

Acte a căror acțiune de modificare este inclusă în forma actualizată

Ordin	615	01.06.2010	17.06.2010	
-------	-----	------------	------------	--

Ministerul Sănătății Publice

ORDIN Nr. 906*)

din 25 iulie 2006

**pentru aprobarea Normelor și protocoalelor analitice, farmacotoxicologice și clinice
referitoare la testarea medicamentelor**

***) Notă:**

Cuprinde modificările prevăzute în:

O. Nr. 615/01.06.2010 Publicat în M.Of. Nr. 376/07.06.2010

Având în vedere prevederile Legii nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, titlul XVII "Medicamentul", ale Ordonanței Guvernului nr. 125/1998 privind înființarea, organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului, aprobată cu modificări și completări prin Legea nr. 594/2002, cu modificările și completările ulterioare,

văzând Referatul de aprobare al Direcției farmaceutice nr. E.N. 2.397 din 25 iulie 2006,

în temeiul Hotărârii Guvernului nr. 862/2006 privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății Publice,

ministrul sănătății publice emite următorul ordin:

Art. 1 - Se aprobă Normele și protocoalele analitice, farmacotoxicologice și clinice referitoare la testarea medicamentelor, potrivit anexei care face parte integrantă din prezentul ordin.

Art. 2 - Prezentul ordin intră în vigoare la data de 28 iulie 2006, dată la care se abrogă orice dispoziție contrară.

Art. 3 - Prezentul ordin se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I.

*

Prezentul ordin transpune prevederile Directivei 2003/63/CE din 25 iunie 2003, care modifică Directiva 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 6 noiembrie 2001, referitoare la codul comunitar privind medicamentele de uz uman, publicată în Jurnalul Oficial al Comunităților Europene nr. L 159 din 27 iunie 2003.

Ministrul sănătății publice,
Gheorghe Eugen Nicolăescu

Anexă

NORME ȘI PROTOCOALE

analitice, farmacotoxicologice și clinice referitoare la testarea medicamentelor

Introducere și principii generale

(1) Informațiile și documentele care însoțesc o cerere de autorizare de punere pe piață în conformitate cu art. 702 alin. (4), art. 703 și 706 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății trebuie să fie prezentate în acord cu cerințele stabilite în prezentele norme și protocoale și trebuie să urmeze ghidul publicat de Comisia Europeană în Regulile care guvernează medicamentele în Comunitatea Europeană, vol. 2B, Informații pentru solicitanți (*Notice to Applicants*), medicamentele de uz uman, prezentarea și conținutul dosarului, Documentul tehnic comun (*DTC*).

(2) Informațiile și documentele trebuie să fie prezentate sub forma a 5 module:

- modulul 1 prezintă datele administrative specifice României și Comunității Europene;
- modulul 2 prezintă rezumatele de calitate, nonclinice și clinice;
- modulul 3 prezintă informațiile chimice, farmaceutice și biologice;
- modulul 4 prezintă rapoartele nonclinice; și
- modulul 5 prezintă rapoartele studiilor clinice.

(3) Această prezentare implementează un format comun pentru toate regiunile Conferinței Internaționale pentru Armonizare [*International Conference on Harmonization (ICH)*]: Comunitatea Europeană, Statele Unite ale Americii și Japonia.

(4) Aceste 5 module trebuie să fie prezentate în strictă concordanță cu formatul, conținutul și sistemul de numerotare descrise în detaliu în vol. 2B, Informații pentru solicitanți (*Notice to Applicants*), mai sus menționate.

(5) Prezentarea DTC al Comunității Europene este aplicabilă pentru toate tipurile de cereri de autorizare de punere pe piață, indiferent de procedura care urmează să fie aplicată (centralizată, de recunoaștere mutuală sau națională) și indiferent dacă se bazează pe o cerere completă sau o cerere cu documentație simplificată; de asemenea, este aplicabilă pentru toate tipurile de produse care includ entitățile chimice noi, medicamentele radiofarmaceutice, derivații de plasmă, vaccinurile, produsele din plante medicinale etc.

(6) La pregătirea dosarului pentru cererea de autorizare de punere pe piață, solicitantul trebuie să ia în considerare ghidurile științifice privind calitatea, siguranța și eficacitatea medicamentelor de uz uman adoptate de Comitetul pentru medicamente de uz uman și publicate de Agenția Europeană a Medicamentului [*European Medicines Agency - (EMA)*], precum și alte ghiduri farmaceutice din Comunitatea Europeană, publicate de Comisie în diferite volume ale Regulilor care guvernează medicamentele în Comunitatea Europeană.

(7) În ceea ce privește partea de calitate a dosarului (chimică, farmaceutică și biologică), sunt aplicabile toate monografiile din Farmacopeea Europeană, inclusiv monografiile generale și capitolele generale.

