

I. DISPOSICIÓN XERAIS

MINISTERIO DE SANIDADE E POLÍTICA SOCIAL

7135 *Orde SAS/1144/2010, do 3 de maio, pola que se modifica o anexo I do Real decreto 1345/2007, do 11 de outubro, pola que se regula o procedemento de autorización, rexistro e condicións de dispensación dos medicamentos de uso humano fabricados industrialmente, no que se refire aos medicamentos de terapia avanzada.*

Mediante a Lei 29/2006, do 26 de xullo, de garantías e uso racional dos medicamentos e produtos sanitarios, e o Real decreto 1345/2007, do 11 de outubro, polo que se regula o procedemento de autorización, rexistro e condicións de dispensación dos medicamentos de uso humano fabricados industrialmente, incorporáronse ao ordenamento xurídico nacional as disposicións da Directiva 2001/83/CE, do 6 de novembro de 2001, pola que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano.

A referida normativa establece que os medicamentos para uso humano só se poden comercializar logo de autorización da Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, que a concederá tras recibir un expediente de solicitude cos resultados dos ensaios e probas efectuados sobre os produtos afectados.

O anexo I da dita directiva establece os requisitos científicos e técnicos relativos aos ensaios de medicamentos para uso humano que avalían a calidade, a seguranza e a eficacia destes, que foi incorporado ao ordenamento xurídico nacional no anexo I do Real decreto 1345/2007, do 11 de outubro.

A Directiva 2009/120/CE da Comisión, do 14 de setembro de 2009, que modifica a Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeo e do Consello, do 6 de novembro de 2001, pola que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano, no que se refire aos medicamentos de terapia avanzada adapta o seu anexo I ao progreso científico e técnico das terapias avanzadas, actualizando as definicións e os requisitos científicos e técnicos detallados para os medicamentos de terapia xénica e terapia celular somática, e establecendo requisitos científicos e técnicos detallados para os produtos de enxeñaría tisular, así como para os medicamentos de terapia avanzada que conteñan produtos sanitarios e para os medicamentos combinados de terapia avanzada.

Como consecuencia da precedente adaptación, mediante esta orde actualízase a parte IV, sobre medicamentos de terapia avanzada, do anexo I do Real decreto 1345/2007, do 11 de outubro, dando así cumprimento á obriga de incorporar ao ordenamento xurídico nacional as disposicións da citada Directiva 2009/120/CE, da Comisión, do 14 de setembro de 2009.

Na súa tramitación foron oídos os sectores afectados, consultadas as comunidades autónomas e emitiu o preceptivo informe o Consello de Consumidores e Usuarios.

Esta orde dítase ao abeiro do establecido na disposición derradeira terceira do Real decreto 1345/2007, do 11 de outubro,

Na súa virtude, dispoño:

Artigo único. Modificación do anexo I do Real decreto 1345/2007, do 11 de outubro.

O contido da parte IV -medicamentos de terapia avanzada- do anexo I do Real decreto 1345/2007, do 11 de outubro, polo que se regula o procedemento de autorización, rexistro e condicións de dispensación dos medicamentos de uso humano fabricados industrialmente, queda substituído polo que figura no anexo desta orde.

Disposición derradeira primeira. Incorporación de dereito da Unión Europea.

Mediante esta orde incorpórase ao ordenamento xurídico interno a Directiva 2009/120/CE da Comisión, do 14 de setembro de 2009, pola que se modifica a Directiva 2001/83/CE

do Parlamento Europeo e do Consello, pola que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano, no que se refire aos medicamentos de terapia avanzada, para adaptar o seu anexo I ao progreso científico e técnico.

Disposición derradeira segunda. *Entrada en vigor.*

Esta orde entrará en vigor o día seguinte ao da súa publicación no «Boletín Oficial del Estado».

Madrid, 3 de maio de 2010.—A ministra de Sanidade e Política Social, Trinidad Jiménez García-Herrera

ANEXO

«ANEXO I

Parte IV. Medicamentos de terapia avanzada

1. *Introdución*

As solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos de terapia avanzada, tal como se definen no artigo 2, número 1, letra a), do Regulamento (CE) n.º 1394/2007 do Parlamento Europeo e do Consello, do 13 de novembro de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada e polo que se modifican a Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeo e do Consello, do 6 de novembro de 2001, pola que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano, e o Regulamento (CE) n.º 726/2004 do Parlamento Europeo e do Consello, do 31 de marzo de 2004, polo que se establecen procedementos comunitarios para a autorización e o control dos medicamentos de uso humano e veterinario, deberán cumprir os requisitos de formato (módulos 1, 2, 3, 4 e 5) descritos na parte I deste anexo.

