

## DIRETTIVI

## DIRETTIVA TAL-KUMMISSJONI 2009/120/KE

tal-14 ta' Settembru 2009

**li temenda d-Direttiva 2001/83/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill dwar il-kodiċi tal-Komunità li għandu x'jaqsam ma' prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem fir-rigward ta' prodotti mediċinali ta' terapija avanzata**

(Test b'relevanza għaż-ŻEE)

IL-KUMMISSJONI TAL-KOMUNITAJIET EWROPEJ,

Wara li kkunsidrat it-Trattat li jstabbilixxi l-Komunità Ewropea,

Wara li kkunsidrat id-Direttiva 2001/83/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tas-6 ta' Novembru 2001 dwar il-kodiċi tal-Komunità li għandu x'jaqsam ma' prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem <sup>(1)</sup>, u b'mod partikolari l-Artikolu 120 tagħha,

Billi:

- (1) Prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem jistgħu jitqiegħdu fis-suq biss jekk waslilhom awtorizzazzjoni ta' kummerċjalizzazzjoni minn awtorità kompetenti abbażi ta' dokument ta' applikazzjoni li fih ir-riżultati tat-testijiet u l-provi mwettqa fuq il-prodotti kkonċernati.
- (2) L-Anness I għad-Direttiva 2001/83/KE jstipula rekwiżiti xjentifiċi u tekniċi ta' prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem li magħhom għandhom jitqabblu biex jiġu vvalutati l-kwalità, is-sikurezza u l-effikaċità tal-prodott mediċinali. Dawk ir-rekwiżiti xjentifiċi u tekniċi għandhom jiġu aġġornati regolarment biex jiehdu inkunsiderazzjoni l-progress xjentifiku u tekniku.
- (3) Minhabba progress xjentifiku u tekniku fil-qasam tat-terapiji avanzati, kif rifless fir-Regolament (KE) Nru 1394/2007 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tat-13 ta' Novembru 2007 dwar prodotti mediċinali ta' terapija avanzata u li jemenda d-Direttiva 2001/83/KE u r-Regolament (KE) Nru 726/2004 <sup>(2)</sup>, huwa xieraq li jiġi adattat l-Anness I. Id-definizzjonijiet u r-rekwiżiti xjentifiċi u tekniċi dettaljati għall-prodotti mediċinali tat-terapija tal-ġeni u l-prodotti mediċinali tat-terapija taċ-ċelloli somatiċi għandhom jiġu aġġornati. Barra minn dan, għandhom jitwaqquf rekwiżiti dettaljati xjentifiċi u tekniċi għal prodotti ta' inġinerija tat-tessuti, kif ukoll għal prodott mediċinali terapewtiku avanzat li fih tagħmir u prodotti mediċinali ta' terapija avanzata mħallta.

- (4) Il-miżuri previsti f'din id-Direttiva huma skont l-opinjoni tal-Kumitat Permanenti għal Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem,

ADOTTAT DIN ID-DIRETTIVA:

## Artikolu 1

Il-Parti IV tad-Direttiva 2001/83/KE tibdel bit-test stipulat fl-Anness ta' din id-Deciżjoni.

## Artikolu 2

1. L-Istati Membri għandhom idahhlu fis-sehh il-liġijiet, ir-regolamenti u d-dispożizzjonijiet amministrattivi meħtieġa biex jikkonformaw ma' din id-Direttiva sa mhux aktar tard mill-5 ta' April 2010. Għandhom jikkomunikaw minnufih lill-Kummissjoni t-test ta' dawk id-dispożizzjonijiet u t-tabella ta' korrelazzjoni bejn dawk id-dispożizzjonijiet u din id-Direttiva.

Meta l-Istati Membri jadottaw dawn id-dispożizzjonijiet, dawn għandu jkun fihom referenza għal din id-Direttiva jew ikunu akkumpanjati b'din ir-referenza meta jiġu ppubblikati uffiċjalment. L-Istati Membri għandhom jistabbilixxu kif għandha ssir din ir-referenza.

2. L-Istati Membri għandhom jikkomunikaw lill-Kummissjoni t-test tad-dispożizzjonijiet ewlenin tal-liġi nazzjonali li jadottaw fil-qasam kopert minn din id-Direttiva.

## Artikolu 3

Din id-Direttiva għandha tidhol fis-sehh fil-ghoxrin jum wara l-pubblikazzjoni tagħha f'Il-Ġurnal Uffiċjali tal-Unjoni Ewropea.

## Artikolu 4

Din id-Direttiva hija indirizzata lill-Istati Membri.

Magħmul fi Brussell, l-14 ta' Settembru 2009.

Għall-Kummissjoni  
Günter VERHEUGEN  
Viċi President

<sup>(1)</sup> ĠU L 311, 28.11.2001, p. 67.

<sup>(2)</sup> ĠU L 324, 10.12.2007, p. 121.

## ANNEX

## "PARTI IV

**PRODOTTI MEDIĊINALI TA' TERAPIJA AVVANZATA**

## 1. INTRODUZZJONI

Applikazzjonijiet tal-awtorizzazzjoni tal-kummerċjalizzazzjoni għall-prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata, kif definita fil-punt (a) tal-Artikolu 2(1) tar-Regolament (KE) Nru 1394/2007, għandhom isegwu r-rekwiżiti ta' format (Il-Moduli 1, 2, 3, 4 u 5) deskritti fil-Parti I ta' dan l-Anness.

Ir-rekwiżiti tekniċi għall-Moduli 3, 4 u 5 għall-prodotti mediċinali bijoloġiċi, kif deskritt fil-Parti I ta' dan l-Anness, għandhom japplikaw. Ir-rekwiżiti speċifiċi għall-prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata deskritti fit-Taqsimiet 3, 4 u 5 ta' din il-Parti jispjegaw il-mod kif japplikaw ir-rekwiżiti fil-Parti I għall-prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata. Barra minn hekk, fejn xieraq u filwaqt li jittiehdu inkunsiderazzjoni l-ispeċifità tal-prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata, ġew stipulati rekwiżiti addizzjonali.

Minhabba n-natura speċifika tal-prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata, tista' tiġi applikata strategija bbażata fuq ir-riskju biex tiddetermina l-grad tad-dejta tal-kwalità, id-dejta klinika u mhux klinika li għandu jiġi inkluż fl-applikazzjoni tal-awtorizzazzjoni tal-kummerċjalizzazzjoni, skont il-linji gwida xjentifiċi relatati mal-kwalità, is-sikurezza u l-effikaċità tal-prodotti mediċinali msemmija fil-punt 4 tal-Introduzzjoni u prinċipji ġenerali.