(8) Procesul de fabricație trebuie să fie conform cu cerințele Directivei Comisiei 91/356/CEE, care stabilește Principiile și ghidurile de bună practică de fabricație (*BPF*) pentru medicamente de uz uman¹⁾, transpusă în România prin ordin al ministrului sănătății publice, și cu Principiile și ghidurile referitoare la BPF, publicate de Comisie în Regulile care guvernează medicamentele în Comunitatea Europeană.

¹⁾ JO nr. L 193 din 17 iulie 1991, p. 30.

(9) Toate informațiile care sunt relevante pentru evaluarea medicamentului în cauză trebuie incluse în cerere, indiferent dacă sunt sau nu sunt favorabile produsului. În special trebuie prezentate toate informațiile relevante despre orice teste sau experimentări farmacotoxicologice sau clinice incomplete ori abandonate privind medicamentul și/sau studiile clinice realizate privind indicațiile terapeutice neacoperite de cerere.

(10) Toate studiile clinice efectuate în România și în Comunitatea Europeană trebuie să corespundă cerințelor Directivei 2001/20/CE a Parlamentului European și a Consiliului privind armonizarea legilor, regulamentelor și măsurilor administrative ale statelor membre referitoare la implementarea regulilor de bună practică în desfășurarea studiilor clinice efectuate cu medicamente de uz uman²⁾, transpuse în România prin ordin al ministrului sănătății publice. Pentru a putea fi luate în considerare în cursul evaluării unei cereri, studiile clinice efectuate în afara României sau Comunității Europene, referitoare la medicamentele destinate a fi utilizate în România sau Comunitatea Europeană, trebuie să fie proiectate, implementate și raportate conform unor reguli de bună practică în studiul clinic și unor principii etice aplicabile, echivalente celor prevăzute de Directiva 2001/20/CE, transpusă în România prin ordin al ministrului sănătății publice. Ele trebuie realizate în acord cu principiile etice care sunt reflectate, de exemplu, în Declarația de la Helsinki.

²⁾ JO nr. L 121 din 1 mai 2001, p. 34.

(11) Studiile nonclinice (farmacotoxicologice) trebuie realizate în conformitate cu prevederile referitoare la buna practică de laborator, formulate în Directiva Consiliului 87/18/CEE privind armonizarea Normelor, protocoalelor și măsurilor administrative privind aplicarea bunei practici de laborator și verificarea aplicării lor în testarea substanțelor chimice³⁾, transpuse în România prin Hotărârea Guvernului nr. 63/2002 privind aprobarea Principiilor de bună practică de laborator, precum și inspecția și verificarea respectării acestora în cazul testărilor efectuate asupra substanțelor chimice, cu modificările și completările ulterioare, și în Directiva 88/320/CEE privind inspecția și verificarea bunei practici de laborator⁴⁾, transpuse în România prin ordin comun al ministrului economiei și comerțului, ministrului sănătății publice și ministrului agriculturii, pădurilor și dezvoltării rurale.

(12) Agenția Națională a Medicamentului trebuie să se asigure, de asemenea, că toate testele pe animale sunt efectuate în acord cu Directiva Consiliului 86/609/CEE din 24 noiembrie 1986 pentru armonizarea legislației, normelor, protocoalelor și măsurilor administrative ale statelor membre ale Uniunii Europene privind protecția animalelor utilizate pentru experiență și pentru alte scopuri științifice⁵⁾, transpusă în România prin Ordonanța Guvernului nr. 37/2002 pentru

protecția animalelor folosite în scopuri științifice sau în alte scopuri experimentale, aprobată cu modificări și completări prin Legea nr. 471/2002.

³⁾ JO nr. L 15 din 17 ianuarie 1987, p. 29.

⁴⁾ JO nr. L 145 din 11 iunie 1988, p. 35.

⁵⁾ JO nr. L 358 din 18 decembrie 1986, p. 1

(13) Pentru monitorizarea evaluării raportului risc-beneficiu, trebuie depuse la Agenția Națională a Medicamentului orice informații noi care nu au fost conținute în cererea originală, precum și toate informațiile de farmacovigilență. După acordarea autorizației de punere pe piață, orice modificare a datelor din dosar trebuie depusă la Agenția Națională a Medicamentului, în acord cu cerințele regulamentelor Comisiei nr. 1.084/2003/CE⁶⁾ și nr. 1.085/2003/CE⁷⁾, Reglementărilor pentru aprobarea modului de rezolvare a cererilor privind modificările designului și inscripționării ambalajului, precum și modificările prospectului, altele decât cele datorate unor variații de tip IA, IB și II, aprobate prin ordin al ministrului sănătății publice, Reglementărilor privind procedura administrativă a Agenției Naționale a Medicamentului de gestionare a variațiilor, aprobate prin ordin al ministrului sănătății publice, cât și în acord cu cerințele din vol. 9 al publicației Comisiei Europene "Regulile care guvernează medicamentele în Comunitatea Europeană".

⁶⁾ JO nr. L 159 din 27 iunie 2003, p. 1.

