

## I. DISPOSICIONS GENERALS

### MINISTERI DE SANITAT I POLÍTICA SOCIAL

**7135** *Ordre SAS/1144/2010, de 3 de maig, per la qual es modifica l'annex I del Reial decret 1345/2007, d'11 d'octubre, per la qual es regula el procediment d'autorització, registre i condicions de dispensació dels medicaments d'ús humà fabricats industrialment, pel que fa als medicaments de teràpia avançada.*

Mitjançant la Llei 29/2006, de 26 de juliol, de garanties i ús racional dels medicaments i productes sanitaris i el Reial decret 1345/2007, d'11 d'octubre, pel qual es regula el procediment d'autorització, registre i condicions de dispensació dels medicaments d'ús humà fabricats industrialment, es van incorporar a l'ordenament jurídic nacional les disposicions de la Directiva 2001/83/CE, de 6 de novembre de 2001, per la qual s'estableix un codi comunitari sobre medicaments per a ús humà.

Aquesta normativa estableix que els medicaments per a ús humà només es poden comercialitzar prèvia autorització de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, que l'ha de concedir després de rebre un expedient de sol·licitud amb els resultats dels assajos i proves efectuats sobre els productes afectats.

L'annex I de la directiva esmentada estableix els requisits científics i tècnics relatius als assajos de medicaments per a ús humà que n'avaluen la qualitat, la seguretat i l'eficàcia, que va ser incorporat a l'ordenament jurídic nacional en l'annex I del Reial decret 1345/2007, d'11 d'octubre.

La Directiva 2009/120/CE de la Comissió, de 14 de setembre de 2009, que modifica la Directiva 2001/83/CE del Parlament Europeu i del Consell, de 6 de novembre de 2001, per la qual s'estableix un codi comunitari sobre medicaments per a ús humà, pel que fa als medicaments de teràpia avançada, adapta el seu annex I al progrés científic i tècnic de les teràpies avançades, actualitza les definicions i els requisits científics i tècnics detallats per als medicaments de teràpia gènica i teràpia cel·lular somàtica, i estableix requisits científics i tècnics detallats per als productes d'enginyeria tissular, així com per als medicaments de teràpia avançada que continguin productes sanitaris i per als medicaments combinats de teràpia avançada.

Com a conseqüència de l'adaptació precedent, mitjançant aquesta Ordre s'actualitza la part IV, sobre medicaments de teràpia avançada, de l'annex I del Reial decret 1345/2007, d'11 d'octubre, i es dona així compliment a l'obligació d'incorporar a l'ordenament jurídic nacional les disposicions d'aquesta Directiva 2009/120/CE, de la Comissió, de 14 de setembre de 2009.

En la seva tramitació han estat escoltats els sectors afectats, consultades les comunitats autònomes i el Consell de Consumidors i Usuaris ha emès l'informe preceptiu.

Aquesta Ordre es dicta a l'empara del que estableix la disposició final tercera del Reial decret 1345/2007, d'11 d'octubre,

En virtut d'això dispenso:

Article únic. *Modificació de l'annex I del Reial decret 1345/2007, d'11 d'octubre.*

El contingut de la part IV –medicaments de teràpia avançada– de l'annex I del Reial decret 1345/2007, d'11 d'octubre, pel qual es regula el procediment d'autorització, registre i condicions de dispensació dels medicaments d'ús humà fabricats industrialment, queda substituït pel que figura en l'annex d'aquesta Ordre.

Disposició final primera. *Incorporació de dret de la Unió Europea.*

Mitjançant aquesta Ordre s'incorpora a l'ordenament jurídic intern la Directiva 2009/120/CE de la Comissió, de 14 de setembre de 2009, per la qual es modifica la Directiva 2001/83/CE del Parlament Europeu i del Consell, per la qual s'estableix un codi

comunitari sobre medicaments per a ús humà, pel que fa als medicaments de teràpia avançada, per adaptar el seu annex I al progrés científic i tècnic.

Disposició final segona. *Entrada en vigor.*

Aquesta Ordre entra en vigor l'endemà de la publicació en el «Butlletí Oficial de l'Estat».

Madrid, 3 de maig de 2010.–La ministra de Sanitat i Política Social, Trinidad Jiménez García-Herrera

## ANNEX

### «ANNEX I

#### Part IV. Medicaments de teràpia avançada

##### 1. *Introducció*

Les sol·licituds d'autorització de comercialització de medicaments de teràpia avançada, tal com es defineixen a l'article 2, apartat 1, lletra a), del Reglament (CE) núm. 1394/2007 del Parlament Europeu i del Consell, de 13 de novembre de 2007, sobre medicaments de teràpia avançada i pel qual es modifiquen la Directiva 2001/83/CE del Parlament Europeu i del Consell, de 6 de novembre de 2001, per la qual s'estableix un codi comunitari sobre medicaments per a ús humà i el Reglament (CE) núm. 726/2004 del Parlament Europeu i del Consell, de 31 de març de 2004, pel qual s'estableixen procediments comunitaris per a l'autorització i el control dels medicaments d'ús humà i veterinari, han de complir els requisits de format (mòduls 1, 2, 3, 4 i 5) descrits en la part I d'aquest annex.

