

DIRECTIVA 2003/63/CE DE LA COMISIÓN**de 25 de junio de 2003****que modifica la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano****(Texto pertinente a efectos del EEE)**

LA COMISIÓN DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS,

Visto el Tratado constitutivo de la Comunidad Europea,

Vista la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano ⁽¹⁾ modificada por la Directiva 2002/98/CE ⁽²⁾, y, en particular, su artículo 120,

Considerando lo siguiente:

- (1) Todo medicamento de uso humano destinado a ser comercializado en la Comunidad Europea debe ser objeto de una autorización de comercialización concedida por una autoridad competente. Con vistas a obtener una autorización de comercialización, ha de presentarse un expediente de solicitud que contenga los datos y los documentos relativos a los resultados de las pruebas y ensayos a los que se ha sometido dicho medicamento.
- (2) Los requisitos científicos y técnicos detallados que figuran en el anexo I de la Directiva 2001/83/CE necesitan adaptarse de manera que reflejen los progresos científicos y técnicos y, en particular, el amplio conjunto de requisitos que resultan de la normativa reciente. La presentación y el contenido del expediente de solicitud de autorización de comercialización han de optimizarse para facilitar la evaluación y la mejor utilización de determinadas partes del expediente que son comunes a varios medicamentos.
- (3) En el marco de la Conferencia internacional sobre armonización, en 2000 se llegó a un acuerdo para proporcionar un formato y una terminología armonizados a un documento técnico común a través del cual podría lograrse el establecimiento de una organización y una presentación homogéneas para el expediente de solicitud de autorización de comercialización de medicamentos de uso humano. Por consiguiente, a fin de introducir lo antes posible dicho documento técnico común, es necesario establecer unos requisitos normalizados para el expediente de autorización de comercialización.
- (4) Los requisitos normalizados del expediente de autorización de comercialización (formato armonizado) han de ser aplicables a cualquier tipo de medicamento de uso humano, independientemente del procedimiento

utilizado para la obtención de la autorización de comercialización. No obstante, algunos medicamentos presentan características tan específicas que es imposible cumplir todos los requisitos. A fin de tener en cuenta estas situaciones particulares, conviene prever una presentación de expediente simplificada.

- (5) La seguridad de los medicamentos biológicos depende del control riguroso de sus materiales de partida. Los requisitos para la idoneidad de los donantes humanos y el análisis de las donaciones de medicamentos derivados del plasma figuran en la Directiva 2002/98/CE, por la que se establecen normas de calidad y de seguridad para la extracción, análisis, tratamiento, almacenamiento y distribución de sangre humana y sus componentes, y por la que se modifica la Directiva 2001/83/CE. Se ha modificado el artículo 109 de la Directiva 2001/83/CE. Los medicamentos derivados del plasma son, de por sí, medicamentos de origen biológico cuya fabricación está basada en el manejo cuidadoso del plasma humano como material de partida. A fin de reflejar el hecho de que el mismo material de plasma se utiliza, en la mayoría de los casos, para varios medicamentos y que, en consecuencia, una parte significativa del expediente de autorización de comercialización puede ser común a otros muchos expedientes relativos a medicamentos derivados del plasma totalmente diferentes, conviene establecer un nuevo sistema destinado a simplificar los procedimientos para la aprobación y los cambios posteriores de los medicamentos derivados del plasma humano. A tal fin, debería introducirse el concepto de archivo principal sobre plasma (APP), en concreto para permitir el agrupamiento de los conocimientos nacionales y la realización de una única evaluación coordinada por la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA). El APP debería utilizarse como un documento independiente, separado del expediente de autorización de comercialización, a través del cual pudiera lograrse el control armonizado de la información pertinente relativa al material de partida utilizado para la fabricación de medicamentos derivados del plasma. El sistema APP debería consistir en una evaluación en dos etapas: en primer lugar, una evaluación del APP, realizada en el ámbito comunitario, cuyo resultado, es decir, un certificado de conformidad con la legislación comunitaria para cada APP, deberían tener en cuenta todas las autoridades competentes nacionales, lo que les evitaría tener que realizar nuevas evaluaciones posteriores; en segundo lugar, una evaluación del producto terminado derivado del plasma, que contenga la parte modificada del APP (las dos partes esenciales del contenido, origen del plasma y calidad y seguridad del plasma). Esta tarea correspondería a la autoridad

⁽¹⁾ DO L 311 de 28.11.2001, p. 67.

⁽²⁾ DO L 33 de 8.2.2003, p. 30.

competente que concedió la autorización de comercialización del medicamento derivado del plasma.

- (6) En el caso de las vacunas para uso humano, el mismo antígeno puede ser común a varios medicamentos (vacunas) y, por lo tanto, cualquier modificación que se produzca en ese determinado antígeno puede afectar a varias vacunas autorizadas a través de diferentes procedimientos. A fin de simplificar los procedimientos actuales de evaluación de dichas vacunas, tanto para la concesión de una primera autorización de comercialización como para los cambios posteriores sufridos debido a las modificaciones del proceso de fabricación y al análisis de los antígenos de las vacunas combinadas, debería introducirse un nuevo sistema basado en el concepto de archivo principal sobre antígenos de vacuna (APAV). Dicho archivo permitiría agrupar los conocimientos nacionales y realizar una única evaluación del antígeno de vacuna en cuestión coordinada por la EMEA. El APAV debería utilizarse como una parte independiente del expediente de autorización de comercialización y facilitar toda la información pertinente, de naturaleza biológica y química, relativa a un antígeno específico, que constituye una de las sustancias activas de una o varias vacunas combinadas.

- (7) El sistema APAV debería consistir en una evaluación en dos etapas: primero, una evaluación del APAV realizada en el ámbito comunitario, cuyo resultado, es decir, un certificado de conformidad con la legislación comunitaria para cada APAV, deberían tener en cuenta todas las autoridades competentes nacionales, lo que les evitaría tener que realizar nuevas evaluaciones posteriores; y segundo, una evaluación del producto terminado (vacuna combinada) que contenga información relativa al antígeno modificado; esta tarea correspondería a la autoridad competente que concedió la autorización de comercialización de la vacuna combinada.

- (8) Los medicamentos a base de plantas difieren significativamente de los medicamentos convencionales, en la medida en que están intrínsecamente asociados con la noción, tan particular, de sustancias y preparados a base de plantas. Así pues, conviene determinar requisitos específicos relativos a estos productos con arreglo a los requisitos normalizados de autorización de comercialización.

- (9) El tratamiento de diversas patologías adquiridas y heredadas en los seres humanos recurre a enfoques basados en nuevos conceptos, basados, a su vez, en el desarrollo de técnicas biotecnológicas. Esto incluye la utilización de medicamentos de terapia avanzada basados en procedimientos basados en diversas moléculas biológicas producidas por transferencia genética (medicamentos de terapia génica) y células manipuladas o procesadas (medicamentos de terapia celular) como principios activos.

- (10) En la medida en que estos nuevos y complejos productos terapéuticos realizan su actividad esencial a través de acciones metabólicas, fisiológicas e inmunológicas para restablecer, corregir o modificar las funciones fisiológicas en los seres humanos, representan una nueva categoría de medicamentos biológicos con arreglo a los artículos 1 y 2 de la Directiva 2001/83/CE. Los principios generales aplicables a estos productos deben especificarse desde un punto de vista científico y técnico, y deben determinarse los requisitos específicos relativos a los requisitos normalizados de autorización de comercialización.

- (11) La Directiva 2001/83/CE debe modificarse en consecuencia.

- (12) Las medidas previstas en la presente Directiva se ajustan al dictamen del Comité permanente de medicamentos de uso humano.

HA ADOPTADO LA PRESENTE DIRECTIVA:

Artículo 1

Se modifica la Directiva 2001/83/CE de la siguiente manera:

- a) en el segundo párrafo del artículo 22, se sustituirá «sección G de la cuarta Parte» por:
- «punto 6 de la Parte II»;
- b) se sustituirá el anexo I por el anexo de la presente Directiva.

Artículo 2

Los Estados miembros adoptarán las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas necesarias para cumplir la presente Directiva a más tardar el 31 de octubre de 2003. Informarán inmediatamente de ello a la Comisión.

Cuando los Estados miembros adopten dichas disposiciones, éstas harán referencia a la presente Directiva o irán acompañadas de dicha referencia en su publicación oficial. Los Estados miembros establecerán las modalidades de la mencionada referencia.

La presente Directiva será aplicable a partir del 1 de julio de 2003.

Artículo 3

La presente Directiva entrará en vigor el tercer día siguiente al de su publicación en el *Diario Oficial de la Unión Europea*.

Hecho en Bruselas, el 25 de junio de 2003.

Artículo 4

Los destinatarios de la presente Directiva serán los Estados miembros.

Por la Comisión
Erkki LIIKANEN
Miembro de la Comisión

ANEXO

Se sustituye el anexo I de la Directiva 2001/83/CE por:

«ANEXO I

NORMAS Y PROTOCOLOS ANALÍTICOS, FARMACOTOXICOLÓGICOS Y CLÍNICOS RELATIVOS A LA REALIZACIÓN DE PRUEBAS DE MEDICAMENTOS

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| Introducción y principios generales | 52 |
| Parte I: Requisitos de los expedientes normalizados de autorización de comercialización | 53 |
| 1. Módulo 1: Información administrativa | 53 |
| 1.1. Índice | 53 |
| 1.2. Formulario de solicitud | 53 |
| 1.3. Resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto | 54 |
| 1.3.1. Resumen de las características del producto | 54 |
| 1.3.2. Etiquetado y prospecto | 54 |
| 1.3.3. Bocetos y muestras | 54 |
| 1.3.4. Resúmenes de las características del producto ya aprobados en el Estado miembro | 54 |
| 1.4. Información acerca de los expertos | 54 |
| 1.5. Requisitos especiales para los distintos tipos de solicitudes | 55 |
| 1.6. Evaluación del riesgo para el medio ambiente | 55 |
| 2. Módulo 2: Resúmenes | 55 |
| 2.1. Índice general | 56 |
| 2.2. Introducción | 56 |
| 2.3. Resumen global de la calidad | 56 |
| 2.4. Visión general de la parte no clínica | 56 |
| 2.5. Visión general de la parte clínica | 56 |
| 2.6. Resumen no clínico | 57 |
| 2.7. Resumen clínico | 57 |
| 3. Módulo 3: Información química, farmacéutica y biológica para medicamentos que contengan sustancias activas químicas y/o biológicas | 57 |
| 3.1. Formato y presentación | 57 |
| 3.2. Contenido: principios y requisitos básicos | 60 |
| 3.2.1. Principio(s) activo(s) | 61 |

| | | |
|----------|--|----|
| 3.2.1.1. | Información general e información sobre los materiales de partida y materias primas | 61 |
| 3.2.1.2. | Proceso de fabricación del principio o principios | 62 |
| 3.2.1.3. | Caracterización del principio o principios activos | 63 |
| 3.2.1.4. | Control de la sustancia o sustancias activas | 63 |
| 3.2.1.5. | Estándares o materiales de referencia | 63 |
| 3.2.1.6. | Envase y sistema de cierre del principio activo | 63 |
| 3.2.1.7. | Estabilidad de la sustancia o sustancias activas | 63 |
| 3.2.2. | Producto terminado | 63 |
| 3.2.2.1. | Descripción y composición del producto terminado | 63 |
| 3.2.2.2. | Desarrollo farmacéutico | 64 |
| 3.2.2.3. | Proceso de fabricación del producto terminado | 65 |
| 3.2.2.4. | Control de los excipientes | 66 |
| 3.2.2.5. | Control del producto terminado | 66 |
| 3.2.2.6. | Estándares o materiales de referencia | 67 |
| 3.2.2.7. | Envase y cierre del producto terminado | 67 |
| 3.2.2.8. | Estabilidad del producto terminado | 67 |
| 4. | Módulo 4: Informes no clínicos | 67 |
| 4.1. | Formato y presentación | 67 |
| 4.2. | Contenido: principios y requisitos básicos | 68 |
| 4.2.1. | Farmacología | 69 |
| 4.2.2. | Farmacocinética | 69 |
| 4.2.3. | Toxicología | 70 |
| 5. | Módulo 5: Informes de estudios clínicos | 71 |
| 5.1. | Formato y presentación | 71 |
| 5.2. | Contenido: principios y requisitos básicos | 72 |
| 5.2.1. | Informes de estudios biofarmacéuticos | 74 |
| 5.2.2. | Informes de estudios sobre farmacocinética mediante biomateriales humanos | 75 |
| 5.2.3. | Informes de estudios de farmacocinética humana | 75 |
| 5.2.4. | Informes de estudios de farmacodinámica humana | 75 |
| 5.2.5. | Informes de estudios sobre eficacia y seguridad | 76 |
| 5.2.5.1. | Informes de estudios clínicos controlados relativos a la indicación declarada | 76 |
| 5.2.5.2. | Informes de estudios clínicos no controlados, informes de análisis de datos obtenidos en diversos estudios y otros informes de estudios clínicos | 76 |
| 5.2.6. | Informes de experiencia posterior a la comercialización | 76 |
| 5.2.7. | Cuadernos de recogida de datos y listados de pacientes | 76 |

| | |
|---|----|
| Parte II: Expedientes de autorización de comercialización y requisitos específicos | 77 |
| 1. Uso médico suficientemente comprobado | 77 |
| 2. Medicamentos esencialmente similares | 78 |
| 3. Información adicional exigidos en situaciones específicas | 78 |
| 4. Medicamentos biológicos similares | 78 |
| 5. Medicamentos de combinación fija | 79 |
| 6. Documentación para las solicitudes de autorización en circunstancias excepcionales | 79 |
| 7. Solicitudes mixtas de autorización de comercialización | 79 |
| | |
| Parte III: Medicamentos particulares | 80 |
| 1. Medicamentos biológicos | 80 |
| 1.1. Medicamentos derivados del plasma | 80 |
| 1.2. Vacunas | 82 |
| 2. Radiofármacos y precursores | 83 |
| 2.1. Radiofármacos | 83 |
| 2.2. Precursores radiofarmacéuticos con fines de marcado radiactivo | 84 |
| 3. Medicamentos homeopáticos | 85 |
| 4. Medicamentos a base de plantas | 86 |
| 5. Medicamentos huérfanos | 87 |
| | |
| Parte IV: Medicamentos de terapia avanzada | 88 |
| 1. Medicamentos de terapia génica (de origen humano y xenogénicos) | 88 |
| 1.1. Diversidad de los medicamentos de terapia génica | 88 |
| 1.2. Requisitos específicos relativos al módulo 3 | 89 |
| 2. Medicamentos de terapia celular somática (de origen humano y xenogénicos) | 90 |
| 3. Requisitos específicos de los medicamentos de terapia génica y terapia celular somática (de origen humano y xenogénicos) en relación con los módulos 4 y 5 | 92 |
| 3.1. Módulo 4 | 92 |
| 3.2. Módulo 5 | 92 |
| 3.2.1. Estudios de farmacología humana y eficacia | 93 |
| 3.2.2. Seguridad | 93 |
| 4. Declaración específica sobre medicamentos de xenotrasplante | 94 |

Introducción y principios generales

- (1) Los datos y la documentación que han de acompañar a toda solicitud de autorización de comercialización con arreglo al artículo 8 y al apartado 1 del artículo 10 deberán presentarse según los requisitos que se exponen en el presente anexo, siguiendo las orientaciones publicadas por la Comisión en las Normas sobre medicamentos de la Comunidad Europea, volumen 2 B, Nota explicativa para los solicitantes, Medicamentos de uso humano, Presentación y contenido del expediente, Documento técnico común (DTC).
- (2) Los datos y documentos deben presentarse en cinco módulos: el módulo 1 recoge los datos administrativos específicos para la Comunidad Europea; en el módulo 2 se incluyen los resúmenes de la calidad, clínicos y no clínicos; el módulo 3 ofrece información química, farmacéutica y biológica; el módulo 4 recoge los informes no clínicos; y el módulo 5 contiene los informes de estudio clínico. En dicha presentación se aplica un formato común para todas las regiones de la Conferencia internacional sobre armonización (International Conference on Harmonisation, ICH) ⁽¹⁾: la Comunidad Europea, Estados Unidos y Japón. Los cinco módulos mencionados han de presentarse estrictamente con arreglo al formato, contenido y sistema de numeración que se definen pormenorizadamente en el volumen 2 B de la mencionada Nota explicativa para los solicitantes.
- (3) La presentación del DTC de la Comunidad Europea es aplicable a todos los tipos de solicitud de autorización de comercialización para cualquier procedimiento que se aplique (centralizado, reconocimiento mutuo o nacional) y tanto si se basa en una solicitud completa o simplificada. También es aplicable a todos los tipos de productos, incluidas las Nuevas Entidades Químicas (NEQ), radiofármacos, derivados del plasma, vacunas, medicamentos a base de plantas, etc.
- (4) Al constituir el expediente de solicitud de autorización de comercialización, los solicitantes deberán tener asimismo en cuenta las directrices científicas sobre calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos de uso humano adoptadas por el Comité de especialidades farmacéuticas y publicadas por la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA), así como las demás directrices farmacéuticas comunitarias publicadas por la Comisión en los distintos volúmenes de las Normas sobre medicamentos de la Comunidad Europea.
- (5) Por lo que respecta a la parte cualitativa (química, farmacéutica y biológica) del expediente, son aplicables la totalidad de las monografías, incluidos los capítulos y monografías generales de la Farmacopea europea.
- (6) El proceso de fabricación deberá cumplir los requisitos de la Directiva 91/356/CEE de la Comisión, de 13 de junio de 1991, por la que se establecen los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos de uso humano ⁽²⁾ y con los principios y directrices relativos a las prácticas correctas de fabricación, publicados por la Comisión en las Normas sobre medicamentos de la Comunidad Europea, volumen 4.
- (7) Deberá incluirse en la solicitud toda la información pertinente para la evaluación del medicamento correspondiente, tanto si resulta favorable como desfavorable al producto. En concreto, deberán ofrecerse todos los datos pertinentes acerca de todas las pruebas o ensayos farmacotológicos o clínicos incompletos o abandonados relativos al medicamento y/o ensayos completos relacionados con indicaciones terapéuticas no cubiertas por la solicitud.
- (8) Todos los ensayos clínicos que se realicen en la Comunidad Europea deberán ajustarse a los requisitos que figuran en la Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano ⁽³⁾. Para poder ser tenidos en cuenta durante la evaluación de una solicitud, los ensayos clínicos realizados fuera de la Comunidad Europea relacionados con medicamentos destinados a ser utilizados en la misma deberán concebirse, realizarse y notificarse, por lo que respecta a las prácticas clínicas y principios éticos, con arreglo a principios equivalentes a los expuestos en la Directiva 2001/20/CE. Deberán llevarse a cabo con arreglo a los principios éticos que se recogen, por ejemplo, en la Declaración de Helsinki.