⁷⁾ JO nr. L 159 din 27 iunie 2003, p. 24.

Prezentele norme și protocoale conțin 4 părți diferite:

- partea I descrie formatul cererii, rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea, prospectul și exigențele de prezentare pentru cererile standard (modulele 1 - 5);
- partea a II-a prevede derogarea pentru "Cereri specifice", de exemplu cereri pentru medicamente cu utilizare bine stabilită, produse generice (esențial similare), combinații fixe, produse biologice similare, cereri în circumstanțe excepționale și cereri mixte (documentație formată în parte din date bibliografice și în parte din studii proprii);
- partea a III-a se referă la "exigențele cererilor speciale" pentru medicamente biologice (Dosarul standard al plasmei; Dosarul standard al antigenului vaccinal), medicamente radiofarmaceutice, medicamente homeopate, medicamente din plante medicinale și medicamente orfane;
- partea a IV-a se referă la "medicamente pentru terapie avansată" și conține exigențele specifice pentru terapia genică a medicamentelor (folosindu-se sisteme umane autoloage ori alogene sau sisteme xenogene) și medicamente pentru terapie celulară, atât de origine umană, cât și de origine animală, și medicamente de transplant xenogenic.

Partea I

Cerințele dosarului standardizat de autorizare de punere pe piață

1. MODULUL 1: INFORMAȚII ADMINISTRATIVE

1.1. Cuprins

Trebuie să fie prezentat un cuprins detaliat al modulelor 1 - 5 pentru dosarul depus în vederea autorizării de punere pe piață.

1.2. Formularul de cerere

Medicamentul care este obiectul cererii trebuie identificat prin denumire și denumirea substanței/substanțelor active, împreună cu forma farmaceutică, calea de administrare, concentrația și forma de prezentare finală, inclusiv prin ambalaj.

Trebuie menționate numele și adresa solicitantului, împreună cu numele și adresa fabricanților și locurile implicate în diferite etape de fabricație (inclusiv fabricantul produsului finit și fabricantul/fabricanții substanței/substanțelor active) și, unde este cazul, numele și adresa importatorului.

Solicitantul trebuie să identifice tipul de cerere și să precizeze, de asemenea, ce mostre sunt prezentate, dacă este cazul.

La datele administrative trebuie anexate copii ale autorizațiilor de fabricație, astfel cum sunt definite în art. 748 alin. (1) din Legea nr. 95/2006, împreună cu o listă a țărilor în care s-a acordat autorizația respectivă, copii ale tuturor rezumatelor caracteristicilor produsului, în conformitate cu art. 702 alin. (4) lit. o) din Legea nr. 95/2006, aprobate de statele membre ale Uniunii Europene, și o listă a țărilor în care s-au depus cereri.

Așa cum reiese din formularul de cerere, solicitantul va furniza, mai ales, informații despre medicamentul care este obiectul cererii, baza legală a cererii, deținătorul autorizației de punere pe piață propus și fabricantul/fabricanții, informații despre statutul de medicament orfan, recomandările științifice și programul de dezvoltare pediatrică de care, eventual, a beneficiat.

1.3. Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetare și prospect

1.3.1. *Rezumatul caracteristicilor produsului*

Solicitantul trebuie să depună un rezumat al caracteristicilor produsului, în acord cu art. 702 alin. (4) lit. o) și cu art. 708 din Legea nr. 95/2006.

1.3.2. *Etichetare și prospect*

Trebuie prezentat un text de etichetare propus pentru ambalajul primar și secundar, precum și pentru prospect. Acestea trebuie să fie în acord cu prevederile obligatorii privind etichetarea prevăzute în art. 763 și cu cele privind prospectul medicamentelor de uz uman prevăzute în art. 769 din Legea nr. 95/2006.

1.3.3. *Machete și specimene*

Solicitantul trebuie să depună specimene și/sau machete ale ambalajului primar și secundar, ale etichetelor și prospectelor pentru medicamentul implicat.

1.3.4. *Rezumatele caracteristicilor produsului deja aprobate în statele membre ale Uniunii Europene*

Unde este cazul, la datele administrative ale formularului de cerere trebuie să fie anexate copii ale tuturor rezumatelor caracteristicilor produsului, aprobate de statele membre ale Uniunii Europene, la care se face referire în acord cu art. 702 alin. (4) lit. m) și o) și cu art. 708 din Legea nr. 95/2006, precum și o listă a țărilor în care s-a depus o cerere.

1.4. Informații despre experți

În acord cu prevederile art. 709 alin. (2) din Legea nr. 95/2006, experții trebuie să furnizeze rapoarte detaliate ale observațiilor lor asupra documentelor și informațiilor care constituie dosarul de autorizare de punere pe piață și, în special, privind modulele 3 - 5 (documentația chimică, farmaceutică și biologică, documentația nonclinică și, respectiv, documentația clinică). Acestor experți li se cere să se refere la aspectele critice legate de calitatea medicamentului și de investigațiile efectuate pe animale și ființe umane și să scoată în evidență toate datele relevante pentru evaluare.

