus, tokių vaistinių preparatų veiksmingumas nustatomas tik po pacientų gydymo t.y. vykdant gydomų pacientų stebėjimą.

Atsižvelgiant į PTVP naujumą ir biologinę šių preparatų sudėtį, asmeniui atsakingam už PTVP farmakologinį budrumą, nustatyti gana bendri reikalavimai. Atsakingas asmuo turi turėti

---

<sup>168</sup> Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymas Nr. V-675, *supra* note 160. 11 straipsnio 1 dalis.

<sup>169</sup> European Commission. Working Party on Control of Medicines and Inspections. Final Version of annex 15 to the EU Guide to Good Manufacturing Practice, 2011. P.1-11. [interaktyvus]. [Žiūrėta 2014-01-25] [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/v4an15\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/v4an15_en.pdf)



vaistinininko arba gydytojo profesinę kvalifikaciją ir žinių apie farmakologinį budrumą. Nei profesinės darbo patirties, nei detalesnių reikalavimų farmakologinio budrumo žinių ir tai patvirtinančių dokumentų įrodymui Aprašas nenustato.

Atsižvelgiant į analizuotą PTVP reglamentavimą nacionalinėje teisėje darytina išvada, jog Aprašas nustato pakankamai bendrus kokybės, atsekamumo, gamybos ir farmakologinio budrumo reikalavimus PTVP, neatsižvelgiant į ypatingą šių vaistinių preparatų sudėtį ir galimą riziką pacientui.

### **3.3. Reglamento Nr. 1394/2007, reguliuojančio PTVP, vertinimas**

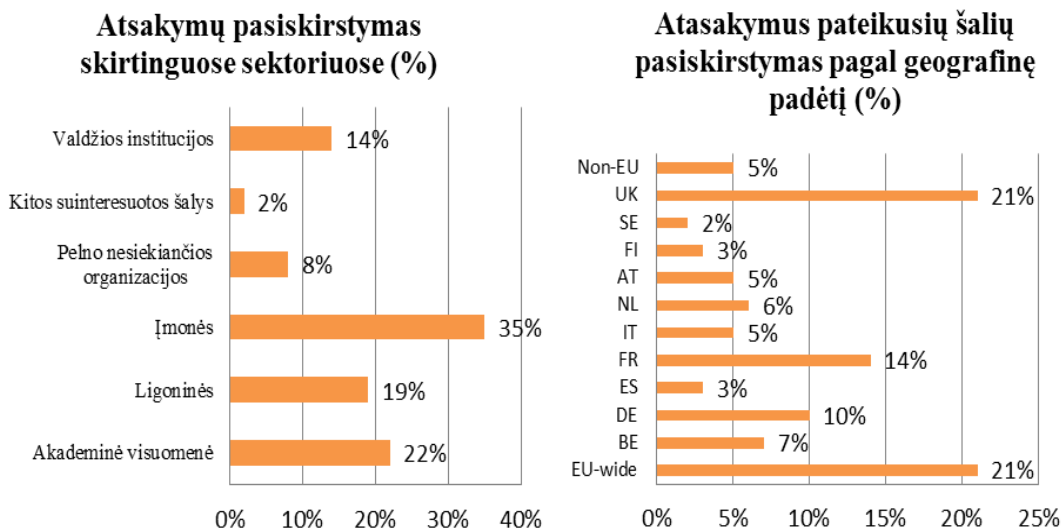
Siekiant visų suinteresuotų šalių bendradarbiavimo bei atsižvelgiant į naujų technologijų plėtrą, 2012 m. gruodžio 20 d. Europos Komisijos bei Sveikatos ir vartotojų apsaugos generalinis direktoratas inicijavo apklausą, kurioje apklausė pažangiosios terapijos vaistinių preparatų gamyba susinteresuotas įstaigas<sup>170</sup>: akademinę bendruomenę, sveikatos priežiūros įstaigose dirbančius specialistus, valdžios institucijas, farmacines įmones taip pat pacientų bei visuomenines organizacijas. Suinteresuotos šalys atsakė į Europos Komisijos ir Sveikatos ir vartotojų apsaugos generalinio direktorato pateiktus klausimus apie pažangiosios terapijos vaistinių preparatų gamybos ir tiekimo rinkai reguliavimą. Suinteresuotų šalių buvo prašoma išsakyti nuomonę apie Reglamente apibrėžtus reikalavimus norint PTVP registruoti centriniu būdu, apie nustatytus reikalavimus gaminant sudėtinius pažangiosios terapijos vaistinius preparatus bei apie Reglamento išimtį, kai PTVP gaminamas vienoje šalyje konkrečiam pacientui pagal individualų receptą išimtaine medicinos profesionalo atsakomybe ir tiekiamas tik toje pačioje šalyje<sup>171</sup>.

Iš viso buvo apklausti 63 subjektai. Gausiausiai savo nuomonę išreiškė verslininkai, net 35% iš visų pateikusių atsakymus – PTVP gamyba ir kurimu suinteresuotos įmonės. Daugiausia atsakymų buvo sulaukta iš Didžiojoje Britanijoje įsisteigusių įstaigų, jų atsakymai sudarė 21% iš visų atsakymus pateikusių šalių. Tik 5% atsakymų sulaukta iš ne ES narių. Kitame puslapyje pateiktoje lentelėje matyti procentinis kiekvieno apklausoje dalyvavusio sektoriaus pasiskirtymas pagal pateiktus atsakymus.

---

<sup>170</sup> European Commission health and consumers directorate-general. Regulation 1394/2007 on advanced therapy medicinal products. Summary of responses to the public consultation. 2013. [Žiūrėta 2014-04-14]. [http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2013\\_05\\_pc\\_atmp/2013\\_04\\_03\\_pc\\_summary.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2013_05_pc_atmp/2013_04_03_pc_summary.pdf)

<sup>171</sup> *Ibid.*



**4 Paveikslas.** Procentinis apklausoje dalyvavusių ir atsakymus pateikusių respondentų pasiskirstymas (Šaltinis: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).)

Apklaustos rezultatų santraukoje daroma išvada, jog Reglamentas yra laikomas svarbia priemone stengiantis pagerinti pažangiosios terapijos reglamentavimą Europos Sąjungoje, tačiau nurodoma ir nemažai trūkumų. Beveik ketvirtadalis apklaustųjų kritikavo Reglamento Nr. 1394/2007 nuostatas, motyvuodami tuo, kad jame įtvirtinti reikalavimai iš rinkos pašalina keletą inovatyvių produktų. Vienas iš tokių, jau anksčiau darbe minėtas PTVP Hyalograft C autograft, kremzlinių ląstelių implantas, atitinkantis sudėtinio PTVP sąvoką. Jį nesėkmingai pagal Reglamento Nr. 1394/2007 reikalavimus bando užregistruoti įmonė Anika Therapeutics<sup>172</sup>. Iki Reglamento priėmimo, šiuo preparatu buvo gydomi kremzliniai pažeidimai Čekijoje, Lietuvoje, Bulgarijoje, Austrijoje, Vokietijoje, Graikijoje, Vengrijoje, Italijoje, Lenkijoje, Rumunijoje<sup>173</sup>.

Taip pat buvo išsakyta, kad Reglamente nustatyti reikalavimai mažina mokslo pažangą bei vystymąsi, kadangi nustatytų reikalavimų atitikimas reikalauja nemažų finansinių išteklių, kas smulkioms ar vidutinėms įmonėms yra didžiulė našta.