En el cas de medicaments biològics s'han d'aplicar els requisits tècnics dels mòduls 3, 4 i 5, segons el que descriu la part I d'aquest annex. Els requisits específics per als medicaments de teràpia avançada descrits en les seccions 3, 4 i 5 d'aquesta part expliquen com s'han d'aplicar els requisits de la part I als medicaments de teràpia avançada. A més, tenint en compte les especificitats dels medicaments de teràpia avançada, s'han establert, si s'escau, requisits addicionals.

A causa de la naturalesa específica dels medicaments de teràpia avançada, es pot portar a terme un pla basat en una anàlisi del risc per determinar l'extensió de les dades de qualitat, no-clíniques i clíniques que s'han d'incloure en la sol·licitud d'autorització de comercialització, d'acord amb les directrius científiques sobre qualitat, seguretat i eficàcia dels medicaments indicades en el punt 4 de la secció "Introducció i principis generals".

L'anàlisi del risc pot cobrir tot el procés. Els factors de risc que es poden considerar inclouen els següents: l'origen de les cèl·lules (autòleg, al·logènic, xenogènic), la capacitat de proliferació o diferenciació i d'iniciar una resposta immunitària, el nivell de manipulació cel·lular, la combinació de cèl·lules amb molècules bioactives o materials estructurals, la naturalesa dels medicaments de teràpia gènica, el grau de capacitat replicativa dels virus o microorganismes utilitzats in vivo, el nivell d'integració dels gens o les seqüències d'àcids nucleics en el genoma, la funcionalitat a llarg termini, el risc de carcinogenicitat i la manera d'administració o ús.

També es poden tenir en compte per a les anàlisis del risc l'experiència o les dades no-clíniques i clíniques disponibles i pertinents relatives a altres medicaments de teràpia avançada relacionats.

Qualsevol desviació dels requisits d'aquest annex s'ha de justificar científicament en el mòdul 2 de l'expedient de sol·licitud. Quan s'apliqui l'anàlisi del risc abans descrit, també s'ha d'incloure i descriure en el mòdul 2. En aquest cas s'ha de discutir la metodologia seguida, la naturalesa dels riscos identificats i les implicacions del plantejament basat en l'anàlisi del risc per al programa de desenvolupament i avaluació, i s'ha de descriure qualsevol desviació dels requisits d'aquest annex que resulti de l'anàlisi del risc.

## 2. Definicions

A efectes d'aquest annex, a més de les definicions que estableix el Reglament (CE) núm. 1394/2007, s'han d'aplicar les definicions que estableixen les seccions 2.1 i 2.2.

2.1 Medicament de teràpia gènica.—Un medicament de teràpia gènica és un medicament biològic amb les característiques següents:

a) inclou un principi actiu que conté un àcid nucleic recombinant, o està constituït per aquest, utilitzat en éssers humans, o administrat a aquests, amb objecte de regular, reparar, substituir, afegir o eliminar una seqüència gènica;

b) el seu efecte terapèutic, profilàctic o diagnòstic depèn directament de la seqüència de l'àcid nucleic recombinant que contingui, o del producte de l'expressió genètica de la seqüència esmentada.

Els medicaments de teràpia gènica no inclouen les vacunes contra malalties infeccioses.

2.2 Medicament de teràpia cel·lular somàtica.—Un medicament de teràpia cel·lular somàtica és un medicament biològic amb les característiques següents:

a) conté cèl·lules o teixits, o està constituït per aquests, que han estat objecte de manipulació substancial de manera que se n'hagin alterat les característiques biològiques, funcions fisiològiques o propietats estructurals pertinents per a l'ús clínic previst, o per cèl·lules o teixits que no es pretén destinar a la mateixa funció essencial en el receptor i en el donant;

b) es presenta amb propietats per ser usat per éssers humans, o administrat a aquests, a fi de tractar, prevenir o diagnosticar una malaltia mitjançant l'acció farmacològica, immunològica o metabòlica de les seves cèl·lules o teixits.

Als efectes de la lletra a), no es consideren manipulacions substancials les enumerades en concret en l'annex I del Reglament (CE) núm. 1394/2007.