Aceste cerințe trebuie satisfăcute prin furnizarea rezumatului global de calitate, a unei prezentări generale nonclinice (datele din studiile efectuate pe animale) și a unei prezentări generale clinice, care trebuie să fie localizate în modulul 2 al dosarului cererii de autorizare de punere pe piață. O declarație semnată de experți, împreună cu informațiile pe scurt despre nivelul lor educațional, de instruire și experiență profesională, trebuie să fie prezentate în modulul 1. Experții trebuie să aibă calificare profesională sau tehnică corespunzătoare. Trebuie să fie declarată relația profesională a expertului cu solicitantul.

1.5. Exigențe specifice pentru diferite tipuri de cereri

Partea a II-a a prezentei anexe prezintă exigențele specifice pentru diferite tipuri de cereri.

1.6. Evaluarea riscului pentru mediu

Unde este cazul, cererile de autorizare de punere pe piață trebuie să includă o prezentare a evaluării riscului pentru mediu datorită folosirii și/sau distrugerii medicamentului și să se facă propuneri privind recomandările corespunzătoare de etichetare. Trebuie avut în vedere riscul

pentru mediu legat de eliberarea medicamentelor care conțin sau constau din organisme modificate genetic (*OMG*), în conformitate cu prevederile legislației naționale care transpun Directiva 2001/18/CE a Parlamentului și a Consiliului European din 12 martie 2001 privind eliberarea deliberată în mediu a organismelor modificate genetic și care abrogă Directiva Consiliului 90/220/CEE⁸⁾.

⁸⁾ JO nr. L 106 din 17 aprilie 2001, p. 1.

Informațiile privind riscul pentru mediu trebuie să fie prezentate în anexa la modulul 1.

Informațiile trebuie să fie prezentate în conformitate cu prevederile Directivei 2001/18/CE, ținându-se cont de orice ghiduri publicate de Comisia Europeană în legătură cu implementarea directivei menționate.

Informațiile constau în:

- introducere;
- o copie a oricărei autorizații pentru eliberarea deliberată în mediu a OMG-urilor în scopul unor lucrări de cercetare și dezvoltare, în acord cu partea B a Directivei 2001/18/CE;
- informațiile cerute în anexele II - IV la Directiva 2001/18/CE, inclusiv metodele de detectare și de identificare, precum și codul unic al OMG, plus orice informații suplimentare privind OMG sau produsul cu relevanță pentru evaluarea riscului pentru mediu;
- un raport al evaluării riscului pentru mediu (*ERM*) pregătit pe baza informațiilor specificate în anexele III și IV la Directiva 2001/18/CE și în acord cu anexa II la Directiva 2001/18/CE;
- ținându-se cont de informațiile de mai sus și de ERM, o concluzie care propune o strategie corespunzătoare de management al riscului care include, în măsura în care este relevant pentru OMG și pentru produsul în discuție, un plan de monitorizare postautorizare și identificarea oricăror informații speciale care trebuie să apară în rezumatul caracteristicilor produsului, pe etichetă și în prospect;
- măsuri adecvate în scopul informării publicului.

Trebuie să fie incluse în dosar semnătura autorului și data, informații privind datele academice, instruirea și experiența profesională ale autorului, precum și o declarație privind relația autorului cu solicitantul.

2. MODULUL 2: REZUMATE

Acest modul are ca scop rezumarea datelor chimice, farmaceutice și biologice, a datelor nonclinice și a datelor clinice prezentate în modulele 3 - 5 ale dosarului de autorizare de punere pe piață și furnizarea rapoartelor/prezentărilor descrise privind testele și studiile prevăzute la art. 702 alin. (4) lit. j) din Legea nr. 95/2006.

Trebuie să fie prezentate și analizate aspectele critice. Trebuie să fie prezentate rezumatele factice și să fie incluse formatele tabelare. Aceste rapoarte trebuie să prezinte referințe încrucișate la formatele tabelare sau la informațiile conținute în documentația principală prezentată în modulul 3 (documentație chimică, farmaceutică și biologică), modulul 4 (documentație nonclinică) și modulul 5 (documentație clinică).

Informațiile conținute în modulul 2 trebuie prezentate în acord cu formatul, conținutul și cu sistemul de numerotare descris în vol. 2 din Informații pentru solicitanți (*Notice to Applicants - NtA*). Prezentările și rezumatele trebuie să corespundă principiilor de bază și cerințelor formulate în prezentele norme și protocoale.

2.1. Cuprinsul global

Modulul 2 trebuie să conțină un cuprins al documentației științifice prezentate în modulele 2 - 5.

2.2. Introducere

Trebuie să fie prezentate informații privind clasa farmacologică, modul de acțiune și utilizarea clinică propusă pentru medicamentul pentru care se solicită autorizația de punere pe piață.