Keletą nuomonės pareiškėjų atkreipė dėmesį į tai, jog neįmanoma atlikti reikšmingų klinikinių tyrimų, nes reikia didelio pacientų skaičiaus, o PTVP gydomos retos ligos, kur pacientų nėra daug. Atsakiusieji teigė, jog ikiklinikinių duomenų pateikimo reikalavimas yra abejotinas, nes

<sup>172</sup> European Medicine Agency. Questions and answers. Withdrawal of the marketing authorisation application for Hyalograft C autograft (characterised viable autologous chondrocytes expanded in vitro, seeded and cultured on a hyaluronan-based scaffold), [interaktyvus], 2013. EMA/52320/2013, [Žiūrėta 2014-04-11]. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Medicine\\_QA/2013/02/WC500139258.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2013/02/WC500139258.pdf)

<sup>173</sup> *Ibid.*

ikiklinikiniai tyrimai ne visada įrodo produktų saugumą, ypač atliekant tyrimus su ląstelių ir genų pagrindu sukurtais vaistiniais preparatais<sup>174</sup>.

Apklausoje dalyvavusios šalys pateikė nuomonę apie Reglamente Nr. 1394/2007 nustatytą Ligoninės išimtį. Atsakiusieji tvirtino, jog būtina nustatyti detalius kokybės reikalavimus PTVP, gaminamiems pagal Ligoninės išimtį, taip pat pažymėjo, jog neaiškus gautų duomenų, gydant pacientus pagal Ligoninės išimtį, vaidmuo, teikiant paraišką centrinei registracijai<sup>175</sup>. Pateikusių atsakymus įstaigų nuomonės išsiskyrė dėl Ligoninės išimties naudojimo tam tikram pacientų skaičiui: ne pelno siekiančios organizacijos pasisakė tik už labai sunkių pacientų gydymą, akademinė bendruomenė – už platų šios išimties taikymą šalyse narėse, kaip būdą priartinti pacientus prie naujo, pažangaus gydymo. Ne pelno siekiančios organizacijos išreiškė pastabas dėl informacijos trūkumo apie skirtingose šalyse pagal Ligoninės išimtį gaminamus PTVP bei pasiūlė dalintis šia informacija visoje ES steigiant registrus<sup>176</sup>.

Svarbiausi aspektai, dėl kurių sutarė visos apklaustos šalys buvo siekis lankstesnių reikalavimų paraiškos centrinei registracijai pateikimui; PTVP kokybės, saugumo, veiksmingumo reikalavimų nustatymas pagal ligą, tikslinį pacientą arba pagal produkto tipą (pvz. autologiniai ar alogeniniai, užšaldyti ar greito naudojimo vaistiniai preparatai); laipsniškos sistemos gauti leidimą gaminti PTVP pramoniniu būdu, įdiegimas.

Atsižvelgiant į apklausoje pateiktus atsakymus, matoma, jog Reglamento Nr. 1394/2007 pataisų svarbai pritarė beveik visi apklaustieji, kurie išreiškė ateities pokyčių tendencijas, susijusias su lankstesniais reikalavimais. Tuo tarpu pastebima, jog PTVP reglamentavime trūksta aiškumo ir tikslumo, ypač atsižvelgiant į pacientų saugumą gydant juos PTVP, pagamintais pagal Ligoninės išimtį.

### **3.4. Etiniai aspektai, susiję su pažangiosios terapijos vaistiniais preparatais**

PTVP būdami biologinės kilmės neginčijamai paliečia ir tam tikrus etinius aspektus, tačiau ES teisė nenumato jokių sutartinių nuostatų, suteikiančių įgaliojimus ES institucijoms nustatyti tam tikrus etinius standartus. ES teisė, susijusi su PTVP siekia užtikrinti aukštą sveikatos priežiūros lygį pacientams ir skatina ES įmonių konkurencingumą, t.y. labiau turi ekonominį tikslą ir pagal

---

<sup>174</sup> European Commission health and consumers directorate-general. Regulation 1394/2007 on advanced therapy medicinal products. Summary of responses to the public consultation, *supra* note 170.

<sup>175</sup> *Ibid.*

<sup>176</sup> *Ibid.*

dabartinį reglamentavimą etiniai aspektai yra šalių narių prerogatyva<sup>177</sup>.

Pasak teisininkės Aurélie Mahalatchimy, etiniai prieštaravimai kyla iš teisinio skirtumo tarp žmogaus kūno ir jo elementų bei iš tų elementų gautų produktų<sup>178</sup>. Genai, ląstelės ir audiniai yra žmogaus kūno dalis, todėl teisiškai ir žmogų ir jo kūno dalis saugo žmogaus teisių principai, tokie kaip žmogaus orumas, integralumas, neatimamumas ir neliečiamumas, nesukomercinimas, pagarba. Tačiau, kai elementai transformuojami į vaistinius preparatus jie pateikiami į rinką kaip produktai ir tampa nuosavybės teisės objektais<sup>179</sup>. Atsižvelgiant į PTVP savitumą, svarbu atkreipti dėmesį į aspektus, susijusius su siekiama finansine nauda. Oviedo konvencijos 21 straipsnyje nustatyta<sup>180</sup>, jog žmogaus kūno dalys negali būti finansinės naudos siekio objektu, tačiau PTVP atveju, ypač Ligoninės išimties sąlygomis, diskutuojama ar tokių vaistinių preparatų gamyba nepažeidžia minėtos konvencijos. PTVP gamyba suinteresuotos farmacijos įmonės, įteisinta ne tik autologinių preparatų, tačiau ir alogeninių preparatų gamyba, kuri leidžia naudojantis vieno žmogaus ląstelėmis gaminti ir gydyti daugumą žmonių. Iš to seka kitų principų, susijusių su laisvanoriška ir neatlygintina donoryste, paciento informuotu sutikimu, neaiškumai.

Kaip nurodyta Reglamento Nr. 1394/2007 preambulės 7 punkte „*Pažangiosios terapijos vaistinių preparatų reguliavimas Bendrijos lygiu neturėtų prieštarauti valstybių narių sprendimams dėl leidimo naudoti bet kokią konkrečią žmogaus ląstelių rūšį, pavyzdžiui, embrionines kamienines ląsteles arba gyvūnų ląsteles. Tai taip pat neturėtų turėti įtakos nacionalinių įstatymų, draudžiančių arba ribojančių vaistinių preparatų, kuriuose yra, kurie sudaryti arba gauti iš tų ląstelių, pardavimą, tiekimą arba vartojimą, taikymui*“<sup>181</sup>. Atsižvelgiant į leidimą naudoti bet kokių žmogaus ar gyvūnų ląstelių rūšis PTVP kūrime, kyla tam tikrų etinių diskusijų dėl transgeninių gyvūnų ar chimerinių ląstelių naudojimo, taip pat žmogaus lytinių kamieninių ląstelių, galinčių pakeisti žmogaus genomą, naudojimo.