## 3. Requisits específics relatius al mòdul 3

3.1 Requisits específics per a tots els medicaments de teràpia avançada.—S'ha de proporcionar una descripció del sistema de traçabilitat que el titular d'una autorització de comercialització es proposa establir i mantenir per garantir que es pugui seguir el rastre de cada medicament i els seus materials de partida i primeres matèries, incloses totes les substàncies que entrin en contacte amb les cèl·lules o els teixits que contingui, durant el proveïment, la fabricació, l'empaquetat, l'emmagatzematge, el transport i el subministrament a l'hospital, institució o consulta privada en què s'utilitzarà.

El sistema de traçabilitat és complementari i compatible amb els requisits que prescriu el Reial decret 1301/2006, de 10 de novembre, pel qual s'estableixen les normes de qualitat i seguretat per a la donació, l'obtenció, l'avaluació, el processament, la preservació, l'emmagatzematge i la distribució de cèl·lules i teixits humans i s'aproven les normes de coordinació i funcionament per al seu ús en éssers humans, pel que fa a cèl·lules i teixits humans, amb excepció de les cèl·lules sanguínies, i el Reial decret 1088/2005, de 16 de setembre, pel qual s'estableixen els requisits tècnics i condicions mínimes de l'hemodonació i dels centres i serveis de transfusió, pel que fa a cèl·lules sanguínies humanes.

3.2 Requisits específics per a medicaments de teràpia gènica.

3.2.1 Introducció: producte acabat, principi actiu i materials de partida.

3.2.1.1 Medicament de teràpia gènica que contingui una seqüència d'àcid nucleic recombinant o un microorganisme o virus modificat genèticament.—El producte acabat és la seqüència d'àcid nucleic o el microorganisme o virus modificat genèticament, formulat en el seu envàs immediat final per al seu ús mèdic previst. El producte acabat es pot combinar amb un producte sanitari o amb un producte sanitari implantable actiu.

El principi actiu és la seqüència de l'àcid nucleic o el microorganisme o virus modificat genèticament.

3.2.1.2 Medicament de teràpia gènica que contingui cèl·lules modificades genèticament.—El producte acabat conté les cèl·lules modificades genèticament, formulades en l'envàs immediat final per al seu ús mèdic previst. El producte acabat es pot combinar amb un producte sanitari o amb un producte sanitari implantable actiu.

El principi actiu són cèl·lules modificades genèticament per algun producte dels descrits en l'apartat 3.2.1.1.

3.2.1.3 En el cas de medicaments que consisteixin en virus o vectors virals, els materials de partida són els components a partir dels quals s'obté el vector, és a dir, la llavor mestra del vector viral o els plasmidis utilitzats per transfectar les cèl·lules empaquetadores i el banc cel·lular mestre de la línia cel·lular empaquetadora.

3.2.1.4 En el cas de medicaments que consisteixin en plasmidis, vectors no virals o microorganismes modificats genèticament, excepte els virus o vectors virals, els materials de partida són els components utilitzats per generar la cèl·lula encarregada de la producció, és a dir, el plasmidi, el bacteri hoste i el banc cel·lular mestre de les cèl·lules microbianes recombinants.

3.2.1.5 En el cas de cèl·lules modificades genèticament, els materials de partida són els components utilitzats per obtenir les cèl·lules modificades genèticament, és a dir, les primeres matèries per produir el vector, el mateix vector i les cèl·lules humanes o animals. Les normes de fabricació correcta s'han d'aplicar a partir del sistema de banc utilitzat per produir el vector.

3.2.2 Requisits específics: a més dels requisits que estableixen els apartats 3.2.1 i 3.2.2 de la part I d'aquest annex, s'han d'aplicar els requisits següents:

a) s'ha de facilitar informació quant a tots els materials de partida utilitzats per fabricar el principi actiu, inclosos els productes necessaris per a la modificació genètica de les cèl·lules humanes o animals i, si s'escau, del cultiu i la preservació subsegüents de les cèl·lules modificades genèticament, prenent en consideració la possible falta d'etapes de purificació;

b) en el cas de medicaments que utilitzin un microorganisme o un virus, s'han de facilitar les dades sobre la modificació genètica, l'anàlisi de la seqüència, l'atenuació de la virulència, el tropisme per tipus específics de teixits i cèl·lules, la dependència del cicle cel·lular del microorganisme o virus, la patogenicitat i les característiques genètiques de la soca parental;

c) les impureses relacionades amb el procés i amb el medicament s'han de descriure en les seccions pertinents de l'expedient, i en especial els virus contaminants capaços de replicar-se si el vector ha estat dissenyat per no ser replicatiu;

d) en el cas de plasmidis, la quantificació de les diverses formes de plasmidi s'ha de portar a terme al llarg del període de validesa del medicament;

e) en el cas de cèl·lules modificades genèticament, se n'han de comprovar les característiques abans i després de la modificació genètica, així com abans i després de qualsevol procediment subsegüent de congelació o emmagatzematge.