L-analiżi tar-riskju jistgħu jkopru l-iżvilupp shih. Il-fatturi tar-riskju li jistgħu jitqiesu jinkludu: l-origini taċ-ċelloli (awtologi, alloġeniċi, ksenoġeniċi), il-kapaċità ta' propagazzjoni u/jew differenzjar u li jagħtu bidu għal reazzjoni ta' immunità, il-livell ta' manipolazzjoni ċellulari, l-arranġament ta' ċelloli b'mollekuli bjoattivi jew b'materjali strutturali, in-natura tal-prodotti mediċinali tal-ġenoterapija, l-estensjoni tal-kompetenza ta' replikazzjoni ta' vajrusis jew mikroorganizmi, il-funzjonalità li tifrex fit-tul, ir-riskju ta' onkoġeniċità u l-forma ta' kif jittiehdu jew l-użu.

Dejta relevanti klinika u mhux klinika disponibbli jew esperjenza ma' prodotti mediċinali oħra ta' terapija avvanzata jistgħu wkoll jiġu kkunsidrati fl-analiżi tar-riskju.

Kwalunkwe devjazzjoni mir-rekwiżiti ta' dan l-Anness għandha tiġi xjentifikament ġustifikata fil-Modulu 2 tad-dokument tal-applikazzjoni. L-analiżi tar-riskju deskritta hawn fuq, meta applikata, għandha wkoll tiġi inkluża u deskritta fil-Modulu 2. F'dan il-każ, se jiġu diskussi l-metodoloġija segwita, in-natura tar-riskji identifikati u l-implikazzjonijiet tal-istrategija bbażata fuq ir-riskju għall-iżvilupp u l-valutazzjoni tal-programm u kwalunkwe devjazzjoni mir-rekwiżiti tal-Anness li tirriżulta mill-analiżi tar-riskju għandha tiġi deskritta.

## 2. DEFINIZZJONIJIET

Għall-ghanijiet ta' dan l-Anness, flimkien mad-definizzjonijiet stipulati fir-Regolament (KE) Nru 1394/2007, għandhom japplikaw id-definizzjonijiet stipulati fit-taqsimiet 2,1 u 2.2.

2.1. **Prodott mediċinali ta' terapija tal-ġeni**

Prodott mediċinali ta' terapija tal-ġeni jfisser prodott mediċinali bijoloġiku li għandu l-karatteristiċi li ġejjin:

- (a) fih sustanza attiva li fiha jew tikkonsisti minn aċidu nukleiku rikombinanti użat fil-bniedem jew mogħti lilu bil-ħsieb ta' regolamentazzjoni, tiswija, sostituzzjoni, zieda jew thassir ta' sekwenza ġenetika;
- (b) l-effett terapewtiku, profilattiku jew dijanjostiku tiegħu jirrelata direttament mas-sekwenza tal-aċidu nukleiku rikombinanti, jew għall-prodott ta' espressjoni ġenetika ta' din is-sekwenza.

Prodotti mediċinali ta' terapija tal-ġeni ma għandhomx jinkludu tilqim kontra mard infettiv.

2.2. **Prodott mediċinali ta' terapija ta' ċelloli somatiċi**

Prodott mediċinali taċ-ċelloli somatiċi jfisser prodott mediċinali bijoloġiku li għandu l-karatteristiċi li ġejjin:

- (a) ikollu jew ikun jikkonsisti minn ċelloli jew tessuti li ġew soġġetti għal manipolazzjoni sostanzjali b'tali mod li l-karatteristiċi bijoloġiċi, il-funzjonijiet fiżjoloġiċi jew il-proprjetajiet strutturali rilevanti għall-użu kliniku maħsub ikunu nbidlu, jew ta' ċelloli jew tessuti li mhumix maħsuba biex jintużaw għall-istess funzjoni(jiet) essenzjali fil-benefiċjarju u d-donatur;

(b) huwa pprezentat bhala li ghandu proprjetajiet ghal, jew jintuza fil-bniedem jew jinghata lill-bniedem bil-hsieb ta' trattament, prevenzjoni jew dijanjozi ta' marda permezz tal-azzjoni farmakoloġika, immunoloġika jew metabolika taċ-ċelloli jew it-tessuti tiegħu.

Għall-iskopijiet tal-punt (a), il-manipulazzjonijiet elenkati fl-Anness I għar-regolament (KE) Nru 1394/2007, b'mod partikolari, ma ghandhomx jitqiesu bhala manipulazzjonijiet sostanzjali.

### 3. REKWIZITI SPECIFIĊI LI JIRRIGWARDAW IL-MODULU 3

#### 3.1. Ir-rekwiziti speċifiċi għall-prodotti mediċinali kollha ta' terapija avanzata

Deskrizzjoni tas-sistema ta' traċċabilità li d-detentur tal-awtorizzazzjoni tal-kummerċjalizzazzjoni bihsiebu jistabbilixxi jew jippreserva biex jiżgura li prodott individwali u l-materjali ta' tluq u l-materja prima tiegħu, inklużi s-sustanzi kollha li jiġu f'kontatt maċ-ċelluli jew it-tessuti li jistgħu jkunu fih, jistgħu jiġu ttraċċati mill-provenjenza, manifattura, imballaġġ, hażna, trasport u konsenja lill-isptar, l-istituzzjoni jew il-prattika privata fejn jintuza l-prodott, għandha tinghata.

Is-sistema ta' traċċabilità għandha tkun komplementari għal, u kompatibbli ma', ir-rekwiziti stabbiliti fid-Direttiva 2004/23/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill (\*), dwar tessuti u ċelloli tal-bniedem u ċelloli oħra tad-demem, u d-Direttiva 2002/98/KE, fir-rigward taċ-ċelloli tad-demem tal-bniedem.

#### 3.2. Ir-rekwiziti speċifiċi għall-prodotti mediċinali kollha ta' terapija tal-ġeni

##### 3.2.1. L-Introduzzjoni: prodott lest, sustanza attiva u materjali ta' tluq

3.2.1.1. Prodott mediċinali ta' terapija tal-ġeni li fih sekwenza/sekwenzi ta' aċidu nukleiku rikombinanti jew mikroorganizmu/mikroorganizmi jew wajrus(is) ġenetikament modifikati.