⁽¹⁾ Conferencia internacional sobre armonización de los requisitos técnicos para el registro de medicamentos de uso humano.

⁽²⁾ DOL 193 de 17.7.1991, p. 30.

⁽³⁾ DOL 121 de 1.5.2001, p. 34.

- (9) Los estudios no clínicos (farmacotoxicológicos) deberán realizarse de acuerdo con las disposiciones sobre prácticas correctas de laboratorio expuestas en las Directivas 87/18/CEE del Consejo, sobre la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas relativas a la aplicación de los principios de prácticas correctas de laboratorio y al control de su aplicación para las pruebas sobre las sustancias químicas⁽¹⁾ y 88/320/CEE del Consejo, relativa a la inspección y verificación de las buenas prácticas de laboratorio (BPL)⁽²⁾.
- (10) Los Estados miembros deberán garantizar también que todas las pruebas realizadas con animales se llevan a cabo con arreglo a la Directiva 86/609/CEE del Consejo, de 24 de noviembre de 1986, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados Miembros respecto a la protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos.
- (11) Con el fin de hacer un seguimiento de la evaluación de beneficios/riesgos, deberá presentarse a la autoridad competente toda nueva información que no figure en la solicitud original y todos los datos sobre farmacovigilancia. Una vez concedida la autorización de comercialización, todas las modificaciones de los datos del expediente deberán someterse a las autoridades competentes con arreglo a los requisitos que figuran en los Reglamentos (CE) n° 1084/2003⁽³⁾ y (CE) n° 1085/2003⁽⁴⁾ de la Comisión o, si es pertinente, conforme a las disposiciones nacionales, así como los requisitos expuestos en el volumen 9 de la publicación de la Comisión *Normas sobre medicamentos de la Comunidad Europea*.

El presente anexo se divide en cuatro partes:

- En la parte I se expone el formato de la solicitud, el resumen de características del producto, el etiquetado, el prospecto y los requisitos de presentación de las solicitudes normalizadas (módulos 1 a 5).
- En la parte II se exponen las excepciones que se aplicarán a las «solicitudes específicas», a saber: uso médico suficientemente comprobado, medicamentos esencialmente similares, medicamentos de combinación fija, medicamentos biológicos similares, circunstancias excepcionales y solicitudes mixtas (parte bibliográfica y parte de estudios propios).
- En la parte III se abordan los «Requisitos particulares de las solicitudes de autorización de comercialización» de medicamentos biológicos (archivo principal sobre plasma; archivo principal sobre antígenos de vacuna), radiofármacos, medicamentos homeopáticos, medicamentos a base de plantas y medicamentos huérfanos.
- La parte IV, que trata de los «medicamentos de terapia avanzada», aborda los requisitos específicos de los medicamentos de terapia génica (mediante un sistema autólogo o alogénico humano, o mediante sistema xenogénico) y medicamentos de terapia celular, tanto de origen humano como animal, y medicamentos para trasplantes xenogénicos.

PARTE I

REQUISITOS DE LOS EXPEDIENTES NORMALIZADOS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

1. MÓDULO 1: INFORMACIÓN ADMINISTRATIVA

1.1. Índice

Deberá presentarse un índice exhaustivo de los módulos 1 a 5 del expediente presentado para solicitar la autorización de comercialización.

1.2. Formulario de solicitud

El medicamento para el que se presenta la solicitud deberá identificarse mediante su nombre y el nombre de la(s) sustancia(s) activa(s), junto con su forma farmacéutica, vía de administración, dosificación y presentación final, incluido el envase.

⁽¹⁾ DOL 15 de 17.1.1987, p. 29.

⁽²⁾ DOL 145 de 11.6.1988, p. 35.

⁽³⁾ Véase la página 1 del presente Diario Oficial.

⁽⁴⁾ Véase la página 24 del presente Diario Oficial.

Deberá hacerse constar el nombre y dirección del solicitante, así como el nombre y la dirección de los fabricantes y los lugares donde se realizan las distintas fases de fabricación (incluido el fabricante del producto acabado y el fabricante o fabricantes de las sustancias activas) y, cuando proceda, el nombre y dirección del importador.

El solicitante deberá identificar el tipo de solicitud e indicar, en su caso, las muestras que facilita.

Deberán adjuntarse con los datos administrativos copias de la autorización de fabricación que se define en el artículo 40, junto con una lista de países en los que se ha concedido la autorización, copias de los resúmenes de características del producto aprobadas por los Estados miembros y la lista de países en los que se ha presentado la solicitud.

Tal como se señala en el formulario de solicitud, los solicitantes deberán facilitar, entre otros elementos, datos detallados sobre el medicamento objeto de la misma, el fundamento jurídico de la solicitud, el titular propuesto de la autorización de comercialización y el fabricante o fabricantes, información sobre la situación jurídica de los medicamentos huérfanos, dictámenes científicos y un programa de desarrollo pediátrico.

1.3. **Resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto**

1.3.1. *Resumen de las características del producto*

El solicitante deberá proponer un resumen de las características del producto, con arreglo al artículo 11.

1.3.2. *Etiquetado y prospecto*

Deberá facilitarse el texto de etiquetado propuesto para el acondicionamiento primario y el embalaje exterior, así como para el prospecto. Todos ellos deberán ajustarse a los elementos obligatorios que se relacionan en el título V sobre el etiquetado de los medicamentos de uso humano (artículo 63) y sobre el prospecto (artículo 59).

1.3.3. *Maquetas y muestras*

El solicitante deberá facilitar muestras y/o maquetas del acondicionamiento primario y del embalaje exterior, las etiquetas y los prospectos del medicamento correspondiente.

1.3.4. *Resúmenes de las características del producto ya aprobados en el Estado miembro*

Con los datos administrativos del formulario de solicitud se adjuntarán copias de todos los resúmenes de características del producto con arreglo a los artículos 11 y 21 tal como los hayan aprobado los Estados miembros, en su caso, y una lista de países en los que se ha presentado solicitud.

1.4. **Información acerca de los expertos**

Con arreglo al apartado 2 del artículo 12, los expertos deberán facilitar informes detallados de sus comprobaciones sobre los documentos y los datos que constituyen el expediente de autorización de comercialización, en concreto los módulos 3, 4 y 5 (documentación química, farmacéutica y biológica, documentación no clínica y documentación clínica, respectivamente). Los expertos deberán abordar los puntos decisivos relacionados con la calidad del medicamento y de los estudios realizados en animales y seres humanos y notificar todos los datos pertinentes para la evaluación.

Estos requisitos deberán cumplirse facilitando un resumen global de la calidad, una visión general de la parte no clínica (datos extraídos de estudios realizados en animales) y una visión general de la parte clínica que se incluirá en el módulo 2 del expediente de solicitud de autorización de comercialización. En el módulo 1 se presentará una declaración firmada por los expertos, junto con una síntesis de sus datos académicos, su formación y su experiencia laboral. Los expertos deberán poseer la adecuada cualificación técnica o profesional. Deberá declararse la relación profesional entre el experto y el solicitante.

1.5. Requisitos especiales para los distintos tipos de solicitudes

En la parte II del presente anexo se exponen los requisitos específicos para los distintos tipos de solicitudes.

1.6. Evaluación del riesgo para el medio ambiente

Si procede, en las solicitudes de autorización de comercialización se incluirá una evaluación general de los posibles riesgos para el medio ambiente debido a la utilización y/o eliminación del medicamento y se formularán las propuestas de disposiciones relativas al etiquetado que procedan. Deberán abordarse los riesgos para el medio ambiente relacionados con la liberación de medicamentos que contengan o consistan en organismos modificados genéticamente (OMG) con arreglo al artículo 2 de la Directiva 2001/18/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 12 de marzo de 2001 sobre la liberación intencional en el medio ambiente de organismos modificados genéticamente y por la que se deroga la Directiva 90/220/CEE del Consejo ⁽¹⁾.

La información relacionada con el riesgo para el medio ambiente deberá figurar como anexo del módulo 1.

La información se presentará con arreglo a lo dispuesto en la Directiva 2001/18/CE, teniendo en cuenta todos los documentos de orientación publicados por la Comisión acerca de la aplicación de la mencionada Directiva.

La información constará de los elementos siguientes:

- una introducción;
- una copia de todos los posibles consentimientos por escrito a la liberación intencional en el medio ambiente de OMG con fines de investigación y desarrollo con arreglo a la parte B de la Directiva 2001/18/CE;
- la información que se exige en los anexos II a IV de la Directiva 2001/18/CE, incluidos los métodos de detección e identificación y el identificador único de los OMG, más toda información suplementaria sobre los OMG o el producto que resulte pertinente para la evaluación del riesgo para el medio ambiente;
- un informe de evaluación del riesgo para el medio ambiente elaborado a partir de la información que se especifica en los anexos III y IV de la Directiva 2001/18/CE y con arreglo al anexo II de la Directiva 2001/18/CE;
- una conclusión en la que se tenga en cuenta la información anterior y la evaluación del riesgo para el medio ambiente y se proponga una estrategia adecuada de gestión de riesgos que incluya, en lo que concierne a los OMG y el producto correspondiente, un plan de seguimiento de la fase de poscomercialización y la determinación de toda indicación especial que deba figurar en el resumen de características del producto, el etiquetado o el prospecto;
- medidas adecuadas para informar a los ciudadanos.

Deberá incluirse la firma con fecha del autor, los datos académicos, de formación y experiencia laboral del autor y una declaración de la relación entre el autor y el solicitante.

2. MÓDULO 2: RESÚMENES

El objeto del presente módulo es resumir los datos químicos, farmacéuticos y biológicos y los datos no clínicos y clínicos presentados en los módulos 3, 4 y 5 del expediente de autorización de comercialización, y proporcionar los informes y síntesis descritos en el artículo 12 de la presente Directiva.

Deberán tratarse y analizarse los puntos decisivos. Se ofrecerán resúmenes objetivos en los que se incluirán tablas. En los informes se remitirá a las tablas o a la información que contenga la documentación principal presentada en el módulo 3 (documentación química, farmacéutica y biológica), el módulo 4 (documentación no clínica) y el módulo 5 (documentación clínica).

⁽¹⁾ DOL 106 de 17.4.2001, p. 1.

La información que contenga el módulo 2 deberá presentarse con arreglo al formato, contenido y sistema de numeración que se definen en el volumen 2 de la Nota explicativa para los solicitantes. Las síntesis y resúmenes deberán ajustarse a los principios y requisitos básicos que se establecen a continuación:

2.1. **Índice general**

En el módulo 2 deberá figurar un índice de la documentación científica presentada en los módulos 2 a 5.

2.2. **Introducción**

Deberá indicarse la clase farmacológica, el modo de acción y la utilización clínica propuesta del medicamento para el que se solicita la autorización de comercialización.

2.3. **Resumen global de la calidad**

Se presentará un resumen global de la calidad, en el que se examinará la información relacionada con los datos químicos, farmacéuticos y biológicos.

Deberá hacerse hincapié en los parámetros críticos y cuestiones fundamentales en relación con aspectos de calidad, así como en la justificación de los casos en los que se sigan las directrices pertinentes. En este documento se expondrán las líneas generales de los datos detallados correspondientes que se presentan en el módulo 3.

2.4. **Visión general de la parte no clínica**

Deberá presentarse una valoración integrada y crítica de la evaluación no clínica del medicamento en animales/in vitro. Deberá incluirse la discusión y justificación de la estrategia de ensayo y de la desviación respecto a las directrices pertinentes.

Excepto para los medicamentos biológicos, deberá incluirse una evaluación de las impurezas y productos de degradación, así como de sus potenciales efectos farmacológicos y toxicológicos. Deberán discutirse las repercusiones de cualquier posible diferencia en la quiralidad, la forma química y el perfil de impurezas entre el compuesto utilizado en los estudios no clínicos y el producto que se desea comercializar.

Para los medicamentos biológicos, se evaluará la comparabilidad del material utilizado en los estudios no clínicos, los estudios clínicos y el medicamento que se desea comercializar.

Deberá realizarse una evaluación específica de la seguridad de todo nuevo excipiente.

Se definirán las características del medicamento demostradas en los estudios no clínicos y se discutirán las repercusiones de las conclusiones en relación con la seguridad del medicamento para la utilización clínica prevista en el ser humano.

2.5. **Visión general de la parte clínica**

La visión general de la parte clínica tiene por objeto ofrecer un análisis crítico de los datos clínicos incluidos en el resumen clínico y el módulo 5. Se expondrán el enfoque del desarrollo clínico del medicamento, incluyendo el diseño del estudio crítico, las decisiones relacionadas con los estudios y la realización de los mismos.

Se ofrecerá una breve visión general de las conclusiones clínicas, en la que se tratarán las limitaciones importantes y se evaluarán los riesgos y beneficios a partir de las conclusiones de los estudios clínicos. Deberá interpretarse de qué modo las conclusiones relativas a la eficacia y a la seguridad justifican la dosis propuesta y las indicaciones y una evaluación de cómo el resumen de características del producto y otros optimizarán los beneficios y afrontarán los riesgos.

Se expondrán las cuestiones relativas a la eficacia o la seguridad que se planteen en el desarrollo, así como los problemas pendientes de resolución.

2.6. Resumen no clínico

Los resultados de los estudios de farmacología, farmacocinética y toxicología realizados en animales/in vitro se presentarán como resúmenes objetivos escritos y tabulados, que se presentarán en el orden siguiente:

- Introducción
- Resumen escrito de farmacología
- Resumen tabulado de farmacología
- Resumen escrito de farmacocinética
- Resumen tabulado de farmacocinética
- Resumen escrito de toxicología
- Resumen tabulado de toxicología.

2.7. Resumen clínico

Se ofrecerá un resumen objetivo detallado de la información clínica relativa al medicamento que se incluye en el módulo 5. Comprenderá los resultados de todos los estudios biofarmacéuticos, de los estudios clínicos de farmacología y de los estudios clínicos sobre eficacia y seguridad. Deberá presentarse una sinopsis de cada estudio.

La información clínica resumida se presentará en el orden siguiente:

- Resumen de los estudios biofarmacéuticos y los métodos analíticos relacionados
- Resumen de los estudios clínicos de farmacología
- Resumen sobre eficacia clínica
- Resumen sobre seguridad clínica
- Sinopsis de cada estudio.

3. MÓDULO 3: INFORMACIÓN QUÍMICA, FARMACÉUTICA Y BIOLÓGICA PARA MEDICAMENTOS QUE CONTENGAN SUSTANCIAS ACTIVAS QUÍMICAS Y/O BIOLÓGICAS

3.1. Formato y presentación

El esquema general del módulo 3 es el siguiente:

- Índice
- Conjunto de datos
 - *Principio activo*
 - Información general
 - Nomenclatura
 - Estructura
 - Propiedades generales
 - Fabricación
 - Fabricante(s)
 - Descripción del proceso de fabricación y de los controles en proceso
 - Control de materiales

- Control de las etapas críticas y los productos intermedios
- Validación y/o evaluación del proceso
- Desarrollo del proceso de fabricación

Caracterización

- Elucidación de la estructura y otras características
- Impurezas

Control del principio activo

- Especificaciones
- Procedimientos analíticos
- Validación de los procedimientos analíticos
- Análisis de lotes
- Justificación de las especificaciones

Estándares o materiales de referencia

Sistema de cierre del envase

Estabilidad

- Resumen y conclusiones sobre estabilidad
- Protocolo de estabilidad después de la autorización y compromiso de estabilidad
- Datos de estabilidad

— *Producto terminado*

Descripción y composición del medicamento

Desarrollo farmacéutico

- Componentes del medicamento
 - Principio activo
 - Excipientes
- Medicamento
 - Desarrollo de la formulación
 - Sobredosificación
 - Propiedades físico-químicas y biológicas
- Desarrollo del proceso de fabricación
- Sistema de cierre del envase
- Atributos microbiológicos
- Compatibilidad

Fabricación

- Fabricante(s)
- Fórmula del lote
- Descripción del proceso de fabricación y de los sistemas de control del proceso
- Control de etapas críticas y de los productos intermedios
- Validación y/o evaluación del proceso

Control de los excipientes

- Especificaciones
- Procedimientos analíticos
- Validación de los procedimientos analíticos
- Justificación de las especificaciones
- Excipientes de origen humano o animal
- Nuevos excipientes

Control del producto terminado

- Especificación(-ones)
- Procedimientos analíticos
- Validación de los procedimientos analíticos
- Análisis de lotes
- Caracterización de las impurezas
- Justificación de la especificación(-ones)

Estándares o materiales de referencia**Sistema de cierre del envase****Estabilidad**

- Resumen y conclusiones sobre estabilidad
- Protocolo de estabilidad después de la autorización y compromiso de estabilidad
- Datos de estabilidad

— Anexos

- Instalaciones y equipo (únicamente medicamentos biológicos)
- Evaluación de la seguridad respecto a los agentes extraños/externos
- Excipientes

— Información suplementaria para la Comunidad Europea

- Esquema de la validación del proceso para el producto terminado
- Producto sanitario
- Certificado(s) de idoneidad

- Medicamentos que contengan o utilicen en el proceso de fabricación materiales de origen animal y/o humano (procedimiento relativo a las encefalopatías espongiiformes transmisibles, EET)
- Referencias bibliográficas.

