

la contaminación potencial con agentes infecciosos. Deberá hacerse especial hincapié tanto en las fases tempranas de desarrollo, incluida la elección de los donantes en el caso de los medicamentos de terapia celular, como en la intervención terapéutica en su conjunto, incluidos un manejo y administración adecuados del producto.

Por otra parte, en el módulo 5 de la solicitud deberán incluirse, si procede, datos sobre las medidas de inspección y control de las funciones y el desarrollo de las células vivas en el destinatario, con el fin de impedir la transmisión de agentes infecciosos a éste y minimizar todos los posibles riesgos para la salud pública.

**3.2.1 Estudios de farmacología humana y eficacia.**—Los estudios de farmacología humana deberán ofrecer información sobre el modo de acción y la eficacia que se prevén según parámetros justificados, la biodistribución, la dosificación adecuada, el calendario y los métodos de administración o modalidad de utilización deseable para los estudios de eficacia.

Los estudios de farmacocinética convencionales pueden no ser pertinentes para determinados productos de terapia avanzada. En ocasiones, los estudios en voluntarios sanos no son viables y el establecimiento de la dosificación y la cinética resultará difícil de determinar en los ensayos clínicos. No obstante, es necesario estudiar la distribución y el comportamiento in vivo del producto, incluyendo la proliferación de las células y la función a largo plazo, así como el alcance y distribución del producto génico y la duración de la expresión génica deseada. Deberá recurrirse a pruebas adecuadas y, en caso necesario, se desarrollarán para rastrear el producto celular o la célula que exprese el gen deseado en el cuerpo humano y para controlar la función de las células que se administraron o transfectaron.

La evaluación de la eficacia y seguridad de un medicamento de terapia avanzada deberá incluir la minuciosa descripción y evaluación del procedimiento terapéutico en su conjunto, incluidas las vías especiales de administración (como la transfección de células ex vivo, la manipulación in vitro o el empleo de técnicas de intervención) y la detección de posibles regímenes asociados (incluidos el tratamiento inmunosupresor, antiviral y citotóxico).

Deberá ponerse a prueba el procedimiento en su integridad en ensayos clínicos y describirse en la información sobre el producto.

**3.2.2 Seguridad.**—Deberán considerarse las cuestiones de seguridad que plantean la respuesta inmunitaria a los medicamentos o a las proteínas expresadas, el rechazo inmunitario, la inmunosupresión y el fallo de los dispositivos de inmovilización.

Determinados medicamentos de terapia génica avanzada y de terapia celular somática (por ejemplo, productos de terapia celular xenogénica y algunos de transferencia génica) pueden contener partículas y agentes infecciosos aptos para la duplicación. Se podrá efectuar un seguimiento del paciente en lo referente al desarrollo de posibles infecciones y sus secuelas patológicas durante las fases previa y/o posterior a la autorización; dicha vigilancia podrá ampliarse a las personas en contacto con él, incluido el personal sanitario.

Al usar determinados medicamentos de terapia celular somática y de transferencia génica no puede eliminarse totalmente el riesgo de contaminación con agentes potencialmente transmisibles. No obstante, el riesgo puede reducirse al mínimo mediante las medidas descritas en el módulo 3.

Las medidas incluidas en el proceso de producción habrán de complementarse con métodos de prueba con acompañamiento, procesos de control de calidad y métodos adecuados de vigilancia que deben describirse en el módulo 5.

El empleo de determinados medicamentos de terapia celular somática avanzada podrá limitarse, de manera temporal o permanente, a establecimientos que hayan documentado competencias especializadas e instalaciones para garantizar un seguimiento específico de la seguridad de los pacientes. Podrá resultar pertinente el mismo planteamiento para determinados medicamentos de terapia génica que se asocian con un riesgo potencial de contener agentes infecciosos aptos para la duplicación.

En la solicitud también se considerarán y abordarán los aspectos del seguimiento a largo plazo en relación con complicaciones tardías.

Cuando proceda, el solicitante deberá presentar el plan detallado de gestión de riesgos que abarque los datos clínicos y de laboratorio del paciente, los datos epidemiológicos que surjan y, en su caso, datos de los archivos de muestras de tejidos del donante y el destinatario. Un sistema de este tipo es necesario para asegurar la trazabilidad del medicamento y la rápida respuesta a modelos sospechosos de acontecimientos adversos.

#### 4. *Declaración específica sobre medicamentos de xenotrasplante*

A efectos del presente anexo, se entenderá por xenotrasplante, todo procedimiento que implique el trasplante, implantación o infusión en un destinatario humano de tejidos u órganos vivos procedentes de animales, o bien fluidos, células, tejidos u órganos que hayan experimentado contacto ex vivo con células, tejidos u órganos vivos animales.

Habrà de prestarse una atención muy especial a los materiales de partida.

A este respecto, se facilitará información pormenorizada en relación con los siguientes elementos con arreglo a directrices específicas:

- Origen de los animales.
- Cría y cuidado de los animales.
- Animales modificados genéticamente [métodos de creación, caracterización de las células transgénicas, naturaleza del gen insertado o eliminado (knocked out)].
- Medidas para prevenir y controlar las infecciones en los animales fuente/donantes.
- Pruebas relativas a agentes infecciosos.
- Instalaciones.
- Control de los materiales de partida y materias primas.
- Trazabilidad.

#### **22789** *CORRECCIÓN de errores de la Orden SCO/3262/2003, de 18 de noviembre, por la que se aprueba el Formulario Nacional.*

Detectado error en la Orden SCO/3262/2003, de 18 de noviembre, por la que se aprueba el Formulario Nacional, publicada en el «Boletín Oficial del Estado» n.º 283, de 26 de noviembre de 2003, página 41948, se procede a su corrección en los términos siguientes:

Donde dice: «1. El preparado oficial objeto de esta solicitud cumple los tres requisitos establecidos en la disposición transitoria única de la Orden Ministerial por la que se aprueba el Formulario Nacional.»

Debe decir: «1. El preparado oficial objeto de esta solicitud cumple los tres requisitos establecidos en el apartado tercero punto 2 de la Orden Ministerial por la que se aprueba el Formulario Nacional.»