No caso de medicamentos biolóxicos deberanse aplicar os requisitos técnicos dos módulos 3, 4 e 5, segundo o descrito na parte I deste anexo. Os requisitos específicos para os medicamentos de terapia avanzada descritos nas seccións 3, 4 e 5 desta parte explican como se deben aplicar os requisitos da parte I aos medicamentos de terapia avanzada. Ademais, tendo en conta as especificidades dos medicamentos de terapia avanzada, establecéronse, de ser o caso, requisitos adicionais.

Debido á natureza específica dos medicamentos de terapia avanzada, pódese levar a cabo un plan baseado nunha análise do risco para determinar a extensión dos datos de calidade, non clínicos e clínicos que se deben incluír na solicitude de autorización de comercialización, conforme as directrices científicas sobre calidade, seguranza e eficacia dos medicamentos indicadas no punto 4 da sección «Introdución e principios xerais».

A análise do risco pode cubrir todo o proceso. Os factores de risco que se poden considerar inclúen os seguintes: a orixe das células (autólogo, aloxénico, xenoxénico), a capacidade de proliferación ou diferenciación e de iniciar unha resposta inmunitaria, o nivel de manipulación celular, a combinación de células con moléculas bioactivas ou materiais estruturais, a natureza dos medicamentos de terapia xénica, o grao de capacidade replicativa dos virus ou microorganismos utilizados *in vivo*, o nivel de integración dos xenes ou as secuencias de ácidos nucleicos no xenoma, a funcionalidade a longo prazo, o risco de carcinoxenicidade e o modo de administración ou uso.

Tamén se poden ter en conta para a análise do risco a experiencia ou os datos non clínicos e clínicos dispoñibles e pertinentes relativos a outros medicamentos de terapia avanzada relacionados.

Calquera desviación dos requisitos deste anexo deberase xustificar cientificamente no módulo 2 do expediente de solicitude. Cando se aplique a análise do risco antes descrito tamén se incluírá e describirá no módulo 2. En tal caso discutirase a metodoloxía seguida, a natureza dos riscos identificados e as implicacións da formulación baseada na análise

do risco para o programa de desenvolvemento e avaliación, e describírase calquera desviación dos requisitos deste anexo que resulte da análise do risco.

2. Definicións

Para os efectos deste anexo, ademais das definicións establecidas no Regulamento (CE) n.º 1394/2007, aplicaranse as definicións establecidas nas seccións 2.1 e 2.2.

2.1 Medicamento de terapia xénica.—Un medicamento de terapia xénica é un medicamento biolóxico coas características seguintes:

- a) inclúe un principio activo que contén un ácido nucleico recombinante, ou está constituído por el, utilizado en seres humanos, ou administrado a estes, co obxecto de regular, reparar, substituír, engadir ou eliminar unha secuencia xénica;
- b) o seu efecto terapéutico, profiláctico ou diagnóstico depende directamente da secuencia do ácido nucleico recombinante que conteña ou do produto da expresión xenética da dita secuencia.

Os medicamentos de terapia xénica non inclúen as vacinas contra enfermidades infecciosas.

2.2 Medicamento de terapia celular somática.—Un medicamento de terapia celular somática é un medicamento biolóxico coas características seguintes:

- a) contén células ou tecidos, ou está constituído por eles, que foron obxecto de manipulación substancial de modo que se alterasen as súas características biolóxicas, funcións fisiolóxicas ou propiedades estruturais pertinentes para o uso clínico previsto, ou por células ou tecidos que non se pretenden destinar á mesma función esencial no receptor e no doador;
- b) preséntase con propiedades para ser usado por seres humanos, ou administrado a estes, co obxecto de tratar, previr ou diagnosticar unha enfermidade mediante a acción farmacolóxica, inmunolóxica ou metabólica das súas células ou tecidos.

Para os efectos da letra a), non se considerarán manipulacións substanciais as enumeradas en concreto no anexo I do Regulamento (CE) n.º 1394/2007.

3. Requisitos específicos relativos ao módulo 3

3.1 Requisitos específicos para todos os medicamentos de terapia avanzada.—Débese proporcionar unha descrición do sistema de rastrexabilidade que o titular dunha autorización de comercialización se propón establecer e manter para garantir que se poida seguir o rastro de cada medicamento e os seus materiais de partida e materias primas, incluídas todas as substancias que entren en contacto coas células ou os tecidos que conteña, durante o abastecemento, a fabricación, o empaketamento, o almacenamento, o transporte e a subministración ao hospital, institución ou consulta privada en que se vaia utilizar.