Didžiausių prieštaravimų susilaukiama dėl embrioninių kamieninių ląstelių naudojimo kuriant PTVP. Pagal nustatytą reguliavimą, šalys narės pačios reguliuoja ląstelių rūšių, naudojamų šalyje, tvarką. Tačiau nors nacionalinė teisė visada gali būti griežtesnė dėl tam tikrų rūšių ląstelių panaudojimo, vis dėlto embrioninių ląstelių pagrindu sukurtų vaistinių preparatų teisinis statusas nėra aiškus. Esant tokiam reguliavimui kyla klausimas ar PTVP, pagaminti embrioninių ląstelių

<sup>177</sup> Europos Parlamento ir Tarybos Reglamentas Nr. 1394/2007 *supra* note 4.

<sup>178</sup> Mahalatchimy, A. *Bioethics and European Union: the advanced therapy medicinal products' case*, Op. J., Vol. 2/2010, Paper n. 3, P. 1-22, <http://lider-lab.sssup.it/opinio>, online publication July 2010.

<sup>179</sup> *Ibid.*

<sup>180</sup> Konvencija dėl žmogaus teisių ir orumo apsaugos biologijos ir medicinos taikymo srityje (Žmogaus teisių ir biomedicinos konvencija). Valstybės žinios. 2002, Nr. 97-4258.

<sup>181</sup> Europos Parlamento ir Tarybos Reglamentas Nr. 1394/2007, *supra* note 4.

pagrindu, turi būti registruojami centriniu ar nacionaliniu lygmeniu<sup>182</sup>. Dabartinis reglamentavimas nedraudžia centriniu lygmeniu registruoti embrioninių kamieninių ląstelių pagrindu sukurtų PTVP. Taigi ES šalys, kurios savo šalyje draudžia naudoti embrionines kamienines ląsteles, gali užkirsti kelią embrioninių ląstelių terapijos kurėjams komercializuoti savo produktus, nors pagal centralizuotą tiekimo į rinką procedūrą, tiekti tokius vaistinius preparatus galima visoje ES, vadinasi, turi būti užtikrintas laisvas šių produktų judėjimas visoje ES<sup>183</sup>.

Kitas atvejis iliustruoja politinį konfliktą tarp Europos Komisijos ir Europos Parlamento dėl etinių aspektų reglamentavimo. Šis diskutuotinas atvejis yra dėl lytinių kamieninių ląstelių naudojimo PTVP gamyboje atliekant jose tam tikras genetines modifikacijas taip pakeičiant žmogaus genomą. Oviedo konvencijos 13 straipsnyje nurodyta, jog „*Intervencija siekiant modifikuoti žmogaus genomą gali būti atliekama tik profilaktikos, diagnozavimo ar gydymo tikslais ir tik tais atvejais, kai ja nesiekama modifikuoti palikuonių genomo*“, tuo tarpu atsižvelgiant į Reglamento Nr. 1394/2007 nustatytas nuostatas – galimas bet kokių ląstelių naudojimas. Nors anksčiau priimtoje Direktyvoje 2001/20/EB 9 straipsnio 6 dalyje nurodyta, jog „*negali būti atliekami genų terapijos tyrimai, jei jie sukelia tiriamojo asmens kamieninių ląstelių genetinės tapatybės pakitimus*“, vadinasi joks vaistinis preparatas, kuris gali pakeisti žmogaus tapatybę negali būti rinkoje. Aspektai dėl tam tikrų ląstelių rūšių naudojimo ES teisėje turi būti patikslinti suvienodinant teisės normas.

Analogiška situacija kalbant ir apie ląsteles, išskirtas iš gyvūnų. Neapibrėžtumas, kuris atsiranda tiksliai neįvardinus kokias gyvūnines ląsteles galima naudoti PTVP kūrime, kelia rimtus probleminius klausimus dėl žmogaus-gyvūnų hibridinių arba chimerinių ląstelių naudojimo. Ypač svarbus aspektas, įtvirtintas Reglamento Nr. 1394/2007 2 straipsnio 1 dalies b punkte, kuriame detalizuojamas AIVP apibrėžimas: nurodyta, jog produktas gali būti sudarytas ne tik iš gyvūninių ar žmogaus kilmės ląstelių, bet ir iš abiejų vienu metu. Kadangi teisės aktais nėra apibrėžto skirtumo tarp gyvūninių ląstelių ir chimerinių bei gyvūninių-žmonių ląstelių, vadinasi, naudoti šias ląsteles leistina<sup>184</sup>.

Taigi yra būtina atkreipti dėmesį į etinius aspektus ir galimą riziką ne tik dabartiniam žmogui, bet ir ateities kartoms. Svarbu nustatyti etišką ir kartu visuomenei naudingą PTVP kūrimo procesą, kad harmoningai būtų siekiama bendro tikslo – padėti žmogui.

---

<sup>182</sup> Juškevičius, J. *Classification and ethical issues regarding advanced therapy medicinal products*. Medical ethics&Bioethics Vol. 20 No 3-4, p. 2-7. 2013.

<sup>183</sup> *Ibid.*

<sup>184</sup> *Ibid.*

## IŠVADOS

1. PTVP sąvoką sudaro keturios skirtingos vaistinių preparatų grupės: somatinių ląstelių, genų, audinių inžinerijos ir sudėtiniai pažangiosios terapijos vaistiniai preparatai. Išanalizavus kriterijus, pagal kuriuos šie vaistiniai preparatai klasifikuojami, matomos gana diskutuotinos ribos, skiriančios vaistinius preparatus vienus nuo kitų. PTVP klasifikavimo kriterijai apima ne tik vaistinių preparatų sudėtį, bet ir veikimo principą, naudojimo tikslą ar atliktas esmines manipuliacijas, kurios nėra apibrėžiamos. Tai gali nulemti aiškumo trūkumą, kuris gali turėti neigiamos įtakos tiek pačių PTVP plėtrai, tiek šių vaistinių preparatų reglamentavimo sistemai, nustatančiai kokybės, saugumo ir veiksmingumo reikalavimus, kurie būtini norint užtikrinti pacientų sveikatos apsaugą.

2. Svarbiausi reikalavimai, keliami PTVP ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų metu gautiems duomenims – kokybė, saugumas ir tyrimų atlikimas vadovaujantis atitinkamai geros gamybos, geros laboratorinės ir geros klinikinės praktikos reikalavimais. Ikiklinikiniai PTVP tyrimai su gyvūnais nėra pakankamai patikimi, o klinikiniai tyrimai ne visuomet gali būti reprezentatyvūs dėl mažos pacientų imties. Griežti reikalavimai klinikinius PTVP tyrimus atliekančioms smulkioms ar vidutinėms įmonėms – didelė finansinė našta. Atsižvelgiant į esamą problematiką, būtinas visų suinteresuotų šalių bendradarbiavimas, ieškant būdų kaip skatinti klinikinių tyrimų plėtrą PTVP srityje.

3. Europos Sąjungoje PTVP reglamentuojami pagal bendrąją farmacijos teisę kartu apimant ir kitų sričių, tokių kaip audinių ir ląstelių bei medicinos prietaisų reglamentavimą. PTVP, pagamintų pramoniniu būdu, tiekimui visoje ES nustatyta speciali centralizuota rinkodaros teisės suteikimo procedūra, tačiau nuo 2008 m. iš viso užregistruoti tik 4 PTVP. Siekiant pagerinti PTVP prieinamumą, šalys narės gali gaminti PTVP pagal Ligoninės išimtį. Reglamentas Nr. 1394/2007 nustato PTVP gamybos pagal Ligoninės išimtį sąlygas ir nurodo siekį nepažeisti bendrų kokybės ir saugumo reikalavimų, tačiau šalims narėms paliekama laisvė savo viduje reglamentuoti ir nustatyti PTVP kokybės ir saugumo reikalavimus, o tai gali lemti nevienodą PTVP kokybės užtikrinimą šalyse narėse.