3.2. Contenido: principios básicos y requerimientos

- (1) En los datos químicos, farmacéuticos y biológicos que se faciliten deberán incluir, en relación con el (los) principio(s) activo(s) y el producto terminado, toda la información pertinente acerca del desarrollo, el proceso de fabricación, la caracterización y propiedades, operaciones y requisitos de control de calidad estabilidad, así como una descripción de la composición y presentación del producto terminado.
- (2) Se presentarán dos conjuntos principales de datos, respectivamente relacionados con, el (los) principio(s) activo(s) y con el producto terminado.
- (3) Este módulo deberá, además proporcionar información detallada sobre los materiales de partida y materias primas utilizados durante las operaciones de fabricación del principio(s) activo(s), y los excipientes incorporados en la formulación del producto terminado.
- (4) Todos los procedimientos y métodos utilizados para la fabricación y control del principio activo y el producto terminado deberán describirse de manera suficientemente pormenorizada para que puedan reproducirse en los ensayos realizados a petición de la autoridad competente. Todos los ensayos estarán en consonancia con el estado actual del progreso científico y deberán estar validados. Se proporcionarán los resultados de los estudios de validación. En el caso de los procedimientos de ensayo incluidos en la Farmacopea Europea, esta descripción deberá sustituirse por la referencia correspondiente a la(s) monografía(s) y capítulo(s) general(es).
- (5) Las monografías de la Farmacopea Europea deberán ser aplicables a todas las sustancias, preparados y formas farmacéuticas que figuren en ella. Con respecto a otras sustancias, cada Estado Miembro podría solicitar el cumplimiento con su farmacopea nacional.

No obstante, cuando un material de la Farmacopea Europea o de la farmacopea de un Estado Miembro haya sido preparado mediante un método susceptible de dejar impurezas no controladas en la monografía de la farmacopea, se deberán declarar dichas impurezas y sus límites máximos de tolerancia y deberá describirse un procedimiento de ensayo adecuado. En aquellos casos en que una especificación que figure en una monografía de la Farmacopea Europea o en la farmacopea de un Estado Miembro pueda resultar insuficiente para garantizar la calidad de la sustancia, las autoridades competentes podrán solicitar al titular de la autorización de comercialización especificaciones más adecuadas. Las autoridades competentes deberán informar a las autoridades responsables de la farmacopea de que se trate. El titular de la autorización de comercialización proporcionará a las autoridades responsables de dicha farmacopea los detalles de la presunta insuficiencia y las especificaciones adicionales aplicadas.

En el caso de los procedimientos analíticos incluidos en la Farmacopea europea, podrá sustituirse tal descripción en cada apartado pertinente por la referencia pormenorizada que proceda a la(s) monografía(s) y capítulo(s) general(es).

- (6) En caso de que los materiales de partida, materias primas, principio(s) activo(s) o excipiente(s) no estén descritos en la Farmacopea Europea ni en la farmacopea de un Estado Miembro, podrá aceptarse el cumplimiento con la monografía de la farmacopea de un tercer país. En estos casos, el solicitante presentará una copia de la monografía, acompañada por la validación de los procedimientos analíticos contenidos en la monografía y, por una traducción, cuando proceda.
- (7) En caso de que el principio activo y/o material de partida, materia prima o los excipientes sean objeto de una monografía de la Farmacopea Europea, el solicitante podrá hacer referencia a un certificado de idoneidad, que, cuando haya sido expedido por la Dirección Europea para la Calidad del Medicamento (EDQM), se presentará en el apartado que corresponda del presente Módulo. Se considerará que dichos certificados de idoneidad de la monografía de la Farmacopea europea sustituyen los datos pertinentes de los apartados correspondientes descritos en este módulo. El fabricante garantizará por escrito al solicitante que el proceso de fabricación no se ha modificado desde la concesión del certificado de idoneidad por parte de la Dirección Europea para la Calidad del Medicamento.

(8) Para un principio activo bien definido, su fabricante o el solicitante podrán disponer que:

- (i) la descripción del proceso de fabricación,
- (ii) el control de calidad durante la fabricación, y
- (iii) la validación del proceso

se faciliten en un documento separado (parte cerrada) dirigido directamente a las autoridades competentes por el fabricante del principio activo, en calidad de archivo maestro del principio activo.

En este caso, sin embargo, el fabricante deberá proporcionar al solicitante todos los datos que puedan resultar necesarios para que este asuma la responsabilidad del medicamento. El fabricante deberá comprometerse por escrito frente al solicitante a garantizar la homogeneidad de los lotes y a no modificar el proceso de fabricación o las especificaciones sin haberle previamente informado. Se deberán presentar a las autoridades competentes los documentos en apoyo de esta solicitud de modificación; dichos documentos también se proporcionarán al solicitante cuando se refieran a la parte abierta del archivo maestro.

- (9) Medidas específicas concernientes a la prevención de la transmisión de encefalopatías espongiformes animales (materiales procedentes de rumiantes): en cada fase del proceso de fabricación, el solicitante deberá demostrar el cumplimiento de los materiales utilizados con la Nota Explicativa sobre Minimización del Riesgo de Transmisión de los Agentes de la Encefalopatía Espongiforme Animal a través de medicamentos y sus actualizaciones, publicada por la Comisión en el Diario Oficial de la Unión Europea. La demostración del cumplimiento con lo dispuesto en la mencionada Nota Explicativa, podrá realizarse presentando preferiblemente, un certificado de idoneidad en relación con la monografía pertinente de la Farmacopea europea expedido por la Dirección Europea para la Calidad del Medicamento, o bien los datos científicos que corroboren dicho cumplimiento.
- (10) En relación con los agentes extraños/externos, deberá facilitarse información que evalúe el riesgo con respecto a la contaminación potencial por dicho tipo de agentes, bien sean virales o no virales, tal como se establece en las directrices correspondientes y en la monografía y el capítulo generales pertinentes de la Farmacopea Europea.
- (11) Se describirán con los detalles necesarios todos los aparatos y equipos especiales que puedan utilizarse en alguna fase del proceso de fabricación y las operaciones de control del producto terminado.
- (12) En los casos en que proceda y sea necesario, se presentará la marca CE requerida por la legislación comunitaria sobre productos sanitarios.

Deberá prestarse particular atención a los elementos seleccionados siguientes.

3.2.1. Principio o principios activos

3.2.1.1. Información general e información sobre los materiales de partida y materias primas

- a) Se proporcionará información sobre la nomenclatura del principio activo incluyendo la denominación común internacional recomendada (DCI), la denominación de la Farmacopea Europea si procede y la(s) denominación(-ones) química(s).

Se proporcionará la fórmula estructural, incluyendo la estereoquímica relativa y absoluta, la fórmula molecular y la masa molecular relativa. En el caso de los medicamentos biotecnológicos, si procede, deberá comunicarse la secuencia de aminoácidos esquemática y la masa molecular relativa.

Se presentará una lista de propiedades físico-químicas y otras propiedades relevantes de la sustancia activa, incluyendo la actividad biológica en el caso de los medicamentos biológicos.

- b) A efectos del presente anexo, se entenderá por materiales de partida todos los materiales a partir de los cuales se fabrica o de los que se extrae el principio activo.

En el caso de los medicamentos biológicos, se entenderá por materiales de partida toda sustancia de origen biológico, tales como los microorganismos, órganos y tejidos de origen vegetal o animal, las células o fluidos (incluyendo sangre y plasma) de origen humano o animal y los diseños celulares biotecnológicos (sustratos celulares, sean o no recombinantes, incluidas las células primarias).

Un medicamento biológico es un producto cuyo principio activo es biológico. Una sustancia biológica es aquella que se produce o se extrae a partir de una fuente biológica y que necesita, para su caracterización y determinación de su calidad, una combinación de ensayos físico-químico y biológico junto con el proceso de producción y su control. Se considerarán medicamentos biológicos: los medicamentos inmunológicos y los medicamentos derivados de la sangre o el plasma humanos, tal y como se definen en los apartados 4 y 10 del artículo 1; los medicamentos que pertenezcan al ámbito de aplicación de la parte A del anexo del Reglamento (CEE) nº 2309/93; los medicamentos de terapia avanzada, definidos en la parte IV de este anexo.

Cualquier otra sustancia utilizada para la fabricación o extracción del (los) principio(s) activo(s), pero de las que no deriva directamente dicho principio activo, como los reactivos, los medios de cultivo, suero de ternera fetal, aditivos y soluciones tampón utilizadas para la cromatografía, etc., se consideran materias primas.

3.2.1.2. Proceso de fabricación del principio o principios activos

- a) La descripción del proceso de fabricación del principio activo representa el compromiso del solicitante respecto a la fabricación del principio activo. Para describir de manera adecuada el proceso de fabricación y los controles en proceso, se facilitará la información adecuada que se establece en las directrices publicadas por la Agencia.
- b) Se presentará una relación de todos los materiales necesarios para fabricar el (los) principio(s) activo(s), identificando en qué parte del proceso se utiliza cada material. Se facilitará información sobre la calidad y el control de dichos materiales. También se presentará información que demuestre que los materiales cumplen los estándares apropiados para su utilización prevista.

Se presentará una relación de las materias primas y se documentarán también su calidad y sus procedimientos de control.

Se proporcionarán el nombre, la dirección y la responsabilidad de cada fabricante, incluyendo sus contratistas, y cada una de las sedes de producción o instalaciones propuestas dedicadas a la fabricación y control.

- c) Para los medicamentos biológicos se aplicarán los siguientes requisitos adicionales.

Se describirá y documentará el origen y la historia de los materiales de partida.

Respecto a las medidas específicas de prevención de la transmisión de las encefalopatías espongiformes animales, el solicitante deberá demostrar que el principio activo cumple con lo dispuesto en la Nota Explicativa sobre Minimización del Riesgo de Transmisión de los Agentes de la Encefalopatía Espongiforme Animal a través de Medicamentos y sus actualizaciones, publicada por la Comisión en el Diario Oficial de la Unión Europea.

Cuando se usen bancos celulares, deberá demostrarse que las características de las células se han mantenido inalteradas en los pasos empleados para la producción y posteriormente.

Los materiales de siembra, los bancos de células, las mezclas de suero o plasma sin elaborar y demás materias de origen biológico, así como, siempre que sea posible, los materiales de los que se hayan obtenido, deberán someterse a ensayos para comprobar que están libres de agentes extraños/externos.

Cuando la presencia de agentes extraños/externos potencialmente patogénicos es inevitable, el material correspondiente deberá utilizarse si un tratamiento posterior garantiza su eliminación y/o inactivación, y esto deberá ser validado.

Siempre que sea posible, la producción de vacunas deberá basarse en un sistema de lotes de siembra y de bancos celulares establecidos. En el caso de vacunas bacterianas y virales, las características del agente infeccioso deberán demostrarse en los materiales de siembra. Además, para las vacunas vivas, la estabilidad de las características de atenuación deberán ser demostradas en el material de siembra, si esta prueba no es suficiente, las características de atenuación deberán también demostrarse en la etapa de producción.

Cuando se trate de medicamentos derivados de la sangre o del plasma humano, deberán describirse y documentarse, con arreglo a lo dispuesto en la parte III del presente anexo el origen y los criterios de recogida, transporte y conservación de los materiales de partida.

Se describirán las instalaciones y el equipo de fabricación.

- d) Deberán facilitarse, si procede, los ensayos y los criterios de aceptación realizados en cada una de las etapas críticas, información sobre la calidad y el control de los productos intermedios, así como sobre la validación del proceso y/o los estudios de evaluación.
- e) Si la presencia de agentes extraños/externos potencialmente patógenos, es inevitable, el material correspondiente deberá utilizarse únicamente si un tratamiento posterior garantiza su eliminación y/o inactivación, y esto deberá ser validado en el apartado en que se aborde la evaluación de la seguridad viral.
- f) Se facilitará una descripción y discusión de los cambios significativos introducidos en el proceso de fabricación durante el desarrollo y/o el lugar de fabricación del principio activo.

3.2.1.3. Caracterización del principio o principios activos

Deberán presentarse datos que pongan de manifiesto la estructura y otras características de la(s) sustancia(s) activa(s).

Se facilitará la confirmación de la estructura de la(s) sustancia(s) activa(s) a partir de algún método físico-químico y/o inmuno-químico y/o biológico, así como información sobre las impurezas.

3.2.1.4. Control del principio(s) activo(s)

Se presentará información detallada sobre las especificaciones utilizadas para los controles de rutina del (los) principio(s) activo(s), la justificación de la elección de dichas especificaciones, métodos de análisis y su validación.

Se presentarán los resultados del control efectuado en lotes fabricados durante el desarrollo.

3.2.1.5. Estándares o materiales de referencia

Se identificarán y describirán detalladamente los estándares y preparaciones de referencia. Cuando sea relevante, se utilizará material de referencia químico y biológico de la Farmacopea Europea.

3.2.1.6. Envase y sistema de cierre de la sustancia activa

Se presentará la descripción del envase y el sistema o sistemas de cierre y sus especificaciones.

3.2.1.7. Estabilidad del principio(s) activo(s)

- a) Deberán resumirse los tipos de estudios realizados, los protocolos empleados y los resultados de los estudios.
- b) Se presentarán con el formato adecuado los resultados detallados de los estudios de estabilidad, incluyendo información relativa a los procedimientos de analíticos para obtener dichos datos, así como la validación de estos procedimientos.
- c) Se facilitarán el protocolo de estabilidad tras la autorización y el compromiso de estabilidad.

3.2.2. *Producto terminado*

3.2.2.1. Descripción y composición del producto terminado

Deberá describirse el producto terminado y su composición. La información deberá incluir la descripción de la forma farmacéutica y su composición con todos los componentes del producto terminado, la cantidad de los mismos por unidad y la función:

- del principio(s) activo(s),
- componente(s) los excipientes, cualquiera que sea su naturaleza o la cantidad utilizada, incluyendo los colorantes, conservantes, adyuvantes, estabilizadores, espesantes, emulsionantes, correctores del sabor, aromatizantes, etc.,

- los componentes de la cubierta externa de los medicamentos (cápsulas duras, cápsulas blandas, supositorios, comprimidos recubiertos, comprimidos recubiertos con cubierta pelicular, etc.) que vayan a ser ingeridos o administrados al paciente de otra forma.
- Estos aspectos deberán completarse con cualquier otro dato revelante relacionado con el tipo de envase y, si procede, su sistema de cierre, junto con detalle de los dispositivos que serán utilizados para la administración del medicamento y que se suministrarán con él.

De acuerdo con lo dispuesto en la letra c) del apartado 3 del artículo 8, la «terminología usual», a utilizar en la descripción de los componentes del medicamento, deberá ser:

- cuando se trate de productos que figuren en la Farmacopea europea o, en su defecto, en la farmacopea nacional de un Estado Miembro, la denominación principal recogida en el encabezamiento de la correspondiente monografía con referencia a la farmacopea de que se trate;
- para los restantes productos, la denominación común internacional recomendada por la Organización Mundial de la Salud o, en su defecto, la denominación científica exacta; las sustancias que carezcan de denominación común internacional o de denominación científica exacta se describirán declarando a su origen y modo de obtención, completándose estos datos con cualquier otro detalle relevante, en caso necesario;
- con respecto a los colorantes, la designación por el código «E» que se les atribuya en la Directiva 78/25/CEE del Consejo, de 12 de diciembre de 1977, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados Miembros referentes a los colorantes autorizados para el uso en los medicamentos ⁽¹⁾ y/o en la Directiva 94/36/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 30 de junio de 1994, relativa a los colorantes utilizados en los productos alimenticios ⁽²⁾.

Para proporcionar la «composición cuantitativa» de los principios activos del medicamento, será preciso, según la forma farmacéutica, especificar la masa o el número de unidades de actividad biológica, bien sea por dosis o por unidad de masa o de volumen, de cada sustancia activa.

Los principios activos presentes en forma de compuestos o derivados se designarán cuantitativamente mediante su masa total y, en caso necesario o relevante, mediante la masa de las fracciones activas de la molécula.

En el caso de los medicamentos que contengan un principio activo cuya autorización se haya solicitado en cualquier Estado miembro por primera vez, la declaración cuantitativa de un principio activo que sea una sal o hidrato se expresará sistemáticamente en términos de masa de los fragmentos activos de la molécula. Todas las autorizaciones posteriores de medicamentos en los Estados miembros dispondrán de su composición cualitativa expresada de la misma manera para el mismo principio activo.

Las unidades de actividad biológica se emplearán en las sustancias que no pueden definirse en términos moleculares. Cuando la Organización Mundial de la Salud haya definido una unidad de actividad biológica, es ésta la que deberá usarse. En los casos en los que no se haya definido una unidad internacional, las unidades de actividad biológica se expresarán de forma que proporcionen información inequívoca sobre la actividad de la sustancia, utilizando, cuando proceda, las unidades de la Farmacopea europea.

3.2.2.2. Desarrollo farmacéutico

El presente capítulo se dedicará a la información sobre los estudios de desarrollo realizados para establecer que la forma farmacéutica, la formulación, el proceso de fabricación, el sistema de cierre del envase, los atributos microbiológicos y las instrucciones de uso son los adecuados para el uso previsto especificado en el expediente de solicitud de autorización de comercialización.