En el cas de cèl·lules modificades genèticament, a més dels requisits específics per a medicaments de teràpia gènica, s'han d'aplicar els requisits de qualitat per a medicaments de teràpia cel·lular somàtica i de productes d'enginyeria tissular (vegeu la secció 3.3).

3.3 Requisits específics per a medicaments de teràpia cel·lular somàtica i productes d'enginyeria tissular.

3.3.1 Introducció: producte acabat, principi actiu i materials de partida.—El producte acabat està constituït pel principi actiu formulat en el seu envàs immediat per a l'ús mèdic previst, i en la seva combinació final per a medicaments combinats de teràpia avançada.

El principi actiu està compost per les cèl·lules o els teixits manipulats per enginyeria.

Les substàncies addicionals (com ara suports, matrius, productes sanitaris, biomaterials, biomolècules o altres components) que es combinen amb les cèl·lules manipulades i en

formen una part integrant es consideren materials de partida, encara que no siguin d'origen biològic.

Els materials utilitzats per fabricar el principi actiu (com ara els medis de cultiu i els factors de creixement) que en principi no en formaran part es consideren primeres matèries.

3.3.2 Requisits específics: a més dels requisits que estableixen els punts 3.2.1 i 3.2.2 de la part I d'aquest annex, s'han d'aplicar els requisits següents:

#### 3.3.2.1 Materials de partida.

a) cal facilitar una informació resumida sobre la donació i adquisició de teixits i cèl·lules humans utilitzats com a materials de partida d'acord amb el Reial decret 1301/2006, de 10 de novembre, així com dels assajos que s'hi realitzen; si s'utilitzen cèl·lules o teixits no sans (com ara teixits cancerosos) com a materials de partida, se n'ha de justificar l'ús;

b) si es barregen poblacions de cèl·lules al·logèniques, s'han de descriure les estratègies seguides per obtenir la barreja i les mesures per garantir la traçabilitat;

c) la variabilitat potencial introduïda mitjançant teixits i cèl·lules humans o animals s'ha d'abordar com a part de la validació del procés de fabricació, de la caracterització del principi actiu i del producte acabat, del desenvolupament d'assajos, de l'establiment d'especificacions i de l'estabilitat;

d) en el cas de medicaments a base de cèl·lules xenogèniques, s'han de facilitar les dades de la font animal (com ara l'origen geogràfic, l'explotació ramadera i l'edat), els criteris específics d'acceptació, les mesures per prevenir i controlar infeccions en els animals donants, assajos per a agents infecciosos en els animals, incloent-hi microorganismes transmesos verticalment i virus, i les proves de l'adequació de les instal·lacions per a animals;

e) en el cas de medicaments a base de cèl·lules procedents d'animals modificats genèticament, s'han de descriure les característiques específiques de les cèl·lules respecte a la modificació genètica; cal aportar una descripció detallada del mètode de creació i de caracterització de l'animal transgènic;

f) en cas de modificació genètica de les cèl·lules, s'han d'aplicar els requisits tècnics que especifica la secció 3.2;

g) s'ha de descriure i justificar l'estratègia de control de qualsevol substància addicional (suports, matrius, productes sanitaris, biomaterials, biomolècules o altres components) que es combini amb les cèl·lules manipulades genèticament de les quals formi part integrant;

h) en el cas de suports, matrius i productes definits com a productes sanitaris o com a productes sanitaris implantables actius, s'ha de facilitar la informació requerida d'acord amb la secció 3.4 per avaluar el medicament combinat de teràpia avançada.

#### 3.3.2.2 Procés de fabricació.

a) cal validar el procés de fabricació per garantir la consistència de lots i del procés, la integritat funcional de les cèl·lules durant la fabricació i el transport fins al moment de l'aplicació o administració, i l'estat apropiat de diferenciació;

b) si les cèl·lules han crescut directament a l'interior o sobre una matriu, un suport o un producte sanitari, s'ha de facilitar la informació sobre la validació del procés de cultiu cel·lular pel que fa al creixement de les cèl·lules, la funció i la integritat de la combinació.

