

DIRECTIVE

DIRECTIVA 2009/120/CE A COMISIEI

din 14 septembrie 2009

de modificare a Directivei 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului de instituire a unui cod comunitar cu privire la medicamentele de uz uman în ceea ce privește medicamentele pentru terapii avansate

(Text cu relevanță pentru SEE)

COMISIA COMUNITĂȚILOR EUROPENE,

având în vedere Tratatul de instituire a Comunității Europene,

având în vedere Directiva 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 6 noiembrie 2001 de instituire a unui cod comunitar cu privire la medicamentele de uz uman ⁽¹⁾, în special articolul 120,

întrucât:

- (1) Medicamentele de uz uman pot fi introduse pe piață numai cu condiția eliberării unei autorizații de punere pe piață de către o autoritate competentă în baza unui dosar de cerere în care sunt incluse rezultatele testelor și studiilor efectuate asupra produselor în cauză.
- (2) Anexa I la Directiva 2001/83/CE stabilește cerințele științifice și tehnice detaliate referitoare la testarea medicamentelor de uz uman în funcție de care trebuie să se evalueze calitatea, siguranța și eficacitatea medicamentului. Aceste cerințe științifice și tehnice detaliate trebuie adaptate în mod periodic în funcție de progresele științei și tehnicii.
- (3) Datorită progreselor științifice și tehnice în domeniul terapiilor avansate, reflectate în Regulamentul (CE) nr. 1394/2007 al Parlamentului European și al Consiliului din 13 noiembrie 2007 privind medicamentele pentru terapie avansată și de modificare a Directivei 2001/83/CE și a Regulamentului (CE) nr. 726/2004 ⁽²⁾, se impune adaptarea anexei I. Trebuie actualizate definițiile și cerințele științifice și tehnice detaliate privind medicamentele utilizate în terapia genică și medicamentele utilizate în terapia celulară somatică. Mai mult, trebuie stabilite cerințe științifice și tehnice detaliate privind produsele obținute prin inginerie tisulară, precum și privind dispozitivele medicale care conțin medicamente pentru terapii avansate și medicamentele combinate pentru terapii avansate.

- (4) Măsurile prevăzute de prezenta directivă sunt conforme cu avizul Comitetului permanent pentru medicamente de uz uman,

ADOPTĂ PREZENTA DIRECTIVĂ:

Articolul 1

Partea IV a anexei I la Directiva 2001/83/CE se înlocuiește cu textul prevăzut în Anexa la prezenta directivă.

Articolul 2

- (1) Statele membre asigură intrarea în vigoare a actelor cu putere de lege și a actelor administrative necesare pentru a se conforma prezentei directive până la 5 aprilie 2010. Statele membre comunică de îndată Comisiei textul acestor acte, precum și un tabel de corespondență între aceste acte și prezenta directivă.

La adoptarea actelor respective de către statele membre, acestea trebuie să conțină o trimitere la prezenta directivă sau să fie însoțite de o astfel de trimitere cu ocazia publicării lor oficiale. Statele membre stabilesc modalitatea de efectuare a acestei trimiteri.

- (2) Statele membre transmit Comisiei textul principalelor dispoziții de drept intern pe care le adoptă în domeniul reglementat de prezenta directivă.

Articolul 3

Prezenta directivă intră în vigoare în a douăzecea zi de la data publicării în *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene*.

Articolul 4

Prezenta directivă se adresează statelor membre.

Adoptată la Bruxelles, 14 septembrie 2009.

Pentru Comisie

Günter VERHEUGEN

Vicepreședinte

⁽¹⁾ JO L 311, 28.11.2001, p. 67.⁽²⁾ JO L 324, 10.12.2007, p. 121.

ANEXĂ

„PARTEA IV

MEDICAMENTE PENTRU TERAPII AVANSATE**1. INTRODUCERE**

Cererile de autorizare de punere pe piață a medicamentelor pentru terapii avansate, definite la articolul 2 alineatul (1) litera (a) din Regulamentul (CE) nr. 1394/2007, trebuie să respecte cerințele privind formatul (modulele 1, 2, 3, 4 și 5) descrise în partea I a prezentei anexe.

Se aplică cerințele tehnice pentru modulele 3, 4 și 5 privind medicamentele biologice descrise în partea I a prezentei anexe. Cerințele specifice privind medicamentele pentru terapii avansate descrise în secțiunile 3, 4 și 5 din prezenta parte explică modul în care cerințele prevăzute în partea I se aplică medicamentelor pentru terapii avansate. În plus, acolo unde este cazul și ținând seama de specificul medicamentelor pentru terapii avansate, au fost stabilite cerințe suplimentare.