Los estudios descritos en el presente capítulo son distintos de las pruebas de controles de rutina que se realizan según las especificaciones. Se determinarán y describirán los parámetros críticos de la formulación y los atributos del proceso que puedan influir en la reproducibilidad del lote, la eficacia del medicamento y su calidad. Los datos de apoyo adicionales, deberán remitir, cuando proceda a los capítulos relevantes del Módulo 4 (Informes de estudios no clínicos) y del Módulo 5 (Informes de estudios clínicos) del expediente de solicitud de autorización de comercialización.

⁽¹⁾ DOL 11 de 14.1.1978, p. 18.

⁽²⁾ DOL 237 de 10.9.1994, p. 13.

- a) Deberá documentarse la compatibilidad del principio activo con los excipientes, así como las características físico-químicas clave del principio activo que puedan influir en la eficacia del producto terminado o en la compatibilidad de los distintos principios activos entre sí en el caso de los productos en los que se combinen.
- b) Se documentará la elección de los excipientes, especialmente en relación con sus funciones respectivas y su concentración.
- c) Se describirá el desarrollo del producto terminado, teniendo en consideración la vía de administración y la utilización propuestas.
- d) Deberá justificarse cualquier sobredosificación en la formulación(ones).
- e) En lo que respecta a las propiedades físico-químicas y biológicas, deberán tratarse y documentarse todos los parámetros que conciernan al comportamiento del producto terminado.
- f) Se presentará la selección y optimización del proceso de fabricación, así como las diferencias entre el (los) proceso(s) de fabricación utilizados para producir lotes clínicos pivotaes y el proceso empleado para la fabricación del producto terminado propuesto.
- g) Se documentará la idoneidad del envase y el sistema de cierre empleado para el almacenamiento, el transporte y la utilización del producto terminado. Puede ser necesario considerar la posible interacción entre el medicamento y el envase.
- h) Los atributos microbiológicos de la forma farmacéutica en relación con productos no estériles y estériles deberán ajustarse a lo prescrito en la Farmacopea Europea y documentarse con arreglo a ello.
- i) Con el fin de ofrecer información útil y adecuada para el etiquetado, se documentará la compatibilidad del producto terminado con los diluyentes de reconstitución y los dispositivos de administración.

3.2.2.3. Proceso de fabricación del producto terminado

- a) La descripción del método de fabricación que, conforme a lo establecido en la letra d) del apartado 3 del artículo 8, deberá acompañar a la solicitud de autorización se redactará de forma que ofrezca una idea clara del carácter de las operaciones efectuadas.

Con este fin, dicha descripción deberá incluir, como mínimo:

- referencia a las diferentes fases del proceso de fabricación, incluidos los sistemas de control del proceso y los criterios de aceptación correspondientes, de modo que se pueda evaluar si los procesos utilizados en la producción de la forma farmacéutica puedan producir un cambio adverso en los componentes;
- en caso de fabricación en serie, información completa sobre las precauciones tomadas para asegurar la homogeneidad del producto terminado;
- estudios experimentales de validación del procedimiento de fabricación cuando se emplee un método de fabricación no estándar o cuando sea crítico para el producto;
- en el caso de medicamentos estériles, detalles de los procesos de esterilización y/o asépticos utilizados;
- la fórmula detallada del lote.

Se presentará el nombre, la dirección y la responsabilidad de cada fabricante, incluidos sus contratistas, y cada una de las sedes de producción o instalaciones propuestas dedicadas a la fabricación y ensayo.

- b) Se incluirán los datos relativos a los ensayos de control del producto que puedan realizarse en una fase intermedia del proceso de fabricación, con el fin de asegurar la consistencia de la producción.

Estos ensayos son esenciales para comprobar la conformidad del medicamento con la fórmula cuando, excepcionalmente el solicitante proponga, un método analítico para analizar el producto terminado que no incluya la determinación de todas los principios activos (o de todos los componentes del excipiente sujetos a los mismos requerimientos que las sustancias activas).

Lo anterior será igualmente aplicable cuando el control de calidad del producto terminado dependa de los controles en proceso, especialmente en el caso de que el medicamento se defina principalmente por su proceso de preparación.

- c) Se presentará descripción, documentación y resultados de los estudios de validación para las etapas o ensayos críticos utilizados en el proceso de fabricación.

3.2.2.4. Control de los excipientes

- a) Se presentará una relación de todos los materiales necesarios para fabricar el (los) excipiente(s), identificando cuando se emplea cada material en el proceso. Se facilitará información sobre la calidad y el control de dichos materiales. También se presentará información que demuestre que los materiales cumplen los estándares apropiados para su utilización prevista.

En todos los casos, los colorantes deberán reunir los requisitos que se establecen en las Directivas 78/25/CEE y/o 94/36/CE. Además, los colorantes deberán cumplir los criterios de pureza establecidos en virtud de la Directiva 95/45/CE, modificada.

- b) Deberán detallarse las especificaciones de cada excipiente, así como su justificación. Se describirán y validarán debidamente los procedimientos analíticos.
- c) Se prestará atención específica a los excipientes de origen humano o animal.

Respecto a las medidas específicas relativas a la prevención de la transmisión de encefalopatías espongiformes animales, el solicitante deberá demostrar asimismo que el medicamento está fabricado con arreglo a la Nota Explicativa sobre Minimización del Riesgo de Transmisión de los Agentes de la Encefalopatía Espongiforme Animal a través de Medicamentos y sus actualizaciones, publicada por la Comisión en el Diario Oficial de la Unión Europea.

Para demostrar el cumplimiento de lo dispuesto en la mencionada Nota Explicativa, se podrá presentar, preferiblemente, un certificado de idoneidad con la monografía relativa a Encefalopatías Espongiformes Transmisibles de la Farmacopea Europea, o bien los datos científicos que corroboran dicho cumplimiento.

- d) Nuevos excipientes

Para los excipientes utilizados por primera vez en un medicamento o para una nueva vía de administración, se presentarán con arreglo al formato de la sustancia activa previamente descrito todos los datos de fabricación, caracterización y controles, haciendo referencia cruzada a los datos de apoyo relativos a seguridad, tanto clínicos como no clínicos.

Se presentará un documento en el que figurará la información pormenorizada de carácter químico, farmacéutico y biológico. Dicha información deberá presentarse en el mismo orden que el capítulo dedicado al (los) principio(s) activo(s) del módulo 3.

La información relativa a nuevos excipientes podrá presentarse como documento independiente según el formato descrito en los párrafos anteriores. En caso de que el solicitante no sea el fabricante del nuevo excipiente, el mencionado documento independiente deberá ponerse a disposición del solicitante para su presentación a la autoridad competente.

En el módulo 4 del expediente se ofrecerá información suplementaria sobre los estudios de toxicidad con el excipiente novedoso.

En el módulo 5 se presentarán los estudios clínicos.

3.2.2.5. Control del producto terminado

A efectos de control del producto terminado, se entenderá por lote de un medicamento una entidad que comprenda todas las unidades de una forma farmacéutica que provengan de una misma cantidad inicial de material y hayan sido sometidas a la misma serie de operaciones de fabricación y esterilización o, en el caso de un proceso de producción continuo, todas las unidades fabricadas en un lapso de tiempo determinado.

Salvo debida justificación, la desviación máxima tolerable del contenido del principio activo en el producto acabado no podrá ser superior a $\pm 5\%$ en el momento de fabricación.

Se presentará información detallada sobre las especificaciones, la justificación (liberación y período de validez) de su elección, los métodos de análisis y su validación.

3.2.2.6. Estándares o materiales de referencia

Se determinarán y describirán detalladamente los Estándares y materiales de referencia utilizados para poner a prueba el producto terminado, en caso de que no se hayan presentado anteriormente en el apartado relativo a la sustancia activa.

3.2.2.7. Envase y cierre del producto terminado

Se entregará la descripción del envase y el sistema o sistemas de cierre, incluyendo la identidad de cada material de acondicionamiento primario y sus especificaciones. En las especificaciones se incluirán la descripción e identificación. Se incluirán, cuando proceda, los métodos no recogidos en la farmacopea (con validación).

Para los materiales de acondicionamiento exterior no funcionales únicamente se ofrecerá una breve descripción. Para los materiales de embalaje exterior funcionales se ofrecerá información suplementaria.

3.2.2.8. Estabilidad del producto terminado

- a) Deberán resumirse los tipos de estudios realizados, los protocolos empleados y los resultados de los estudios.
- b) Se presentarán con el formato adecuado los resultados pormenorizados de los estudios sobre estabilidad, incluida la información relativa a los procedimientos de análisis seguidos para obtener los datos, así como la validación de dichos procedimientos; para las vacunas, se proporcionará la información sobre la estabilidad acumulativa en aquellos casos en que sea pertinente.
- c) Se facilitarán el protocolo de estabilidad tras la aprobación y el compromiso de estabilidad.

4. MÓDULO 4: INFORMES NO CLÍNICOS

4.1. Formato y presentación

El esquema general del módulo 4 es el siguiente:

- Índice
- Informes de estudios
 - *Farmacología*,
 - Farmacodinámica primaria
 - Farmacodinámica secundaria
 - Farmacología de seguridad
 - Interacciones farmacodinámicas
 - *Farmacocinética*
 - Métodos analíticos e informes de validación
 - Absorción
 - Distribución
 - Metabolismo
 - Excreción
 - Interacciones farmacocinéticas (no clínicas)
 - Otros estudios de farmacocinética

- *Toxicología*
 - Toxicidad por dosis única
 - Toxicidad por administración continuada
 - Genotoxicidad
 - In vitro
 - In vivo (incluidas las evaluaciones toxicocinéticas de apoyo)
 - Carcinogénesis
 - Estudios a largo plazo
 - Estudios a corto o medio plazo
 - Otros estudios
 - Toxicidad en la reproducción y el desarrollo
 - Fertilidad y desarrollo embrionario inicial
 - Desarrollo embrionario y fetal
 - Desarrollo prenatal y posnatal
 - Estudios en los que se administran dosis a las crías (animales jóvenes) y/o se evalúan posteriormente
 - Tolerancia local
- *Otros estudios sobre toxicidad*
 - Antigenicidad
 - Inmunotoxicidad
 - Estudios mecanicistas
 - Dependencia
 - Metabolitos
 - Impurezas
 - Otros
- Referencias bibliográficas.

4.2. **Contenido: principios y requisitos básicos**

Deberá prestarse particular atención a los elementos seleccionados siguientes.

- (1) Las pruebas toxicológicas y farmacológicas deberán poner de manifiesto lo siguiente:
 - a) la toxicidad potencial del producto y los efectos peligrosos o no deseables que pudieran producirse en seres humanos en las condiciones de uso propuestas, valorándose estos efectos en función del proceso patológico de que se trate;
 - b) sus propiedades farmacológicas, en relación a la posología y la actividad farmacológica con el uso indicado en seres humanos. Todos los resultados deberán ser fiables y de aplicación general. En la medida en que sea conveniente, se utilizarán procedimientos matemáticos y estadísticos para la elaboración de los métodos experimentales y la valoración de los resultados.
- Además, será necesario informar a los clínicos sobre el potencial terapéutico y toxicológico del producto.

- (2) En el caso de medicamentos biológicos tales como medicamentos inmunológicos y medicamentos derivados de la sangre o el plasma humanos, puede ser necesario adaptar los requisitos del presente módulo para algunos productos determinados; por esta razón, el solicitante deberá justificar el programa de las pruebas.

Al fijar el programa de las pruebas, deberán tenerse en cuenta los siguientes puntos:

todas las pruebas que requieran la administración reiterada del producto se diseñarán de modo que tengan en consideración la posible inducción de anticuerpos e interferencia por parte de éstos;

deberá preverse un estudio de la función reproductora, de la toxicidad embrionaria, fetal y perinatal, del potencial mutágeno así como del potencial carcinógeno. Cuando los efectos sean atribuibles a componentes distintos de la sustancia o sustancias activas, el estudio podrá sustituirse por la validación de la eliminación de aquéllos.

- (3) Se deberá investigar la toxicología y la farmacocinética de un excipiente que se utilice por primera vez en el ámbito farmacéutico.
- (4) Cuando se dé la posibilidad de una degradación significativa durante el almacenamiento del medicamento, deberá tomarse en consideración la toxicología de los productos de la degradación.

4.2.1. *Farmacología*

El estudio de farmacología deberá efectuarse siguiendo dos planteamientos distintos.

- En primer lugar, las acciones relacionadas con el uso terapéutico propuesto deberán estudiarse y describirse de manera adecuada. Siempre que sea posible se realizarán ensayos reconocidos y validados, tanto in vivo como in vitro. Deberán describirse técnicas experimentales novedosas de manera suficientemente pormenorizada para que puedan reproducirse. Los resultados se expresarán en términos cuantitativos, utilizando, por ejemplo, curvas dosis-efecto y tiempo-efecto, etc. En la medida de lo posible, se establecerán comparaciones con los datos correspondientes a una sustancia o sustancias con una acción terapéutica análoga.
- En segundo lugar, el solicitante deberá investigar las posibles repercusiones farmacodinámicas no deseadas de la sustancia en las funciones fisiológicas. Tales investigaciones se realizarán en exposiciones correspondientes a la gama terapéutica prevista y por encima de la misma. Las técnicas experimentales, a no ser que sean las que se utilicen habitualmente, se describirán de forma tal que permitan su reproducción, debiendo el investigador demostrar su validez. Deberá estudiarse todo indicio de modificación de las respuestas derivadas de la administración reiterada de la sustancia.

Respecto a la interacción farmacodinámica de los medicamentos, las pruebas de combinaciones de principios activos podrán justificarse bien por necesidades farmacológicas, bien por indicaciones clínicas. En el primer caso, el estudio farmacodinámico deberá poner de manifiesto aquellas interacciones que hagan recomendable la combinación para el uso clínico. En el segundo caso, cuando la experimentación clínica tenga por fin justificar científicamente la combinación de sustancias, la investigación deberá determinar si los efectos esperados de la combinación pueden demostrarse en animales y, como mínimo, la importancia de las reacciones adversas.

4.2.2. *Farmacocinética*

Se entiende por farmacocinética el estudio del conjunto de procesos que sufre el principio activo y sus metabolitos en el organismo. Comprende el estudio de la absorción, la distribución, el metabolismo (biotransformación) y la excreción de las sustancias.

El estudio de estas distintas fases se puede llevar a cabo principalmente con métodos físicos, químicos o en su caso biológicos, y mediante la observación de la actividad farmacodinámica real de la propia sustancia.

Los datos referentes a la distribución y eliminación serán necesarios en todos los casos en que dichos datos resulten indispensables para determinar las dosis administrables a seres humanos, así como en las sustancias quimioterapéuticas (antibióticos, etc.) y en las sustancias cuyo uso se base en efectos no farmacodinámicos (por ejemplo, numerosos agentes de diagnóstico, etc.).

También pueden realizarse estudios *in vitro*, con la ventaja de la utilización de material humano para su comparación con material animal (es decir, fijación con proteínas, metabolismo, interacción entre medicamentos).

Es necesario el estudio farmacocinético de todas las sustancias farmacológicamente activas. Cuando se trate de nuevas combinaciones de sustancias conocidas que hayan sido estudiadas con arreglo a las disposiciones de la presente Directiva, no será necesario exigir las investigaciones farmacocinéticas si las pruebas de toxicidad y la experimentación clínica justifican su omisión.

El programa farmacocinético se elaborará de modo que sean posibles la comparación y la extrapolación entre animales y seres humanos.

4.2.3. Toxicología

a) Toxicidad por dosis única

Una prueba de toxicidad por dosis única es un estudio cualitativo y cuantitativo de las reacciones tóxicas que pueden derivarse de una administración única del principio o principios activos contenidos en el medicamento, en las proporciones y en el estado físico-químico en que están presentes en el producto.

La prueba de toxicidad por dosis única puede realizarse con arreglo a las orientaciones pertinentes publicadas por la Agencia.

b) Toxicidad por administración continuada

Las pruebas de toxicidad por administración continuada tendrán por objeto revelar las alteraciones funcionales y/o anatómo-patológicas subsiguientes a la administración repetida del principio activo o de la combinación de principios activos en cuestión y establecer de qué modo se relacionan dichas alteraciones con la posología.

Generalmente es aconsejable realizar dos pruebas: una a corto plazo, durante dos a cuatro semanas, y la otra a largo plazo. La duración de la segunda prueba dependerá de las condiciones de la utilización clínica. Su objeto es describir los posibles efectos nocivos, a los que deberá prestarse atención en los estudios clínicos. La duración se define en las directrices correspondientes publicadas por la Agencia.

c) Genotoxicidad

El objeto del estudio del potencial mutagénico y clastogénico es revelar las alteraciones que puede causar una sustancia en el material genético de las personas y las células. Las sustancias mutagénicas pueden representar un riesgo para la salud, ya que la exposición a un mutágeno supone el riesgo de inducir una mutación germinal, con la posibilidad de trastornos hereditarios, y el riesgo de mutaciones somáticas, que incluso pueden ser causa de cáncer. Dicho estudio será obligatorio para cualquier sustancia nueva.

d) Carcinogénesis

Se exigirá habitualmente efectuar pruebas dirigidas a revelar efectos carcinógenos:

1. Estos estudios se realizarán con todos los medicamentos cuya utilización clínica se prevea para un período prolongado de la vida del paciente, bien de manera continuada, bien de manera reiterada e intermitente.
2. Los estudios relativos a determinados medicamentos se recomiendan si se piensa que representan un potencial carcinogénico, por ejemplo tomando como referencia un producto de la misma clase o estructura, o a raíz de pruebas obtenidas en estudios de toxicidad por administración continuada.
3. No son necesarios los estudios con componentes inequívocamente genotóxicos, ya que se supone que son carcinógenos que afectan a distintas especies y suponen un riesgo para el ser humano. Si se pretende administrar un medicamento de este tipo de manera crónica a seres humanos, puede resultar necesario un estudio crónico para detectar efectos tumorigénicos precoces.

e) Toxicidad en la reproducción y el desarrollo

La investigación acerca de posibles alteraciones de la función reproductora masculina o femenina, así como los efectos nocivos para los descendientes, deberá realizarse mediante las pruebas pertinentes.