#### 3.3.2.3 Estratègia de caracterització i control.

a) s'ha de facilitar informació pertinent sobre la caracterització de la població de cèl·lules o barreges de cèl·lules quant a la seva identitat, puresa (per exemple, agents microbians adventicis i contaminants cel·lulars), viabilitat, potència, estudi del cariotip, tumorigenicitat) i adequació per a l'ús terapèutic previst; s'ha de demostrar l'estabilitat genètica de les cèl·lules esmentades;



b) s'ha de facilitar informació qualitativa i, si és possible, quantitativa de les impureses relacionades amb el medicament i amb el procés, així com de qualsevol material capaç d'introduir productes de degradació durant la producció; s'ha de justificar el nivell de qualificació de les impureses;

c) s'ha de justificar, en cada cas, si no es poden portar a terme determinats assajos d'alliberament en el principi actiu o el producte acabat, sinó només en productes intermedis clau o com a assajos durant el procés;

d) en cas que molècules biològicament actives (com ara factors de creixement o citocines) estiguin presents com a components del producte cel·lular, se n'ha de caracteritzar l'impacte i interacció amb altres components del principi actiu;

e) en cas que una estructura tridimensional formi part de la funció prevista, han de formar part de la caracterització d'aquests productes cel·lulars l'estat de diferenciació, l'organització estructural i funcional de les cèl·lules i, si s'escau, la matriu extracel·lular generada; en cas que sigui necessari, la caracterització fisicoquímica s'ha de complementar mitjançant estudis no-clínic.

3.3.2.4 Excipients.—Als excipients utilitzats en el medicament a base de cèl·lules o teixits (com ara els components del mitjà de transport) se'ls han d'aplicar els requisits per a excipients nous, segons disposa la part I d'aquest annex, llevat que existeixin dades sobre les interaccions entre les cèl·lules o els teixits i els excipients.

3.3.2.5 Estudis de desenvolupament farmacològic.—La descripció del programa de desenvolupament ha d'abordar l'elecció dels materials i processos. En concret, s'ha de discutir la integritat de la població cel·lular en la formulació final.

3.3.2.6 Materials de referència.—S'ha de documentar i caracteritzar un estàndard de referència pertinent i específic per al principi actiu o el producte acabat.

3.4 Requisits específics per als medicaments de teràpia avançada que continguin productes sanitaris.

3.4.1 Medicaments de teràpia avançada que continguin productes sanitaris que preveu l'article 7 del Reglament (CE) núm. 1394/2007: s'han de descriure les característiques físiques i l'eficàcia del medicament, així com els mètodes de disseny d'aquest.

S'ha de descriure la interacció i compatibilitat entre els gens, cèl·lules o teixits i els components estructurals.

3.4.2 Medicaments combinats de teràpia avançada, tal com es defineixen a l'article 2, apartat 1, lletra d), del Reglament (CE) núm. 1394/2007: en el cas de la part cel·lular o de teixit del medicament combinat de teràpia avançada, s'han d'aplicar els requisits específics per a medicaments de teràpia cel·lular somàtica i productes d'enginyeria tissular que preveu la secció 3.3; en el cas de les cèl·lules modificades genèticament, s'han d'aplicar els requisits específics als medicaments de teràpia gènica que preveu la secció 3.2.

El producte sanitari o el producte sanitari implantable actiu poden ser part integrant del principi actiu. En cas que el producte sanitari o el producte sanitari implantable actiu es combinin amb les cèl·lules en el moment de la fabricació, l'aplicació o l'administració del producte acabat, se'n consideren part integrant.

S'ha de facilitar la informació relacionada amb el producte sanitari o el producte sanitari implantable actiu (que sigui part integrant del principi actiu o del producte acabat) pertinent per a l'avaluació del medicament combinat de teràpia avançada. Aquesta informació inclou els elements següents:

a) informació sobre la selecció i funció previstes del producte sanitari o el producte sanitari implantable actiu i demostració de la compatibilitat d'aquest producte amb altres components del medicament;

b) proves de la conformitat de la part del producte sanitari amb els requisits essencials que estableix l'annex I del Reial decret 1591/2009, de 16 d'octubre, pel qual es regulen els productes sanitaris, o de la conformitat de la part del producte sanitari implantable actiu amb els requisits essencials que estableix l'annex 1 del Reial decret 1616/2009, de 26 d'octubre, pel qual es regulen els productes sanitaris implantables actius;

c) si s'escau, proves que el producte sanitari o el producte sanitari implantable actiu compleix els requisits relatius a l'EEB i les EET que estableix el Reial decret 1591/2009, de 16 d'octubre, en el cas dels productes sanitaris, o del Reial decret 1616/2009, de 26 d'octubre, per als productes sanitaris implantables actius;

d) si s'escau, els resultats de qualsevol avaluació de la part del producte sanitari o de la part del producte sanitari implantable actiu per un organisme notificat d'acord amb el Reial decret 1591/2009, de 16 d'octubre, en el cas dels productes sanitaris, o del Reial decret 1616/2009, de 26 d'octubre, per als productes sanitaris implantables actius.