O sistema de rastrexabilidade será complementario e compatible cos requisitos prescritos no Real decreto 1301/2006, do 10 de novembro, polo que se establecen as normas de calidade e seguranza para a doazón, a obtención, a avaliación, o procesamento, a preservación, o almacenamento e a distribución de células e tecidos humanos, e se aproban as normas de coordinación e funcionamento para o seu uso en humanos, polo que se refire a células e tecidos humanos, con excepción das células sanguíneas, e no Real decreto 1088/2005, do 16 de setembro, polo que se establecen os requisitos técnicos e as condicións mínimas da hemodoazón e dos centros e servizos de transfusión, polo que se refire a células sanguíneas humanas.

3.2 Requisitos específicos para medicamentos de terapia xénica.

3.2.1 Introducción: produto rematado, principio activo e materiais de partida.

3.2.1.1 Medicamento de terapia xénica que conteña unha secuencia de ácido nucleico recombinante ou un microorganismo ou virus modificado xeneticamente. –O produto rematado será a secuencia de ácido nucleico ou o microorganismo ou virus modificado xeneticamente, formulado no seu envase inmediato final para o seu uso médico previsto. O produto rematado poderase combinar cun produto sanitario ou cun produto sanitario implantable activo.

O principio activo será a secuencia do ácido nucleico ou o microorganismo ou virus modificado xeneticamente.

3.2.1.2 Medicamento de terapia xénica que conteña células modificadas xeneticamente.–O produto rematado conterá as células modificadas xeneticamente, formuladas no envase inmediato final para o seu uso médico previsto. O produto rematado poderase combinar cun produto sanitario ou cun produto sanitario implantable activo.

O principio activo serán células modificadas xeneticamente por algún produto dos descritos no número 3.2.1.1.

3.2.1.3 No caso de medicamentos que consistan en virus ou vectores virais, os materiais de partida serán os compoñentes a partir dos cales se obtén o vector, é dicir, a semente mestra do vector viral ou os plásmidos utilizados para transfectar as células empaquetadoras e o banco celular mestre da liña celular empaquetadora.

3.2.1.4 No caso de medicamentos que consistan en plásmidos, vectores non virais ou microorganismos modificados xeneticamente, agás os virus ou vectores virais, os materiais de partida serán os compoñentes utilizados para xerar a célula encargada da produción, é dicir, o plásmido, a bacteria hóspede e o banco celular mestre das células microbianas recombinantes.

3.2.1.5 No caso de células modificadas xeneticamente, os materiais de partida serán os compoñentes utilizados para obter as células modificadas xeneticamente, é dicir, as materias primas para producir o vector, o propio vector e as células humanas ou animais. As normas de correcta fabricación deberanse aplicar a partir do sistema de banco utilizado para producir o vector.

3.2.2 Requisitos específicos: ademais dos requisitos establecidos nos números 3.2.1 e 3.2.2 da parte I deste anexo, deberanse aplicar os requisitos seguintes:

a) facilitarase información acerca de todos os materiais de partida utilizados para fabricar o principio activo, incluídos os produtos necesarios para a modificación xenética das células humanas ou animais e, de ser o caso, do cultivo e a preservación subseguintes das células modificadas xeneticamente, tomando en consideración a posible falta de etapas de purificación;

b) no caso de medicamentos que utilicen un microorganismo ou un virus, facilitaranse os datos sobre a modificación xenética, a análise da secuencia, a atenuación da virulencia, o tropismo por tipos específicos de tecidos e células, a dependencia do ciclo celular do microorganismo ou virus, a patoxenicidade e as características xenéticas da cepa parental;

c) as impurezas relacionadas co proceso e co medicamento describiranse nas seccións pertinentes do expediente e, en especial, os virus contaminantes capaces de se replicar se o vector foi deseñado para non ser replicativo;

d) no caso de plásmidos, a cuantificación das diversas formas de plásmido levarase a cabo ao longo do período de validez do medicamento;

e) no caso de células modificadas xeneticamente, deberanse comprobar as súas características antes e despois da modificación xenética, así como antes e despois de calquera procedemento subseguinte de conxelación ou almacenamento.