En ellas se incluyen los estudios sobre la repercusión en la función reproductora masculina y femenina, sobre los efectos tóxicos y teratógenos en todas las fases de desarrollo desde la concepción a la madurez sexual, así como los efectos latentes, cuando el medicamento investigado ha sido administrado a la mujer durante el embarazo.

Deberá justificarse de manera adecuada la omisión de tales pruebas.

En función de la utilización indicada del medicamento, podrá justificarse la realización de estudios suplementarios acerca del desarrollo de la descendencia cuando se administra el medicamento.

Los estudios de toxicidad embrionaria y fetal se realizarán normalmente con dos especies de mamíferos, una de las cuales deberá no ser un roedor. Los estudios perinatales y posnatales se llevarán a cabo con al menos una especie. Si se sabe que el metabolismo de un medicamento en determinada especie es similar al del hombre, es deseable incluir esa especie. También es deseable que una de las especies sea la misma que la de los estudios de toxicidad por administración continuada.

La concepción del estudio se determinará teniendo en cuenta el estado de los conocimientos científicos en el momento de presentarse la solicitud.

f) Tolerancia local

El objetivo de los estudios de tolerancia local es determinar si los medicamentos (tanto los principios activos como los excipientes) se toleran en los lugares del cuerpo que pueden entrar en contacto con el medicamento como consecuencia de su administración durante el uso clínico. El procedimiento de prueba debe ser tal que todo efecto mecánico de la administración, o las acciones puramente fisicoquímicas del producto, puedan distinguirse de los efectos toxicológicos o farmacodinámicos.

Deberán realizarse las pruebas sobre tolerancia local con el preparado que se está desarrollando para su uso humano, utilizando el vehículo y/o los excipientes en el tratamiento del grupo o grupos de control. Si es preciso, se incluirán controles y sustancias de referencia positivos.

La concepción de las pruebas de tolerancia local (elección de la especie, duración, frecuencia y vía de administración, dosificación) dependerá del problema que deba investigarse y las condiciones propuestas de administración en la utilización clínica. Deberá realizarse la reversibilidad de las lesiones locales cuando resulte pertinente.

Los estudios en animales podrán sustituirse por pruebas validadas *in vitro*, siempre que los resultados de las pruebas sean de calidad y utilidad análogas para los fines de la evaluación de la seguridad.

En el caso de las sustancias químicas aplicadas a la piel (por ejemplo, dérmicas, rectales, vaginales) se evaluará el potencial de sensibilización como mínimo en uno de los sistemas de prueba actualmente disponibles (ensayo con cobayas o ensayo de ganglio linfático local).

5. MÓDULO 5: INFORMES DE ESTUDIOS CLÍNICOS

5.1. **Formato y presentación**

El esquema general del módulo 5 es el siguiente:

- Índice de informes de estudios clínicos
- Listado en forma de tabla de todos los estudios clínicos
- Informes de los estudios clínicos
 - *Informes de estudios biofarmacéuticos*
 - Informes de estudios de biodisponibilidad
 - Informes de estudios comparativos de biodisponibilidad y bioequivalencia
 - Informes de estudios de correlación *in vitro* — *in vivo*
 - Informes de métodos bioanalíticos y analíticos

- *Informes de estudios sobre farmacocinética mediante biomateriales humanos*
 - Informes de estudios de fijación con proteínas del plasma
 - Informes de estudios sobre metabolismo hepático e interacción
 - Informes de estudios mediante otros biomateriales humanos
- *Informes de estudios de farmacocinética humana*
 - Informes de estudios de farmacocinética y tolerancia inicial en sujetos sanos
 - Informes de estudios de farmacocinética y tolerancia inicial en pacientes
 - Informes de estudios de farmacocinética de factores intrínsecos
 - Informes de estudios de farmacocinética de factores extrínsecos
 - Informes de estudios de farmacocinética en la población
- *Informes de estudios de farmacodinámica humana*
 - Informes de estudios de farmacodinámica y farmacocinética/farmacodinámica en sujetos sanos
 - Informes de estudios de farmacodinámica y farmacocinética/farmacodinámica en pacientes
- *Informes de estudios sobre eficacia y seguridad*
 - Informes de estudios clínicos controlados relativos a la indicación declarada
 - Informes de estudios clínicos no controlados
 - Informes de análisis de datos procedentes de diversos estudios, incluido cualquier meta-análisis, análisis comparativo (bridging analyses) y análisis integrado formal.
 - Otros informes de estudio
- *Informes de experiencia posterior a la comercialización*
- Referencias bibliográficas.

5.2. **Contenido: principios y requisitos básicos**

Deberá prestarse particular atención a los elementos seleccionados siguientes.

- a) Los datos clínicos que se suministren en cumplimiento de lo dispuesto en la letra i) del apartado 3 del artículo 8 y en el apartado 1 del artículo 10 deberán permitir formarse una opinión suficientemente fundada y científicamente válida acerca de si la especialidad responde a los criterios previstos para la concesión de la autorización de comercialización. Por este motivo, es preceptivo que se comuniquen los resultados de todos los ensayos clínicos que se hayan realizado, tanto favorables como desfavorables.
- b) Los ensayos clínicos deberán ir siempre precedidos de las necesarias pruebas farmacológicas y toxicológicas en animales, efectuadas con arreglo a lo dispuesto en el módulo 4 del presente anexo. El investigador deberá conocer las conclusiones de los exámenes farmacológico y toxicológico y, por tanto, el solicitante deberá proporcionarle, como mínimo, el manual del investigador, que consistirá en toda la información pertinente conocida antes del inicio de un ensayo clínico, e incluirá datos químicos, farmacéuticos y biológicos, datos toxicológicos, farmacocinéticos y farmacodinámicos en animales, así como los resultados de ensayos clínicos anteriores, con datos útiles que justifiquen la naturaleza, la escala y la duración del ensayo propuesto; a petición del investigador se deberán suministrar los informes farmacológicos y toxicológicos completos. Cuando se trate de materias de origen humano o animal, se emplearán todos los medios disponibles antes del inicio del ensayo para garantizar que no se transmiten agentes infecciosos.

- c) Los titulares de la autorización de comercialización deberán tomar las medidas necesarias para que los documentos de los ensayos clínicos esenciales (incluidos los impresos de recogida de datos) distintos del expediente médico del sujeto sean custodiados por los propietarios de los datos:
- durante un mínimo de 15 años tras la finalización o interrupción del ensayo, o
 - durante un mínimo de dos años tras la concesión de la última autorización de comercialización en la Comunidad Europea y en aquellos casos en que no haya solicitudes de comercialización pendientes o previstas en la Comunidad Europea, o
 - durante un mínimo de dos años tras la interrupción oficial del desarrollo clínico del producto objeto de investigación.

El expediente médico del sujeto deberá ser custodiado con arreglo a la normativa aplicable y conforme al período máximo permitido por el hospital, institución o consulta privada.

No obstante, podrán retenerse los documentos durante un período más largo, si así lo exigen las disposiciones normativas aplicables o el acuerdo con el promotor. Corresponderá al promotor informar al hospital, institución o consulta privada acerca del momento en que no será preciso continuar conservando dichos documentos.

El promotor o el propietario de los datos conservará toda la restante documentación relativa al ensayo durante el período de validez del medicamento. Entre dicha documentación deberán figurar: el protocolo, incluidos la justificación, los objetivos, el diseño estadístico y la metodología del ensayo, con las condiciones en las que se efectúe y gestione, así como los pormenores del medicamento de investigación, el medicamento de referencia y/o el placebo que se empleen; los procedimientos normalizados de trabajo; todos los informes escritos sobre el protocolo y los procedimientos; el manual del investigador; el cuaderno de recogida de datos de cada sujeto; el informe final; el (los) certificado(s) de auditoría, cuando se disponga de él (ellos). El promotor o el propietario subsiguiente conservará el informe final hasta pasados cinco años tras haberse agotado el plazo de validez del medicamento.

Además de los ensayos que se realicen dentro de la Comunidad Europea, el titular de la autorización de comercialización tomará todas las medidas suplementarias para el archivo de la documentación con arreglo a lo dispuesto en la Directiva 2001/20/CE y en las directrices detalladas de aplicación.

Deberá documentarse todo cambio que se produzca en la propiedad de los datos.

Todos los datos y documentos deberán ponerse a disposición de las autoridades competentes, si éstas así lo solicitan.

- d) Los datos sobre cada ensayo clínico deberán estar suficientemente detallados para permitir un juicio objetivo, y contendrán, en particular:
- el protocolo, incluyendo la justificación, los objetivos, el diseño estadístico y la metodología del ensayo, con las condiciones en las que se efectúa y gestiona, así como los pormenores del medicamento objeto de estudio que se emplee;
 - el (los) certificado(s) de auditoría, cuando se disponga de él (ellos);
 - la lista de investigadores; cada investigador deberá indicar su nombre, domicilio, cargo, titulación y obligaciones clínicas, hacer constar dónde se llevó a cabo el ensayo y reunir la información relativa a cada uno de los pacientes, incluyendo los impresos de recogida de datos de cada sujeto;
 - el informe final, firmado por el investigador y para ensayos multicéntricos por todos los investigadores o por el investigador responsable de la coordinación.

- e) Los anteriores datos sobre los ensayos clínicos se remitirán a las autoridades competentes. No obstante, el solicitante podrá omitir parte de esta información con el consentimiento de dichas autoridades. A petición de éstas, deberá enviar sin demora la documentación completa.

El investigador deberá pronunciarse, en sus conclusiones de la experimentación, sobre la seguridad del producto en las condiciones normales de utilización, su tolerancia y su eficacia, aportando todas las precisiones que resulten útiles sobre las indicaciones y contraindicaciones, la posología y la duración media del tratamiento, así como, en caso necesario, las precauciones particulares de uso y los signos clínicos de sobre dosificación. Cuando informe sobre los resultados de un estudio multicéntrico, el investigador principal deberá expresar, en sus conclusiones, su opinión sobre la seguridad y eficacia del medicamento que es objeto del estudio en nombre de todos los centros.

- f) Se resumirán las observaciones clínicas de cada ensayo, indicando:
- 1) el número de los sujetos tratados, distribuidos por sexo;
 - 2) la selección y la distribución por edad de los grupos de pacientes que son objeto de investigación y las pruebas comparativas;
 - 3) el número de pacientes que hayan sido retirados prematuramente de los ensayos, así como los motivos para ello;
 - 4) en caso de que se hayan llevado a cabo ensayos controlados según lo dispuesto anteriormente, si el grupo control:
 - no ha sido sometido a tratamiento,
 - ha recibido un placebo,
 - ha recibido otro medicamento de efecto conocido,
 - ha recibido un tratamiento no medicamentoso;
 - 5) la frecuencia de las reacciones adversas observadas;
 - 6) todas las precisiones sobre los pacientes que presenten una especial sensibilidad (ancianos, niños, mujeres embarazadas o en período de menstruación) o cuyo estado fisiológico o patológico exija una especial consideración;
 - 7) parámetros o criterios para evaluar la eficacia, así como los resultados referentes a estos parámetros;
 - 8) una evaluación estadística de los resultados, en la medida en que se requiera por el diseño de los ensayos y las variables implicadas.
- g) Además, el investigador deberá en todo caso señalar sus observaciones sobre:
- 1) todo indicio de habituación, adicción o dificultad en pacientes que dejan de tomar el medicamento;
 - 2) las interacciones observadas con otros medicamentos que se administren simultáneamente;
 - 3) los criterios con arreglo a los cuales se excluyó a determinados pacientes de los ensayos;
 - 4) toda muerte que se haya producido durante el ensayo o durante el período de seguimiento.
- h) Los datos relativos a una nueva combinación de sustancias medicamentosas deberán ser idénticos a los que se exigen en el caso de medicamentos nuevos, y deberán justificar la seguridad y la eficacia de la combinación.
- i) Será obligatorio justificar la ausencia parcial o total de datos. Si se producen resultados imprevistos a lo largo de los ensayos, deberán realizarse y documentarse ensayos preclínicos, toxicológicos y farmacológicos adicionales.
- j) Si el medicamento está destinado a ser administrado de forma prolongada, habrá que suministrar datos sobre toda modificación de la acción farmacológica tras una administración reiterada, así como sobre la determinación de una dosificación a largo plazo.

5.2.1. *Informes de estudios biofarmacéuticos*

Deberán presentarse informes de estudios de biodisponibilidad, biodisponibilidad comparativa, bioequivalencia, correlación in vitro — in vivo y métodos bioanalíticos y analíticos.

Además, deberá evaluarse la biodisponibilidad cuando sea necesario para demostrar la bioequivalencia de los medicamentos a los que se refiere la letra a) del apartado 1 del artículo 10.

5.2.2. *Informes de estudios sobre farmacocinética mediante biomateriales humanos*

A efectos del presente anexo, se entenderá por biomateriales humanos todas las proteínas, células, tejidos y materiales conexos de origen humano que se utilizan in vivo o ex vivo para evaluar las propiedades farmacocinéticas de las sustancias medicamentosas.

A este respecto, se entregarán informes de estudios de fijación con proteínas del plasma, estudios de metabolismo hepático e interacción de sustancias activas y estudios que utilicen otros biomateriales humanos.

5.2.3. *Informes de estudios de farmacocinética humana*

a) Se describirán las siguientes características farmacocinéticas:

- absorción (velocidad y magnitud),
- distribución,
- metabolismo,
- excreción.

Deberán describirse los aspectos significativos desde el punto de vista clínico, incluyendo la implicación de los datos cinéticos para el régimen de dosificación, especialmente para los pacientes de riesgo, y las diferencias entre el hombre y las especies animales utilizadas en los estudios preclínicos.

Además de los estudios normales de farmacocinética de muestras múltiples, los análisis farmacocinéticos de la población basados en un muestreo disperso durante los estudios clínicos también pueden abordar las cuestiones relativas a la contribución de los factores intrínsecos y extrínsecos a la variabilidad de la relación dosis-respuesta farmacocinética. Se entregarán informes de estudios de farmacocinética y tolerancia inicial en sujetos sanos y en pacientes, informes de estudios farmacocinéticos destinados a evaluar la repercusión de los factores intrínsecos y extrínsecos e informes de estudios farmacocinéticos de la población.

b) Cuando el medicamento vaya a administrarse, de forma habitual, simultáneamente con otros medicamentos, deberán proporcionarse datos sobre las pruebas de administración conjunta realizadas para demostrar posibles modificaciones de la acción farmacológica.

Se investigarán las interacciones farmacocinéticas entre los principios activos y otros medicamentos o sustancias.

5.2.4. *Informes de estudios de farmacodinámica humana*

a) Deberá demostrarse la acción farmacodinámica correlacionada con la eficacia, incluyendo:

- la relación dosis-respuesta y su curso temporal,
- la justificación de la posología y las condiciones de administración,
- cuando sea posible, el modo de acción.

Se describirá la acción farmacodinámica no relacionada con la eficacia.

La demostración de efectos farmacodinámicos en seres humanos no bastará por sí misma para establecer conclusiones en cuanto a un posible efecto terapéutico.

- b) Cuando el medicamento vaya a administrarse, de forma habitual, simultáneamente con otros medicamentos, deberán proporcionarse datos sobre las pruebas de administración conjunta realizadas para demostrar posibles modificaciones de la acción farmacológica.

Se investigarán las interacciones farmacodinámicas entre las sustancias activas y otros medicamentos o sustancias.

5.2.5. *Informes de estudios sobre eficacia y seguridad*

5.2.5.1. Informes de estudios clínicos controlados relativos a la indicación declarada

En general, los ensayos clínicos se efectuarán en forma de ensayos clínicos controlados siempre que sea posible, aleatorizados y, según convenga, en comparación con un placebo y un medicamento conocido, cuyo valor terapéutico esté bien establecido; cualquier otro diseño deberá justificarse. El tratamiento asignado al grupo control variará según los casos y dependerá también de consideraciones éticas y del ámbito terapéutico. En este sentido, en ocasiones puede resultar más conveniente comparar la eficacia de un nuevo medicamento con el efecto de un medicamento conocido, cuyo valor terapéutico esté bien establecido, y no con el efecto de un placebo.

- (1) En la medida de lo posible, y muy especialmente en ensayos en los que el efecto del producto no pueda medirse objetivamente, se tomarán medidas para evitar un sesgo, incluyendo métodos de aleatorización y métodos ciegos (de doble ciego).
- (2) El protocolo del ensayo deberá incluir una descripción pormenorizada de los métodos estadísticos a los que se recurra, del número de pacientes y las razones por las que se incluyen (con el cálculo del valor estadístico del ensayo), el nivel de significación que se use y una descripción de la unidad estadística. Deben documentarse las medidas que se adopten para evitar el sesgo, en particular los métodos de aleatorización. La inclusión de un gran número de pacientes a lo largo de un ensayo no deberá considerarse en ningún caso el sustituto válido de un ensayo controlado bien ejecutado.

Los datos sobre seguridad deberán examinarse teniendo en cuenta las directrices publicadas por la Comisión, prestando especial atención a hechos que den como resultado la alteración de la dosis o la necesidad de medicación concomitante, hechos nocivos graves, hechos que provoquen la retirada y fallecimientos. Deberán determinarse todos los pacientes o grupos que corren mayor riesgo y se prestará especial atención a los pacientes potencialmente vulnerables que puedan resultar poco numerosos, por ejemplo, niños, embarazadas, personas de edad avanzada delicadas, personas con fuertes anomalías de metabolismo o excreción, etc. Se describirá la repercusión de la evaluación de la seguridad para los posibles empleos del medicamento.

