



Laidiens: 06.07.2010., Nr. 105

Ministru kabineta noteikumi Nr.589

Rīgā 2010.gada 29.jūnijā (prot. Nr.33 24.§)

Grozījumi Ministru kabineta 2006.gada 9.maija noteikumos Nr.376 "Zāļu reģistrēšanas kārtība"

Izdoti saskaņā ar Farmācijas likuma 5.panta 3.punktu

Izdarīt Ministru kabineta 2006.gada 9.maija noteikumos Nr.376 "Zāļu reģistrēšanas kārtība" (Latvijas Vēstnesis, 2006, 97.nr.; 2007, 137.nr.; 2008, 117.nr.; 2009, 178.nr.; 2010, 80.nr.) šādus grozījumus:

1. Papildināt noteikumus ar 3.11.apakšpunktu šādā redakcijā:

"3.11. jebkādām jaunievietās terapijas zālēm, kā noteikts Eiropas Parlamenta un Padomes 2007.gada 13.novembra Regulas (EK) Nr.1394/2007 par uzlabotas terapijas zālēm, un ar ko groza Direktīvu 2001/83/EK un Regulu (EK) Nr.726/2004 (turpmāk – Eiropas Parlamenta un Padomes regula Nr.1394/2007), 28.panta 2.punkta pirmajā rindkopā."

2. Svītrot 4.5.3.apakšpunktu.

3. Izteikt 4.5.4.apakšpunktu šādā redakcijā:

"4.5.4. jaunievietās terapijas zāles, kas minētas Eiropas Parlamenta un Padomes regulas Nr.1394/2007 2.pantā;".

4. Papildināt noteikumus ar 17.¹ un 17.² punktu šādā redakcijā:

"17.¹ Jaunievietās terapijas zālēm papildinformācija marķējumā uz sekundārā un primārā iepakojuma atbilst Eiropas Parlamenta un Padomes regulas Nr.1394/2007 11.pantam. Papildus uz primārā iepakojuma norāda informāciju atbilstoši Eiropas Parlamenta un Padomes regulas Nr.1394/2007 12.panta "a" un "b" apakšpunktam.

17.² Jaunievietās terapijas zālēm informācija lietošanas instrukcijā atbilst Eiropas Parlamenta un Padomes regulas Nr.1394/2007 13.pantam."

5. Papildināt noteikumus ar 21.¹ punktu šādā redakcijā:

"21.¹ Jaunievietās terapijas zāļu aprakstā iekļauj informāciju, kas atbilst Eiropas Parlamenta un Padomes regulas Nr.1394/2007 10.pantam."

6. Izteikt 27.punktu šādā redakcijā:

"27. Reģistrācijas dokumentāciju jaunievietās terapijas zālēm, kas minētas Eiropas Parlamenta un Padomes regulas Nr.1394/2007 2.pantā, iesniegšanai Eiropas Zāļu aģentūrā sagatavo atbilstoši šo noteikumu 6.pielikumam, ņemot vērā, ka:

27.1. gēnu terapijas zāles ir bioloģiskas zāles (nav vakcīnas pret infekcijas slimībām), kurām raksturīgas šādas īpašības:

27.1.1. to sastāvā ir aktīvā viela, kura satur rekombinēto nukleīnskābi vai sastāv no tās un kuru lieto vai ievada cilvēkiem, lai regulētu, labotu, aizstātu, pievienotu vai dzēstu gēnu sekvenci;

27.1.2. to terapeitiskais, profilaktiskais vai diagnostikas efekts ir tieši saistīts ar tajās esošās rekombinētās nukleīnskābes sekvenci vai šīs sekvences ģenētiskās ekspresijas produktu;

27.2. somatisko šūnu terapijas zāles ir bioloģiskas zāles, kurām raksturīgas šādas īpašības:

27.2.1. tās sastāv no šūnām vai audiem, ar kuriem ir veiktas būtiskas manipulācijas (nav manipulācijas, kas minētas Eiropas Parlamenta un Padomes regulas Nr.1394/2007 I pielikumā), lai mainītu bioloģiskos raksturlielumus, fizioloģiskās funkcijas vai struktūras īpašības, kas būtiskas saistībā ar paredzēto klīnisko izmantojumu, vai no šūnām un audiem, kurus nav paredzēts lietot tai pašai būtiskajai funkcijai saņēmēja un donora organismā;

27.2.2. tās tiek pozicionētas kā zāles, kuras lieto vai ievada cilvēkiem slimības ārstēšanas, profilakses vai diagnosticēšanas nolūkā, izmantojot zāļu šūnu vai audu farmakoloģisku, imunoloģisku vai metabolisku iedarbību, vai kurām piemīt tam nepieciešamās īpašības."