No caso de células modificadas xeneticamente, ademais dos requisitos específicos para medicamentos de terapia xénica, aplicaranse os requisitos de calidade para medicamentos de terapia celular somática e de produtos de enxeñaría tisular (véxase a sección 3.3).

3.3 Requisitos específicos para medicamentos de terapia celular somática e produtos de enxeñaría tisular.

3.3.1 Introducción: produto rematado, principio activo e materiais de partida.—O produto rematado estará constituído polo principio activo formulado no seu envase inmediato para o uso médico previsto, e na súa combinación final para medicamentos combinados de terapia avanzada.

O principio activo estará composto polas células ou os tecidos manipulados por enxeñaría.

As substancias adicionais (como soportes, matrices, produtos sanitarios, biomateriais, biomoléculas ou outros compoñentes) que se combinan coas células manipuladas formando unha parte integrante delas consideraranse materiais de partida, aínda que non sexan de orixe biolóxica.

Os materiais utilizados para fabricar o principio activo (como os medios de cultivo e os factores de crecemento) que, en principio, non van formar parte del, consideraranse materias primas.

3.3.2 Requisitos específicos: ademais dos requisitos establecidos nos números 3.2.1 e 3.2.2 da parte I deste anexo, deberanse aplicar os requisitos seguintes:

3.3.2.1 Materiais de partida.

a) facilitarase unha información resumida sobre a doazón e adquisición de tecidos e células humanos utilizados como materiais de partida conforme o Real decreto 1301/2006, do 10 de novembro, así como dos ensaios realizados sobre eles; se se utilizan células ou tecidos non sans (como tecidos cancerosos) como materiais de partida, deberase xustificar o seu uso;

b) se se mesturan poboacións de células aloxénicas, deberanse describir as estratexias seguidas para obter a mestura e as medidas para garantir a rastrexabilidade;

c) a variabilidade potencial introducida mediante tecidos e células humanos ou animais abordarse como parte da validación do proceso de fabricación, da caracterización do principio activo e do produto rematado, do desenvolvemento de ensaios, do establecemento de especificacións e da estabilidade;

d) no caso de medicamentos a base de células xenoxénicas, facilitaranse os datos da fonte animal (como a orixe xeográfica, a explotación gandeira e a idade), os criterios específicos de aceptación, as medidas para previr e controlar infeccións nos animais doadores, ensaios para axentes infecciosos nos animais, incluíndo microorganismos transmitidos verticalmente e virus, e as probas da adecuación das instalacións para animais;

e) no caso de medicamentos a base de células procedentes de animais modificados xeneticamente, deberanse describir as características específicas das células respecto á modificación xenética; deberase achegar unha detallada descrición do método de creación e de caracterización do animal transxénico;

f) no caso de modificación xenética das células, deberanse aplicar os requisitos técnicos especificados na sección 3.2;

g) deberase describir e xustificar a estratexia de control de calquera substancia adicional (soportes, matrices, produtos sanitarios, biomateriais, biomoléculas ou outros compoñentes) que se combine coas células manipuladas xeneticamente das cales forme parte integrante;

h) no caso de soportes, matrices e produtos definidos como produtos sanitarios ou como produtos sanitarios implantables activos, facilitarase a información requirida conforme a sección 3.4 para avaliar o medicamento combinado de terapia avanzada.

3.3.2.2 Proceso de fabricación.

- a) validarse o proceso de fabricación para garantir a consistencia de lotes e do proceso, a integridade funcional das células durante a fabricación e o transporte ata o momento da aplicación ou administración, e o estado apropiado de diferenciación;
- b) se as células medraron directamente no interior ou sobre unha matriz, un soporte ou un produto sanitario, facilitarase a información sobre a validación do proceso de cultivo celular no que respecta ao crecemento das células, a función e a integridade da combinación.