A petició de l'autoritat competent que avalui la sol·licitud, l'organisme notificat que porti a terme l'avaluació que disposa la lletra d) d'aquest punt ha de posar a la disposició d'aquesta autoritat tota la informació relativa als resultats de l'avaluació, d'acord amb el Reial decret 1591/2009, de 16 d'octubre, o del Reial decret 1616/2009, de 26 d'octubre. Pot incloure informació i documentació present en la sol·licitud d'avaluació de la conformitat en qüestió si és necessària per avaluar el medicament combinat de teràpia avançada en el seu conjunt.

#### 4. Requisits específics relatius al mòdul 4

4.1 Requisits específics per a tots els medicaments de teràpia avançada.—Els requisits del mòdul 4 de la part I d'aquest annex relatius als assajos farmacològics i toxicològics dels medicaments poden no ser sempre apropiats ateses les propietats estructurals i biològiques úniques i diverses dels medicaments de teràpia avançada. Els requisits tècnics de les seccions 4.1, 4.2 i 4.3 expliquen com s'han d'aplicar els requisits de la part I d'aquest annex als medicaments de teràpia avançada. Tenint en compte les especificitats dels medicaments de teràpia avançada, s'han establert, si s'escau, requisits addicionals.

En l'informe general de la part no-clínica s'ha de debatre i justificar el fonament per al desenvolupament no-clínic i els criteris utilitzats per escollir les espècies rellevants i els models (in vitro i in vivo). En els models animals escollits es poden incloure animals immunodeprimits, amb gens desactivats, humanitzats o transgènics. Cal tenir en compte l'ús de models homòlegs (com ara les cèl·lules de ratolí analitzades en ratolins) o d'imitació de malalties, especialment en els estudis d'immunogenicitat i immunotoxicitat.

A més dels requisits de la part I, s'ha d'establir la seguretat, idoneïtat i biocompatibilitat de tots els components estructurals (com ara matrius, suports i productes sanitaris) i de qualsevol substància addicional (com ara productes cel·lulars, biomolècules, biomaterials i substàncies químiques) presents en el producte acabat. Cal tenir en compte les seves propietats físiques, mecàniques, químiques i biològiques.

4.2 Requisits específics per a medicaments de teràpia gènica.—Cal tenir en compte el disseny i el tipus de medicament de teràpia gènica en establir l'extensió i el tipus d'estudis no-clínic necessaris per determinar el nivell apropiat de dades no-clíniques de seguretat.

##### 4.2.1 Farmacologia.

a) els estudis in vitro i in vivo de les accions relacionades amb l'ús terapèutic proposat (és a dir, els estudis farmacodinàmics de «prova de concepte») s'han d'establir amb models i espècies animals rellevants dissenyats per mostrar que la seqüència d'àcid nucleic assoleix el seu objectiu (òrgan o cèl·lules diana) i compleix la funció prevista (nivell d'expressió i activitat funcional); s'ha d'establir la durada de la funció de la seqüència d'àcid nucleic i la pauta posològica proposada en els estudis clínics;

b) selectivitat per la diana: si el medicament de teràpia gènica s'ha dissenyat per tenir una funcionalitat de destí selectiva o restringida, s'han de facilitar els estudis per confirmar l'especificitat i la durada de la funcionalitat i activitat en les cèl·lules i teixits de destí.

##### 4.2.2 Farmacocinètica.

a) els estudis de biodistribució han d'incloure investigacions sobre la persistència, l'eliminació i la mobilització; els estudis de biodistribució, a més, han d'abordar el risc de transmissió a la línia germinal;

b) l'avaluació del risc ambiental s'ha d'acompanyar amb investigacions sobre la disseminació i el risc de transmissió a tercers, excepte si es justifica degudament en la sol·licitud en funció del tipus de medicament.

#### 4.2.3 Toxicologia.

a) cal avaluar la toxicitat del medicament de teràpia gènica acabat; a més, en funció del tipus de medicament, s'han de tenir en compte assajos individuals del principi actiu i els excipients, i s'ha d'avaluar l'efecte in vivo dels productes expressats relacionats amb la seqüència d'àcid nucleic no previstos per a la funció fisiològica;

b) els estudis de toxicitat per administració única es poden combinar amb els de farmacologia de seguretat i els de farmacocinètica (per exemple, per investigar la persistència);

c) quan es prevegi l'administració múltiple a éssers humans s'han de proporcionar els estudis de toxicitat d'administració repetida; la manera i la pauta d'administració han de reflectir fidelment la posologia clínica prevista; els estudis de toxicitat múltiple s'han de considerar en els casos en què l'administració única pugui donar lloc a una funcionalitat prolongada de la seqüència d'àcid nucleic en éssers humans; la durada dels estudis pot ser més gran que la dels de toxicitat estàndard en funció de la persistència del medicament de teràpia gènica i dels riscos potencials previstos; en aquest cas, la durada esmentada s'ha de justificar;