7. Papildināt II nodaļu ar 27.¹ punktu šādā redakcijā:

"27.¹ Attiecībā uz reģistrācijas dokumentācijas novērtēšanu jaunievietās terapijas zālēm, kas ietver medicīniskās ierīces vai aktīvās implantējamās medicīniskās ierīces, pilnvarotā institūcija, kura ir veikusi šo noteikumu 6.pielikuma 13.3.4.apakšpunktā minēto medicīniskās ierīces daļas vai aktīvās implantējamās medicīniskās ierīces daļas novērtējumu, pēc kompetentās iestādes pieprasījuma, kas novērtē reģistrācijas iesniegumu, dara pieejamu visu ar medicīniskās ierīces vai aktīvās implantējamās medicīniskās ierīces daļas novērtējuma rezultātiem saistīto informāciju. Novērtējums veikts saskaņā ar normatīvajiem aktiem par medicīnisko ierīču reģistrācijas, atbilstības novērtēšanas, izplatīšanas, ekspluatācijas un tehniskās uzraudzības kārtību. Tas attiecas uz attiecīgajā atbilstības novērtējuma iesniegumā iekļauto informāciju un dokumentiem attiecībā uz kombinēto jaunievietās terapijas zāļu novērtējumu kopumā."

8. Papildināt informatīvo atsauci uz Eiropas Savienības direktīvu ar 6.punktu šādā redakcijā:

"6) Eiropas Komisijas 2009.gada 14.septembra Direktīvas 2009/120/EK, ar ko attiecībā uz jaunievietās terapijas zālēm groza Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvu 2001/83/EK par Kopienas kodeksu, kas attiecas uz cilvēkiem paredzētām zālēm."

9. Izteikt 6.pielikumu jaunā redakcijā (pielikums).

Ministru prezidents *V.Dombrovskis*

Veselības ministrs *D.Gavars*

Veselības ministrijas iesniegtajā redakcijā

Pielikums

Ministru kabineta

Īpašās prasības reģistrācijas dokumentācijai jaunievietās terapijas zālēm

1. Vispārīgie jautājumi

1. Reģistrācijas dokumentāciju jaunievietās terapijas zālēm sastāda atbilstoši šo noteikumu 3.pielikumā 1., 2., 3., 4. un 5.moduļa noteiktajām formāta prasībām. Attiecībā uz bioloģiskas izcelsmes zālēm ir spēkā 3., 4. un 5.moduļa tehniskās prasības, un tās ir aprakstītas šo noteikumu 3.pielikumā.
2. Šajā pielikumā 2., 3. un 4.nodaļā aprakstītās īpašās prasības jaunievietās terapijas zālēm paskaidro, kā šo noteikumu 3.pielikumā 1., 2., 3., 4.un 5.moduļa prasības piemēro jaunievietās terapijas zālēm, un, ņemot vērā jaunievietās terapijas zāļu specifiskās īpašības, vajadzības gadījumā, ir noteiktas papildu prasības.
3. Attiecībā uz jaunievietās terapijas zālēm var izmantot uz risku balstītu pieeju, lai noteiktu reģistrācijas dokumentācijā iekļaujamo kvalitātes, neklīnisko un klīnisko datu apjomu, ņemot vērā zinātniskās pamatnostādnes, kas attiecas uz zāļu kvalitāti, drošumu un efektivitāti, jo jaunievietās terapijas zālēm piemīt specifiskas īpašības. Riska analīze var attiekties uz visu izstrādes gaitu. Riska faktori, kas būtu apsverami, var būt, piemēram, šūnu izcelsme (autologas, alogēnas, ksenogēnas), vairošanās un diferencēšanās spēja, un izraisīt imūnreakciju, šūnu manipulācijas līmenis, šūnu kombinēšana ar bioaktīvajām molekulām vai struktūrmateriāliem, gēnu terapijas zāļu veids, in vivo lietotu vīrusu vai mikroorganismu replikācijas spēja, nukleīnskābju sekvences vai gēnu integrācijas pakāpe genomā, ilgtermiņa iedarbība, onkoģenēzes risks un ievadīšanas vai lietošanas veids. Riska analīzē var ņemt vērā arī attiecīgos pieejamos neklīniskos un klīniskos datus vai pieredzi ar citām saistītām jaunievietās terapijas zālēm.
4. Reģistrācijas dokumentācijas 2.modulī ir zinātniski pamatotas normas, kuras nav atbilstošas šo noteikumu 3.pielikuma un šī pielikuma prasībām. Ja piemēro 3.punktā aprakstīto riska analīzi, to iekļauj un apraksta 2.modulī, kurā apspriež izmantoto metodiku, konstatēto risku veidu un uz risku balstītas pieejas ietekmi uz attīstības un vērtēšanas programmu un apraksta jebkuras no risku analīzes normas, kas nav atbilstošas šo noteikumu 3.pielikuma un šī pielikuma noteiktajām prasībām.