3.3.2.3 Estratexia de caracterización e control.

- a) facilitarase información pertinente sobre a caracterización da poboación de células ou mesturas de células en canto á súa identidade, pureza (por exemplo, axentes microbianos adventicios e contaminantes celulares), viabilidade, potencia, estudo do cariotipo, tumorixenicidade e adecuación para o uso terapéutico previsto; deberase demostrar a estabilidade xenética das ditas células;
- b) facilitarase información cualitativa e, se é posible, cuantitativa das impurezas relacionadas co medicamento e co proceso, así como de calquera material capaz de introducir produtos de degradación durante a produción; deberase xustificar o nivel de cualificación das impurezas;
- c) deberase xustificar, en cada caso, se non se poden levar a cabo determinados ensaios de liberación no principio activo ou no produto rematado, senón só en produtos intermedios clave ou como ensaios durante o proceso;
- d) no caso de que moléculas bioloxicamente activas (como factores de crecemento ou citocinas) estean presentes como compoñentes do produto celular, deberase caracterizar o seu impacto e interacción con outros compoñentes do principio activo;
- e) no caso de que unha estrutura tridimensional forme parte da función prevista, formarán parte da caracterización destes produtos celulares o estado de diferenciación, a organización estrutural e funcional das células e, de ser o caso, a matriz extracelular xerada; en caso necesario, a caracterización fisicoquímica deberase complementar mediante estudos non clínicos.

3.3.2.4 Excipientes.—Aos excipientes utilizados no medicamento a base de células ou tecidos (como os compoñentes do medio de transporte) aplicaráselles os requisitos para excipientes novos, segundo dispón a parte I deste anexo, a menos que existan datos acerca das interaccións entre as células ou os tecidos e os excipientes.

3.3.2.5 Estudos de desenvolvemento farmacolóxico.—A descrición do programa de desenvolvemento abordará a elección dos materiais e procesos. En concreto, discutirase a integridade da poboación celular na formulación final.

3.3.2.6 Materiais de referencia.—Deberase documentar e caracterizar un estándar de referencia pertinente e específico para o principio activo ou o produto rematado.

3.4 Requisitos específicos para os medicamentos de terapia avanzada que conteñan produtos sanitarios.

3.4.1 Medicamentos de terapia avanzada que conteñan produtos sanitarios a que alude o artigo 7 do Regulamento (CE) n.º 1394/2007: describíranse as características físicas e a eficacia do medicamento, así como os métodos de deseño deste.

Describírase a interacción e compatibilidade entre os xenes, células ou tecidos e os compoñentes estruturais.

3.4.2 Medicamentos combinados de terapia avanzada, tal como se definen no artigo 2, número 1, letra d), do Regulamento (CE) n.º 1394/2007: no caso da parte celular ou de tecido do medicamento combinado de terapia avanzada, aplicáranse os requisitos específicos para medicamentos de terapia celular somática e produtos de enxeñaría tisular recollidos na sección 3.3; no caso das células modificadas xeneticamente, aplicáranse os requisitos específicos aos medicamentos de terapia xénica recollidos na sección 3.2.

O produto sanitario ou o produto sanitario implantable activo poderán ser parte integrante do principio activo. No caso de que o produto sanitario ou o produto sanitario implantable activo se combinen coas células no momento da fabricación, a aplicación ou a administración do produto rematado, consideraranse parte integrante deste.

Facilitarase a información relacionada co produto sanitario ou co produto sanitario implantable activo (que sexa parte integrante do principio activo ou do produto rematado) pertinente para a avaliación do medicamento combinado de terapia avanzada. Esta información incluírá os elementos seguintes:

a) información sobre a selección e función previstas do produto sanitario ou o produto sanitario implantable activo e demostración da compatibilidade deste produto con outros compoñentes do medicamento;

b) probas da conformidade da parte do produto sanitario cos requisitos esenciais establecidos no anexo I do Real decreto 1591/2009, do 16 de outubro, polo que se regulan os produtos sanitarios, ou da conformidade da parte do produto sanitario implantable activo cos requisitos esenciais establecidos no anexo 1 do Real decreto 1616/2009, do 26 de outubro, polo que se regulan os produtos sanitarios implantables activos;

c) de ser o caso, probas de que o produto sanitario ou o produto sanitario implantable activo cumpre os requisitos relativos á EEB e ás EET establecidos no Real decreto 1591/2009, do 16 de outubro, no caso dos produtos sanitarios, ou do Real decreto 1616/2009, do 26 de outubro, para os produtos sanitarios implantables activos;

d) de ser o caso, os resultados de calquera avaliación da parte do produto sanitario ou da parte do produto sanitario implantable activo por un organismo notificado conforme o Real decreto 1591/2009, do 16 de outubro, no caso dos produtos sanitarios, ou do Real decreto 1616/2009, do 26 de outubro, para os produtos sanitarios implantables activos.

Por petición da autoridade competente que avalíe a solicitude, o organismo notificado que leve a cabo a avaliación establecida na letra d) deste punto deberá poñer á disposición da dita autoridade toda a información relativa aos resultados da avaliación, conforme o Real decreto 1591/2009, do 16 de outubro, ou do Real decreto 1616/2009, do 26 de outubro. Poderá incluír información e documentación presente na solicitude de avaliación da conformidade en cuestión se é necesaria para avaliar o medicamento combinado de terapia avanzada no seu conxunto.