Datorită naturii specifice a medicamentelor pentru terapii avansate, se poate aplica o abordare în funcție de riscuri pentru a determina proporția de date clinice și nonclinice de calitate care trebuie incluse în cererea de autorizare de punere pe piață, în conformitate cu orientările științifice privind calitatea, siguranța și eficacitatea medicamentelor menționate la punctul 4 din «Introducere și principii generale».

Analiza riscurilor poate acoperi întregul proces de dezvoltare. Factorii de risc care pot fi luați în considerare includ: originea celulelor (autologe, alogene, xenogene), capacitatea de proliferare și/sau diferențiere și de inițiere a unui răspuns imun, nivelul de manipulare celulară, combinarea celulelor cu molecule bioactive sau materiale structurale, natura medicamentelor pentru terapie genică, gradul competenței de replicare a virusilor sau microorganismelor utilizate in vivo, nivelul de integrare a secvențelor de acizi nucleici sau a genelor în genom, funcționalitatea pe termen lung, riscul de oncogenicitate și modul de administrare sau utilizare.

De asemenea, analiza riscurilor poate lua în considerare datele clinice și nonclinice disponibile sau experiența relevantă cu alte medicamente asociate pentru terapii avansate.

Orice abatere de la cerințele prezentei anexe va fi justificată științific în modulul 2 din dosarul de cerere. Analiza riscurilor descrisă mai sus va fi, de asemenea, inclusă și descrisă, după caz, în modulul 2. În această situație, se vor discuta metodologia urmată, natura riscurilor identificate și implicațiile abordării în funcție de riscuri pentru programul de dezvoltare și evaluare și se vor descrie orice abateri de la cerințele prezentei anexe care decurg din analiza riscurilor.

2. DEFINIȚII

În sensul prezentei anexe, pe lângă definițiile stabilite în Regulamentul (CE) nr. 1394/2007, se aplică și definițiile prevăzute în secțiunile 2.1 și 2.2.

2.1. Medicament pentru terapie genică

Medicament pentru terapie genică înseamnă un medicament biologic cu următoarele caracteristici:

- (a) conține o substanță activă care include sau se compune dintr-un acid nucleic recombinant utilizat la sau administrat omului, cu scopul de a ajusta, repara, înlocui, adăuga sau șterge o secvență genetică;
- (b) efectul său terapeutic, profilactic sau de diagnostic este direct asociat cu secvența de acid nucleic recombinant pe care o conține sau cu produsul expresiei genetice a acestei secvențe.

Medicamentele pentru terapie genică nu includ vaccinurile împotriva bolilor infecțioase.

2.2. Medicament pentru terapie celulară somatică

Medicament pentru terapie celulară somatică înseamnă un medicament biologic cu următoarele caracteristici:

- (a) conține sau se compune din celule sau țesuturi care au fost supuse unei manipulări substanțiale astfel încât caracteristicile biologice, funcțiile fiziologice sau proprietățile structurale relevante pentru utilizarea clinică specifică au fost modificate sau din celule sau țesuturi care nu sunt destinate utilizării pentru aceeași (aceleași) funcție (funcții) esențială (esențiale) la primitor și la donator;

(b) este prezentat ca având proprietăți sau este utilizat la sau administrat la om pentru tratarea, prevenirea sau diagnosticarea unei boli prin acțiunea farmacologică, imunologică sau metabolică a celulelor și țesuturilor sale.

În sensul literiei (a), nu sunt considerate manipulări substanțiale în special manipulările enumerate în anexa I la Regulamentul (CE) nr. 1394/2007.

3. CERINȚE SPECIFICE PRIVIND MODULUL 3

3.1. Cerințe specifice privind toate medicamentele pentru terapii avansate

Se va furniza o descriere a sistemului de trasabilitate pe care deținătorul autorizației de punere pe piață intenționează să îl instituie și să îl mențină pentru a asigura trasabilitatea produsului individual și a materiilor prime și materialelor inițiale ale acestuia, incluzând toate substanțele care intră în contact cu celulele sau țesuturile pe care le poate conține, pe parcursul proceselor de aprovizionare de la surse, fabricare, ambalare, depozitare, transport și livrare către spitalul, instituția sau cabinetul particular în care se utilizează produsul.

Sistemul de trasabilitate va fi complementar și compatibil cu cerințele prevăzute în Directiva 2004/23/CE a Parlamentului European și a Consiliului (*), în ceea ce privește celulele și țesuturile umane altele decât celulele sanguine, precum și cu Directiva 2002/98/CE, în ceea ce privește celulele sanguine umane.