d) s'ha d'estudiar la genotoxicitat; això no obstant, només es realitzaran estudis estàndard de genotoxicitat quan siguin necessaris per estudiar una impuresa específica o un component del sistema d'alliberament;

e) s'ha d'estudiar la carcinogenicitat; no es requereixen estudis estàndard de carcinogenicitat en rosegadors; tanmateix, en funció del tipus de producte, s'ha d'avaluar el potencial tumorigènic en models rellevants in vivo/in vitro;

f) toxicitat per a la reproducció i el desenvolupament: s'han de proporcionar estudis sobre els efectes en la fertilitat i en la funció reproductiva general. S'han de proporcionar estudis de toxicitat embrionària i perinatal i de transmissió a la línia germinal, excepte si es justifica degudament en la sol·licitud en funció del tipus de medicament;

g) estudis addicionals de toxicitat:

Estudis d'integració: s'han de proporcionar estudis d'integració per a tot medicament de teràpia gènica, a menys que l'absència d'aquests estudis estigui científicament justificada (per exemple, perquè les seqüències d'àcid nucleic no penetren en el nucli de la cèl·lula); en el cas de medicaments de teràpia gènica que no se suposin capaços d'integració, només s'han de portar a terme estudis d'integració si les dades de biodistribució indiquen un risc de transmissió a la línia germinal.

Immunogenicitat i immunotoxicitat: s'han d'estudiar els efectes potencialment immunogènics i immunotòxics.

4.3 Requisits específics per a medicaments de teràpia cel·lular somàtica i productes d'enginyeria tissular.

#### 4.3.1 Farmacologia.

a) els estudis farmacològics primaris són pertinents per demostrar la prova de concepte; s'ha d'estudiar la interacció dels productes a base de cèl·lules amb el teixit adjacent;

b) s'ha d'establir la quantitat de medicament necessària per aconseguir l'efecte desitjat/la dosi efectiva i, en funció del tipus de medicament, la freqüència de l'administració;

c) s'han de tenir en compte els estudis de farmacologia secundària per avaluar els efectes fisiològics potencials no relacionats amb l'efecte terapèutic desitjat del medicament de teràpia cel·lular somàtica, del producte d'enginyeria tissular o de substàncies addicionals, ja que es podrien secretar molècules biològicament actives a més de la proteïna o proteïnes d'interès, o aquesta proteïna o proteïnes d'interès podrien tenir dianes no desitjades.



#### 4.3.2 Farmacocinètica.

a) no es requereixen estudis de farmacocinètica convencionals per investigar l'absorció, la distribució, el metabolisme i l'excreció; això no obstant, s'han d'investigar paràmetres com ara la viabilitat, la longevitat, la distribució, el creixement, la diferenciació i la migració excepte si es justifica degudament en la sol·licitud en funció del tipus de medicament;

b) en el cas de medicaments de teràpia cel·lular somàtica i productes d'enginyeria tissular que produeixin biomolècules actives sistèmiques, s'ha d'estudiar la distribució, la durada i la magnitud de l'expressió de les molècules esmentades.

#### 4.3.3 Toxicologia.

a) s'ha d'avaluar la toxicitat del producte acabat; cal tenir en compte els assajos individuals sobre cada principi actiu, excipient, substància addicional i qualsevol impuresa relacionada amb el procés;

b) la durada de les observacions pot ser més gran que la dels estudis de toxicitat estàndard i s'ha de tenir en compte la vida útil prevista del medicament, així com el seu perfil farmacodinàmic i farmacocinètic; en aquest cas, la durada s'ha de justificar;

c) no es requereixen estudis convencionals de carcinogenicitat i genotoxicitat, llevat dels del potencial tumoral del medicament;

d) s'han d'estudiar els possibles efectes immunogènics i immunotòxics;

e) en el cas de medicaments a base de cèl·lules que continguin cèl·lules animals, s'han d'abordar les qüestions específiques de seguretat associades, com ara la transmissió a les persones d'organismes patògens xenogènics.

### 5. Requisits específics relatius al mòdul 5

#### 5.1 Requisits específics per a tots els medicaments de teràpia avançada.

5.1.1 Els requisits específics d'aquesta secció de la part IV s'han d'afegir als que figuren en el mòdul 5 de la part I d'aquest annex.

5.1.2 En els casos en què l'aplicació clínica dels medicaments de teràpia avançada requereixi un tractament concomitant específic i impliqui procediments quirúrgics, s'ha d'investigar i descriure el procediment terapèutic complet. Durant el desenvolupament clínic s'ha de facilitar la informació sobre la normalització i optimització dels procediments esmentats.