4. *Requisitos específicos relativos ao módulo 4*

4.1 *Requisitos específicos para todos os medicamentos de terapia avanzada.*—Os requisitos do módulo 4 da parte I deste anexo relativos aos ensaios farmacolóxicos e toxicolóxicos dos medicamentos poden non ser sempre apropiados dadas as propiedades estruturais e biolóxicas únicas e diversas dos medicamentos de terapia avanzada. Os requisitos técnicos das seccións 4.1, 4.2 e 4.3 explican como se deben aplicar os requisitos da parte I deste anexo aos medicamentos de terapia avanzada. Tendo en conta as especificidades dos medicamentos de terapia avanzada, establecéronse, de ser o caso, requisitos adicionais.

No informe xeral da parte non clínica deberase debater e xustificar o fundamento para o desenvolvemento non clínico e os criterios utilizados para elixir as especies relevantes e os modelos (*in vitro* e *in vivo*). Nos modelos animais elixidos pódense incluír animais inmunodeprimidos, con xenos desactivados, humanizados ou transxénicos. Terase en conta o uso de modelos homólogos (como as células de rato analizadas en ratos) ou de imitación de enfermidades, especialmente nos estudos de inmunoxenicidade e inmunotoxicidade.

Ademais dos requisitos da parte I, deberase establecer a seguranza, idoneidade e biocompatibilidade de todos os compoñentes estruturais (como matrices, soportes e produtos sanitarios) e de calquera substancia adicional (como produtos celulares, biomoléculas, biomateriais e substancias químicas) presentes no produto rematado. Teranse en conta as súas propiedades físicas, mecánicas, químicas e biolóxicas.

4.2 Requisitos específicos para medicamentos de terapia xénica.— Terase en conta o deseño e o tipo de medicamento de terapia xénica ao establecer a extensión e o tipo de estudos non clínicos necesarios para determinar o nivel apropiado de datos non clínicos de seguranza.

4.2.1 Farmacoloxía.

a) os estudos *in vitro* e *in vivo* das accións relacionadas co uso terapéutico proposto (é dicir, os estudos farmacodinámicos de «proba de concepto») estableceranse con modelos e especies animais relevantes deseñados para mostrar que a secuencia de ácido nucleico alcanza o seu obxectivo (órgano ou células alvo) e cumpre a función prevista (nivel de expresión e actividade funcional); establecerase a duración da función da secuencia de ácido nucleico e a pauta posolóxica proposta nos estudos clínicos;

b) selectividade polo alvo: se o medicamento de terapia xénica se deseñou para ter unha funcionalidade de destino selectiva ou restrinxida, facilitaranse os estudos para confirmar a especificidade e a duración da funcionalidade e actividade nas células e tecidos de destino.

4.2.2 Farmacocinética.

a) os estudos de biodistribución deberán incluír investigacións sobre a persistencia, a eliminación e a mobilización; os estudos de biodistribución deberán, ademais, abordar o risco de transmisión á liña xerminal;

b) a avaliación do risco ambiental deberá ir acompañada de investigacións sobre a diseminación e o risco de transmisión a terceiros, salvo se se xustifica debidamente na solicitude en función do tipo de medicamento.

4.2.3 Toxicoloxía.

a) deberase avaliar a toxicidade do medicamento de terapia xénica rematado; ademais, en función do tipo de medicamento, teranse en conta ensaios individuais do principio activo e os excipientes, e deberase avaliar o efecto *in vivo* dos produtos expresados relacionados coa secuencia de ácido nucleico non previstos para a función fisiolóxica;

b) os estudos de toxicidade por administración única poderanse combinar cos de farmacoloxía de seguranza e os de farmacocinética (por exemplo, para investigar a persistencia);

c) cando se prevexa a administración múltiple a seres humanos deberanse proporcionar os estudos de toxicidade de administración repetida; o modo e a pauta de administración deberán reflectir fielmente a posoloxía clínica prevista; os estudos de toxicidade múltiple consideraranse nos casos en que a administración única poida dar lugar a unha funcionalidade prolongada da secuencia de ácido nucleico en seres humanos; a duración dos estudos poderá ser maior que a dos de toxicidade estándar en función da persistencia do medicamento de terapia xénica e dos riscos potenciais previstos; en tal caso, esta duración deberase xustificar;