3.2. Cerințe specifice privind medicamentele pentru terapie genică

3.2.1. Introducere: produs finit, substanță activă și materiale inițiale

3.2.1.1. Medicament pentru terapie genică care conține una sau mai multe secvențe de acid nucleic recombinant sau unul sau mai multe microorganisme sau viruși modificați genetic

Medicamentul finit este format din una sau mai multe secvențe de acid nucleic sau din unul sau mai multe microorganisme sau viruși modificați genetic, fiind preparat în recipientul său primar final pentru utilizarea medicală specifică. Medicamentul finit poate fi combinat cu un dispozitiv medical sau cu un dispozitiv medical implantabil activ.

Substanța activă se compune din una sau mai multe secvențe de acid nucleic sau din unul sau mai multe microorganisme sau viruși modificați genetic.

3.2.1.2. Medicament pentru terapie genică care conține celule modificate genetic

Medicamentul finit este format din celule modificate genetic preparate în recipientul primar final pentru utilizarea medicală specifică. Medicamentul finit poate fi combinat cu un dispozitiv medical sau cu un dispozitiv medical implantabil activ.

Substanța activă se compune din celule modificate genetic cu ajutorul unuia dintre produsele descrise în secțiunea 3.2.1.1 de mai sus.

3.2.1.3. În cazul produselor formate din viruși sau vectori virali, materialele inițiale sunt componentele din care se obține vectorul viral, respectiv sursa principală a vectorului viral sau plasmidele utilizate la transfecția celulelor de împachetare și a băncii de celule master a liniei celulare de împachetare.

3.2.1.4. În cazul produselor formate din plasmide, vectori neviral și unul sau mai multe microorganisme modificate genetic, altele decât viruși sau vectori virali, materialele inițiale sunt componentele utilizate pentru generarea celulei producătoare, respectiv plasmida, bacteriile gazdă și banca de celule master a celulelor microbiene recombinante.

3.2.1.5. În cazul celulelor modificate genetic, materialele inițiale sunt componentele folosite la obținerea celulelor modificate genetic, respectiv materialele inițiale pentru producerea vectorului, vectorul și celulele umane sau animale. Principiile bunelor practici de fabricație se aplică începând de la sistemul băncii utilizate pentru producerea vectorului.

3.2.2. Cerințe specifice

Pe lângă cerințele menționate la secțiunile 3.2.1 și 3.2.2 din partea I a prezentei anexe, se aplică și următoarele cerințe:

(a) Trebuie furnizate informații cu privire la toate materialele inițiale folosite la fabricarea substanței active, incluzând produsele necesare pentru modificarea genetică a celulelor umane sau animale și, după caz, pentru cultivarea și conservarea ulterioară a celulelor modificate genetic, luând în considerare eventuala absență a etapelor de purificare.

- (b) Pentru produsele care conțin un microorganism sau un virus, trebuie furnizate date privind modificarea genetică, analiza secvențelor, atenuarea virulenței, tropismul pentru anumite țesuturi și tipuri de celule, dependența de ciclul celular a microorganismului sau virusului, patogenitatea și caracteristicile tulpinii parentale.
- (c) Impuritățile aferente procesului și impuritățile aferente produsului trebuie descrise în secțiunile relevante din dosar, cu accent special pe contaminanții virali cu competență de replicare dacă vectorul este conceput să nu dețină competență de replicare.
- (d) Pentru plasmide, trebuie realizată cuantificarea diferitelor forme de plasmidă pe toată perioada de valabilitate a produsului.
- (e) Pentru celulele modificate genetic, trebuie testate caracteristicile celulelor înainte și după modificarea genetică, precum și înainte și după orice proceduri ulterioare de congelare/depozitare.

Pentru celulele modificate genetic, pe lângă cerințele specifice medicamentelor pentru terapie genică, se aplică și cerințele de calitate privind medicamentele pentru terapie celulară somatică și produsele obținute prin inginerie tisulară (a se vedea secțiunea 3.3).

3.3. **Cerințe specifice privind medicamentele pentru terapie celulară somatică și produsele obținute prin inginerie tisulară**

3.3.1. *Introducere: produs finit, substanță activă și materiale inițiale*

Medicamentul finit este format din substanța activă preparată în recipientul său primar pentru utilizarea medicală specifică și în asocierea sa finală pentru medicamente combinate pentru terapii avansate.

Substanța activă se compune din celulele și/sau țesuturile obținute prin inginerie.

Se consideră materiale inițiale și alte substanțe (de exemplu, scheme, matrice, dispozitive, biomateriale, biomolecule și/sau alte componente) care sunt combinate cu celulele manipulate din care fac parte integrantă, chiar dacă nu sunt de origine biologică.