Il-prodott mediċinali lest għandu jikkonsisti minn sekwenza/sekwenzi ta' aċidu nukleiku jew mikroorganizmu/mikroorganizmi jew wajrus(is) ġenetikament modifikati formolati fil-kontenitur immedjat finali tagħhom għall-użu mediku maħsub. Il-prodott mediċinali lest jista' jiġi kkombinat ma' tagħmir mediku jew tagħmir mediku impjantabbli attiv.

Sustanza attiva għandha tikkonsisti minn sekwenza/sekwenzi ta' aċidu nukleiku jew mikroorganizmu/mikroorganizmi jew wajrus(is) ġenetikament modifikati.

3.2.1.2. Prodott mediċinali ta' terapija tal-ġeni li fih ċelloli ġenetikament modifikati.

Il-prodott mediċinali lest għandu jikkonsisti minn ċelloli ġenetikament modifikati fformolati fil-kontenitur finali immedjat għall-użu mediku maħsub. Il-prodott mediċinali lest jista' jkun kombinat ma' tagħmir mediku jew ma' tagħmir mediku impjantabbli attiv.

Is-sustanza attiva għandha tikkonsisti minn ċelloli ġenetikament modifikati minn wiehed mill-prodotti deskritti fit-Taqsima 3.2.1.1 hawn fuq.

3.2.1.3. Fil-każ ta' prodotti magħmula minn wajrusis jew vectors tal-wajrusis, il-materjali ta' tluq għandhom ikunu l-komponenti li minnhom jinkisbu l-vectors tal-wajrusis, jiġifieri s-sors tal-vector primarju tal-wajrus jew il-plasmidi użati biex jittrasmittaw iċ-ċelloli ta' packaging u tal-bank ċellulari primarju tad-dixxendenza ċellulari ta' packaging.

3.2.1.4. Fil-każ ta' prodotti magħmula minn plasmidi, vectors li mhumiex tal-wajrusis u mikroorganizmu/mikroorganizmi ġenetikament modifikati, il-materjali ta' tluq għandhom ikunu l-komponenti użati biex jiġġeneraw iċ-ċellola produttriċi, jiġifieri l-plasmidi, il-batterja ospiti u l-bank taċ-ċellola primarja ta' ċelloli mikrobjali rikombinanti.

3.2.1.5. Fil-każ ta' ċelloli ġenetikament modifikati, il-materjali ta' tluq għandhom ikunu komponenti użati biex jinkisbu ċelloli ġenetikament modifikati, jiġifieri l-materjali ta' tluq għal produzzjoni tal-vector, il-vector u ċ-ċelloli umani jew dawk tal-annimali. Il-prinċipji tal-Prassi t-Tajba tal-Manifattura għandha tapplika u tibda mis-sistema tal-bank użata għall-produzzjoni tal-vector.

##### 3.2.2. Ir-rekwiziti speċifiċi

Barra r-rekwiziti stipulati fit-Taqsima 3.2.1 u 3.2.2 tal-Parti I ta' dan l-Anness, ir-rekwiziti li ġejjin għandhom japplikaw:

(a) Għandha tinghata informazzjoni dwar il-materjali kollha ta' tluq użati għall-manifattura tas-sustanza attiva, inklużi l-prodotti meħtieġa għall-modifika ġenetika taċ-ċelloli tal-bniedem jew tal-annimali u, kif applikabbli, kultura sussegwenti u preservazzjoni taċ-ċelloli ġenetikament modifikati, filwaqt li tittiehed inkunsiderazzjoni n-nuqqas possibbli ta' stadji ta' purifikazzjoni;

- (b) Għall-prodotti li fihom mikroorganizmu jew wajrus, għandha tinghata dejta dwar modifika ġenetika, analizi tas-sekwenza, tnaqqis tal-virulence (il-qawwa tal-mikroorganizmu biex jipproduċi hsara), tropiżmu għal tessuti speċifiċi u tipi ta' ċelloli, dipendenza taċ-ċiklu taċ-ċellola tal-mikroorganizmu jew tal-wajrus, patoġenicità u karatteristiċi tal-varjetà parentali;
- (c) Impuritajiet relatati mal-proċess u impuritajiet relatati mal-prodott għandhom jiġu deskritti fit-taqsimiet rilevanti tad-dokument, u partikolarment kontaminanti tal-wajrus kompetenti ta' replikazzjoni jekk il-vector huwa mfassal biex ikun nonkompetenti ta' replikazzjoni;
- (d) Għall-plasmidi, għandha titwettaq kwantifikazzjoni tal-forom differenti ta' plasmidi matul il-perjodu ta' validità tal-prodott;
- (e) Għal ċelloli ġenetikament modifikati, għandhom jiġu ttestjati l-karatteristiċi taċ-ċelloli qabel u wara l-modifika ġenetika, kif ukoll qabel u wara kwalunkwe proċedura sussegwenti ta' ffrizjar/ħażna.

Għal ċelloli ġenetikament modifikati, flimkien mar-rekwiżiti speċifiċi għall-prodotti mediċinali tat-terapija tal-ġeni, għandhom japplikaw ir-rekwiżiti għall-prodotti mediċinali tat-terapija taċ-ċelloli somatiċi u l-prodotti ta' inġinerija tat-tessuti (ara t-Taqsima 3.3).

### 3.3. Ir-rekwiżiti speċifiċi għall-prodotti mediċinali tat-terapija taċ-ċelloli somatiċi u prodotti ta' inġinerija tat-tessuti

#### 3.3.1. *L-Introduzzjoni: prodott lest, sustanza attiva u materjali ta' tluq*

Il-prodott mediċinali lest għandu jikkonsisti mis-sustanza attiva fformulata fil-kontenitur immedjat tagħha għall-użu mediku maħsub, u fil-kombinazzjoni finali tagħha għall-prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata.

Is-sustanza attiva għandha tkun magħmula minn prodotti ta' inġinerija taċ-ċelloli u/jew tat-tessuti.

Sostanzi addizzjonali (pereżempju tiffid li jippreserva l-forma tat-tessuti, matrices, tagħmir, biomaterjali, bijomollekuli u/jew komponenti oħra) li jiġu kkombinati ma' ċelloli manipulati li minnhom jiffurmaw parti integrali għandhom jitqiesu bħala materjali ta' tluq, ukoll jekk mhux ta' oriġini bijoloġika.

Il-materjali użati matul il-manifattura tas-sustanza attiva (pereżempju mezz ta' kultura, fatturi ta' tkabbir) u li mhumiex maħsuba biex jiffurmaw parti mis-sustanza attiva għandhom jitqiesu bħala materja prima.