2.3. Rezumatul global de calitate

Într-un rezumat global de calitate trebuie prezentată o recenzie a informațiilor legate de datele chimice, farmaceutice și biologice.

Trebuie evidențiați parametrii și punctele critice esențiale privind aspectele de calitate, iar cazurile în care nu sunt urmate ghidurile relevante fac obiectul unei justificări. Acest document trebuie să urmărească domeniul de aplicare și planul datelor detaliate corespunzătoare, prezentate în modulul 3.

2.4. Prezentarea generală nonclinică

Este necesară o examinare integrată și critică a evaluării nonclinice a medicamentului pe animale/*in vitro*. Trebuie să fie incluse discutarea și justificarea strategiei de testare și a devierii de la ghidurile relevante.

Cu excepția medicamentelor biologice, trebuie să fie inclusă o evaluare a impurităților și produșilor de degradare, împreună cu efectele lor potențiale farmacologice și toxicologice. Trebuie să fie discutate implicațiile oricăror diferențe în chiralitatea, forma chimică și profilul impurităților dintre compusul folosit în studiile nonclinice și medicamentul care urmează să fie pus pe piață.

Pentru medicamentele biologice trebuie să fie examinată comparabilitatea materialului folosit în studiile nonclinice, studiile clinice și medicamentul care urmează să fie pus pe piață.

Orice excipient nou trebuie să fie subiectul unei examinări de siguranță specifice.

Caracteristicile medicamentului, astfel cum au fost demonstrate de studiile nonclinice, trebuie să fie definite și trebuie să fie discutate implicațiile concluziilor privind siguranța produsului destinat utilizării clinice la om.

2.5. Prezentarea generală clinică

Prezentarea generală clinică este menită să furnizeze o analiză critică a datelor clinice incluse în rezumatul clinic și în modulul 5. Trebuie să fie prezentate abordarea dezvoltării clinice a

medicamentului, inclusiv concepția studiului critic, și deciziile legate de acestea și de realizarea studiului.

Trebuie să fie furnizată o scurtă prezentare a concluziilor clinice, incluzând limitările importante, precum și o evaluare a beneficiilor și riscurilor bazată pe concluziile studiilor clinice. Se cere o interpretare a modului în care concluziile privind eficacitatea și siguranța susțin doza propusă și indicațiile-țintă, precum și o evaluare a felului în care rezumatul caracteristicilor produsului și alte abordări vor optimiza beneficiile și vor asigura managementul riscului.

Trebuie să fie explicate problemele de eficacitate și siguranță întâmpinate în dezvoltare și problemele nerezolvate.

2.6. Rezumatul nonclinic

Rezultatele studiilor farmacologice, farmacocinetice și toxicologice realizate pe animale/*in vitro* trebuie să fie prezentate ca rezumate scrise faptice și tabelare, care trebuie să fie prezentate în următoarea ordine:

- introducere;
- rezumat farmacologic descriptiv;
- rezumat farmacologic tabelar;
- rezumat farmacocinetic descriptiv;
- rezumat farmacocinetic tabelar;
- rezumat toxicologic descriptiv;
- rezumat toxicologic tabelar.

2.7. Rezumatul clinic

Trebuie să fie prezentat rezumatul factic, detaliat, al informațiilor clinice privind medicamentul care au fost incluse în modulul 5. Acesta trebuie să includă rezultatele tuturor studiilor biofarmaceutice, ale studiilor de farmacologie clinică și ale studiilor clinice de eficacitate și siguranță. Se cere un sinopsis al studiilor individuale.

Informațiile clinice în rezumat vor fi prezentate în următoarea ordine:

- rezumat al metodelor biofarmaceutice și analitice asociate;
- rezumat al studiilor de farmacologie clinică;
- rezumat al eficacității clinice;
- rezumat al siguranței clinice;
- sinopsis al studiilor individuale.

3. MODULUL 3: INFORMAȚII CHIMICE, FARMACEUTICE ȘI BIOLOGICE ALE MEDICAMENTELOR CARE CONȚIN SUBSTANȚE ACTIVE CHIMICE ȘI/SAU BIOLOGICE

3.1. Format și prezentare

Planul general al modulului 3 este următorul:

- Cuprins
- Corp de date:
- *Substanța activă*

Informații generale:

- nomenclatură
- structură
- proprietăți generale

Fabricația:

- fabricantul/fabricanții
- descrierea procesului de fabricație și controalele procesului
- controlul materialelor
- controlul etapelor critice și intermediare
- validarea și/sau evaluarea procesului
- dezvoltarea procesului de fabricație

Caracterizare:

- elucidarea structurii și alte caracteristici
- impurități

Controlul substanței active:

- specificație
- proceduri analitice
- validarea procedurilor analitice
- analiza seriei
- justificarea specificației

Standarde de referință sau materiale

Sistemul de închidere a recipientului

Stabilitate:

- rezumat și concluzii privind stabilitatea
- protocolul de stabilitate postaprobare și angajamentul privind stabilitatea
- date de stabilitate
- *Medicamentul finit*

Descrierea și compoziția medicamentului

Dezvoltare farmaceutică:

- Componentele medicamentului:
- substanța activă
- excipienți
- Medicamentul:
- dezvoltarea formulării
- supradozări
- proprietățile fizico-chimice și biologice
- Dezvoltarea procesului de fabricație
- Sistemul de închidere a recipientului
- Atribute microbiologice
- Compatibilitate

Fabricație:

- fabricantul/fabricanții

- formula seriei
- descrierea procesului de fabricație și controalele în timpul procesului
- controalele etapelor critice și intermediare
- validarea și/sau evaluarea procesului

Controlul excipienților:

- specificații
- proceduri analitice
- validarea procedurilor analitice
- justificarea specificațiilor
- excipienți de origine umană sau animală
- excipienți noi

Controlul medicamentului finit:

- specificație/specificații
- proceduri analitice
- validarea procedurilor analitice
- analiza seriei
- caracterizarea impurităților
- justificarea specificației/specificațiilor

Standarde sau materiale de referință

Sistemul de închidere a recipientului

Stabilitate:

- rezumatul și concluzia privind stabilitatea
- protocolul de stabilitate postaprobare și angajamentul referitor la stabilitate
- date de stabilitate

- *Anexe*

- Instalații și echipamente (numai pentru medicamente biologice)

- Evaluarea siguranței agenților adventițiali

- Excipienți

- *Informații comunitar-europene suplimentare*

- Schema de validare a procesului pentru medicament

- Dispozitivul medical

- Certificatul/certificatele de conformitate (cu Farmacopeea Europeană)

- Medicamentele care conțin sau folosesc în procesul de fabricație materiale de origine animală și/sau umană (procedura EST: encefalopatii spongiforme transmisibile)

- Referințe din literatură.

3.2. Cuprins: principii și cerințe de bază

(1) Datele chimice, farmaceutice și biologice care sunt prezentate trebuie să includă, pentru substanța activă și pentru medicamentul finit, toate informațiile relevante privind dezvoltarea, procesul de fabricație, caracterizarea și proprietățile, cerințele și operațiile controlului de calitate, stabilitatea, precum și o descriere a prezentării și compoziției medicamentului finit.

(2) Trebuie să fie prezentate două seturi de informații referitoare la substanța/substanțele activă/active și, respectiv, la medicamentul finit.

(3) Prezentul modul va furniza în plus informații detaliate privind materiile prime și de start folosite în timpul operațiilor de fabricație a substanței/substanțelor active și privind excipienții încorporați în formularea medicamentului finit.

(4) Toate procedurile folosite pentru fabricația și controlul substanței/substanțelor active și medicamentului finit trebuie să fie descrise cu suficiente detalii pentru a da posibilitatea repetării lor în testele de control, realizate la cererea Agenției Naționale a Medicamentului. Toate procedurile de testare trebuie să corespundă nivelului progresului științific al momentului și trebuie să fie validate. Trebuie prezentate rezultatele studiilor de validare. În cazul procedurilor de testare incluse în Farmacopeea Europeană, această descriere trebuie să fie înlocuită de referințe detaliate adecvate pentru monografia/monografiile și capitolul/capitolele general/generale.

(5) Monografiile Farmacopeii Europene trebuie să fie aplicabile tuturor substanțelor, formelor și preparatelor farmaceutice care rezultă din acestea. În privința altor substanțe, Agenția Națională a Medicamentului poate cere respectarea farmacopeii naționale.

Totuși, când un material din Farmacopeea Europeană sau din Farmacopeea Română ori a unui stat membru al Uniunii Europene a fost preparat printr-o metodă susceptibilă să determine producerea de impurități care nu sunt controlate din monografia farmacopeii, aceste impurități și limitele lor maxime de admisibilitate trebuie să fie declarate și trebuie să fie descrisă o procedură de testare corespunzătoare. În cazurile în care o specificație conținută într-o monografie a Farmacopeii Române sau a Farmacopeii Europene sau într-o monografie a unei farmacopei naționale a unui stat membru al Uniunii Europene ar putea fi insuficientă pentru a asigura calitatea substanței, Agenția Națională a Medicamentului poate cere deținătorului autorizației de punere pe piață să prezinte specificații mai adecvate. Agenția Națională a Medicamentului informează autoritățile responsabile de farmacopeea în discuție. Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să prezinte autorităților acelei farmacopei detalii ale pretenției insuficienței și specificația suplimentară aplicată.

În cazul procedurilor analitice incluse în Farmacopeea Europeană, această descriere trebuie să fie înlocuită în fiecare secțiune relevantă printr-o referință corespunzătoare detaliată la monografia/monografiile și capitolul/capitolele general/generale.