Materialele utilizate în timpul fabricării substanței active (de exemplu, medii de cultură, factori de creștere) și care nu sunt prevăzute a face parte din substanța activă sunt considerate materii prime.

3.3.2. *Cerințe specifice*

Pe lângă cerințele menționate la secțiunile 3.2.1 și 3.2.2 din partea I a prezentei anexe, se aplică și următoarele cerințe:

3.3.2.1. *Materiale inițiale*

- (a) Trebuie furnizate informații sintetice cu privire la donarea, obținerea și testarea de țesuturi și celule umane utilizate ca materiale inițiale și produse în conformitate cu Directiva 2004/23/CE. Dacă se folosesc ca materiale inițiale celule sau țesuturi bolnave (de exemplu, țesuturi canceroase), utilizarea acestora trebuie justificată.
- (b) Dacă sunt comasate populații de celule alogene, trebuie descrise strategiile de comasare și măsurile de asigurare a trasabilității.
- (c) Potențiala variabilitate introdusă prin țesuturile și celulele umane sau animale este considerată drept parte din validarea procesului de fabricație, caracterizarea substanței active și a produsului finit, dezvoltarea de analize, stabilirea specificațiilor și stabilității.
- (d) Pentru produsele pe bază de celule xenogene, trebuie furnizate informații privind sursa animalelor (cum ar fi originea geografică, zootehnie, vârstă), criteriile specifice de acceptare, măsurile de prevenire și monitorizare a infecțiilor la animalele sursă/donatoare, testarea animalelor pentru depistarea agenților infecțioși, incluzând microorganisme și viruși cu transmitere verticală, și dovezi ale caracterului adecvat al unităților în care sunt ținute animalele.
- (e) Pentru produsele pe bază de celule derivate din animale modificate genetic, trebuie descrise caracteristicile specifice ale celulelor asociate cu modificarea genetică. De asemenea, trebuie furnizate o descriere detaliată a metodei de creare și o caracterizare a animalului transgenic.
- (f) Pentru modificarea genetică a celulelor, se aplică cerințele tehnice prevăzute la secțiunea 3.2.

- (g) Trebuie să se descrie și să se justifice schema de testare a oricăror substanțe suplimentare (scheme, matrice, dispozitive, biomateriale, biomolecule sau alte componente), care este combinată cu celule obținute prin inginerie din care fac parte integrantă.
- (h) Pentru scheme, matrice și dispozitive care se încadrează în definiția unui dispozitiv medical sau a unui dispozitiv medical implantabil activ, trebuie furnizate informațiile menționate la secțiunea 3.4, pentru evaluarea medicamentului combinat pentru terapii avansate.

3.3.2.2. Procesul de fabricație

- (a) Procesul de fabricație trebuie validat pentru a se asigura consecvența loturilor și proceselor, integritatea funcțională a celulelor pe toată durata procesului de fabricație și a transportului până în momentul aplicării sau administrării și starea de diferențiere adecvată.
- (b) Dacă celulele sunt cultivate direct în interiorul sau pe o matrice, o schemă sau un dispozitiv, trebuie furnizate informații cu privire la validarea procesului de cultivare a celulelor, sub aspectul creșterii celulelor, funcționării și integrității combinației.

3.3.2.3. Caracterizare și strategie de control

- (a) Trebuie furnizate informații relevante cu privire la caracterizarea populației de celule sau a combinației de celule sub aspectul identității, purității (de exemplu, agenți microbieni și contaminanți celulari accidentali), viabilității, potenței, cariologiei, oncogenității și conformității pentru utilizarea medicală specifică. Trebuie să se demonstreze stabilitatea genetică a celulelor.
- (b) Trebuie furnizate informații calitative și, dacă este posibil, cantitative despre impuritățile aferente produsului și procesului, precum și despre orice material care poate introduce produse de degradare în timpul fabricării. Gradul de determinare a impurităților trebuie justificat.
- (c) Dacă anumite teste pentru eliberarea seriilor nu pot fi efectuate pe substanța activă sau pe produsul finit, ci doar pe intermediari cheie și/sau ca teste în timpul procesului, acest lucru trebuie justificat.
- (d) În cazul în care sunt prezente molecule biologice active (cum ar fi factori de creștere, citokine) drept componente ale produsului pe bază de celule, trebuie furnizată o caracterizare a impactului și interacțiunii acestora cu alte componente ale substanței active.
- (e) În cazul în care o structură tridimensională face parte din funcția prevăzută, starea de diferențiere, organizarea structurală și funcțională a celulelor și, dacă este cazul, matricea extracelulară generată trebuie incluse în caracterizarea acestor produse pe bază de celule. Dacă este necesar, investigațiile nonclinice pot completa caracterizarea fizico-chimică.