#### 3.3.2. *Ir-rekwiżiti speċifiċi*

Barra r-rekwiżiti stipulati fit-Taqsima 3.2.1 u 3.2.2 tal-Parti I ta' dan l-Anness, ir-rekwiżiti li ġejjin għandhom japplikaw:

##### 3.3.2.1. Il-materjali ta' tluq:

- (a) Għandha tinghata taqsira tat-tagħrif malli ssir donazzjoni, kisba u ttestjar tat-tessuti u ċ-ċelloli tal-bniedem użati bħala materjali ta' tluq u magħmula skont id-Direttiva 2004/23/KE. Jekk ċelloli jew tessuti morda (pereżempju tessut tal-kanċer) jintużaw bħala materjali ta' tluq, l-użu tagħhom għandu jkun ġustifikat;
- (b) Jekk popolazzjonijiet ta' ċelloli alleoġeniċi qed jiġu amalgamati, l-istrateġiji u l-miżuri ta' amalgamazzjoni biex jiżguraw traċcabilità għandhom jiġu deskritti;
- (c) Il-varjabilità potenzjali introdotta permezz tat-tessuti u ċ-ċelloli tal-bniedem jew tal-annimal għandha tiġi indirizzata bħala parti mill-validazzjoni tal-proċess tal-manifattura, karatterizzazzjoni tas-sustanza attiva u l-prodott lest, l-iżvilupp ta' dożaġġ, l-iffissar ta' speċifikazzjonijiet u stabbiltà;
- (d) Għall-prodotti ksenoġeniċi bbażati fuq iċ-ċelloli, għandu jinghata tagħrif dwar is-sors ta' annimali (bħalma huma l-oriġini ġeografika, it-trobbija tal-annimali, l-età), kriterji speċifiċi ta' approvazzjoni, miżuri biex jipprevjenu u jimmonitoraw infezzjonijiet fl-annimali użati bħala sors jew donaturi, l-ittestjar tal-annimali għal aġenti ta' infezzjoni, inklużi mikroorganizmi u wajrusis trażmessi vertikalemnt, u evidenza tas-sostenibilità tal-annimali;
- (e) Għall-prodotti bbażati fuq iċ-ċelloli mmissla mill-annimali ġenetikament modifikati, il-karatteristiċi taċ-ċelloli relatati mal-modifika ġenetika għandhom jiġu deskritti. Deskrizzjoni dettaljata tal-metodu ta' holqien u l-karatterizzazzjoni tal-annimal transġeniku għandhom jiġu pprovduti;
- (f) Għall-modifika ġenetika taċ-ċelloli, ir-rekwiżiti tekniċi speċifikati fit-Taqsima 3.2 għandhom japplikaw;

- (g) Ir-reġim ta' ttestjar ta' kwalunkwe sustanza addizzjonali (tirfid li jippreserva l-forma tat-tessuti, matrices, bijomolekoli jew komponenti oħra), li huma kkombinati ma' prodotti ta' inġinerija taċ-ċelloli li minnhom jiffurmaw parti integrali, għandu jiġi deskritt u ġustifikat;
- (h) Għal tirfid li jippreserva l-forma tat-tessuti, matrices u tagħmir li jaqgħu taht id-definizzjoni ta' tagħmir mediku jew tagħmir mediku impjantabbli attiv, għandu jingħata t-tagħrif meħtieġ skont it-Taqsima 3.4 għall-valutazzjoni tal-prodott mediċinali kkombinat ta' terapija avvanzata.

#### 3.3.2.2. Il-proċess ta' manifattura:

- (a) Il-proċess ta' manifattura għandu jiġi vvalidat biex jiżgura konsistenza ta' raggruppamenti u ta' proċess, integrità funzjonali taċ-ċelloli matul il-manifattura u t-trasport sal-mument ta' applikazzjoni jew ta' teħid, u l-istat xieraq ta' differenzjar;
- (b) Jekk iċ-ċelloli jtkabbru direttament jew fuq matrix, tirfid li jippreserva l-forma tat-tessuti, jew tagħmir, għandu jingħata tagħrif dwar il-validazzjoni tal-proċess tal-kultura taċ-ċelluli fir-rigward tat-tkabbir taċ-ċellola, il-funzjoni u l-integrità tal-kombinazzjoni.

#### 3.3.2.3. Il-karatterizzazzjoni u l-istrategija ta' kontroll

- (a) Għandu jingħata tagħrif relevanti dwar il-karatterizzazzjoni tal-produzzjoni taċ-ċellola jew it-tahlita taċ-ċelloli mil-lat ta' identità, purità (pereżempju aġenti mikrobiċi fortuwiti u kontaminanti ċellolari), vijabilità, qawwa, karjologija, tumuroġenicità u adegwatezza għall-użu mediċinali maħsub. Għandha tingħata prova tal-istabilità ġenetika taċ-ċelloli;
- (b) Tagħrif kwalitattiv u, meta possibbli, kwantitattiv dwar impuritajiet relatati mal-prodott u mal-proċess, kif ukoll dwar kwalunkwe materjal li kapaci jintroduċu prodotti ta' degradazzjoni matul il-produzzjoni, għandu jingħata. Il-grad tad-determinazzjoni tal-impuritajiet għandu jiġi ġġustifikat;
- (c) Jekk ċerti testijiet ta' rilaxx ma jistgħux jitwettqu fuq is-sustanza attiva jew il-prodott lest, iżda biss fuq intermedji ewlenin u/jew bħala ttestjar waqt il-fabrikazzjoni, dan għandu jiġi ġġustifikat;
- (d) Fejn hemm preżenti molekuli bijoloġikament attivi (bħalma huma fatturi tat-tkabbir, ċitokine) bħala komponenti tal-prodott ibbażat fuq iċ-ċelloli, l-impatt u l-interazzjoni tagħhom ma' komponenti oħra tas-sustanzi attivi għandhom jiġu kkaratterizzati;
- (e) Fejn struttura tridimensjonali hija parti mill-funzjoni maħsuba, l-istat ta' differenzjar, l-organizzazzjoni strutturali u funzjonali taċ-ċelloli u, fejn applikabbli, il-matrix ekstrakċellolari ġġenerata għandha tkun parti mill-karatterizzazzjoni għal dawn il-prodotti bbażati fuq iċ-ċelloli. Fejn meħtieġ, investigazzjonijiet li mhumiex kliniċi għandhom jikkomplementaw il-karatterizzazzjoni fiżjokimika.