4. Lietuvoje pagal Ligoninės išimtį gaminamų PTVP reglamentavimas įtvirtintas tiek įstatymiais, tiek poįstatymiais teisės aktais, tačiau PTVP nustatyti tik bendri kokybės, saugumo, atsekamumo, gamybos ir farmakologinio budrumo reikalavimai. Taip pat nėra reikalaujama PTVP

veiksmingumo įrodymų, todėl neaiškus ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų atlikimo poreikis norint gauti leidimą gaminti PTVP pagal individualų receptą. Nustatytas reglamentavimas kelia tam tikrą riziką dėl galimo nekokybiško pacientų gydymo PTVP, dėlto gali būti neužtikrinti GKP reikalavimai ir pakankama pacientų sveikatos apsauga.

## REKOMENDACIJOS

1. Reglamento Nr. 1394/2007 preambulės 6 punkte nurodyta, jog Ligoninės išimties atveju PTVP turi nepažeisti galiojančių Bendrijos taisyklių, susijusių su kokybe ir saugumu. Šia bendro pobūdžio nuostata šalims narėms paliekama didelė laisvė nustatant PTVP kokybės kriterijus. Siekiant suvienodinti Ligoninės išimties taikymą šalyse narėse ir taip užtikrinti kokybišką sveikatos priežiūros paslaugų tiekimą pacientams, būtų tikslinga detalizuoti kokybės, saugumo ir veiksmingumo reikalavimus, kartu nustatyti kada būtina atlikti pagal Ligoninės išimtį gaminamų PTVP klinikinius tyrimus.

2. Būtų tikslinga Reglamente Nr. 1394/2007 apibrėžti ir paaiškinti sąvokas „esminės manipuliacijos“, „pramoninis gamybos būdas“, kadangi šios sąvokos svarbios apibrėžiant PTVP. Esant jų neapibrėžtumui, tiek šalys narės, tiek ir ES institucijos šias sąvokas gali interpretuoti skirtingai.

3. LR Farmacijos įstatymo 24<sup>1</sup> straipsnį, kuriame nurodyti reikalavimai PTVP perkelti į kitą LR Farmacijos įstatymo skirsnį, kadangi dabartinė vieta sukelia tam tikrą teisinį neaiškumą, kurio pagrindu galimas PTVP importas iš trečiųjų šalių.

4. Apibrėžti konkrečią veiklos rūšį, kuriai PTVP gaminanti įstaiga turi turėti licenciją.

5. Siūlomi LR SAM Įsakymo Nr. V-657 pakeitimai:

- Pakeisti 29 straipsnį įtvirtinant PTVP gamybos procesų privalomą validaciją;
- Nustatyti tikslesnius kvalifikacinius reikalavimus už PTVP farmakologinį budrumą atsakingam asmeniui.
- Patikslinti ir detalizuoti atvejus, kuomet norint gauti leidimą gaminti PTVP Lietuvoje, nebūtina atlikti klinikinių tyrimų, o galima remtis jau turima klinikine praktika.
- Siekiant užtikrinti nuoseklią atsekamumo tarp PTVP gamybos ir taikymo vietų sistemą – įtvirtinti privalomą sutartinių santykių tarp šių šalių nustatymą.



## LITERATŪROS SĄRAŠAS

### Europos Sąjungos teisės aktai:

1. Council Directive 65/65/EEC of 26 January 1965 on the approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to medicinal products. OJ L No 22 of 9. 2. 1965.
2. Council Directive 87/22/EEC of 22 December 1986 on the approximation of national measures relating to the placing on the market of high-technology medicinal products, particularly those derived from biotechnology OJ L L 015 , 17/01/1987.
3. Council directive of 23 April 1990 on the deliberate release into the environment of genetically modified organisms. No L 117/ 15.
4. Council Directive of 14 June 1989 extending the scope of Directives 65/65/EEC and 75/319/EEC on the approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to proprietary medicinal products and laying down special provisions for medicinal products derived from human blood or human plasma. OJ L 181 /44 . 1989.
5. Council Directive of 3 May 1989 extending the scope of Directives 65 /65 /EEC and 75/319/EEC and laying down additional provisions for immunological medicinal products consisting of vaccines, toxins or serums and allergens. No L 142/14 .
6. Directive 2004/10/EC of the European Parliament and of the Council of 11 February 2004 on the harmonisation of laws, regulations and administrative provisions relating to the application of the principles of good laboratory practice and the verification of their applications for tests on chemical substances. [2004]. OJ L 050 , 20/02/2004.
7. Europos Parlamento ir Tarybos 2001 m. balandžio 4 d. Direktyva 2001/20/EB dėl valstybių narių įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su geros klinikinės praktikos įgyvendinimu atliekant žmonėms skirtų vaistų klinikinius tyrimus, suderinimo. [2001] OL, L 121/34.
8. Europos Parlamento ir Tarybos 2001 m. lapkričio 6 d. Direktyva 2001/83/EB dėl Bendrijos kodekso, reglamentuojančio žmonėms skirtus vaistus. [2001] OL, L 311/67.
9. Europos Parlamento ir Tarybos 2003 m. sausio 27 d. Direktyva 2002/98/EB, nustatanti žmogaus kraujo ir kraujo komponentų surinkimo, ištyrimo, perdirbimo, laikymo bei paskirstymo kokybės ir saugos standartus bei iš dalies keičianti Direktyvą 2001/83/EB. [2003] OL, L 33/30.

10. Europos Parlamento ir Tarybos 2003 m. sausio 27 d. Direktyva 2002/98/EB, nustatanti žmogaus kraujo ir kraujo komponentų surinkimo, ištyrimo, perdirbimo, laikymo bei paskirstymo kokybės ir saugos standartus bei iš dalies keičianti Direktyvą 2001/83/EB. [2003] OL, L 33/30.

11. Europos Parlamento ir Tarybos 2004 m. kovo 31 d. Direktyva 2004/23/EB, nustatanti žmogaus audinių ir ląstelių donorystės, įsigijimo, ištyrimo, apdorojimo, konservavimo, laikymo bei paskirstymo kokybės ir saugos standartus. [2004] OL, L 102/48.

12. Europos Parlamento ir Tarybos 2004 m. kovo 31 d. Reglamentas (EB) Nr. 726/2004, nustatantis Bendrijos leidimų dėl žmonėms skirtų ir veterinarinių vaistų išdavimo ir priežiūros tvarką ir įsteigiantis Europos vaistų agentūrą. [2004] OL, L 136/1.

13. Europos Parlamento ir Tarybos 2007 m. lapkričio 13 d. Reglamentas (EB) Nr. 1394/2007 dėl pažangiosios terapijos vaistinių preparatų, iš dalies keičiantis Direktyvą 2001/83/EB ir Reglamentą (EB) Nr. 726/2004. [2007] OL, L 324/121.

14. Komisijos 2009 m. rugsėjo 14 d. Direktyva 2009/120/EB, iš dalies keičianti Europos Parlamento ir Tarybos direktyvą 2001/83/EB dėl Bendrijos kodekso, reglamentuojančio žmonėms skirtus vaistus, dėl pažangiosios terapijos vaistų. [2009] OL, L 242/3.