3.3.2.4. Excipienți

Pentru excipientul (excipienții) utilizat (utilizați) în medicamentele pe bază de celule sau țesuturi (de exemplu, componentele mediului de transport), se aplică cerințele privind excipienții noi stabilite în partea I din prezenta anexă, cu excepția cazului în care există date cu privire la interacțiunile dintre celule sau țesuturi și excipienți.

3.3.2.5. Studii de dezvoltare

Descrierea programului de dezvoltare trebuie să se refere la alegerea materialelor și proceselor. În special, trebuie discutată integritatea populației de celule, astfel cum apar în formula finală.

3.3.2.6. Materiale de referință

Trebuie să se documenteze și să se caracterizeze un standard de referință, relevant și specific pentru substanța activă și/sau produsul finit.

3.4. Cerințe specifice privind dispozitivele medicale care conțin medicamente pentru terapii avansate

3.4.1. Dispozitive medicale care conțin medicamente pentru terapii avansate menționate la articolul 7 din Regulamentul (CE) nr. 1394/2007

Trebuie furnizată o descriere a caracteristicilor fizice și a performanțelor produsului, precum și o descriere a metodelor de concepere a produsului.

Trebuie descrise interacțiunea și compatibilitatea dintre gene, celule și/sau țesuturi și componentele structurale.

3.4.2. *Medicamentele combinate pentru terapii avansate definite la articolul 2 alineatul (1) litera (d) din Regulamentul (CE) nr. 1394/2007*

Pentru partea celulară sau tisulară a medicamentului combinat pentru terapii avansate, se aplică cerințele specifice privind medicamentele pentru terapie celulară somatică și produsele obținute prin inginerie tisulară menționate la secțiunea 3.3, iar în cazul celulelor modificate genetic se aplică cerințele specifice privind medicamentele pentru terapie genică menționate la secțiunea 3.2.

Dispozitivul medical sau dispozitivul medical implantabil activ poate fi parte integrantă din substanța activă. În cazul în care dispozitivul medical sau dispozitivul medical implantabil activ este combinat cu celulele în timpul fabricării sau al aplicării ori administrării produselor finite, acesta este considerat parte integrantă a produsului finit.

Trebuie furnizate informații cu privire la dispozitivul medical sau dispozitivul medical implantabil activ (parte integrantă a substanței active sau a produsului finit), relevante pentru evaluarea medicamentului combinat pentru terapii avansate. Aceste informații includ:

- (a) Informații cu privire la alegerea și funcția prevăzută a dispozitivului medical sau a dispozitivului medical implantabil activ și demonstrarea compatibilității dispozitivului cu alte componente ale produsului.
- (b) Dovezi ale conformității părții de dispozitiv medical cu cerințele esențiale prevăzute în anexa I la Directiva 93/42/CEE a Consiliului (**) sau ale conformității părții de dispozitiv implantabil activ cu cerințele esențiale prevăzute în anexa I la Directiva 90/385/CEE a Consiliului (***).
- (c) După caz, dovezi ale conformității dispozitivului medical sau a dispozitivului medical implantabil activ cu cerințele BSE/TSE prevăzute în Directiva 2003/32/CE a Comisiei (****).
- (d) Dacă sunt disponibile, rezultatele oricărei evaluări a părții de dispozitiv medical sau a părții de dispozitiv medical implantabil activ realizate de un organism notificat în conformitate cu Directiva 93/42/CEE sau Directiva 90/385/CEE.

Organismul notificat care a efectuat evaluarea menționată la litera (d) din prezenta secțiune pune la dispoziție, la cererea autorității competente care evaluează cererea, orice informații referitoare la rezultatele evaluării în conformitate cu Directiva 93/42/CEE sau Directiva 90/385/CEE. Acestea pot include informații și documente conținute în solicitarea de evaluare a conformității în cauză, în cazul în care aceste informații sunt necesare pentru evaluarea în ansamblu a medicamentului combinat pentru terapii avansate.

4. CERINȚE SPECIFICE PRIVIND MODULUL 4

4.1. **Cerințe specifice privind toate medicamentele pentru terapii avansate**

Este posibil ca cerințele menționate în partea I, modulul 4 din prezenta anexă referitoare la testarea farmacologică și toxicologică a medicamentelor să nu fie întotdeauna adecvate, din cauza proprietăților structurale și biologice unice și diverse ale medicamentelor pentru terapii avansate. Cerințele tehnice de la secțiunile 4.1, 4.2 și 4.3 explică modul în care se aplică cerințele menționate în partea I din prezenta anexă medicamentelor pentru terapii avansate. Acolo unde este cazul și în funcție de specificul medicamentelor pentru terapii avansate, au fost stabilite cerințe suplimentare.