d) deberase estudar a xenotoxicidade; non obstante, só se realizarán estudos estándar de xenotoxicidade cando sexan necesarios para estudar unha impureza específica ou un compoñente do sistema de liberación;

e) deberase estudar a carcinoxenicidade; non se requirirán estudos estándar de carcinoxenicidade en roedores; porén, en función do tipo de produto, deberase avaliar o potencial tumorixénico en modelos relevantes *in vivo/in vitro*;

f) toxicidade para a reprodución e o desenvolvemento: deberanse proporcionar estudos sobre os efectos na fertilidade e na función reprodutiva xeral. Proporcionaranse estudos de toxicidade embriofetal e perinatal e de transmisión á liña xerminal, salvo se se xustifica debidamente na solicitude en función do tipo de medicamento;

g) estudos adicionais de toxicidade:

Estudos de integración: deberanse proporcionar estudos de integración para todo medicamento de terapia xénica, a non ser que a ausencia destes estudos estea cientificamente xustificada (por exemplo, porque as secuencias de ácido nucleico non penetren no núcleo da célula); no caso de medicamentos de terapia xénica que non se supoñan capaces de integración, só se levarán a cabo estudos de integración se os datos de biodistribución indican un risco de transmisión á liña xerminal.

Inmunoxenicidade e inmunotoxicidade: deberanse estudar os efectos potencialmente inmunoxénicos e inmunotóxicos.

4.3 Requisitos específicos para medicamentos de terapia celular somática e produtos de enxeñaría tisular.

4.3.1 Farmacoloxía.

a) os estudos farmacolóxicos primarios serán pertinentes para demostrar a proba de concepto; deberase estudar a interacción dos produtos a base de células co tecido adxacente;

b) establecerase a cantidade de medicamento necesaria para lograr o efecto desexado/a dose efectiva e, en función do tipo de medicamento, a frecuencia da administración;

c) deberanse ter en conta os estudos de farmacoloxía secundaria para avaliar os efectos fisiolóxicos potenciais non relacionados co efecto terapéutico desexado do medicamento de terapia celular somática, do produto de enxeñaría tisular ou de substancias adicionais, pois poderíanse segregar moléculas bioloxicamente activas ademais da proteína ou proteínas de interese, ou esta proteína ou proteínas de interese poderían ter albos non desexados.

4.3.2 Farmacocinética.

a) non se requirirán estudos de farmacocinética convencionais para investigar a absorción, a distribución, o metabolismo e a excreción; non obstante, investigaranse parámetros como a viabilidade, a lonxevidade, a distribución, o crecemento, a diferenciación e a migración, salvo se se xustifica debidamente na solicitude en función do tipo de medicamento;

b) no caso de medicamentos de terapia celular somática e produtos de enxeñaría tisular que produzan biomoléculas activas sistémicas, deberase estudar a distribución, a duración e a magnitude da expresión das ditas moléculas.

4.3.3 Toxicoloxía.

a) deberase avaliar a toxicidade do produto rematado; teranse en conta os ensaios individuais sobre cada principio activo, excipiente, substancia adicional e calquera impureza relacionada co proceso;

b) a duración das observacións poderá ser maior que a dos estudos de toxicidade estándar e terase en conta a vida útil prevista do medicamento, así como o seu perfil farmacodinámico e farmacocinético; en tal caso, deberase xustificar a duración;

c) non se requirirán estudos convencionais de carcinoxenicidade e xenotoxicidade, salvo os do potencial tumoral do medicamento;

d) deberanse estudar os posibles efectos inmunoxénicos e inmunotóxicos;

e) no caso de medicamentos a base de células que conteñan células animais, deberanse abordar as cuestións específicas de seguranza asociadas, como a transmisión ás persoas de organismos patóxenos xenoxénicos.

5. Requisitos específicos relativos ao módulo 5

5.1 Requisitos específicos para todos os medicamentos de terapia avanzada.

5.1.1 Os requisitos específicos desta sección da parte IV engadiranse aos que figuran no módulo 5 da parte I deste anexo.

5.1.2 Nos casos en que a aplicación clínica dos medicamentos de terapia avanzada requira un tratamento concomitante específico e implique procedementos cirúrxicos, deberase investigar e describir o procedemento terapéutico completo. Durante o desenvolvemento clínico facilitarase a información sobre a normalización e optimización destes procedementos.