#### 3.3.2.4. L-eċċipjenti

Għal eċċipjent(i) użat(i) fil-prodotti mediċinali bbażati fuq iċ-ċelloli jew fuq it-tessuti (pereżempju l-komponenti tal-mezz ta-trasport), ir-rekwiżiti għal eċċipjenti ġodda, kif stipulat fil-Parti I ta' dan l-Anness, għandhom japplikaw, hlief jekk teżisti dejta dwar l-interazzjonijiet bejn iċ-ċelloli jew it-tessuti u l-eċċipjenti.

#### 3.3.2.5. L-istudji tal-iżvilupp

Id-deskrizzjoni tal-programm tal-iżvilupp għandha tindirizza l-għażla ta' materjali u proċessi. B'mod partikolari, għandha tiġi diskussa l-integrità tal-popolazzjoni taċ-ċelluli bħal fil-formulazzjoni finali.

#### 3.3.2.6. Il-materjali ta' referenza

Standard ta' referenza, relevanti u speċifiku għas-sustanza attiva u/jew il-prodott lest, għandu jiġi dokumentat u karatterizzat.

### 3.4. Ir-rekwiżiti speċifiċi għal prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata li jkun fihom tagħmir

#### 3.4.1. Prodott mediċinali ta' terapija avvanzata li fih tagħmir kif imsemmi fl-Artikolu 7 tar-Regolament (KE) Nru 1394/2007

Għandhom jingħataw deskrizzjoni tal-karatteristiċi fiżiċi u l-prestazzjoni tal-prodott u deskrizzjoni tal-metodi ta' tfassil tal-prodott.

Għandhom jiġu deskritti l-interazzjoni u l-kompatibilità bejn il-ġeni, iċ-ċelloli u/jew it-tessuti u l-komponenti strutturali.

3.4.2. *Prodotti mediċinali kkombinati tat-terapija avanzata kif definiti fl-Artikolu 2(1)(d) tar-Regolament (KE) Nru 1394/2007*

Għall-parti ċellolari jew dik tat-tessuti tal-prodott mediċinali kkombinat ta' terapija avanzata, għandhom japplikaw ir-rekwiżiti speċifiċi għall-prodotti mediċinali ta' terapija ta' ċelloli somatiċi u prodotti tal-ingenierija tat-tessuti stipulati fit-Taqsima 3.3 għandhom japplikaw u, fil-każ ta' ċelloli ġenetikament modifikati, ir-rekwiżiti speċifiċi għall-prodotti mediċinali tat-terapija tal-ġeni stipulata fit-Taqsima 3.2.

It-tagħmir mediku jew it-tagħmir mediku impjantabbli attiv jista' jkun parti integrali tas-sustanza attiva. Fejn it-tagħmir mediku jew it-tagħmir mediku impjantabbli attiv jiġi kkombinat maċ-ċelloli fil-mument tal-manifattura jew tal-applikazzjoni jew ta' meta jittiehdu l-prodotti lesti, għandhom jitqiesu bhala part integrali tal-prodott lest.

Għandu jingħata t-tagħrif relatat mat-tagħmir mediku jew it-tagħmir mediku impjantabbli attiv (li huwa parti integrali tas-sustanza attiva jew il-prodott lest) li huwa rilevanti għall-valutazzjoni tal-prodott mediċinali kkombinat ta' terapija avanzata. Dan it-tagħrif għandu jinkludi:

- (a) Tagħrif dwar l-għażla u l-funzjoni maħsuba tat-tagħmir mediku jew it-tagħmir mediku impjantabbli attiv u prova tal-kompatibilità tat-tagħmir ma' komponenti oħra tal-prodott;
- (b) Evidenza ta' konformità tal-parti tat-tagħmir mediku mar-rekwiżiti essenzjali mfassla fl-Anness I tad-Direttiva tal-Kunsill 93/42/KEE (\*\*), jew ta' konformità tal-parti tat-tagħmir mediku impjantabbli attiv mar-rekwiżiti essenzjali mfassla fl-Anness I tad-Direttiva tal-Kunsill 90/385/KEE (\*\*\*);
- (c) Fejn applikabbli, evidenza tal-konformità tat-tagħmir mediku jew it-tagħmir mediku impjantabbli mar-rekwiżiti tal-BSE/TSE stipulati fid-Direttiva tal-Kummissjoni 2003/32/KE (\*\*\*\*);
- (d) Meta disponibbli, ir-rizultati ta' kwalunkwe valutazzjoni tal-parti tat-tagħmir mediku jew il-parti tat-tagħmir mediku attiv impjantabbli minn korp notifikat skont id-Direttiva 93/42/KEE jew id-Direttiva 90/385/KEE.

Il-korp notifikat li wettaq il-valutazzjoni msemmija fil-punt (d) ta' din it-taqsimha għandu fuq talba tal-awtorità kompetenti li tivvaluta l-applikazzjoni, jagħmel kwalunkwe tagħrif relatat mar-rizultati tal-valutazzjoni disponibbli skont id-Direttiva 93/42/KEE jew id-Direttiva 90/385/KEE. Dan jista' jinkludi tagħrif u dokumenti li jinsabu fl-applikazzjoni tal-valutazzjoni tal-konformità kkonċernata, fejn meħtieġ għall-valutazzjoni tal-prodott mediċinali kkombinat ta' terapija avanzata bhala entità shiha.

4. IR-REKWIŻITI SPECIFIĊI LI JIRRIGWARDAW IL-MODULU 4

4.1. **Ir-rekwiżiti speċifiċi għall-prodotti mediċinali kollha ta' terapija avanzata**

Ir-rekwiżiti tal-Parti I, il-Modulu 4 ta' dan l-Anness dwar ittestjar farmakoloġiku u tossikoloġiku ta' prodotti mediċinali jista' ma jkunx dejjem xieraq minhabba l-proprjetajiet strutturali u bijoloġiċi uniċi u diversi ta' prodotti mediċinali ta' terapija avanzata. Ir-rekwiżiti tekniċi fit-Taqsimiet 4.1, 4.2 u 4.3 hawn taht jispjegaw kif ir-rekwiżiti fil-Parti I ta' dan l-Anness japplikaw għall-prodotti mediċinali ta' terapija avanzata. Fejn xieraq u filwaqt li jittiehdu inkunsiderazzjoni l-ispeċifitàjiet tal-prodotti mediċinali ta' terapija avanzata, ġew stipulati rekwiżiti addizzjonali.