5.2.5.2. Informes de estudios clínicos no controlados, informes de análisis de datos obtenidos en diversos estudios y otros informes de estudios clínicos

Deberán facilitarse todos estos informes.

5.2.6. *Informes de experiencia posterior a la comercialización*

Si el medicamento ya está autorizado en terceros países, deberá proporcionarse información sobre reacciones adversas al medicamento en cuestión y a medicamentos que contengan los mismos principios activos, a ser posible en relación con la tasa de utilización.

5.2.7. *Cuadernos de recogida de datos y listados de pacientes*

Al presentar los cuadernos de recogida de datos y las listas de pacientes con arreglo a las directrices pertinentes publicadas por la Agencia, deberán facilitarse y presentarse en el mismo orden que los informes de estudios clínicos e indexarse por estudio.

PARTE II

EXPEDIENTES DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN Y REQUISITOS ESPECÍFICOS

Algunos medicamentos presentan características específicas que hacen necesaria la adaptación de todos los requisitos del expediente de solicitud de autorización de comercialización que se establecen en la parte I del presente anexo. Con el fin de tener en cuenta estas situaciones especiales, los solicitantes utilizarán una presentación adaptada y adecuada del expediente.

1. SOLICITUDES BIBLIOGRAFICAS

Se aplicarán las normas específicas que se exponen a continuación a los medicamentos cuyo(s) principio(s) activo(s) tengan, tal como se menciona en el inciso ii) de la letra a) del apartado 1 del artículo 10, un «uso medicinal claramente establecido» (o suficientemente comprobado), con una eficacia reconocida y un nivel aceptable de seguridad.

El solicitante deberá presentar los módulos 1, 2 y 3 tal como se describen en la parte I del presente anexo.

Para los módulos 4 y 5, deberán abordarse las características clínicas y no clínicas mediante una bibliografía científica detallada.

Las siguientes normas específicas serán de aplicación para demostrar la existencia de un uso médico suficientemente comprobado:

a) Los factores que han de tenerse en cuenta para determinar un uso médico suficientemente comprobado de los componentes del medicamento son los siguientes:

- el período durante el que se ha utilizado una sustancia,
- los aspectos cuantitativos del empleo de la misma,
- el grado de interés científico de su utilización (que se refleja en la bibliografía científica publicada),
- la coherencia de las evaluaciones científicas.

Por tanto, pueden ser necesarios períodos de tiempo diferentes a fin de establecer el uso médico suficientemente comprobado de las diferentes sustancias. En todo caso, el período de tiempo necesario para establecer que un componente de un medicamento tiene un uso medicinal suficientemente comprobado no podrá ser inferior a diez años, contados a partir de la primera utilización sistemática y documentada de esa sustancia como medicamento dentro de la Comunidad.

- b) La documentación presentada por el solicitante deberá cubrir todos los aspectos de la evaluación de la seguridad y/o de la eficacia e incluir o hacer referencia a un estudio bibliográfico pertinente, que tenga en cuenta los estudios previos y posteriores a la comercialización y la literatura científica publicada relativa a la experimentación en forma de estudios epidemiológicos y, en particular, de estudios epidemiológicos comparativos. Deberán comunicarse todos los documentos existentes, tanto favorables como desfavorables. Respecto a las disposiciones sobre «uso médico suficientemente comprobado», es particularmente necesario aclarar que la «referencia bibliográfica» a otras pruebas (estudios posteriores a la comercialización, estudios epidemiológicos, etc.), y no sólo los datos relacionados con ensayos, puede servir como prueba válida de la seguridad y eficacia de un medicamento si una solicitud explica y justifica satisfactoriamente la utilización de estas fuentes de información.
- c) Se prestará atención particular a cualquier información omitida y se justificará por qué puede afirmarse la existencia de un nivel aceptable de seguridad y/o eficacia, pese a la ausencia de determinados estudios.
- d) En la visión general de las partes no clínicas y/o clínicas deberá explicarse la relevancia de todos los datos presentados relativos a un producto diferente de aquel que será comercializado. Se deberá valorar si el producto examinado puede considerarse similar al producto cuya autorización de comercialización se ha solicitado a pesar de las diferencias existentes.
- e) La experiencia posterior a la comercialización de otros productos que contengan los mismos componentes revestirá particular importancia y los solicitantes deberán insistir especialmente en este aspecto.

2. MEDICAMENTOS ESENCIALMENTE SIMILARES

- a) Las solicitudes basadas en el inciso i) de la letra a) del apartado 1 del artículo 10 (medicamentos esencialmente similares) deberán contener los datos descritos en los módulos 1, 2 y 3 de la parte I del presente anexo, siempre que el solicitante haya obtenido el consentimiento del titular de la autorización de comercialización original para hacer referencia cruzada al contenido de sus módulos 4 y 5.
- b) Las solicitudes basadas en el inciso iii) de la letra a) del apartado 1 del artículo 10 (medicamentos esencialmente similares, esto es, genéricos) incluirán los datos descritos en los módulos 1, 2 y 3 de la parte I del presente anexo, junto con los datos que demuestren la biodisponibilidad y la bioequivalencia con el medicamento original, siempre que este no sea un medicamento biológico (véase el punto 4 de la parte II, Medicamentos biológicos similares).

Los resúmenes visiones generales no clínicas/clínicas de dichos productos se centrarán especialmente en los siguientes elementos:

- los motivos por los que se reclama la similaridad esencial;
- un resumen de las impurezas presentes en lotes del (los) principio(s) activo(s) así como las del producto terminado (y, cuando proceda, los productos de descomposición que se forman durante el almacenamiento) tal como se propone para ser comercializador, acompañado de una evaluación de dichas impurezas;
- una evaluación de los estudios de bioequivalencia o una justificación por no haber realizado los estudios siguiendo las directrices sobre la «Investigación de la biodisponibilidad y bioequivalencia»;
- una actualización de la bibliografía publicada sobre la sustancia y la presente solicitud; se aceptarán las anotaciones con este fin de artículos de publicaciones especializadas;
- cada afirmación que figure en el resumen de las características del producto no conocida o deducida a partir de las propiedades del medicamento y/o su grupo terapéutico deberá discutirse en los resúmenes/visiones generales de las partes no clínicas/clínicas y justificarse mediante la bibliografía publicada o estudios suplementarios;
- si procede, el solicitante deberá aportar datos adicionales para probar la equivalencia de las propiedades de seguridad y eficacia de las diferentes sales, ésteres o derivados de un principio activo autorizado, en caso de que reclame la similaridad esencial.

3. DATOS SUPLEMENTARIOS EXIGIDOS EN SITUACIONES ESPECÍFICAS

Cuando el principio activo de un medicamento esencialmente similar contenga la misma fracción terapéutica que el medicamento autorizado original, asociada a un complejo/derivado de sales/ésteres diferentes, habrá de probarse que no se produce alteración alguna de la farmacocinética de la fracción, la farmacodinamia y/o la toxicidad que pueda modificar su perfil de seguridad/eficacia. De lo contrario, se considerará que tal asociación constituye un nuevo principio activo.

En los casos en que el medicamento esté destinado a un uso terapéutico diferente o se presente en una forma farmacéutica distinta o deba administrarse por vías diferentes o con dosificación diferente, deberán suministrarse los resultados de las pruebas toxicológicas y farmacológicas apropiadas y/o de los ensayos clínicos.

4. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS SIMILARES

En el caso de los medicamentos biológicos lo dispuesto en el inciso iii) de la letra a) del apartado 1 del artículo 10 puede no ser suficiente. Si la información exigida en el caso de medicamentos esencialmente similares (genéricos) no permite la demostración de la naturaleza análoga de dos medicamentos biológicos, se deberán facilitar datos suplementarios, en particular el perfil toxicológico y clínico.

Cuando un solicitante independiente solicite, una vez concluido el período de protección de datos, una autorización de comercialización de un medicamento biológico definido en el punto 3.2 de la parte I del presente anexo que se relacione con un medicamento original que haya obtenido la autorización de comercialización en la Comunidad, se aplicará el enfoque que se expone a continuación.

- La información que habrá de facilitarse no se limitará a los módulos 1, 2 y 3 (datos farmacéuticos, químicos y biológicos), complementada con los datos sobre bioequivalencia y biodisponibilidad. El tipo y la cantidad de datos suplementarios (esto es, datos toxicológicos, datos no clínicos y datos clínicos pertinentes) se determinará en cada caso, conforme a todas las directrices científicas pertinentes.
- Debido a la diversidad de medicamentos biológicos, la autoridad competente determinará si es necesario exigir los estudios identificados previstos en los módulos 4 y 5, teniendo en cuenta las características especiales de cada medicamento.

Los principios generales que han de aplicarse se recogen en las directrices publicadas por la Agencia, en las que se tienen en cuenta las características de los medicamentos biológicos en cuestión. En caso de que el medicamento autorizado originalmente tenga más de una indicación, deberán justificarse la eficacia y la seguridad del medicamento que se afirma es similar o, si es necesario, deberán demostrarse por separado respecto a cada una de las indicaciones declaradas.

5. MEDICAMENTOS DE COMBINACIÓN FIJA

Las solicitudes basadas en la letra b) del apartado 1 del artículo 10 se referirán a medicamentos nuevos compuestos por dos principios activos como mínimo que no han sido autorizadas anteriormente como medicamento de combinación fija.

En el caso de esas solicitudes se presentará un expediente completo (módulos 1 a 5) para el medicamento de combinación fija. Si procede, se facilitará información relativa a los lugares de fabricación y la evaluación de la seguridad de los agentes extraños/externos.

6. DOCUMENTACIÓN PARA LAS SOLICITUDES DE AUTORIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES

Cuando, como se establece en el artículo 22, el solicitante pueda demostrar que no puede suministrar datos completos sobre la eficacia y seguridad en las condiciones normales de uso del producto, por alguna de las razones siguientes:

- los casos para los que están indicados los productos en cuestión se presentan tan raramente que el solicitante no puede razonablemente estar obligado a proporcionar las evidencias detalladas;
- el estado actual de desarrollo de la ciencia no permite proporcionar información completa;
- principios de deontología médica comúnmente admitidos prohíben recoger esta información,

podrá concederse la autorización de comercialización en función de determinadas obligaciones específicas.

Entre dichas obligaciones podrán figurar las siguientes:

- el solicitante concluirá, dentro de un plazo especificado por la autoridad competente, un programa de estudios determinado cuyos resultados constituirán la base de una nueva evaluación de la relación riesgo/beneficio;
- la especialidad de que se trate sólo se expedirá con receta médica y, en caso necesario, sólo se autorizará su administración si se efectúa bajo estricto control médico, a ser posible en un centro hospitalario y, cuando se trate de un radiofármaco, por parte de una persona autorizada;
- el prospecto y cualquier otra información médica destacará, en relación con determinados aspectos, no existen aún datos fiables sobre el medicamento en cuestión.

7. SOLICITUDES MIXTAS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Por solicitudes mixtas de autorización de comercialización se entenderán los expedientes de solicitud en los que los módulos 4 y/o 5 constan de una combinación de informes de estudios limitados no clínicos y/o clínicos realizados por el solicitante y de referencias bibliográficas. Todos los demás módulos se ajustarán a la estructura descrita en la parte I del presente anexo. La autoridad competente deberá aceptar el formato propuesto que presente el solicitante considerando individualmente cada caso.

PARTE III

MEDICAMENTOS PARTICULARES

En esta parte se establecen los requisitos relacionados con la naturaleza de determinados medicamentos.

1. **MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**1.1. **Medicamentos derivados del plasma**

Respecto a los medicamentos derivados de sangre humana o plasma y no obstante lo dispuesto en el módulo 3, los requisitos de los expedientes mencionados en «información sobre los materiales de partida y materias primas» referentes a los materiales de partida derivados de sangre o plasma humanos podrán ser sustituidos por un Archivo Principal sobre Plasma Certificado con arreglo a lo expuesto en la presente parte.

a) **Principios**

A efectos del presente anexo:

- Se entenderá por «Archivo Principal sobre Plasma» aquella documentación independiente y separada del expediente de autorización de comercialización que contenga toda la información pormenorizada pertinente sobre las características de todo el plasma humano empleado como material de partida y/o materia prima para la fabricación de subfracciones o fracciones, componentes del excipiente y principio(s) activo(s), que forman parte de los medicamentos o productos sanitarios mencionados en la Directiva 2000/70/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de noviembre de 2000, que modifica la Directiva 93/42/CEE del Consejo en lo referente a los productos sanitarios que incorporen derivados estables de la sangre o plasma humanos ⁽¹⁾.
- Cada centro o establecimiento de fraccionamiento/tratamiento de plasma humano deberá preparar y mantener al día el conjunto de información pormenorizada pertinente a la que se hace referencia en el archivo principal sobre plasma.
- El solicitante de una autorización de comercialización o el titular de la autorización de comercialización presentará el archivo principal sobre plasma a la Agencia o a la autoridad competente. En caso de que el solicitante de una autorización de comercialización o el titular de la misma no sean el titular del archivo principal sobre plasma, este archivo deberá ponerse a disposición del solicitante o del titular de la autorización de comercialización para su presentación a la autoridad competente. En cualquier caso, el solicitante o titular de la autorización de comercialización asumirá la responsabilidad del medicamento.
- La autoridad competente que evalúa la autorización de comercialización esperará a que la Agencia expida el certificado antes de tomar una decisión sobre la solicitud.
- Todos los expedientes de autorización de comercialización que contengan algún componente derivado de plasma humano deberán remitir al archivo principal sobre plasma correspondiente al plasma utilizado como material de partida o materia prima.

b) **Contenido**

Con arreglo a lo dispuesto en el artículo 109, modificado por la Directiva 2002/98/CE, referente a los requisitos que deben reunir los donantes y a la verificación de las donaciones, el archivo principal sobre plasma incluirá información sobre el plasma utilizado como material de partida o materia prima, en concreto:

⁽¹⁾ DOL 313 de 13.12.2000, p. 22.

- (1) Origen del plasma
 - (i) Información acerca de los centros o establecimientos en los que se recoja la sangre o plasma, incluidas la inspección y aprobación, y datos epidemiológicos sobre infecciones transmisibles por la sangre.
 - (ii) Centros o establecimientos de información en los que se realizan análisis de las donaciones y bancos de plasma, incluida la categoría de la inspección y aprobación.
 - (iii) Criterios de selección/exclusión de los donantes de sangre y plasma.
 - (iv) Sistema implantado que permite rastrear el itinerario de cada donación desde el establecimiento de recogida de sangre y plasma hasta los productos terminados y viceversa.

- (2) Calidad y seguridad del plasma
 - (i) Cumplimiento de las monografías de la Farmacopea europea.
 - (ii) Realización de análisis de las donaciones y bancos de sangre y plasma para detectar agentes infecciosos, incluida la información sobre los métodos de análisis y, en el caso de los bancos de plasma, datos de validación acerca de los métodos de análisis empleados .
 - (iii) Características técnicas de las bolsas de recogida de sangre y plasma, incluidos los datos sobre las soluciones anticoagulantes empleadas.
 - (iv) Condiciones de almacenamiento y transporte de plasma.
 - (v) Procedimientos para el mantenimiento de inventarios y/o períodos de cuarentena.
 - (vi) Caracterización de la mezcla de plasma original .

- (3) Sistema en funcionamiento entre el fabricante de medicamentos derivados de plasma y/o la entidad que se ocupa del fraccionamiento o tratamiento del plasma, por un parte, y los centros o establecimientos de recogida y ensayo de la sangre y plasma, por otra, que define las condiciones de su interacción y las especificaciones acordadas entre ellos.

Además, en el archivo principal sobre plasma se ofrecerá una lista de los medicamentos para los que es válido el archivo, tanto los medicamentos que han obtenido una autorización de comercialización como los que están en vías de obtenerla, incluidos los medicamentos mencionados en el artículo 2 de la Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano.

c) Evaluación y certificación

- En el caso de los medicamentos aún no autorizados, el solicitante de la autorización de comercialización presentará un expediente completo a la autoridad competente, que deberá ir acompañado por un archivo principal sobre plasma aparte en caso de que éste no exista ya.
- El archivo principal sobre plasma estará sujeto a una evaluación científica y técnica que realiza la Agencia. La evaluación positiva de un medicamento supondrá la expedición de un certificado de cumplimiento de la legislación comunitaria relativo al archivo principal sobre plasma, que irá acompañado del informe de evaluación. El certificado que se expedirá será válido en toda la Comunidad.
- El archivo principal sobre plasma se actualizará y certificará de nuevo anualmente.

- Las modificaciones introducidas posteriormente en la formulación del archivo principal sobre plasma deberán seguir el procedimiento de evaluación establecido en el Reglamento (CE) n° 542/95⁽¹⁾, relativo al examen de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización pertenecientes al ámbito de aplicación del Reglamento (CEE) n° 2309/93 del Consejo de 22 de julio de 1993, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y supervisión de medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos⁽²⁾. Las condiciones para la evaluación de dichas modificaciones se establecen en el Reglamento (CE) n° 1085/2003.
- En un segundo paso, tras lo dispuesto en los guiones primero, segundo, tercero y cuarto, la autoridad competente que conceda o que haya concedido la autorización de comercialización tendrá en cuenta la certificación, la recertificación o las modificaciones del archivo principal sobre plasma sobre los medicamentos de que se trate.
- No obstante lo dispuesto en el segundo guión del presente punto (evaluación y certificación), en caso de que un archivo principal sobre plasma corresponda únicamente a medicamentos derivados de sangre o plasma cuya autorización de comercialización se limite a un solo Estado miembro, la evaluación científica y técnica de dicho archivo principal sobre plasma deberá realizarla la autoridad nacional competente de ese Estado miembro.