Deberase informar sobre os produtos sanitarios utilizados nos procedementos cirúrxicos para aplicar, implantar ou administrar o medicamento de terapia avanzada se eses produtos poden ter un impacto na eficacia ou seguranza do dito medicamento.

Definirase a experiencia específica que se exixa para poder aplicar, implantar, administrar ou realizar as actividades de seguimento. En caso necesario, presentarse o plan de formación dos profesionais sanitarios sobre os procedementos de uso, aplicación, implantación ou administración dos ditos medicamentos.

5.1.3 Dado que, pola natureza dos medicamentos de terapia avanzada, é posible que o seu proceso de fabricación cambie durante o desenvolvemento clínico, poderanse requirir estudos adicionais para demostrar a comparabilidade.

5.1.4 Durante o desenvolvemento clínico deberanse tratar os riscos que xurdan de axentes infecciosos potenciais ou do uso de material derivado de fontes animais, e deberanse tomar medidas para reducir o dito risco.

5.1.5 Realizaranse estudos de busca de doses co fin de definir a posoloxía e a pauta de administración.

5.1.6 A eficacia das indicacións propostas estará sustentada polos resultados pertinentes de estudos clínicos que utilicen variables principais de avaliación clinicamente significativas para o uso previsto. En determinadas condicións clínicas poderanse requirir probas da eficacia a longo prazo. Deberase establecer a estratexia para avaliar esta eficacia.

5.1.7 Deberase incluír no plan de xestión de riscos unha estratexia para o seguimento a longo prazo da seguranza e da eficacia.

5.1.8 No caso de medicamentos combinados de terapia avanzada, os estudos de seguranza e eficacia deseñaranse e realizaranse para o medicamento combinado no seu conxunto.

5.2 Requisitos específicos para medicamentos de terapia xénica.

5.2.1 Estudos de farmacocinética humana: os estudos de farmacocinética humana deberán incluír os aspectos seguintes:

- a) estudos de diseminación para determinar a excreción dos medicamentos de terapia xénica;
- b) estudos de biodistribución;
- c) estudos farmacocinéticos do medicamento e das moléculas de expresión do xene (como as proteínas expresadas ou características xenómicas).

5.2.2 Estudos de farmacodinámica humana: os estudos de farmacodinámica humana abordarán a expresión e función da secuencia de ácido nucleico tras a administración do medicamento de terapia xénica.

5.2.3 Estudos de seguranza: os estudos de seguranza deberán abordar os aspectos seguintes:

- a) a aparición de vectores capaces de se replicar;
- b) a aparición de cepas novas;
- c) o reagrupamento das secuencias xenómicas existentes;
- d) a proliferación neoplásica por mutaxénese insercional.

5.3 Requisitos específicos para medicamentos de terapia celular somática.

5.3.1 Medicamentos de terapia celular somática cuxo modo de acción se basea na produción de biomoléculas activas definidas: no caso de medicamentos de terapia celular somática cuxo modo de acción se basee na produción de biomoléculas activas definidas, abordarase, se é posible, o perfil farmacocinético das ditas moléculas (sobre todo a súa distribución, a súa duración e a magnitude da súa expresión).

5.3.2 Biodistribución, persistencia e enxerto a longo prazo dos compoñentes de medicamento de terapia celular somática: a biodistribución, a persistencia e o enxerto a longo prazo dos compoñentes do medicamento de terapia celular somática abordarase durante o desenvolvemento clínico.

5.3.3 Estudos de seguranza: os estudos de seguranza deberán abordar os aspectos seguintes:

- a) a distribución e o enxerto tras a administración;
- b) o enxerto ectópico;
- c) a transformación oncoxénica e a fidelidade á estirpe da célula ou o tecido.

5.4 Requisitos específicos para os produtos de enxeñaría tisular.

5.4.1 Estudos farmacocinéticos: nos casos en que os estudos farmacocinéticos convencionais non sexan pertinentes para os produtos de enxeñaría tisular, deberase abordar durante o desenvolvemento clínico a biodistribución, a persistencia e a degradación dos compoñentes dos ditos produtos.

5.4.2 Estudos farmacodinámicos: os estudos farmacodinámicos deseñaranse segundo as especificidades dos produtos de enxeñaría tisular e adaptaranse a elas. Achegaranse os resultados da proba de concepto e a cinética do produto para obter a rexeneración, reparación ou substitución prevista. Teranse en conta os marcadores farmacodinámicos apropiados, relacionados coa función e a estrutura previstas.

5.4.3 Estudos de seguranza: aplicarase o número 5.3.3.»