Il-prinċipju fundamentali għall-izvilupp mhux kliniku u l-kriterji użati għall-għażla tal-ispeċi u l-mudelli rilevanti (*in vitro* u *in vivo*) għandhom jiġu diskussi u ġustifikati fid-deskrizzjoni qasira mhux klinika. Il-mudell(i) magħżul/a tal-annimali jista' jistgħu jinkludi/jinkludu annimali immunodeficienti, knockout, umanizzati jew transġeniċi. L-użu ta' mudelli omologi (pereżempju ċelloli tal-ġrieden analizzati fil-ġrieden) jew mudelli li jimitaw il-marda għandhom jitqiesu, speċjalment għal studji ta' immunoġenicità u immunotossicità.

Flimkien mar-rekwiżiti tal-Parti I, għandhom jingħataw is-sikurezza, l-adegwatezza u l-bijokompatibilità tal-komponenti strutturali kollha (bħalma huma matrices, tirfid li jippreserva l-forma tat-tessuti u tagħmir) u kwalunkwe sustanza addizzjonali (bħalma huma prodotti ċellolari, bijomollekoli, u sustanzi kimiċi), li jinsabu fil-prodott lest. Il-proprjetajiet fiżiċi, mekkaniċi, kimiċi u bijoloġiċi għandhom jittiehdu inkunsiderazzjoni.

#### 4.2. Ir-rekwiżiti speċifiċi għall-prodotti mediċinali kollha ta' terapija tal-ġeni

Biex jiġu determinati l-firxa u t-tip tal-istudji mhux kliniċi biex jiddeterminaw il-livell xieraq tad-dejta tas-sikurezza mhux klinika, għandhom jieħdu inkunsiderazzjoni t-fassil u t-tip tal-prodott mediċinali tat-terapija tal-ġeni.

##### 4.2.1. Il-farmakoloġija

- (a) Studji *in vitro* u *in vivo* relatati mal-użu terapewtiku propost (jiġifieri studji farmakodinamiċi ta' prova tal-validità tal-kunċett jew 'proof of concept') għandhom jingħataw bl-użu ta' mudelli u speċi relevanti tal-annimali mfassla biex juru li s-sekwenza tal-aċidu nukleiku tilhaq il-mira maħsuba tagħha (l-organu jew iċ-ċelloli mmirati) u tippovdi l-funzjoni maħsuba tagħha (livell ta' espressjoni u attività funzjonali). Iż-żmien li se jieħdu l-funzjoni tas-sekwenza tal-aċidu nukleiku u r-reġim propost ta' dożaġġ fl-istudji kliniċi għandhom jingħataw;
- (b) Is-selettività tal-mira: Meta l-prodott mediċinali tat-terapija tal-ġeni jkun maħsub li jkollu funzjonalità selettiva jew ristretta għall-mira, għandhom jingħataw studji li jikkonfermaw l-ispeċifità u t-tul ta' żmien ta' funzjonalità u l-attività fiċ-ċelloli u t-tessuti mmirati;

##### 4.2.2. Il-farmakokinetika

- (a) Studji ta' bijodistribuzzjoni għandhom jinkludu investigazzjonijiet dwar persistenza, rimi u mobilizzazzjoni. L-istudji ta' bijodistribuzzjoni addizzjonalment għandhom jindirizzaw ir-riskju ta' trażmissjoni tal-linja ġerminali;
- (b) L-investigazzjonijiet ta' ekskretazzjoni tal-aġent infettiv u r-riskju ta' trażmissjoni lill-partijiet terzi għandhom jingħataw flimkien mal-valutazzjoni tar-riskju, hliet jekk ġustifikati kif suppost mod iehor fl-applikazzjoni abbażi tat-tip ta' prodott ikkonċernat.

##### 4.2.3. It-tossikoloġija

- (a) It-tossicità tal-prodott mediċinali lest tat-terapija tal-ġeni għandha tiġi vvalutata. Barra dan, skont it-tip tal-prodott, se jittieħdu inkunsiderazzjoni l-ittestjar individwali tas-sustanza attiva u l-eċċipjenti, għandu jiġi vvalutat l-effett *in vivo* ta' prodotti relatati ma' sekwenza espressa ta' aċidu nukleiku mhux maħsuba għall-funzjoni fiżjoloġika;
- (b) Studji fuq it-tossicità ta' doża unika jistgħu jiġu kkombinati ma' studji ta' farmakoloġija u farmakokinetika, pereżempju biex tiġi investigata l-persistenza;
- (c) Studji fuq it-tossicità ta' doża ripetuta għandhom jingħataw meta hemm maħsub dożaġġ multipli ta' soġġetti umani. Il-forma u s-sistema ta' kif tittieħed għandha tirrifletti mill-qrib id-dożaġġ kliniku pplanat. Għal daww il-kazijiet fejn dożaġġ uniku jista' jirriżulta ffunzjonalità pprologata tas-sekwenza tal-aċidu nukleiku fil-bniedem, għandhom jitqiesu studji ta' tossicità ripetuta. L-istudji jistgħu jidumu aktar minn studji ta' tossicità standard skont il-persistenza tal-prodott mediċinali ta' terapija tal-ġeni u r-riskji potenzjali antiċipati. Għandha tingħata ġustifikazzjoni għat-tul ta' żmien;
- (d) Għandha tiġi studjata l-ġenotossicità. Minkejja dan, studji standard ta' tossicità għandhom jitwettqu biss meta jkunu meħtieġa għall-ittestjar ta' impurità speċifika jew komponent ta' sistema ta' trażmissjoni;
- (e) Għandha tiġi studjata l-karċinoġenità. Ma għandhomx ikunu obbligati studji standard li jissuktaw matul il-hajja, ta' karċinoġenità fir-roduri. Minkejja dan, skont it-tip ta' prodott, il-potenzjal tumuroġeniku għandu jiġi vvalutat fil-mudelli relevanti *in vivo/in vitro*;
- (f) Tossicità riproduttiva u tal-iżvilupp: Għandhom jingħataw studji dwar l-effetti fuq il-fertilità u l-funzjoni riproduttiva ġenerali. Studji embrijofetali u perinatali tat-tossicità u studji ta' trażmissjoni tal-linja ġerminali għandhom jingħataw, hliet jekk ġustifikati kif suppost mod iehor fl-applikazzjoni abbażi tat-tip ta' prodott ikkonċernat;
- (g) L-istudji addizzjonali tat-tossicità
  - Studji ta' integrazzjoni: studji ta' integrazzjoni għandhom jingħataw għal kwalunkwe prodott mediċinali tat-terapija tal-ġeni, hliet jekk in-nuqqas ta' dawn l-istudji hija xjentifikament ġustifikata, pereżempju sekwenzi tal-aċidu nukleiku mhumiex se jidhru fin-nukleu taċ-ċellola. Għall-prodotti mediċinali tat-terapija tal-ġeni li mhumiex mistennija li jkunu kapaċi ta' integrazzjoni, għandhom isiru studji ta' integrazzjoni, jekk id-dejta tal-bijodistribuzzjoni jindikaw riskju għal trażmissjoni tal-linja ġerminali;
  - Immunogeniċità u immunotossicità: għandhom jiġu studjati effetti immunogeniċi u immunotossiċi potenzjali.