15. Tarybos 1990 m. birželio 20 d. direktyva 90/385/EEB dėl valstybių narių įstatymų, reglamentuojančių aktyviuosius implantuojamuosius medicinos prietaisus, suderinimo [1990], OL L189/17.

16. Tarybos 1993 m. birželio 14 d. direktyva 93/42/EEB dėl medicinos prietaisų [1993], OL L169.

#### **Lietuvos Respublikos teisės aktai:**

17. Konvencija dėl žmogaus teisių ir orumo apsaugos biologijos ir medicinos taikymo srityje (Žmogaus teisių ir biomedicinos konvencija). *Valstybės žinios*. 2002, Nr. 97-4258.

18. Lietuvos Respublikos biomedicininų tyrimų etikos įstatymas. *Valstybės žinios*. 2000, Nr. 44-1247.

19. Lietuvos Respublikos farmacijos įstatymas. *Valstybės žinios*. 2006. Nr. 78-3056.

20. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. kovo 8 d. įsakymas Nr. 112 „Dėl vaistų receptų rašymo ir vaistų išdavimo (pardavimo)“. *Valstybės žinios*. 2010, Nr. 55-2709.

21. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2004 m. gegužės 11 d. įsakymas Nr. V-357 dėl geros klinikinės praktikos taisyklių įgyvendinimo tvarkos patvirtinimo. *Valstybės žinios*. 2004, Nr. 80-2850.
22. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2006 m. balandžio 11 d. įsakymas Nr. V-273 „Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2004 m. gegužės 14 d. įsakymo Nr. V-364. „Dėl licencijuojamų asmens sveikatos priežiūros paslaugų sąrašų patvirtinimo“ pakeitimo. *Valstybės žinios*. Nr. 44-1619.
23. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2006 m. gegužės 31 d. įsakymas Nr. V-435 „Dėl leidimų atlikti klinikinius vaistinių preparatų tyrimus išdavimo, tyrimų atlikimo ir kontrolės tvarkos aprašo patvirtinimo“. *Valstybės žinios*, 2006, Nr. 62-2292.
24. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2009 m. kovo 23 d. įsakymas Nr. V-207 „Dėl pažangiosios terapijos preparatų ir pacientų atsekamumo asmens sveikatos priežiūros įstaigose reikalavimų aprašo“. *Valstybės žinios*, 2009, Nr. 36-1413.
25. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2009 m. sausio 19 d. įsakymas Nr. V-18 „Dėl Lietuvos medicinos normos MN 4:2009 „Medicinos prietaisų saugos techninis reglamentas“ ir Lietuvos medicinos normos MN 100:2009 „Aktyviųjų implantuojamųjų medicinos prietaisų saugos techninis reglamentas“ patvirtinimo. *Valstybės žinios*. 2009. Nr. 13-523.
26. Lietuvos respublikos sveikatos apsaugos ministro 2010 m. liepos 28 d. įsakymas Nr. V-675 „Dėl pažangiosios terapijos vaistinių preparatų konkretiems pacientams kokybės, saugumo, atsekamumo ir farmakologinio budrumo reikalavimų aprašo; leidimų gaminti pažangiosios terapijos vaistinius preparatus konkretiems pacientams pagal gydytojo paskyrimą išdavimo tvarkos aprašo; paraiškos gauti leidimą gaminti pažangios terapijos vaistinius preparatus konkretiems pacientams pagal gydytojo paskyrimą ir leidimo gaminti pažangios terapijos vaistinius preparatus konkretiems pacientams pagal gydytojo paskyrimą formų patvirtinimo“. *Valstybės žinios*. 2010, Nr. 93-4928.
27. Lietuvos Respublikos Žmogaus audinių, ląstelių, organų donorystės ir transplantacijos įstatymas. *Valstybės Žinios*. 1996. Nr. 116-2696.

#### **Specialioji literatūra:**

28. Augello, A.; Kurth T. B. ; Bari D. C. *Mesenchymal stem cells: a perspective from in*

*vitro cultures to in vivo migration and niches*. European cells and Materials. Vol. 20, 2010.P. 121-133.

29. Belardelli, F. *et al.*, *Translational research on advanced therapies*. New challenges in translational medicine, 2011, Vol. 47. Nr. 1, P. 72-78;

30. Bukelskienė V., Malinauskas M., Gadonas, R., *Bioaudiniai - natūralių audinių pakaitalas*, Spectrum. 2012, Nr.16, P. 19-21.

31. Condic, M. L.; Rao, M. *Alternative Sources of Pluripotent Stem Cells: Ethical and Scientific Issues Revisited*. Stem Cells and Development. Vol 19 Nr. 8, 2010. P. 1121-1129.

32. Fomčenko, I., Gudlevičienė, Ž. *Mezenchiminės kamieninės ląstelės ir jų panaudojimas individualizuotai medicinai*. Medicinos teorija ir praktika, 2013. Nr. 4, p. 338–345.

33. Gaspar, H. B., Swift S., Thrasher A. J., “Special Exemptions”: Should they be put on trial? *Molecular therapy*. 2013, Vol. 21, Nr. 2. P. 261-262.

34. Giezen T., *et al.* *Safety-Related Regulatory Actions for Biologicals Approved in the United States and the European Union*. JAMA, 2008, Vol. 300 Nr. 16. P. 1887-1896.

35. Juškevičius, J., *Classification and ethical issues regarding advanced therapies medicinal products*. Medical ethics&Bioethics 2013.Vol 20. Nr. 3-4. P. 2-7.

36. Kooijman, M. *at al.* *The risk-based approach to ATMP development – Generally accepted by regulators but infrequently used by companies*. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 67 (2013) P. 221-225.

37. Mačiulaitis, R. *et al.* *Clinical development of advanced therapy medicinal products in Europe: evidence that regulators must be proactive*. *Molecular therapy* 2012, Vol. 20, Nr. 3. P. 479-482.

38. Mahalatchimy, A. *Bioethics and European Union: the advanced therapy medicinal products’ case*, *Opinio Juris in Comparatione*. Vol. 2/2010, Paper N. 3, P. 1 – 22.

39. Markowicz, A., *et al.* *Adjuvant vaccination with melanoma antigen-pulsed dendritic cells in stage III melanoma patients*. *Medicine Oncology*, 2012 :29 (4): 77p

40. McCulloch E.A.; Till, E.,A. *Perspectives on the properties of stem cells*. *Nature Medicine*. 2005, Vol. 11. p. 1026-1028.

41. Salmikangas P.; Celis P., *Current challenges in the development of novel cell-based medicinal products*. *Regulatory rapporteur*. 2011, Vol.8. Nr. 7/8. P.4-7.

42. Stakišaitis D., Danila, E. *Farmakologinio budrumo pagrindai*. *Metodinės*

rekomendacijos. 2006, Vilnius. P. 1-111.

43. Širinskienė A., *Atsargumo principo taikymo teisinės prielaidos aplinkos ir žmogaus sveikatos apsaugos srityse*. Jurisprudencija. 2008 12 (114); 18-26.

44. The Committee for Advanced Therapies (CAT) and the CAT Scientific Secretariat. *Challenges with advanced therapy medicinal products and how to meet them*. Nature reviews. Drug discovery 2010, Vol. 9, P. 195-201.