(6) În cazul în care materiile prime și de start, substanța/substanțele activă/active sau excipientul/excipienții nu este/nu sunt descrisă/descriși nici în Farmacopeea Europeană, nici în Farmacopeea Română și nici în farmacopeea unui stat membru al Uniunii Europene, poate fi acceptată conformitatea cu monografia unei țări terțe. În astfel de cazuri, solicitantul trebuie să prezinte o copie a monografiei, însoțită de validarea procedurilor analitice conținute în monografie și de o traducere, atunci când este cazul.

(7) Când substanța activă și/sau materia/materiile primă/prime și de start sau excipientul/excipienții este/sunt subiectul unei monografii a Farmacopeii Europene, solicitantul poate să depună o cerere pentru un certificat de conformitate care, atunci când este acordat de către Directoratul European pentru Calitatea Medicamentelor [*European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM)*], trebuie să fie prezentat în secțiunea relevantă a prezentului modul. Certificatele de conformitate cu o monografie a Farmacopeii Europene pot înlocui datele relevante ale secțiunilor corespunzătoare descrise în prezentul modul. Fabricantul trebuie să îi dea solicitantului asigurarea scrisă că procesul de fabricație nu a fost modificat de la acordarea certificatului de conformitate de către EDQM.

(8) Pentru o substanță activă bine definită, fabricantul unei substanțe active sau solicitantul poate prezenta:

- (i) descrierea detaliată a procesului de fabricație;
- (ii) controlul calității în timpul fabricației; și
- (iii) validarea procesului,

într-un document separat, transmis direct Agenției Naționale a Medicamentului de către fabricantul substanței active, sub forma Dosarului standard al substanței active [*Active Substance Master File (ASMF)*].

Totuși, în acest caz, fabricantul trebuie să furnizeze solicitantului toate datele care pot fi necesare mai târziu pentru a-și asuma responsabilitatea în legătură cu medicamentul respectiv.

Fabricantul trebuie să confirme în scris solicitantului faptul că el se angajează să asigure reproductibilitatea de la serie la serie și să nu modifice procesul de fabricație sau specificațiile fără să îl informeze pe solicitant. Documentele și informațiile pentru susținerea cererii în cazul unei astfel de schimbări trebuie să fie furnizate autorităților competente; aceste documente și informații vor fi furnizate, de asemenea, și solicitantului, atunci când ele privesc partea deschisă a Dosarului standard al substanței active.

(9) Măsuri specifice privind prevenirea transmiterii encefalopatiilor spongiforme animale (materiale provenite de la rumegătoare): la fiecare etapă a procesului de fabricație solicitantul trebuie să demonstreze conformitatea materialelor folosite cu Ghidul privind reducerea riscului de transmitere a agenților encefalopatiei spongiforme animale prin medicamente și actualizările acestuia, publicat de Comisia Europeană în Jurnalul Oficial al Uniunii Europene și aprobat în România prin hotărâre a Consiliului științific al Agenției Naționale a Medicamentului. Demonstrarea conformității cu ghidul menționat poate fi făcută fie, de preferință, prin prezentarea unui certificat de conformitate cu monografia relevantă a Farmacopeii Europene, care a fost acordat de către EDQM, fie prin prezentarea de date științifice care să demonstreze această conformitate.

(10) Pentru agenții adventițiali trebuie prezentate informații care să evalueze riscul cu privire la potențiala contaminare cu agenți adventițiali, fie că ei sunt nonvirali sau virali, astfel cum este prevăzut în ghidurile relevante, precum și în monografiile și capitolele generale relevante ale Farmacopeii Europene.

(11) Orice aparat special și orice echipament care poate fi folosit în oricare etapă a procesului de fabricație și în operațiunile de control al medicamentului trebuie să fie descrise cu detaliile adecvate.

(12) Când este cazul și dacă este necesar, trebuie să fie prezentat un marcaj al Comunității Europene (CE), care este cerut de legislația Uniunii Europene privind dispozitivele medicale, transpusă în România prin Legea nr. 176/2000 privind dispozitivele medicale, republicată.

O atenție specială trebuie acordată următoarelor elemente:

3.2.1. *Substanța activă/Substanțele active*

3.2.1.1. Informații generale și informații privind materiile prime și de start

a) Trebuie prezentate informații privind nomenclatura substanței active, inclusiv denumirea comună internațională (DCI), denumirea din Farmacopeea Europeană, dacă este relevantă, și denumirea chimică.

Trebuie să fie prezentate formula structurală, inclusiv stereochimia relativă și absolută, formula moleculară și masa moleculară relativă. Pentru medicamentele obținute prin biotehnologie, dacă este cazul, trebuie prezentată schematic secvența aminoacizilor și masa moleculară relativă.

Pentru medicamentele biologice trebuie prezentată o listă cu proprietățile fizico-chimice și alte proprietăți relevante ale substanței active, inclusiv activitatea biologică.

b) În înțelesul prezentelor norme și protocoale, prin *materii de start* se înțelege toate materiile din care este fabricată sau extrasă substanța activă.