#### 4.3. Ir-rekwiżiti speċifiċi għall-prodotti mediċinali tat-terapija taċ-ċelloli somatiċi u prodotti ta' inġinerija tat-tessuti

##### 4.3.1. Il-farmakoloġija

- (a) L-istudji farmakoloġiċi primarji għandhom ikunu adattati biex juru l-proof of concept. Għandha tiġi studjata l-interazzjoni tal-prodotti bbażati fuq iċ-ċelloli mat-tessut li jdawwarhom;

- (b) L-ammont ta' prodott mehtieg biex jinkiseb l-effett mixtieq/id-doża effettiva, u skont it-tip ta' prodott, il-frekwenza tad-dożaġġ għandhom jiġu determinati;
- (c) Studji farmakoloġiċi sekondarji għandhom jittiehdu inkunsiderazzjoni biex jivvalutaw l-effetti fiżjoloġiċi potenzjali li mhumiex relatati mal-effett terapewtiku mixtieq tal-prodott mediċinali tat-terapija taċ-ċelloli somatiċi, tal-prodott tal-inġinerija tat-tessuti jew ta' sustanzi addizzjonali, minhabba li mollekoli bijoloġikament attivi minbarra l-proteina/proteini ta' interess tista'/jistgħu tnixxi/jnixxu jew il-proteina/proteini ta' interess jista' jkollha/jkollhom lok immirat mhux mixtieq.

#### 4.3.2. Il-farmakokinetika

- (a) Studji konvenzjonali tal-farmakokinetika għall-investigazzjoni tal-assorbiment, id-distribuzzjoni u metabolizmu u l-ekskretazzjoni ma għandhomx ikunu obbligati. Minkejja dan, skont it-tip ta' prodott, il-parametri bħalma huma l-vijabilità, it-tul tal-hajja, id-distribuzzjoni, it-tkabbir, id-differenzjar u l-migrazzjoni għandhom jiġu investigati, hlief jekk ġustifikati kif suppost mod iehor fl-applikazzjoni abbażi tat-tip ta' prodott ikkonċernat;
- (b) Għall-prodotti mediċinali tat-terapija taċ-ċelloli somatiċi u prodotti ta' inġinerija tat-tessuti, li jipproduċu bijomolekuli attivi sistematikament, id-distribuzzjoni, it-tul ta' żmien u l-ammont ta' espressjoni ta' dawn il-molekuli, għandhom jiġu studjati.

#### 4.3.3. It-Tossikoloġija

- (a) It-tossicità tal-prodott lest għandha tiġi vvalutata. Għandhom jittiehdu inkunsiderazzjoni l-ittestjar individwali tas-sustanza/sustanzi attiva/attivi, l-eċċipjenti, is-sustanzi addizzjonali, u kwalunkwe impurità relatata mal-proċess;
- (b) It-tul ta' żmien tal-osservazzjonijiet jista' jkun itwal milli fi studji standard ta' tossicità u t-tul ta' hajja antiċipata tal-prodott mediċinali, flimkien mal-profil farmakodinamiku u farmakokineyiku tiegħu, għandhom jittiehdu inkunsiderazzjoni. Għandha tinghata ġustifikazzjoni tat-tul ta' żmien;
- (c) Studji konvenzjonali ta' karcinogeniċità u ġenotossicità ma għandhomx ikunu obbligati, hlief fir-rigward tal-potenzjal tumuroġeniku tal-prodott;
- (d) Għandhom jiġu studjati effetti immunogeniċi u immunotossiċi potenzjali;
- (e) Fil-każ ta' prodotti bbażati fuq iċ-ċelloli li fihom ċelloli tal-annimali, it-tħassib speċifiku assoċjat bħalma huma trażmissjoni lill-bniedem ta' patoġeni ksenoġenetiċi għandu jiġi indirizzat.

### 5. IR-REKWIZITI SPECIFIĊI LI JIRRIGWARDAW IL-MODULU 5

#### 5.1. Ir-rekwiziti speċifiċi għall-prodotti mediċinali kollha ta' terapija *avanzata*

- 5.1.1. Ir-rekwiziti speċifiċi f'din it-taqsimha tal-Parti IV huma rekwiziti addizzjonali għal dawk stipulati fil-Modulu 5 fil-Parti I ta' dan l-Anness.
- 5.1.2. Fejn l-applikazzjoni klinika tal-prodotti mediċinali ta' terapija *avanzata* tirrikjedi terapija speċifika konkomitanti u tinvolvi proċeduri kirurġiċi, il-proċedura terapewtika bħala entità shiha għandha tiġi investigata u deskritta. Tagħrif dwar l-istandardizzazzjoni u l-ottimizzazzjoni ta' dawk il-proċeduri matul l-iżvilupp kliniku għandu jinghata.

Fejn tagħmir mediku użat matul il-proċeduri kirurġiċi għal applikazzjoni, impjant jew tehid ta' tal-prodott mediċinali ta' terapija *avanzata* jista' jkollu impatt fuq l-effikacità jew is-sikurezza tal-prodott ta' terapija *avanzata*, għandu jinghata tagħrif dwar dawn il-prodotti.

Għarfien espert speċifiku mitlub biex jitwettqu attivitajiet ta' applikazzjoni, impjant, tehid jew ta' segwitu għandu jiġi definit. Fejn mehtieg, il-pan ta' taħriġ ta' professjonisti tal-kura tas-sahha dwar il-proċeduri ta' użu, applikazzjoni, impjant jew tehid ta' dawn il-prodotti għandu jinghata.