1.2. Vacunas

Respecto a las vacunas de uso humano y no obstante lo dispuesto en el módulo 3 sobre «principio(s) activo(s)», serán de aplicación los siguientes requisitos, cuando se basen en la utilización de un sistema de archivo principal sobre antígenos de la vacuna.

El expediente de solicitud de autorización de comercialización de toda vacuna distinta de la de la gripe humana deberá incluir un archivo principal sobre cada antígeno de la vacuna que constituya un principio activo de la misma.

a) Principios

A efectos del presente anexo:

- Se entenderá por «archivo principal sobre un antígeno de vacuna» una parte independiente del expediente de solicitud de autorización de comercialización de una vacuna que contendrá toda la información pertinente de naturaleza biológica, farmacéutica y química relativa a cada una de los principios activos que forman parte del medicamento. La parte independiente podrá ser común a una o varias vacunas monovalentes y/o combinadas que presente el mismo solicitante o titular de autorización de comercialización.
- Cada vacuna puede contener uno o varios antígenos distintos. Cada vacuna contiene tantos principios activos como antígenos.
- Una vacuna combinada contiene como mínimo dos antígenos distintos destinados a la prevención de una o varias enfermedades infecciosas.
- Una vacuna monovalente contiene un solo antígeno destinado a la prevención de una sola enfermedad infecciosa.

b) Contenido

El archivo principal sobre antígeno de vacuna contendrá la información siguiente extraída de la parte correspondiente (sustancia activa) del módulo 3 sobre «calidad de los datos», tal como se define en la parte I del presente anexo:

Principio activo

1. Información general, incluido el seguimiento de las monografías pertinentes de la Farmacopea europea.
2. Información sobre la fabricación del principio activo: ha de abarcar el proceso de fabricación, la información sobre los materiales de partida y las materias primas, las medidas específicas sobre evaluación de la seguridad respecto a las EET y los agentes extraños/ externose instalaciones y equipo.

⁽¹⁾ DOL 55 de 11.3.1995, p. 15.

⁽²⁾ DOL 214 de 24.8.1993, p. 1.

3. Caracterización del principio activo
4. Control de calidad del principio activo
5. Estándares y materiales de referencia
6. Envase y sistema de cierre del principio activo
7. Estabilidad del principio activo .

c) **Evaluación y certificación**

- En el caso de las nuevas vacunas que contengan un nuevo antígeno, el solicitante presentará a una autoridad competente un expediente completo de solicitud de autorización de comercialización que incluya todos los archivos principales sobre antígeno de vacuna correspondientes a cada uno de los antígenos que forman parte de la nueva vacuna, en el caso de que no exista ya ningún archivo principal de cada antígeno. La Agencia realizará la evaluación científica y técnica del mencionado archivo principal sobre antígeno de vacuna. La evaluación positiva de un medicamento supondrá la expedición de un certificado de cumplimiento de la legislación comunitaria relativo a cada archivo principal sobre antígeno de vacuna, que irá acompañado del informe de evaluación. El certificado que se expedirá tendrá validez en toda la Comunidad.
- Lo dispuesto en el primer guión será aplicable a cada vacuna consistente en una nueva combinación de antígenos de vacuna, independientemente de que alguno de dichos antígenos pueda formar parte de vacunas ya autorizadas en la Comunidad.
- Las modificaciones del contenido de un archivo principal sobre antígeno de vacuna correspondiente a una vacuna autorizada en la Comunidad estarán sujetas a una evaluación científica y técnica que realizará la Agencia con arreglo al procedimiento establecido en el Reglamento (CE) nº 1085/2003. En caso de evaluación positiva, la Agencia expedirá un certificado de cumplimiento de la legislación comunitaria del archivo principal sobre el antígeno de vacuna. El certificado que se expedirá tendrá validez en toda la Comunidad.
- No obstante lo dispuesto en el primero, segundo y tercer guiones del presente apartado (evaluación y certificación), en caso de que un archivo principal sobre antígeno de vacuna corresponda únicamente a una vacuna que ha sido objeto de una autorización de comercialización que no se ha concedido (o que no se concederá) según un procedimiento comunitario y siempre que la vacuna autorizada incluya antígenos de vacuna no evaluados mediante un procedimiento comunitario, la autoridad nacional competente que concedió la autorización de comercialización realizará la evaluación científica y técnica del mencionado archivo principal sobre antígeno de vacuna y sus posteriores modificaciones.
- En un segundo paso, tras lo dispuesto en los guiones primero, segundo, tercero y cuarto, la autoridad competente que conceda o que haya concedido la autorización de comercialización tendrá en cuenta la certificación, la recertificación o las modificaciones del archivo principal sobre antígeno de vacuna relativa a los medicamentos de que se trate.

2. **RADIOFÁRMACOS Y PRECURSORES**

2.1. **Radiofármacos**

A efectos del presente capítulo, para las solicitudes basadas en el apartado 2 del artículo 6 y el artículo 9 deberá presentarse un expediente completo en el que se incluirán los siguientes datos específicos:

Módulo 3

- a) Cuando se trate de dispositivos reactivos radiofarmacéuticos que deban ser marcados radiactivamente tras el suministro por el fabricante, se considerará que el principio activo es aquella parte de la formulación cuyo propósito es transportar o unirse al radionucleido. La descripción del método de fabricación de equipos reactivos radiofarmacéuticos incluirá detalles de la fabricación del equipo y del tratamiento final recomendado para producir el radiofármaco. Las especificaciones necesarias del radionucleido se describirán, si es pertinente, con arreglo a la monografía general o las monografías específicas de la Farmacopea Europea. Además, se describirá cualquier compuesto esencial para el marcado radiactivo. También se describirá la estructura del compuesto al que se ha aplicado el marcado radiactivo.

En cuanto a los radionucleidos, se discutirán las reacciones nucleares que comportan.

En un generador, tanto los radionucleidos padre como hijo (en inglés se indica madre e hija) se considerarán sustancias activas.

- b) Se ofrecerán detalles sobre la naturaleza del radionucleido, la identidad del isótopo, las impurezas probables, el portador, el uso y la actividad específica.
- c) Las materias objeto de irradiación se incluyen entre los materiales de partida.
- d) Se incluirán consideraciones acerca de la pureza química/radioquímica y su relación con la biodistribución.
- e) Se describirá la pureza radionucleídica, la pureza radioquímica y la actividad específica.
- f) Para los generadores se requiere información detallada sobre las pruebas de radionucleido padre e hijo (en inglés se indica madre e hija). En el caso de eluidos del generador deben realizarse pruebas de radionucleido padres (en inglés madre) y de los demás componentes del generador.
- g) El requisito de expresar el contenido en sustancias activas en términos de masa de las fracciones activas sólo se aplicará a los equipos reactivos (kits) radiofarmacéuticos. Cuando se trate de radionucleido la radiactividad se expresará en bequerelios, fijando la fecha y, si fuera necesario, la hora, haciendo referencia al huso horario. Deberá indicarse el tipo de radiación.
- h) En el caso de dispositivos reactivos, las especificaciones del producto acabado incluirán pruebas del funcionamiento de los productos tras el marcado radiactivo. Deberán incluirse controles apropiados de pureza radioquímica y radionucleídica del producto marcado radiactivamente. Se identificarán y controlaran todos los materiales esenciales para el marcado radiactivo.
- i) Se ofrecerá información sobre la estabilidad en el caso de los generadores radionucleídicos, los dispositivos radionucleídicos y los productos marcados radiactivamente. La estabilidad durante el uso de los radiofármacos en viales multidosis, deberá documentarse.

Módulo 4

Se estima que la toxicidad puede ir asociada a la dosis de radiación. En diagnóstico, esto es consecuencia del uso de radiofármacos; en terapia, es la propiedad deseada. Por tanto, la evaluación de la seguridad y eficacia de los radiofármacos tendrá en cuenta los requisitos de los medicamentos y los aspectos de la dosimetría de la radiación. Deberá documentarse la exposición a las radiaciones de órganos y tejidos. Las estimaciones de las dosis de radiación absorbida se calcularán con arreglo a un sistema especificado, reconocido internacionalmente mediante una determinada vía de administración.

Módulo 5

Cuando proceda, se facilitarán los resultados de los ensayos clínicos; si no se hace, deberá justificarse en las síntesis clínicas.

2.2. **Precusores radiofarmacéuticos con fines de marcado radiactivo**

En el caso específico de un precursor radiofarmacéutico que tenga únicamente por objeto el marcado radiactivo, el objetivo primario será presentar información acerca de las posibles consecuencias de una escasa eficiencia del marcado radiactivo o de la disociación in vivo de la entidad conjugada marcada radiactivamente, es decir, las cuestiones relacionadas con las repercusiones en el paciente del radionucleido libre. Por otra parte, también es necesario presentar toda la información pertinente en relación con los riesgos profesionales, como la exposición a la radiación para el personal hospitalario y el entorno.

En concreto, se facilitará cuando proceda la información que se especifica a continuación:

Módulo 3

Lo dispuesto en el módulo 3, definido en las letras a) a i), se aplicará, cuando proceda, al registro de los precusores radiofarmacéuticos.

Módulo 4

En lo que respecta a la toxicidad por dosis única y por administración continuada, deberán facilitarse (a menos que se justifique el motivo por el que no se hace) los resultados de los estudios realizados de conformidad con los principios de las buenas prácticas de laboratorio que establecen las Directivas 87/18/CEE y 88/320/CEE del Consejo.

Los estudios de mutagenicidad sobre el radionúclido no se consideran útiles en este caso concreto.

Deberá presentarse información relacionada con la toxicidad química y la disposición del núclido «frío» pertinente.

Módulo 5

La información clínica elaborada a partir de estudios clínicos mediante el precursor en sí no se considera pertinente en el caso específico de un precursor radiofarmacéutico que tenga únicamente por objeto el marcado radiactivo.

No obstante, se facilitará información que demuestre la utilidad clínica del precursor radiofarmacéutico cuando está ligado a moléculas portadoras pertinentes.

3. MEDICAMENTOS HOMEOPÁTICOS

En este apartado se exponen las disposiciones específicas sobre la aplicación de los módulos 3 y 4 a los medicamentos homeopáticos definidos en el apartado 5 del artículo 1.

Módulo 3

Lo dispuesto en el módulo 3 se aplicará a los documentos presentados conforme al artículo 15 en el registro simplificado de medicamentos homeopáticos que se mencionan en el apartado 1 del artículo 14, así como a los documentos para la autorización de otros medicamentos homeopáticos mencionados en el apartado 1 del artículo 16, con las modificaciones que se exponen a continuación.

a) Terminología

La denominación latina de la cepa homeopática descrita en el expediente de solicitud de autorización de comercialización deberá ser acorde con la denominación latina de la Farmacopea Europea o, en su ausencia, con la de una farmacopea oficial de un Estado Miembro. Se incluirá, cuando resulte pertinente, el nombre o nombres tradicionales usados en cada Estado Miembro.

b) Control de los materiales de partida

Los detalles y documentos sobre los materiales de partida, es decir, todos los materiales utilizados incluidas las materias primas e intermedias hasta la dilución final que haya de incorporarse al producto terminado, que se adjunten a la solicitud, se complementarán con datos adicionales sobre la cepa homeopática.

Los requisitos generales de calidad se aplicarán a todos los materiales de partida y materias primas, así como a los pasos intermedios del proceso de fabricación hasta la dilución final que será incorporada al producto terminado. Si es posible, se requerirá una determinación cuantitativa si hay presencia de componentes tóxicos y si, debido al elevado grado de dilución, la calidad no puede ser controlada en la dilución final que será incorporada. Se describirá minuciosamente cada paso del proceso de fabricación desde los materiales de partida hasta la dilución final que será incorporada al producto terminado.

En el caso de intervención de diluciones, dichos pasos de dilución deberán realizarse de acuerdo con los métodos homeopáticos de fabricación establecidos en la monografía pertinente de la Farmacopea Europea o, en su defecto, en una farmacopea oficial de un Estado Miembro.

c) Métodos de control del producto terminado

Los requisitos generales de calidad serán aplicables a los medicamentos homeopáticos acabados; el solicitante deberá justificar debidamente cualquier excepción.

Se efectuará la identificación y determinación cuantitativa de todos los componentes pertinentes desde un punto de vista toxicológico. En caso de que pueda justificarse que no es posible la identificación y/o la cuantificación de todos los componentes pertinentes desde un punto de vista toxicológico (por ejemplo, debido a su dilución en el producto terminado), la calidad deberá demostrarse mediante la validación completa de los procesos de fabricación y dilución.

d) Pruebas de estabilidad

Deberá demostrarse la estabilidad del producto terminado. Los datos de estabilidad de las cepas homeopáticas generalmente son transferibles a las diluciones/trituraciones obtenidas de las mismas. Si no es posible la identificación o determinación cuantitativa del principio activo debido al grado de dilución, podrán considerarse los datos de estabilidad de la forma farmacéutica.

Módulo 4

Las disposiciones del presente módulo serán aplicables al registro simplificado de los medicamentos homeopáticos mencionados en el apartado 1 del artículo 14, con las especificaciones siguientes.

Se justificará la ausencia de cualquier dato; por ejemplo, se justificará por qué puede afirmarse la existencia de un nivel aceptable de seguridad, pese a la ausencia de determinados estudios.

4. MEDICAMENTOS A BASE DE PLANTAS

Las solicitudes relativas a medicamentos a base de plantas se presentarán con un expediente completo en el que figurarán los detalles específicos siguientes.

Módulo 3

Lo dispuesto en el módulo 3, incluido el seguimiento de las monografías pertinentes de la Farmacopea Europea, se aplicará a la autorización de medicamentos a base de plantas. Al presentar la solicitud se tendrá en cuenta el estado de los conocimientos científicos.

Habrán de considerarse los siguientes aspectos específicos de los medicamentos a base de plantas.

(1) Sustancias y preparados vegetales

A efectos del presente anexo, el término «sustancias vegetales y preparados vegetales» se considerará equivalente al término «herbal drugs and herbal drug preparations», tal y como aparece definido en la Farmacopea Europea.

Respecto a la nomenclatura de las sustancias vegetales, se incluirá la denominación científica binomial de la planta (género, especie, variedad y autor), así como su quimiotipo (cuando proceda), las partes de las plantas utilizadas, la definición de la sustancia vegetal, los otros nombres (sinónimos mencionados en las otras farmacopeas) y el código de laboratorio.

Respecto a la nomenclatura del preparado vegetal, se incluirá la denominación científica binomial de la planta (género, especie, variedad y autor), así como su quimiotipo (cuando proceda), las partes de las plantas utilizadas, la definición del preparado vegetal, la proporción entre la sustancia vegetal y el preparado vegetal, el (los) disolvente(s) para extracción, otros nombres (sinónimos mencionados en otras farmacopeas) y el código de laboratorio.

Para documentar el apartado de la estructura de la(s) sustancia(s) vegetal(es) y el (los) preparado(s) vegetal(es) cuando proceda, se incluirán la forma física, la descripción de los componentes con actividad terapéutica conocida o los marcadores (fórmula molecular, masa molecular relativa, fórmula estructural, incluidas la estereoquímica relativa y absoluta, la fórmula molecular y la masa molecular relativa), así como las de otros constituyentes.

Con el fin de documentar el apartado sobre el fabricante de la sustancia vegetal, se incluirán, cuando proceda, el nombre, la dirección y la responsabilidad de cada proveedor, incluidos contratistas, y cada lugar o instalación propuestos para la producción/recogida y control de la sustancia vegetal.

Con el fin de documentar el apartado sobre el fabricante del preparado vegetal, se incluirán, cuando proceda, el nombre, la dirección y la responsabilidad de cada fabricante, incluidos contratistas, y cada lugar de fabricación o instalación propuestos para la fabricación y ensayo del preparado vegetal.

En relación con la descripción del proceso de fabricación y de los controles del proceso de la sustancia vegetal, se ofrecerá información para describir adecuadamente la producción y recogida de plantas, incluidas la procedencia geográfica de la planta medicinal y sus condiciones de cultivo, cosecha, secado y almacenamiento.

En relación con la descripción del proceso de fabricación y de los controles del proceso del preparado vegetal, se ofrecerá información para describir adecuadamente el proceso de fabricación del preparado vegetal, incluida la descripción del tratamiento, los disolventes y reactivos, las fases de purificación y la estandarización.

Por lo que se refiere al desarrollo del proceso de fabricación, se presentará cuando proceda un breve resumen en el que se describa el desarrollo de la(s) sustancia(s) vegetal(es) y el (los) preparado(s) vegetal, teniendo en cuenta la vía de administración y utilización propuestas. Deberán discutirse, cuando proceda, los resultados en que se compare la composición fitoquímica de las sustancias vegetales y preparados vegetal(es), según el caso, reseñado(s) en los datos bibliográficos de apoyo y las sustancias vegetales y preparados vegetales, según el caso, que contiene como sustancias activas el medicamento a base de plantas para el que se solicita la autorización.

Respecto a la dilucidación de la estructura y otras características de la sustancia vegetal(es), se facilitará información sobre la caracterización botánica, macroscópica, microscópica y fitoquímica, así como sobre su actividad biológica si fuera necesario.

Respecto a la dilucidación de la estructura y otras características de los preparados vegetales, se facilitará información sobre la caracterización fitoquímica y físico-química, así como sobre su actividad biológica si fuera necesario.

Se presentarán cuando proceda las especificaciones de la(s) sustancia(s) vegetal(es) y de los preparado(s) vegetales.