45. Thomas, C. E.; Ehrhardt, A.; Kay, M., A. *Progress and problems with the use of viral vectors for gene therapy*. Nature reviews. Genetics, 2003. Vol. 4, P. 346-358.

46. Valuckas, K.; Aleknavičius, E. ; Grybauskas, M. *Vėžio išorinis spindulinis gydymas. Dabartis ir ateities perspektyvos*. Vilniaus universiteto Onkologijos institutas. Medicina. Kaunas. P. 1133-1142.

47. Vijayanathan, A. The importance of Good Clinical Practice guidelines and its role in clinical trials. Biomedical Imaging and Intervention Journal. 2008: 4 (1) P. 3.

48. Wilder V. P. , Advanced therapy medicinal products and exemptions to the Regulation 1394/2007: how confident can we be? An exploratory analysis. Frontiers in pharmacology. 2012. Vol. 3., Nr.12, P. 1-9.

49. Wilson, A.; Cockroft, A., *First-in-human clinical studies: challenges for ATMPs*. Regulatory Rapporteur. Vol. 10, Nr. 4, 2013.

#### **Kiti šaltiniai:**

50. Barclay E. Stem-cell experts raise concerns about medical tourism, [interaktyvus], 2009. Vol. 373. P. 883-884. [Žiūrėta 2014-04-04].

[http://download.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140673609605298.pdf?id=baamYMafZSMw9\\_2XjHPuu](http://download.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140673609605298.pdf?id=baamYMafZSMw9_2XjHPuu)

51. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. 2009, [interaktyvus]. [Žiūrėta 2014-02-26] [http://www.cadth.ca/media/pdf/H0462\\_itc\\_tr\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/H0462_itc_tr_e.pdf)

52. Draft guideline on the risk-based approach according to Annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to Advanced Therapy Medicinal Products, 2012.

EMA/CAT/CPWP/686637/2011 [interaktyvus], žiūrėta 2014-04-08.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/01/WC500120989.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/01/WC500120989.pdf)

53. European Commission. Working Party on Control of Medicines and Inspections. Final Version of annex 15 to the EU Guide to Good Manufacturing Practice, 2011. P.1-11. [interaktyvus]. [Žiūrėta 2014-01-25] [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/v4an15\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/v4an15_en.pdf)

54. European Medicines Agency. EPAR summary for the public. ChondroCelect characterised viable autologous cartilage cells expanded ex vivo expressing specific marker proteins, [interaktyvus]. [Žiūrėta 2014-02-06].  
[http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000878/WC500026033.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/000878/WC500026033.pdf)

55. European Medicines Agency. EPAR summary for the public. Provenge, autologous peripheral blood mononuclear cells activated with PAP-GM-CSF (sipuleucel-T), 2013, p. 1-3.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002513/WC500151157.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/002513/WC500151157.pdf) [Žiūrėta 2014-02-06].

56. European Medicines Agency. EPAR summary for the public. Glybera, alipogene tiparovec, [interaktyvus], 2012. P 1-3. [Žiūrėta 2014-04-02].  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002145/WC500135474.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/002145/WC500135474.pdf)

57. European Commission. Enterprise and industry directorate-general. Detailed guidelines on good clinical practice specific to advanced therapy medicinal, [interaktyvus], 2009. ENTR/F/2/SF/dn D(2009) 35810. [Žiūrėta 2014-03-06].  
[http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2009\\_11\\_03\\_guideline.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2009_11_03_guideline.pdf)

58. European Commission. EudraLex - Volume 10 Clinical trials guidelines. [Žiūrėta 2014-01-25]. [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm)

59. European Commission. Health and consumers directorate – general. The rules governing medicinal products in the European Union volume 10 – guidance documents applying to clinical trials. SANCO/D/3/SF/cg(2011) [interaktyvus], [Žiūrėta 2014-04-11].  
[http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/ctqa\\_2011-08.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/ctqa_2011-08.pdf)

60. European Commission. Health and consumers directorate-general. Pharmaceutical

Committee. Hospital exemption for ATMPs (implementation of Art 28(2) of Regulation 1394/2007): update on feedback received by the Commission. [interaktyvus]. [Žiūrėta 2014-04-05]. [http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2013\\_05\\_pc\\_atmp/07\\_2\\_pc\\_atmp\\_2013.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2013_05_pc_atmp/07_2_pc_atmp_2013.pdf)

61. European Medicines Agency. Summaries of scientific recommendations on classification of advanced-therapy medicinal products. Allogeneic human aortic endothelial cells cultured in a porcine gelatin matrix. Intended for treatment of vascular injury [interaktyvus]. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000301.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000301.jsp) [Žiūrėta 2014-04-03].

62. European Medicines Agency. CAT monthly report of application procedures, guidelines and related documents on advanced therapies, [interaktyvus], 2014. EMA/CAT/25677/2014. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Committee\\_meeting\\_report/2013/12/WC500158668.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Committee_meeting_report/2013/12/WC500158668.pdf) [Žiūrėta 2014-02-26].

63. European Medicines Agency. CAT monthly report of application procedures, guidelines and related documents on advanced therapies. 2014, EMA/CAT/25677/2014 [interaktyvus]. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Committee\\_meeting\\_report/2014/01/WC500160148.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Committee_meeting_report/2014/01/WC500160148.pdf) Prisijungimo laikas: 2014-04-03.

64. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on xenogeneic cell-based medicinal products. 2009, [interaktyvus], EMEA/CHMP/CPWP/83508/2009, [Žiūrėta 2014-02-19]. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/12/WC50016936.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/12/WC50016936.pdf)

65. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use. Summary of positive opinion of Chondrocelect, [interaktyvus], 2009. EMEA/CHMP/383366/2009, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_Initial\\_authorisation/human/000878/WC500059487.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_Initial_authorisation/human/000878/WC500059487.pdf) [Žiūrėta 2014-04-08].

66. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on safety and efficacy follow-up-risk management of advanced therapy medicinal products, [interaktyvus], 2008, EMEA/149995/2008. [Žiūrėta 2014-04-04]. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guidelin](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guidelin)

[e/2009/10/WC5000063\\_6.pdf](#)

67. European Medicines Agency. Committee for the medicinal products for human use (CHMP). Guideline on the non-clinical studies required before first clinical use of gene therapy medicinal products. 2007. [interaktyvus]. EMEA/CHMP/GTWP/125459/2006 P. 1-9. Prisijungimo laikas 2014-03-08

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003743.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003743.pdf)

68. European Medicines Agency. Committee of Advanced therapies (CAT). Draft agenda - CAT stakeholders workshop Focus groups: a model for a fruitful interaction between the CAT and its stakeholders, 2012, [interaktyvus]. EMA/CAT/929342/2011 [Žiūrėta 2014-01-29].

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Agenda/2011/11/WC500118314.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Agenda/2011/11/WC500118314.pdf)

69. European Medicines Agency. Committee of Advanced therapies. Procedural advice on the provision of scientific recommendation on classification of advanced therapy medicinal products in accordance with article 17 of regulation (EC) no. 1394/2007. [interaktyvus], [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2010/02/WC500074745.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2010/02/WC500074745.pdf) [Žiūrėta 2014-02-05].

70. European Medicines Agency. ICH Topic E 8 General Considerations for Clinical Trials. Note for guidance on general considerations for clinical trials, [interaktyvus], (CPMP/ICH/291/95) P. 8. [Žiūrėta 2014-03-05].