- 5.1.3. Fid-dawl li, minhabba n-natura tal-prodotti mediċinali ta' terapija *avanzata*, il-proċess tagħhom ta' manifattura jista' jinbidel matul l-iżvilupp kliniku, jistgħu jiintalbu studji addizzjonali biex juru l-komparabilità.
- 5.1.4. Matul l-iżvilupp kliniku, għandhom jiġu indirizzati r-riskji li jirrizultaw minn aġenti infettivi potenzjali jew l-użu tal-materjal imnissel minn sorsi tal-annimali u l-miżuri mehuda biex inaqqsu dan it-tip ta' riskju.
- 5.1.5. L-għażla tad-doża u s-sistema tal-użu għandhom jiġu definiti mill-istudji ta' sejbien tad-doża.

- 5.1.6. L-effikaċità tal-indikazzjonijiet proposti għandha tiġi appoġġjata minn riżultati rilevanti minn studji kliniċi li jużaw punti ta' limitu klinikament sinifikanti għall-użu maħsub. F'ċerti kundizzjonijiet kliniċi, tista' tintalab evidenza tal-effikaċità li tifrex fit-tul. L-istrategġija għall-valutazzjoni tal-effikaċità li tifrex fit-tul għandha tingħata.
- 5.1.7. Strategġija għas-segwitu li jifrex fit-tul tas-sikurezza u l-effikaċità għandha tiġi inkluża fil-Pjan ta' Ġestjoni tar-Riskju.
- 5.1.8. Għall-prodotti mediċinali kombinati ta' terapija avvanzata, l-istudji ta' sikurezza u effikaċità għandhom jifasslu għal u jitwettqu fuq il-prodott ikkombinat bħala entità sħiħa.
- 5.2. **Ir-rekwiżiti speċifiċi għall-prodotti mediċinali kollha ta' terapija tal-ġeni**
- 5.2.1. *Studji farmakokinetiċi fil-bniedem*  
Studji farmakokinetiċi fil-bniedem għandhom jinkludu dawn l-aspetti:
- (a) studji ta' ekskretazzjoni biex jindirizzaw l-ekskretazzjoni tal-prodotti mediċinali ta' terapija tal-ġeni;
  - (b) studji ta' bijodistribuzzjoni;
  - (c) studji farmakokinetiċi tal-prodott mediċinali u l-gruppi ta' atomi li jagħmlu parti distinta minn molekola li jesprimu l-ġeni (pereżempju proteini espressi jew firem ġenomiċi).
- 5.2.2. *Studji farmakokinetiċi fil-bniedem*  
Studji farmakokinetiċi fil-bniedem għandhom jindirizzaw l-espressjoni u l-funzjoni tas-sekwenza tal-aċidu nukleiku wara t-tehid tal-prodott mediċinali ta' terapija tal-ġeni.
- 5.2.3. *L-istudji tas-sikurezza*  
L-istudji ta' sikurezza għandhom jindirizzaw l-aspetti li ġejjin:
- (a) id-dehra ta' vector kompetenti ta' replikazzjoni;
  - (b) id-dehra ta' varjetajiet godda;
  - (c) rikombinazzjoni tas-sekwenzi ġenomiċi attwali;
  - (d) proliferazzjoni neoplastika minhabba mutaġenicità ta' inserzjoni.
- 5.3. **Ir-rekwiżiti speċifiċi għall-prodotti mediċinali ta' terapija taċ-ċelloli somatiċi**
- 5.3.1. *Prodotti mediċinali tat-terapija taċ-ċelloli somatiċi fejn il-forma ta' azzjoni hija bbażata fuq il-produzzjoni ta' bijomollekola/bijomollekoli attiva/attivi definita/definiti*  
Għall-prodotti mediċinali ta' terapija taċ-ċelloli somatiċi fejn il-forma ta' azzjoni hija bbażata fuq il-produzzjoni ta' bijomollekola/bijomollekoli attiva/attivi definita/definiti, il-profil farmakokinetiku (partikolarment id-distribuzzjoni, it-tul ta' żmien u l-ammont ta' espressjoni) ta' dawn il-mollekoli għandu jiġi indirizzat, jekk vijabbli.
- 5.3.2. *Il-bijodistribuzzjoni, il-persistenza, u t-tilqim li jifrex fit-tul tal-komponenti tal-prodott mediċinali ta' terapija taċ-ċelloli somatiċi*  
Il-bijodistribuzzjoni, il-persistenza, u t-tilqim li jifrex fit-tul tal-komponenti tal-prodott mediċinali ta' terapija taċ-ċelloli somatiċi għandhom jiġu indirizzati matul l-iżvilupp kliniku.
- 5.3.3. *L-istudji tas-sikurezza*  
L-istudji ta' sikurezza għandhom jindirizzaw l-aspetti li ġejjin:
- (a) distribuzzjoni u tilqim wara t-tehid;
  - (b) tilqim ektopiku;
  - (c) trasformazzjoni onkoġenika u l-fedeltà tal-għeruq taċ-ċelloli jew it-tessut.

#### 5.4. Ir-reqwżiti speċifiċi għall-prodotti ta' inġinerija tat-tessuti

##### 5.4.1. L-istudji farmakokinetiċi

Fejn studji farmakokinetiċi konvenzjonali mhumiex rilevanti għal prodotti tal-inġinerija tat-tessuti, il-bijodistribuzzjoni, il-persistenza u d-degradazzjoni tal-komponenti tal-prodott tal-inġinerija tat-tessuti għandhom jiġu indirizzati matul l-iżvilupp kliniku.

##### 5.4.2. L-istudji farmakodinamiċi

Studji farmakodinamiċi għandhom jitfasslu u adattati għal speċifitàtiet ta' prodotti tal-inġinerija tat-tessuti. Għandhom jingħataw l-evidenza għall-*'proof of concept'* u l-kinetika tal-prodott biex tinkiseb ir-rigenerazzjoni, it-tiswija jew is-sostituzzjoni maħsuba. Għandhom jittiehdu inkunsiderazzjoni indikaturi farmakodinamiċi xierqa, relatati mal-funzjoni(jiet) u l-istruttura maħsuba.

##### 5.4.3. L-istudji tas-sikurezza

Għandha tapplika t-Taqsima 5.3.3.

---

(\*) ĠU L 102, 7.4.2004, p. 48.  
(\*\*) ĠU L 169, 12.7.1993, p. 1.  
(\*\*\*) ĠU L 189, 20.7.1990, p. 17.  
(\*\*\*\*) ĠU L 105, 26.4.2003, p. 18."