Motivația dezvoltării nonclinice și criteriile utilizate la alegerea speciilor și modelelor relevante (*in vitro* și *in vivo*) trebuie discutate și justificate în sumarul nonclinic. Modelul (modelele) de animal(e) ales(e) pot include animale imunocompromise, knockout, „umanizate” sau transgenice. Trebuie avute în vedere modele omoloage (de exemplu, celule de la șoarece analizate la șoareci) sau modele de imitare a bolilor, în special pentru studiile de imunogenitate și imunotoxicitate.

Pe lângă cerințele prevăzute în partea I, trebuie furnizate și informații cu privire la siguranța, conformitatea și biocompatibilitatea tuturor componentelor structurale (cum ar fi matrice, scheme și dispozitive) și a oricăror substanțe suplimentare (de exemplu, produse celulare, biomolecule, biomateriale și substanțe chimice) prezente în produsul finit. Trebuie să se țină seama de proprietățile fizice, mecanice, chimice și biologice ale acestora.

4.2. Cerințe specifice privind medicamentele pentru terapie genică

Pentru a determina dimensiunea și tipul studiilor nonclinice necesare pentru determinarea nivelului adecvat de date nonclinice privind siguranța, trebuie să se țină seama de concepția și tipul de medicament pentru terapie genică.

4.2.1. Farmacologie

- (a) Se furnizează studii *in vitro* și *in vivo* ale acțiunilor asociate cu utilizarea terapeutică propusă (respectiv, studii farmacodinamice de confirmare a conceptului), folosind modele și specii de animale relevante cu scopul de a demonstra că secvența de acid nucleic atinge ținta vizată (organul sau celulele țintă) și îndeplinește funcția vizată (nivel de expresie și activitate funcțională). Se menționează durata funcționării secvenței de acid nucleic și schema de dozare propusă din studiile clinice.
- (b) Selectivitatea țintei: Dacă medicamentul pentru terapie genică este prevăzut să aibă o funcționalitate selectivă sau limitată la țintă, se prezintă studii pentru confirmarea specificității și duratei funcționalității și activității în celulele și țesuturile țintă.

4.2.2. Farmacocinetică

- (a) Studiile de biodistribuție includ investigații referitoare la persistență, clearance și mobilizare. De asemenea, studiile de biodistribuție vizează și riscul de transmitere a liniei de germeni.
- (b) Se prezintă investigații privind excreția și riscul de transmitere la terți, împreună cu evaluarea riscurilor pentru mediu, cu excepția cazurilor în care se prezintă în cerere o justificare corespunzătoare, pe baza tipului de produs în cauză.

4.2.3. Toxicologie

- (a) Trebuie evaluată toxicitatea medicamentului finit pentru terapie genică. În plus, în funcție de tipul de produs, trebuie să se aibă în vedere testarea individuală a substanței active și a excipienților. Trebuie evaluat efectul *in vivo* al produselor asociate secvenței de acid nucleic exprimate care nu sunt destinate funcției fiziologice.
- (b) Studiile de toxicitate la doză unică pot fi combinate cu studii farmacologice și farmacocinetice privind siguranța, de exemplu, pentru investigarea persistenței.
- (c) Trebuie prezentate studii de toxicitate la doze repetate atunci când se prevede dozarea multiplă la subiecți umani. Modul și schema de administrare trebuie să reflecte cu strictețe dozarea clinică planificată. Pentru cazurile în care dozarea unică poate determina funcționalitatea prelungită a secvenței de acid nucleic la om, trebuie avute în vedere studii de toxicitate la doze repetate. Durata acestor studii poate fi mai lungă decât cea a studiilor de toxicitate standard, în funcție de persistența medicamentului pentru terapie genică și de potențialele riscuri anticipate. De asemenea, trebuie prezentată o justificare a duratei.
- (d) Genotoxicitatea trebuie studiată. Totuși, studiile de genotoxicitate standard se efectuează numai atunci când sunt necesare pentru testarea unei anumite impurități sau a unei anumite componente a sistemului de administrare.
- (e) Carcinogenitatea trebuie studiată. Nu sunt necesare studii de carcinogenitate standard efectuate pe rozătoare pe toată durata lor de viață. Totuși, în funcție de tipul de produs, se evaluează potențialul tumorigen pe modele *in vivo/in vitro* relevante.
- (f) Toxicitate reproductivă și de dezvoltare: se furnizează studii privind efectele asupra fertilității și asupra funcției generale de reproducere. Se prezintă studii de toxicitate embriofetală și perinatală și studii privind transmiterea liniei de germeni, cu excepția cazurilor în care se prezintă în cerere o justificare corespunzătoare, pe baza tipului de produs în cauză.
- (g) Studii suplimentare de toxicitate
 - Studii de integrare: se prezintă studii de integrare pentru orice medicament utilizat în terapie genică, cu excepția situației în care lipsa acestor studii este justificată științific, de exemplu, pentru că secvențele de acid nucleic nu pătrund în nucleul celulei. Pentru medicamentele utilizate în terapia genică considerate a fi incapabile de integrare se realizează studii de integrare dacă informațiile privind biodistribuția indică un risc de transmitere a liniei de germeni.
 - Imunogenitate și imunotoxicitate: se studiază potențialele efecte imunogene și imunotoxice.