S'ha d'informar sobre els productes sanitaris utilitzats en els procediments quirúrgics per aplicar, implantar o administrar el medicament de teràpia avançada si aquests productes poden tenir un impacte en l'eficàcia o seguretat del medicament esmentat.

S'ha de definir l'experiència específica que s'exigeixi per poder aplicar, implantar, administrar o realitzar les activitats de seguiment. En cas que sigui necessari, s'ha de presentar el pla de formació dels professionals sanitaris sobre els procediments d'ús, aplicació, implantació o administració dels medicaments esmentats.

5.1.3 Atès que, per la naturalesa dels medicaments de teràpia avançada, és possible que el seu procés de fabricació canviï durant el desenvolupament clínic, es poden requerir estudis addicionals per demostrar la comparabilitat.

5.1.4 Durant el desenvolupament clínic s'han de tractar els riscos que sorgeixin d'agents infecciosos potencials o de l'ús de material derivat de fonts animals, i s'han de prendre mesures per reduir el risc esmentat.

5.1.5 S'han d'elaborar estudis de recerca de dosis a fi de definir la posologia i la pauta d'administració.

5.1.6 L'eficàcia de les indicacions proposades està sustentada pels resultats pertinents d'estudis clínics que utilitzin variables principals d'avaluació clínicament significatives per a l'ús previst. En determinades condicions clíniques es poden requerir proves de l'eficàcia a llarg termini. S'ha d'establir l'estratègia per avaluar aquesta eficàcia.

5.1.7 S'ha d'incloure en el pla de gestió de riscos una estratègia per al seguiment a llarg termini de la seguretat i l'eficàcia.

5.1.8 En el cas de medicaments combinats de teràpia avançada, els estudis de seguretat i eficàcia s'han de dissenyar i realitzar per al medicament combinat en el seu conjunt.

5.2 Requisits específics per a medicaments de teràpia gènica.

5.2.1 Estudis de farmacocinètica humana: els estudis de farmacocinètica humana han d'incloure els aspectes següents:

- a) estudis de disseminació per determinar l'excreció dels medicaments de teràpia gènica;
- b) estudis de biodistribució;
- c) estudis farmacocinètics del medicament i de les molècules d'expressió del gen (com ara les proteïnes expressades o característiques genòmiques).

5.2.2 Estudis de farmacodinàmica humana: els estudis de farmacodinàmica humana han d'abordar l'expressió i funció de la seqüència d'àcid nucleic després de l'administració del medicament de teràpia gènica.

5.2.3 Estudis de seguretat: els estudis de seguretat han d'abordar els aspectes següents:

- a) l'aparició de vectors capaços de replicar-se;
- b) l'aparició de soques noves;
- c) el reagrupament de les seqüències genòmiques existents;
- d) la proliferació neoplàstica per mutagènesi insercional.

5.3 Requisits específics per a medicaments de teràpia cel·lular somàtica.

5.3.1 Medicaments de teràpia cel·lular somàtica la manera d'acció dels quals es basa en la producció de biomolècules actives definides: en el cas de medicaments de teràpia cel·lular somàtica la manera d'acció dels quals es basa en la producció de biomolècules actives definides s'ha d'abordar, si és possible, el perfil farmacocinètic d'aquestes molècules (sobretot la seva distribució, la seva durada i la magnitud de la seva expressió).

5.3.2 Biodistribució, persistència i empelt a llarg termini dels components de medicament de teràpia cel·lular somàtica: la biodistribució, la persistència i l'empelt a llarg termini dels components del medicament de teràpia cel·lular somàtica s'han d'abordar durant el desenvolupament clínic.

5.3.3 Estudis de seguretat: els estudis de seguretat han d'abordar els aspectes següents:

- a) la distribució i l'empelt després de l'administració;
- b) l'empelt ectòpic;
- c) la transformació oncogènica i la fidelitat a l'estirp de la cèl·lula o el teixit.

5.4 Requisits específics per als productes d'enginyeria tissular.

5.4.1 Estudis farmacocinètics: en els casos en què els estudis farmacocinètics convencionals no siguin pertinents per als productes d'enginyeria tissular, s'ha d'abordar durant el desenvolupament clínic la biodistribució, la persistència i la degradació dels components dels productes esmentats.

5.4.2 Estudis farmacodinàmics: els estudis farmacodinàmics s'han de dissenyar segons les especificitats dels productes d'enginyeria tissular i adaptar-s'hi. S'han d'aportar els resultats de la prova de concepte i la cinètica del producte per obtenir la regeneració, reparació o substitució prevista. Cal tenir en compte els marcadors farmacodinàmics apropiats, relacionats amb la funció i l'estructura previstes.

5.4.3 Estudis de seguretat: s'ha d'aplicar el punt 5.3.3.»