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002877.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002877.pdf)

71. European Medicines Agency. Klausimai ir atsakymai apie panašius biologinius vaistus, 2012, EMA/837805/2011.

[http://www.ema.europa.eu/docs/lt\\_LT/document\\_library/Medicine\\_QA/2009/12/WC500020062.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/lt_LT/document_library/Medicine_QA/2009/12/WC500020062.pdf) [Žiūrėta 2014-02-23].

72. European Medicines Agency. Outcome of the EMA survey on ATMP certification for SMEs - Commission Regulations (EC) No. 1349/2007 and No. 668/2009, 2013. EMA/66222/2012 [interaktyvus]. Žiūrėta 2014-02-17

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2013/02/WC500138476.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/02/WC500138476.pdf)

73. European Medicines Agency. Questions and answers on the withdrawal of the marketing authorisation application for Contusogene Ladenovec Gendux [interaktyvus], 2009.



EMA/448660/2009. [Žiūrėta 2014-04-05].

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001041/wapp/Initial\\_authorisation/human\\_wapp\\_000031.jsp&mid=WC0b01ac058001d128](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001041/wapp/Initial_authorisation/human_wapp_000031.jsp&mid=WC0b01ac058001d128)

74. European Medicines Agency. Questions and answers. Withdrawal of the marketing authorisation application for Hyalograft C autograft (characterised viable autologous chondrocytes expanded in vitro, seeded and cultured on a hyaluronan-based scaffold), [interaktyvus], 2013. EMA/52320/2013, [Žiūrėta 2014-04-11].  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Medicine\\_QA/2013/02/WC500139258.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2013/02/WC500139258.pdf)

75. European Medicines Agency. Reflection paper on classification of Advanced Therapy Medicinal Products. [interaktyvus], 2012. EMA/CAT/600280/2010. P. 5. [Žiūrėta 2014-04-12].  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2012/04/WC500126681.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/04/WC500126681.pdf)

76. European Medicines Agency. Scientific recommendation on classification of advanced therapy medicinal products. Human dermal fibroblasts cultured on bioresorbable polyglactin mesh, [interaktyvus], 2013. EMA/659840/2013. [Žiūrėta 2014-04-06]  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2013/11/WC500153986.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/11/WC500153986.pdf)

77. European Medicines Agency. Scientific recommendation on classification of advanced therapy medicinal products. Autologous skeletal muscle-derived-cells. EMA/51048/2013 [interaktyvus]. [Žiūrėta 2014-04-06].  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2013/03/WC500139782.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/03/WC500139782.pdf)

78. European Medicines Agency. Scientific recommendation on classification of advanced therapy medicinal product. Autologous cells of Stromal Vascular Fraction (SVF) of adipose tissue, 2012, [interaktyvus], EMA/500673/2012 [Žiūrėta 2014-04-06].  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2012/10/WC500134163.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/10/WC500134163.pdf)

79. European Medicines Agency. Withdrawal of the marketing authorisation application for Cerepro (sitimagene ceradenovec), [interaktyvus]. EMA/152214/2010, [Žiūrėta 2014-04-05].  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001103/wapp/Initial\\_authorisation/human\\_wapp\\_000083.jsp&mid=WC0b01ac058001d128](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001103/wapp/Initial_authorisation/human_wapp_000083.jsp&mid=WC0b01ac058001d128)

80. European Medicines Agency-Committee for Advanced Therapies stakeholders workshop. Schneider Ch. K., Objectives of the Focus group on non-clinical development of

ATMPs and outcome of discussions in 2011. [interaktyvus], 2012 [Žiūrėta 2014-04-07]. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Presentation/2012/02/WC500121957.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2012/02/WC500121957.pdf)

81. European Union's electronic database of clinical trials. [interaktyvus]. [Žiūrėta 2014-02-10] [https://eudract.ema.europa.eu/help/Default.htm#eudract/cta\\_welcome\\_page\\_ov.htm](https://eudract.ema.europa.eu/help/Default.htm#eudract/cta_welcome_page_ov.htm)

82. Kompanijos TiGenix internetinis puslapis, 2014. [interaktyvus]. <http://www.tigenix.com/> [Žiūrėta 2014-02-26].

83. Lietuvių kalbos žodynas [interaktyvus], 2013. [Žiūrėta 2013-10-19]. <http://lkzd.lki.lt/Zodynas/Visas.asp>.

84. Life sciences Baltics 2014 at the Bio International Convention 2013 tinklalapis, [interaktyvus]. [Žiūrėta 2014-04-05]. <http://www.lsb2014.com/en/news/life-sciences-baltics-2014-at-bio-international-convention-2013-chicago-il/>

85. Luthardt F. W.; Keitges E., Chromosomal Syndromes and Genetic Disease. [interaktyvus]. Encyclopedia of life sciences. 2001. P. 1-12. [Žiūrėta 2014-04-12]. [http://web.udl.es/usuaris/e4650869/docencia/segoncicle/genclin98/recursos\\_clase\\_\(pdf\)/revisio nsPDF/chromosyndromes.pdf](http://web.udl.es/usuaris/e4650869/docencia/segoncicle/genclin98/recursos_clase_(pdf)/revisio nsPDF/chromosyndromes.pdf)

86. Public consultation on the regulation on advanced therapy medicinal products – Contribution from Biofarmidin. [Interaktyvus]. [Žiūrėta 2014-02-15]. [http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2013\\_05\\_pc\\_atmp/10\\_pc\\_atmp\\_2013.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2013_05_pc_atmp/10_pc_atmp_2013.pdf)

87. Public Consultation Paper on the Regulation of Advanced Therapy Medicinal Products. Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, [interaktyvus], 2013. [Žiūrėta 2014-04-10]. [http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2013\\_05\\_pc\\_atmp/11\\_pc\\_atmp\\_2013.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2013_05_pc_atmp/11_pc_atmp_2013.pdf)

88. Public Consultation Paper on the Regulation of Advanced Therapy Medicinal Products comments from the ISCT EU Legal & Regulatory Affairs (LRA) Committee, [interaktyvus], 2013. [Žiūrėta 2014-01-20]. [http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2013\\_05\\_pc\\_atmp/40\\_pc\\_atmp\\_2013.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2013_05_pc_atmp/40_pc_atmp_2013.pdf)

89. Public Consultation Paper on the Regulation of Advanced Therapy Medicinal Products. Reaction of the working group on cells tissues and organs of the Superior Health Council, Belgium No. 8924. P. 1-3. [interaktyvus]. [Žiūrėta 2014-04-10]. [http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2013\\_05\\_pc\\_atmp/09\\_pc\\_atmp\\_2013.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2013_05_pc_atmp/09_pc_atmp_2013.pdf)

90. Responses to the Public consultation on the regulation on Advanced therapy medicinal products. Assistance-Publique, Hôpitaux de Paris (AP-HP), [interaktyvus] 2013. P. 1-

4. [Žiūrėta 2014-04-12].

[http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2013\\_05\\_pc\\_atmp/06\\_pc\\_atmp\\_2013.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2013_05_pc_atmp/06_pc_atmp_2013.pdf)

91. Suntharalingam G., Cytokine Storm in a Phase 1 Trial of the Anti-CD28 Monoclonal Antibody TGN1412. *The New England Journal of Medicine*. 2006. Nr. 355:1018-1028 <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa063842#t=articleTop> [Žiūrėta 2014-01-29].