También se informará si procede acerca de los procedimientos analíticos empleados para controlar la(s) sustancia(s) vegetal(es) y los preparado(s) vegetal(es).

Por lo que se refiere a la validación de los procedimientos analíticos, cuando proceda, se ofrecerá información sobre validación analítica, incluyendo los datos experimentales de los procedimientos analíticos empleados para controlar la(s) sustancia(s) vegetal(es) y los preparado(s) vegetal(es).

En relación con el análisis de los lotes, se describirán si procede los lotes y los resultados de los análisis de los mismos en relación con la(s) sustancia(s) vegetal(es) y los preparado(s) vegetal(es), incluyendo los de las sustancias de farmacopea.

Habrán de justificarse, cuando sea pertinente, las especificaciones de la(s) sustancia(s) vegetal(es) y de los preparado(s) vegetal(es).

Asimismo se informará, en su caso, sobre las normas y materiales de referencia empleados para probar la(s) sustancia(s) vegetal(es) y los preparado(s) vegetal(es).

Cuando la sustancia vegetal o el preparado vegetal sea objeto de una monografía, el solicitante podrá solicitar un certificado de idoneidad expedido por la Dirección Europea de la Calidad del Medicamento.

(2) Medicamentos a base de plantas

Respecto al desarrollo de la formulación, se presentará un resumen sucinto en el que se describirá el desarrollo del medicamento a base de plantas, teniendo en cuenta la vía de administración y la utilización propuestas. Deberán discutirse, cuando proceda, los resultados en los que se compare la composición fitoquímica de los productos reseñados en los datos bibliográficos de apoyo y el medicamento a base de plantas para el que se solicita autorización.

5. MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

- En el caso de un medicamento huérfano en el sentido del Reglamento (CE) nº 141/2000, se pueden aplicar las disposiciones generales que figuran en el punto 6 de la parte II (circunstancias excepcionales). El solicitante deberá justificar en los resúmenes no clínicos y clínicos las razones que impiden facilitar la información completa, así como el balance riesgo/beneficios del medicamento huérfano de que se trate.
- Cuando un solicitante de una autorización de comercialización de un medicamento huérfano invoque lo dispuesto en el inciso ii) de la letra a) del apartado 1 del artículo 10 y en el punto 1 de la parte II del presente anexo (uso médico suficientemente comprobado), la utilización sistemática y documentada de la sustancia de que se trate puede referirse, con carácter excepcional, a la utilización de dicha sustancia conforme a lo dispuesto en el artículo 5 de la presente Directiva.

PARTE IV

MEDICAMENTOS DE TERAPIA AVANZADA

Los medicamentos de terapia avanzada se basan en procesos de fabricación que se basan en diversas moléculas biológicas producidas por transferencia genética y/o en células terapéuticas modificadas biológicamente avanzadas como sustancias activas o parte de las mismas.

La presentación de la solicitud de autorización de comercialización de dichos medicamentos deberá satisfacer los requisitos de formato expuestos en la parte I del presente anexo.

Los módulos 1 a 5 serán de aplicación. En cuanto a los organismos modificados genéticamente liberados intencionalmente en el medio ambiente, deberá prestarse atención a la persistencia de los OMG en el destinatario y la posible duplicación y/o modificación de los mismos al liberarse en el medio ambiente. La información relativa al riesgo para el medio ambiente deberá figurar en el anexo del módulo 1.

1. MEDICAMENTOS DE TERAPIA GÉNICA (DE ORIGEN HUMANO Y XENOGÉNICOS)

A efectos del presente anexo, se entenderá por medicamento de terapia génica un producto obtenido mediante un conjunto de procesos de fabricación destinados a transferir, bien in vivo bien ex vivo, un gen profiláctico, de diagnóstico o terapéutico (es decir, un trozo de ácido nucleico) a células humanas/ animales y su posterior expresión in vivo. La transferencia genética supone un sistema de expresión contenido en un sistema de distribución conocido como vector, que puede ser de origen viral o no viral. El vector puede incluirse asimismo en una célula humana o animal.

1.1. Diversidad de los medicamentos de terapia génica**a) Medicamentos de terapia génica basados en células alogénicas o xenogénicas**

El vector se prepara para su utilización y se almacena antes de transferirlo a las células huéspedes.

Las células se han obtenido anteriormente y pueden tratarse como un banco de células (recogida en banco o banco establecido mediante la obtención de células primarias) con una viabilidad limitada.

Las células modificadas genéticamente por el vector representan un principio activo.

Pueden darse otros pasos suplementarios para obtener el producto terminado. Esencialmente, el objeto de un medicamento de este tipo es su administración a una determinada cantidad de pacientes.

b) Medicamentos de terapia génica en los que se utilizan células humanas autólogas

El principio activo es un lote de vector preparado para su utilización que se almacena antes de transferirlo a las células autólogas.

Pueden darse otros pasos suplementarios para obtener el producto terminado.

Estos productos se preparan a partir de células obtenidas de un solo paciente. A continuación las células se modifican genéticamente mediante un vector preparado para su utilización que contiene el gen adecuado que se ha preparado con antelación y constituye el principio activo. La preparación, destinada por definición a un solo paciente, se le inyecta al paciente. La totalidad del proceso de fabricación, desde la recogida de las células del paciente hasta la reinyección al paciente, se considerará una sola intervención.

c) Administración de vectores preparados para su utilización con material genético insertado (profiláctico, de diagnóstico o terapéutico)

El principio activo es un lote de vector preparado para su utilización.

Pueden darse otros pasos suplementarios para obtener el producto terminado. Este tipo de medicamento se destina a su administración a varios pacientes.

La transferencia de material genético puede realizarse por inyección directa del vector preparado para su utilización a sus destinatarios.

1.2. Requisitos específicos relativos al módulo 3

Entre los medicamentos de terapia génica se encuentran los siguientes:

- ácido nucleico desnudo
- ácido nucleico complejo o vectores no virales
- vectores virales
- células modificadas genéticamente.

En cuanto a los demás medicamentos, pueden establecerse los tres elementos principales del proceso de fabricación, a saber:

- los materiales de partida: los materiales a partir de los que se fabrica el principio activo, como el gen de que se trate, los plásmidos de expresión, los bancos de células y los stocks de virus o vector no viral;
- principio activo: vector recombinante, virus, plásmidos desnudos o complejos, virus productores de células, células modificadas genéticamente in vitro;
- Producto terminado: principio activo formulado en su recipiente primario final para el uso médico previsto. En función del tipo de medicamento de terapia génica, la vía de administración y las condiciones de utilización pueden requerir el tratamiento ex vivo de las células del paciente (véase 1.1.b).

Deberá prestarse particular atención a los elementos siguientes.

- a) Se facilitará información sobre las características pertinentes del medicamento de terapia génica, incluida su expresión en la población celular destinataria. Se facilitará información sobre la fuente, construcción, caracterización y verificación de la secuencia genética codificante, incluidas su integridad y estabilidad. Se facilitará la secuencia completa de otros genes, los elementos reguladores y el esqueleto del vector.

- b) Se ofrecerá información acerca de la caracterización del vector utilizado para transferir y transportar el gen. Ello incluirá su caracterización físico-química y/o biológica/inmunológica.

Para los medicamentos que utilicen un microorganismo, como las bacterias o los virus, para facilitar la transferencia genética (transferencia genética biológica), datos sobre la patogénesis de la cepa parental y sobre su tropismo para tipos específicos de tejidos y células, así como la dependencia de la interacción respecto al ciclo celular.

Por lo que respecta a los medicamentos que empleen medios no biológicos para facilitar la transferencia genética, deberán comunicarse las propiedades físico-químicas de los componentes individualmente y combinados.

- c) Los principios de establecimiento y caracterización de bancos de células o lotes de siembra se aplicarán, en su caso, a los medicamentos producidos mediante transferencia genética.

- d) Deberá comunicarse la fuente de las células que albergan el vector recombinante.

Se documentarán las características de la fuente humana, como la edad, el sexo, los resultados de las pruebas microbiológicas y virales, los criterios de exclusión y el país de origen.

Para las células de origen animal, se ofrecerán datos detallados relativos a los elementos siguientes:

- Origen de los animales
- Cría y cuidado de los animales
- Animales transgénicos (métodos de creación, caracterización de las células transgénicas, naturaleza del gen insertado)
- 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 las materias primas.

Deberá documentarse la metodología de la recogida de células, incluyendo el lugar, el tipo de tejido, el proceso operativo, el agrupamiento, el almacenamiento y la trazabilidad, así como los controles realizados durante la recogida.

- e) La evaluación de la seguridad viral y la trazabilidad de los productos desde el donante al producto terminado constituyen partes fundamentales de la documentación que se ha de presentar. Por ejemplo, se excluirá la presencia de virus competentes para replicación en stocks de vectores virales no replicativos.

2. MEDICAMENTOS DE TERAPIA CELULAR SOMÁTICA (DE ORIGEN HUMANO Y XENOGÉNICOS)

A efectos del presente anexo, se entenderá por medicamentos de terapia celular somática la utilización en seres humanos de células somáticas vivas, tanto autólogas (procedentes del propio paciente), como alogénicas (de otro ser humano) o xenogénicas (de animales), cuyas características biológicas han sido alteradas sustancialmente como resultado de su manipulación para obtener un efecto terapéutico, de diagnóstico o preventivo por medios metabólicos, farmacológicos e inmunológicos. Dicha manipulación incluye la expansión o activación de poblaciones celulares autólogas *ex vivo* (p. ej., inmunoterapia adoptiva), la utilización de células alogénicas y xenogénicas asociadas con productos sanitarios empleados *ex vivo* o *in vivo* (p. ej., microcápsulas, matrices y andamiajes intrínsecos, biodegradables o no biodegradables).

Requisitos especiales para medicamentos de terapia celular en relación con el módulo 3

Entre los medicamentos de terapia celular somática se encuentran los siguientes:

- Células manipuladas para modificar sus propiedades inmunológicas, metabólicas o funcionales de otro tipo en aspectos cualitativos o cuantitativos.
- Células clasificadas, seleccionadas y manipuladas, que se someten posteriormente a un proceso de fabricación con el fin de obtener el producto terminado.
- Células manipuladas y combinadas con componentes no celulares (por ejemplo, matrices o productos sanitarios biológicos o inertes) que ejercen la acción pretendida en principio en el producto acabado.
- Derivados de células autólogas expresadas *in vitro* en condiciones específicas de cultivo.
- Células modificadas genéticamente o sometidas a otro tipo de manipulación para expresar propiedades funcionales homólogas o no homólogas anteriormente no expresadas.

La totalidad del proceso de fabricación, desde la recogida de las células del paciente (situación autóloga) hasta la reinyección al paciente, se considerará una sola intervención.

En cuanto a los demás medicamentos, pueden establecerse los tres elementos del proceso de fabricación, a saber:

- los materiales de partida: los materiales a partir de los que se fabrica la sustancia activa, esto es, órganos, tejidos, fluidos corporales o células;
- los principios activos: células manipuladas, lisados celulares, células proliferantes y células utilizadas junto con matrices y productos sanitarios inertes;
- los productos terminados: principio activo formulado en su recipiente primario final para el uso médico previsto.

a) Información general sobre el (los) principio(s) activo(s)

Los principios activos de los medicamentos de terapia celular consisten en células que, como consecuencia del tratamiento *in vitro*, presentan propiedades profilácticas, de diagnóstico o terapéuticas distintas de sus propiedades fisiológicas y biológicas originales.

En este apartado se describirá el tipo de células y cultivo correspondientes. Se documentarán los tejidos, órganos o fluidos biológicos de los que derivan las células, así como la naturaleza autóloga, alogénica o xenogénica de la donación y su origen geográfico. Se detallará la recogida de células, el muestreo y el almacenamiento previo a transformaciones posteriores. En el caso de las células alogénicas, se prestará una atención especial a la primera fase del proceso, que incluye la selección de donantes. Deberá informarse acerca del tipo de manipulación realizada y la función fisiológica de las células que se utilizan como sustancia activa.

b) Información relacionada con los materiales de partida del (los) principio(s) activo(s)

1. Células somáticas humanas

Los medicamentos de terapia con células somáticas humanas están formados por un número definido (pool) de células viables que derivan de un proceso de fabricación que comienza bien en el nivel de los órganos o tejidos recuperados de un ser humano, bien en el nivel de un sistema de banco de células muy definido, en el que el pool de células se basa en líneas continuas de células. A efectos del presente capítulo, se entenderá por principio activo el pool de semillas de células humanas y por producto terminado el pool de semillas de células humanas formuladas para el uso médico previsto.

Se documentarán minuciosamente los materiales de partida y cada etapa del proceso de fabricación, incluyendo los aspectos de seguridad viral.

(1) Órganos, tejidos, células y fluidos corporales de origen humano

Se documentarán las características de la fuente humana, como la edad, el sexo, la situación microbiológica, los criterios de exclusión y el país de origen.

Deberá documentarse la descripción del muestreo, incluyendo el lugar, el tipo, el proceso operativo, el agrupamiento, el almacenamiento y la trazabilidad, así como los controles realizados.

(2) Sistemas de bancos celulares

Los requisitos pertinentes descritos en la parte I serán de aplicación para la preparación y el control de calidad de los sistemas de bancos de células. Ello se refiere básicamente a las células alogénicas o xenogénicas.

(3) Materiales o productos sanitarios auxiliares

Se proporcionará información sobre la utilización de cualquier materia prima (p. ej., citoquinas, factores de crecimiento, medios de cultivo) o de posibles productos sanitarios auxiliares, (p. ej., productos de clasificación de células, matriz de polímeros biocompatible, fibras, cuentas), por lo que se refiere a su biocompatibilidad, funcionalidad y al riesgo de agentes infecciosos.

2. Células somáticas animales (xenogénicas)

Se facilitará información pormenorizada en relación con los siguientes elementos:

- 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)
- Medidas para prevenir y controlar las infecciones en los animales fuente/donantes
- Pruebas relativas a agentes infecciosos, incluidos microorganismos transmitidos verticalmente (también retrovirus endógenos)
- Instalaciones
- Sistemas de bancos celulares
- Control de los materiales de partida y las materias primas.

a) Información sobre el proceso de fabricación del principio(s) activo(s) y el producto acabado

Deberán documentarse los distintos pasos del proceso de fabricación, tales como la disociación órgano/tejido, la selección de la población celular que interese, el cultivo de la célula in vitro, y la transformación de la misma bien mediante agentes físico-químicos, bien por transferencia génica.

b) Caracterización del principio(s) activo(s)

Se proporcionará toda la información pertinente sobre la caracterización de la población celular de que se trate desde el punto de vista de la identidad (especie de origen, citogenética de bandeó, análisis morfológico), pureza (agentes microbianos extraños/externos y contaminantes celulares), potencia (actividad biológica definida) y adecuación (pruebas de cariología y tumorigenicidad) para el uso médico previsto.

c) Desarrollo farmacéutico del producto terminado

Además del método de administración específico utilizado (infusión intravenosa, inyección en el lugar de la lesión, cirugía de trasplantes), deberá ofrecerse información sobre la utilización de posibles productos sanitarios auxiliares (polímeros biocompatibles, matriz, fibras, cuentas), por lo que se refiere a su compatibilidad y durabilidad.

d) Trazabilidad

Se presentará un diagrama detallado para asegurar la trazabilidad de los productos desde el donante hasta el producto terminado.

3. REQUISITOS ESPECÍFICOS DE LOS MEDICAMENTOS DE TERAPIA GÉNICA Y TERAPIA CELULAR SOMÁTICA (DE ORIGEN HUMANO Y XENOGÉNICOS) EN RELACIÓN CON LOS MÓDULOS 4 Y 5

3.1. **Módulo 4**

Para los medicamentos de terapia génica y somática, se reconoce que los requisitos convencionales establecidos en el módulo 4 para las pruebas no clínicas de medicamentos no siempre resultan adecuados, debido a las propiedades estructurales y biológicas, únicas y diversas, de tales productos, que abarcan un elevado grado de especificidad según la especie y el sujeto, barreras inmunológicas y diferencias en las respuestas pleiotrópicas.

Deberán ilustrarse adecuadamente en el módulo 2 las razones que aconsejan el desarrollo no clínico y los criterios aplicados para elegir las especies y modelos pertinentes.

Puede resultar necesario identificar o desarrollar nuevos modelos animales con el fin de contribuir a la extrapolación de conclusiones específicas sobre parámetros funcionales y toxicidad para la actividad in vivo de los productos en los seres humanos. Deberá justificarse científicamente la utilización de dichos modelos animales de dolencia para apoyar la seguridad y la prueba del concepto en aras de la eficacia.

3.2. **Módulo 5**

Deberá demostrarse y describirse en el módulo 5 la eficacia de los medicamentos de terapia avanzada. No obstante, en el caso de determinados productos e indicaciones terapéuticas, quizá no resulte posible realizar ensayos convencionales. En el módulo 2 se justificará cualquier desviación respecto a las directrices vigentes.

El desarrollo clínico de los medicamentos de terapia avanzada tendrán algunos rasgos especiales debido a la complejidad y labilidad de los principios activos. Requiere consideraciones suplementarias, a causa de las cuestiones relacionadas con la viabilidad, proliferación, migración y diferenciación de las células (terapia celular somática) y su capacidad de crecer y diferenciarse (terapia celular), y de las especiales circunstancias clínicas en las que se utilizan los productos o del especial modo de acción mediante la expresión genética (terapia génica somática).

En la solicitud de autorización de medicamentos de terapia avanzada deberán abordarse los riesgos especiales relacionados con dichos productos, derivados de 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 este 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 inmunoaislamiento.

Determinados medicamentos de terapia génica avanzada y de terapia celular somática (por ejemplo, productos de terapia celular xenogénica y algunos de transferencia genética) 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 genética 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.»
-