2. Īpašās prasības attiecībā uz reģistrācijas dokumentācijas 3.moduļa sastādīšanu

2.1. visām jaunievietās terapijas zālēm

5. Visām jaunievietās terapijas zālēm reģistrācijas dokumentācijas 3.modulī apraksta izsekojamības sistēmu, kuru plāno izveidot un uzturēt, lai nodrošinātu atsevišķa produkta, tā izejvielu un izejmateriālu, tajā skaitā visu vielu, kas nonāk saskarē ar šūnām vai audiem, ko tas var saturēt, izsekojamību to iegūšanas, ražošanas, iepakojšanas, uzglabāšanas, pārvadāšanas un piegādes laikā ārstniecības iestādei, kurā produktu izmanto.
6. Šī pielikuma 5.punktā minētā izsekojamības sistēma attiecībā uz cilvēka šūnām un audiem, kas nav asins šūnas, ir atbilstoša normatīvajiem aktiem par cilvēka audu uzkrāšanas, uzglabāšanas un izmantošanas kārtību un attiecībā uz cilvēka asins šūnām atbilst normatīviem aktiem par cilvēka asiņu un asins komponentu savākšanas, testēšanas,

apstrādes, uzglabāšanas un izplatīšanas kvalitātes un drošības standartiem, un papildina šajos normatīvajos aktos noteiktās prasības izsekojamībai.

2.2. gēnu terapijas zālēm

7. Gatavās zāles, aktīvā viela un izejvielas:

7.1. gēnu terapijas zāles, kas satur rekombinētās nukleīnskābes sekvenci vai ģenētiski modificētu mikroorganismu vai vīrusu:

7.1.1. gatavās zāles sastāv no nukleīnskābes sekvences vai ģenētiski modificēta mikroorganisma vai vīrusa, un tās ir galīgajā tiešajā iepakojumā paredzētajai izmantošanai medicīnā. Gatavās zāles var kombinēt ar medicīnisku ierīci vai aktīvu implantējamu medicīnisku ierīci;

7.1.2. aktīvā viela sastāv no nukleīnskābes sekvences vai ģenētiski modificēta mikroorganisma vai vīrusa;

7.2. gēnu terapijas zāles, kas satur ģenētiski modificētas šūnas ir tiešajā iepakojumā paredzētajai izmantošanai medicīnā. Gatavās zāles var būt kombinētas ar medicīnisku ierīci vai aktīvu implantējamu medicīnisku ierīci. Aktīvā viela sastāv no ģenētiski modificētām šūnām, kas modificētas ar kādu no šī pielikuma 7.1.1.apakšpunktā minētajām zālēm;

7.3. ja zāles sastāv no virālajiem vektoriem, izejvielas ir komponenti, no kuriem iegūts virālais vektors, proti, pamatvīrusa vektora sēkla vai plazmīdas, ko izmanto iesaiņojumšūnu transfekcijai, un iesaiņojumšūnu līnijas pamatšūnu banka.

7.4. ja zāles sastāv no plazmīdām, nevirāliem vektoriem un ģenētiski modificēta mikroorganisma, kas nav vīrusi vai virālie vektori, izejvielas ir komponenti, ko lieto vīrusu ražojošo šūnu izveidei, proti, plazmīda, saimniekbaktērijas un rekombinēto mikrobiālo šūnu pamatšūnu banka;

7.5. ģenētiski modificētu šūnu gadījumā izejvielas ir komponenti, ko izmanto, lai iegūtu ģenētiski modificētas šūnas, proti, izejvielas vektora ražošanai, vektors un cilvēku vai dzīvnieku šūnas. Labas ražošanas prakses principi ir spēkā no ražošanas etapa, kad bankas sistēmu izmanto, lai iegūtu vektoru.

8. Papildus šo noteikumu 3.pielikuma 4.2.2. un 4.2.3.apakšnodaļā noteiktajām prasībām izpilda šādas īpašas prasības:

8.1. sniedz informāciju par visām izejvielām, ko izmanto aktīvās vielas ražošanā, tostarp produktiem, kas vajadzīgi cilvēku vai dzīvnieku šūnu ģenētiskajai modifikācijai un, vajadzības gadījumā, secīgai ģenētiski modificēto šūnu kultivēšanai un saglabāšanai, ņemot vērā to, ka attīrīšanas fāzes var nebūt;

8.2. attiecībā uz zālēm, kas satur mikroorganismu vai vīrusu, sniedz datus par ģenētisko modifikāciju, sekvences analīzi, virulences vājināšanos, tropismu attiecībā uz specifiskiem audiem un šūnu tipiem, šūnu cikla atkarību no mikroorganisma vai vīrusa un vecāku celma patogenitāti un raksturlielumiem;