92. Tarptautinė klinikinių tyrimų duomenų bazė. A service of the U.S. National Institutes of Health. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00414700> [Žiūrėta 2014-02-26].

93. Tarptautinių žodžių žodynas, [interaktyvus]. 2013. [Žiūrėta 2013-10-27]. <http://www.zodziai.lt/paieska?word=genas>

94. Tarptautinių žodžių žodynas. [interaktyvus]., 2014., [Žiūrėta 2014-02-20]. <http://www.zodziai.lt/reiksme&word=Industrializacija&wid=8484>

95. Thomas, E. D., *Historical Review. A history of hematopoietic cell transplantation*. *British Journal of Haematology*, 1999, Nr, 105. P. 330–339. [interaktyvus]. Žiūrėta 2014-04-04. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.1999.01337.x/pdf>

96. Underhil, G.. H. et al. Tissue Engineering of the Liver. *Culture of Cells for Tissue Engineering*, [interaktyvus], [Žiūrėta 2014-02-24].

97. Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos tinklalapis, [Žiūrėta 2014-03-08] <http://www.vvkt.lt/Vaistu-registracija#1>

98. WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. [interaktyvus]. P. 1-8 [Žiūrėta 2014-04-14].

[http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html.pdf?right=\[page\]/\[toPage\]](http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html.pdf?right=[page]/[toPage])

## **ANOTACIJA**

Magistro baigiamajame darbe nagrinėjamas pažangiosios terapijos vaistinių preparatų reglamentavimas ES ir Lietuvoje. Iki šiol šios srities tyrinėjimų Lietuvoje beveik nebuvo. Pirmojoje darbo dalyje supažindinama su pažangiosios terapijos vaistinių preparatų sąvoka ir ją apimačių skirtingų pažangiosios terapijos vaistinių preparatų atskyrimo problematika. Antrojoje dalyje analizuojami ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų reikalavimai pažangiosios terapijos vaistiniams preparatams ir tyrimų atlikimo problematika. Trečiajame skyriuje pateikiamas šių vaistinių preparatų tiekimo į rinką reglamentavimas ir jo problematika ES ir Lietuvoje. Darbe plačiai analizuojami atitinkami Europos Sąjungos ir nacionalinės teisės aktai bei specialioji teisinė literatūra.

Raktiniai žodžiai: pažangi terapija, somatinės ląstelės, genų inžinerija, vaistiniai preparatai, audinių inžinerija, kamieninės ląstelės.

## **ABSTRACT**

The master thesis analyses the current legal regulation of advanced therapy medical product in the EU and Lithuania. Until now, this topic hasn't been researched in Lithuanian language. In the first part of the thesis the problem of different advanced therapy medicinal products definitions are introduced. The second part analyses non-clinical and clinical requirements for advanced therapy medicinal products and current problems related with established requirements. The third part reveals the basis of the regulation of advanced therapy medicinal products in the EU and Lithuania. The thesis extensively analyses the legal acts of European Union and Lithuania law and specific legal literature.

Key words: advanced therapy, somatic cells, gene therapy, medicinal products, tissue engineering, stem cells.

## SANTRAUKA

Pažangiosios terapijos vaistiniai preparatai – naujausi biologinės kilmės vaistiniai preparatai, kuriais tikimasi išgydyti retas, iki šiol nepagydomas ligas. Atsižvelgiant į šios srities naujumą, vis dar trūksta informacijos apie šių vaistinių preparatų saugumą, patikimumą bei veiksmingumą, tačiau atliekamų tyrimų, kuriais bandoma išsiaiškinti šių vaistinių preparatų tinkamumą vartoti žmonėms ir galimas rizikas, daugėja. Nors iki galo vis dar nėra įrodytas šių preparatų saugumas – jie gali būti tiekiami į rinką – gavus centrinį leidimą tiekimui visoje ES, gavus leidimą tiekimui tik vienoje šalyje arba atliekant klinikinį tyrimą. Esant tokiai situacijai, iškyla teisinio reglamentavimo problemų.

Šio magistrinio darbo tikslas – apžvelgti šių vaistinių preparatų teisinį reglamentavimą ES ir Lietuvoje bei atskleisti esamą problematiką. Ši tema lietuvių kalba iki šiol nagrinėta nebuvo. Siekiant įgyvendinti magistrinio darbo tikslą, buvo išskirti trys uždaviniai: išanalizuoti pažangiosios terapijos sąvoką, išsiaiškinti ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų reikalavimus pažangiosios terapijos vaistiniams preparatams bei su tais tyrimais susijusia problematika, taip pat pažangiosios terapijos vaistinių preparatų tiekimo į rinką teisinį reglamentavimą ES ir Lietuvoje. Darbe detaliau apžvelgiami jau esantys rinkoje (turintys centrinį leidimą tiekimui ES) pažangiosios terapijos vaistiniai preparatai. Taip pat apžvelgiama situacija Lietuvos teisinėje sistemoje, reglamentuojančioje pažangiosios terapijos vaistinių preparatų gamybos reikalavimus.

Tyrimo metu padarytos išvados, jog šiuo metu egzistuoja teisinio reglamentavimo problemų, susijusių su į PTVP apibrėžimą įeinančių skirtingų vaistinių preparatų klasifikavimu, ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų atlikimu ir su reikalavimais tiekimui į rinką centriniu būdu arba pagal Ligoninės išimtį.

Magistriniame darbe buvo panaudoti sisteminis, dokumentų analizės ir apibendrinimo metodai.

## SUMMARY

Scientific progress in biotechnology has led to the development of advanced therapy medicinal products, such as gene therapy, somatic cell therapy, and tissue engineering products. They are at the forefront of innovation, offering potential treatment opportunities for diseases that currently have limited or no effective therapeutic options. Because of these products novelty, it needs to ensure quality, safety and efficacy of using these medicinal products in patients. However, due to the uncertainty of these products usage, its regulation poses some problems, because although some medicinal products can already be traced on the market, there is still a lack of detailed data on the safety issues.

The goal of this master work analyses the problems of advanced therapy medicinal products definition and the basis of advanced therapy medicinal products legal regulation in the EU and the Lithuania has been achieved. Respectively, the master thesis consists of three parts – the first analyses the problem of the different medicinal products definitions, the second analyses non-clinical and clinical requirements for products and the third – regulation of advanced therapy medicinal products in the EU and Lithuania. Also advanced therapy medicinal products which have been registered by marketing authorisation procedure are analysed as well as the situation with Hospital exemption which allows the usage of these new medicinal products prepared on a non-routine basis for an individual patient and used under the exclusive professional responsibility of a medical practitioner in ES and Lithuania has been described.

This thesis led to the conclusion that some problems of legal regulation of advanced therapy medicinal products exist. Difficulty of advanced therapy medicinal products classification, problems with efficacy on non-clinical and clinical trials as well as requirements for marketing authorisation procedure which move these products farther down the development. All interest parties shall communicate to ensure the safeguard public health.

# PRIEDAI

## Priedas Nr. 1.

1. **Paveikslas.** Audinių inžinerijos ir somatinių ląstelių PTVP klasifikavimas (Šaltinis: EMA. Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products, EMA/CAT/600280/2010 ).