4.3. Cerințe specifice privind medicamentele pentru terapie celulară somatică și produsele obținute prin inginerie tisulară

4.3.1. Farmacologie

- (a) Studiile farmacologice primare trebuie să fie adecvate pentru a demonstra dovada conceptului. Trebuie studiată interacțiunea produselor pe bază de celule cu țesutul înconjurător.

- (b) Trebuie să se determine cantitatea de produs necesară pentru atingerea efectului dorit/dozei eficace și, în funcție de tipul de produs, frecvența de administrare.
- (c) Trebuie avute în vedere studii farmacologice secundare pentru a se evalua efectele fiziologice potențiale care nu sunt asociate cu efectul terapeutic dorit al medicamentului pentru terapie celulară somatică, al produsului obținut prin inginerie tisulară sau al substanțelor suplimentare, deoarece ar putea fi secrete molecule biologic active, pe lângă proteina (proteinele) de interes, sau proteina (proteinele) de interes ar putea avea situri țintă nedorite.

4.3.2. Farmacocinetică

- (a) Nu sunt necesare studii farmacocinetice convenționale pentru investigarea absorbției, distribuției, metabolizării și excreției. Cu toate acestea, trebuie investigați parametri precum viabilitatea, longevitatea, distribuția, creșterea, diferențierea și migrarea, cu excepția cazurilor în care se prezintă în cerere o justificare corespunzătoare, pe baza tipului de produs în cauză.
- (b) Pentru medicamentele utilizate în terapia celulară somatică și produsele obținute prin inginerie tisulară care produc în mod sistematic biomolecule active trebuie să se studieze distribuția, durata și volumul de expresie al acestor molecule.

4.3.3. Toxicologie

- (a) Trebuie evaluată toxicitatea produsului finit. Trebuie avute în vedere teste individuale ale substanței (substanțelor) active, excipienților, substanțelor suplimentare și ale oricăror impurități asociate procesului.
- (b) Durata observațiilor poate fi mai mare decât la studiile de toxicitate standard, luându-se în considerare durata de viață anticipată a medicamentului și profilul său farmacodinamic și farmacocinetic. Trebuie furnizată o justificare a duratei.
- (c) Nu sunt necesare studii de carcinogenitate și genotoxicitate convenționale, cu excepția celor referitoare la potențialul tumorigen al produsului.
- (d) Trebuie studiate potențialele efecte imunogene și imunotoxice.
- (e) În cazul produselor pe bază de celule care conțin celule animale, trebuie tratate aspectele specifice de siguranță asociate, cum ar fi transmiterea la om a agenților patogeni xenogeni.

5. CERINȚE SPECIFICE PRIVIND MODULUL 5

5.1. Cerințe specifice privind toate medicamentele pentru terapii avansate

5.1.1. Cerințele specifice din această secțiune a părții IV reprezintă cerințe suplimentare celor prevăzute în modulul 5 din partea I a prezentei anexe.

5.1.2. Când aplicarea clinică a medicamentelor pentru terapii avansate impune o terapie concomitentă specifică și presupune proceduri chirurgicale, trebuie investigată și descrisă procedura terapeutică în ansamblu. Trebuie furnizate informații cu privire la standardizarea și optimizarea acestor proceduri în timpul dezvoltării clinice.

În cazul în care dispozitivele medicale utilizate în timpul procedurilor chirurgicale pentru aplicarea, implantarea sau administrarea medicamentului pentru terapii avansate pot avea un impact asupra eficacității sau siguranței produsului pentru terapii avansate, trebuie furnizate informații cu privire la dispozitivele respective.

Trebuie definită expertiza specifică necesară pentru realizarea activităților de aplicare, implantare, administrare sau urmărire. Atunci când este necesar, se furnizează planul de formare a cadrelor din domeniul sănătății în ceea ce privește procedurile de utilizare, aplicare, implantare sau administrare a acestor produse.