8.3. reģistrācijas dokumentācijas atbilstošajās iedaļās apraksta ar ražošanas procesu un zālēm saistītos piemaisījumus, jo īpaši replicēties spējīgu vīrusu piemaisījumus, ja vektors ir izveidots kā replicēties nespējīgs;

8.4. attiecībā uz plazmīdām visa zāļu uzglabāšanas termiņa laikā veic dažādu plazmīdu veidu kvantifikāciju;

8.5. attiecībā uz ģenētiski modificētām šūnām testē šūnu raksturlielumus pirms un pēc ģenētiskās modifikācijas, kā arī pirms un pēc tai sekojošas sasaldēšanas un uzglabāšanas procedūras.

9. Papildus īpašajām prasībām, kas attiecas uz gēnu terapijas zālēm, attiecībā uz ģenētiski modificētām šūnām izpilda kvalitātes prasības somatisko šūnu terapijas zālēm un audu inženierijas produktiem atbilstoši šī pielikuma 2.3.apakšnodaļā noteiktajam.

2.3. somatisko šūnu terapijas zālēm un audu inženierijas produktiem

10. Gatavās zāles, aktīvā viela un izejvielas:

10.1. gatavās zāles sastāv no aktīvās vielas, un tās ir tiešajā iepakojumā paredzētajai izmantošanai medicīnā un kombinēto jaunievietās terapijas zāļu, kas definētas Eiropas Parlamenta un Padomes regulas Nr. 1394/2007

2.panta 1.punkta d) apakšpunktā, gadījumā – to galīgajā kombinācijā;

10.2. aktīvā viela sastāv no inženierijas šūnām un audiem. Šūnas un audus uzskata par "inženierijas", ja tie atbilst Eiropas Parlamenta un Padomes regulas Nr. 1394/2007 2.panta 1.punkta c) apakšpunktā noteiktajam;

10.3. papildu vielas (piemēram, celulārie karkasi, matricas, ierīces, biomateriāli, biomolekulas un citi komponenti), ko kombinē ar šūnām, kurām veiktas manipulācijas un kuras ir šo šūnu sastāvdaļa, uzskata par izejvielām, pat ja tās nav bioloģiskas izcelsmes;

10.4. materiālus, ko izmanto aktīvās vielas ražošanā (piemēram, barotnes, augšanas faktori) un kuri neveido aktīvās vielas daļu, uzskata par jēlvielām.

11. Papildus šo noteikumu 3.pielikuma 4.2.2. un 4.2.3.apakšnodaļā noteiktajām prasībām izpilda šādas īpašas prasības:

11.1. attiecībā uz izejvielām:

11.1.1. sniedz kopsavilkumu par cilvēka audu un šūnu, kas izmantotas kā izejvielas, ziedošanu, ieguvu un testēšanu saskaņā ar normatīvajiem aktiem par cilvēku audu uzkrāšanas, uzglabāšanas un izmantošanas kārtību. Ja izejmateriāli ir neveselas šūnas vai audi (piemēram, vēža audi), to lietošana ir jāpamato;

11.1.2. ja apvieno alogēnu šūnu populācijas, apraksta apvienošanas stratēģijas un pasākumus izsekojamības nodrošināšanai;

11.1.3. iespējamo mainīgumu, ko rada cilvēku vai dzīvnieku audi un šūnas, apraksta kā daļu no ražošanas procesa validācijas, sniedz aktīvās vielas un gatavo zāļu raksturojumu, izstrādā pārbaudes, nosakot specifikācijas un stabilitāti;

11.1.4. attiecībā uz zālēm, kas veidotas uz ksenogēno šūnu bāzes, sniedz informāciju par dzīvnieku ieguves avotu (piemēram, ģeogrāfisko izcelsmi, lopkopību, vecumu), īpašiem atlases kritērijiem, infekciju profilakses un uzraudzības pasākumiem avota (donora) dzīvniekiem, dzīvnieku testēšanu attiecībā uz infekcijas izraisītājiem, tostarp vertikāli pārnestajiem mikroorganismiem un vīrusiem, kā arī par pierādījumiem attiecībā uz dzīvnieku izmantošanas aprīkojuma piemērotību;

11.1.5. attiecībā uz zālēm, kas izstrādātas uz ģenētiski modificētu dzīvnieku šūnu bāzes, apraksta šūnu specifiskos raksturlielumus, kas saistīti ar ģenētisko modificēšanu. Sniedz sīku izstrādes metodes aprakstu un transgēnā dzīvnieka raksturojumu;

11.1.6. attiecībā uz šūnu ģenētisko modificēšanu, izpilda šī pielikuma 2.2.apakšnodaļā izklāstītās tehniskās prasības;