5.1.3. Având în vedere că, datorită naturii medicamentelor pentru terapii avansate, procesul lor de fabricație se poate modifica pe parcursul dezvoltării clinice, ar putea fi necesare studii suplimentare pentru demonstrarea comparabilității.

5.1.4. În timpul dezvoltării clinice, trebuie abordate riscurile care apar din cauza potențialilor agenți infecțioși sau a utilizării de materiale derivate din surse animale, precum și măsurile luate pentru a reduce aceste riscuri.

5.1.5. Selectarea dozei și graficul de administrare trebuie definite prin studii de determinare a dozei.

- 5.1.6. Eficacitatea indicațiilor propuse trebuie justificată prin rezultate relevante ale studiilor clinice care utilizează criterii de evaluare clinic semnificative pentru destinația de utilizare. În anumite condiții clinice, pot fi necesare dovezi ale eficacității pe termen lung. Trebuie prezentată strategia de evaluare a eficacității pe termen lung.
- 5.1.7. În Planul de management al riscurilor se include o strategie pentru urmărirea pe termen lung a siguranței și eficacității.
- 5.1.8. În cazul medicamentelor combinate pentru terapii avansate, studiile de siguranță și eficacitate trebuie concepute pentru și derulate pe medicamentul combinat în ansamblul său.
- 5.2. **Cerințe specifice privind medicamentele pentru terapie genică**
- 5.2.1. *Studii farmacocinetice la om*
- Studiile farmacocinetice la om trebuie să includă următoarele aspecte:
- (a) studii de excreție, pentru a investiga excreția medicamentelor pentru terapie genică;
 - (b) studii de biodistribuție;
 - (c) studii farmacocinetice ale medicamentului și fracțiunilor de expresie a genelor (de exemplu, proteine exprimate sau semnături genomice).
- 5.2.2. *Studii farmacodinamice la om*
- Studiile farmacodinamice la om trebuie să vizeze expresia și funcționarea secvenței de acid nucleic după administrarea medicamentului pentru terapie genică.
- 5.2.3. *Studii de siguranță*
- Studiile de siguranță trebuie să abordeze următoarele aspecte:
- (a) apariția vectorului cu competență de replicare;
 - (b) apariția de noi tulpini;
 - (c) rearanjarea secvențelor genomice existente;
 - (d) proliferarea neoplasică datorată mutagenității inserționale.
- 5.3. **Cerințe specifice privind medicamentele pentru terapie celulară somatică**
- 5.3.1. *Medicamente pentru terapie celulară somatică al căror mod de acțiune se bazează pe producerea de una sau mai multe biomolecule active definite*
- Pentru medicamentele utilizate în terapia celulară somatică al căror mod de acțiune se bazează pe producerea de una sau mai multe biomolecule active definite, trebuie abordat profilul farmacocinetic (în special, distribuția, durata și volumul de expresie) al acestor molecule, dacă este realizabil.
- 5.3.2. *Biodistribuția, persistența și grefarea pe termen lung a componentelor medicamentelor pentru terapie celulară somatică*
- Biodistribuția, persistența și grefarea pe termen lung a componentelor medicamentelor pentru terapie celulară somatică trebuie urmărite pe parcursul dezvoltării clinice.
- 5.3.3. *Studii de siguranță*
- Studiile de siguranță trebuie să abordeze următoarele aspecte:
- (a) distribuția și grefarea după administrare;
 - (b) grefarea ectopică;
 - (c) transformarea oncogenă și fidelitatea liniei de celule/țesuturi.

5.4. Cerințe specifice privind produsele obținute prin inginerie tisulară**5.4.1. Studii farmacocinetice**

În cazul în care studiile farmacocinetice convenționale nu sunt relevante pentru produsele obținute prin inginerie tisulară, trebuie urmărite biodistribuția, persistența și degradarea componentelor produsului obținut prin inginerie tisulară în timpul dezvoltării clinice.

5.4.2. Studii farmacodinamice

Trebuie concepute studii farmacodinamice care trebuie adaptate la specificul produselor obținute prin inginerie tisulară. Trebuie prezentate dovezile de „confirmare a conceptului” și cinetica produsului pentru obținerea regenerării, reparării sau înlocuirii vizate. Trebuie avuți în vedere markerii farmacodinamici adecvați asociați funcției (funcțiilor) și structurii vizate.

5.4.3. Studii de siguranță

Se aplică secțiunea 5.3.3.

(*) JO L 102, 7.4.2004, p. 48.
(**) JO L 169, 12.7.1993, p. 1.
(***) JO L 189, 20.7.1990, p. 17.
(****) JO L 105, 26.4.2003, p. 18.”