Pentru medicamente biologice, prin *materii de start* se înțelege orice substanță de origine biologică, cum sunt microorganismele, organele și țesuturile de origine animală sau vegetală, celule sau fluide (inclusiv sânge sau plasmă) de origine umană ori animală, construcții celulare de biotehnologie (substraturi celulare, fie că sunt recombinante sau nu, inclusiv celule primare).

Un medicament biologic este un produs a cărui substanță activă este o substanță biologică. O substanță biologică este o substanță care este produsă sau extrasă dintr-o sursă biologică și care necesită pentru caracterizarea ei și pentru determinarea calității ei o combinație de teste fizico-chimice și biologice, împreună cu procesul de fabricație și controlul acestuia. Sunt considerate medicamente biologice următoarele: medicamentele imunologice și medicamentele derivate din sânge uman și plasmă umană, așa cum sunt definite la pct. 3 și, respectiv, pct. 9 ale art. 695 din Legea nr. 95/2006; medicamentele care se încadrează în domeniul de aplicare al părții A din anexa la Regulamentul (CEE) nr. 2.309/93⁹⁾; medicamentele pentru terapie avansată, astfel cum sunt definite în partea a IV-a din prezentele norme și protocoale.

⁹⁾ JO nr. L 214 din 24 august 1993, p. 1.

Orice alte substanțe folosite pentru fabricația sau extracția substanței/substanțelor active, dar de la care substanța activă nu derivă direct, cum sunt reactivii, mediile de cultură, serul fetal de vițel, aditivii și tamponii implicați în cromatografie etc., sunt cunoscute ca materii prime.

3.2.1.2. Procesul de fabricație a substanței/substanțelor active

a) Descrierea procesului de fabricație a substanței/substanțelor active reprezintă angajamentul solicitantului pentru fabricarea substanței/substanțelor active. Pentru a descrie în mod adecvat procesul de fabricație și controalele asupra acestuia, trebuie prezentate informații corespunzătoare, după cum prevăd ghidurile publicate de EMEA.

b) Trebuie enumerate toate materialele necesare pentru fabricarea substanței/substanțelor active, identificându-se unde se folosește fiecare material în proces. Trebuie prezentate informații privind calitatea și controlul acestor materiale. Trebuie prezentate informații care să demonstreze că materialele satisfac standardele corespunzătoare pentru utilizarea cărora le este destinată.

Materiile prime trebuie să fie enumerate, iar calitatea și controlul acestora trebuie să fie susținute prin documente.

Trebuie să fie furnizate numele, adresa și responsabilitatea fiecărui fabricant, inclusiv ale contractorilor, și adresa fiecărui loc de fabricație propus sau spațiu implicat în fabricare și testare.

c) Pentru medicamentele biologice trebuie să se aplice următoarele standarde suplimentare: Trebuie descrise și documentate originea și istoria materiilor de start.

Referitor la măsurile specifice de prevenire a transmiterii encefalopatiilor spongiforme animale, solicitantul trebuie să demonstreze că substanța activă este conformă cu Ghidul privind reducerea riscului de transmitere a agenților encefalopatiei spongiforme animale prin medicamente și cu actualizările lui, publicat de Comisie în Jurnalul Oficial al Uniunii Europene

și aprobat în România prin hotărâre a Consiliului științific al Agenției Naționale a Medicamentului.

Când se folosesc bănci de celule, trebuie să se demonstreze că la nivelul de pasaj pentru fabricație și după aceasta caracteristicile celulelor au rămas neschimbate.

Materialele de sămânță, băncile de celule, amestecurile de ser sau de plasmă și alte materiale de origine biologică și, oricând este posibil, materialele din care ele sunt derivate trebuie să fie testate pentru agenți adventițiali.

Dacă prezența agenților adventițiali potențial patogeni este inevitabilă, materialul respectiv trebuie să fie folosit numai când procesarea ulterioară asigură eliminarea și/sau inactivarea lor și aceasta trebuie să fie validată.

Oricând este posibil, producția vaccinului trebuie să se bazeze pe un sistem lot de sămânță și pe bănci de celule stabilizate. Pentru vaccinuri virale și bacteriene, caracteristicile agentului infecțios trebuie să fie demonstrate pe sămânță. În plus, pentru vaccinurile vii, stabilitatea caracteristicilor de atenuare trebuie să fie demonstrată pe sămânță; dacă această dovadă nu este suficientă, caracteristicile de atenuare trebuie să fie demonstrate și în etapa de fabricație.

Pentru medicamentele derivate din sânge sau plasmă umană, originea, criteriile și procedurile pentru colectarea, transportul și păstrarea materialului de start trebuie să fie descrise și documentate în acord cu prevederile formulate în partea a III-a din prezentele norme și protocoale.

Trebuie să fie descrise instalațiile și echipamentul de fabricație.

d) Testele și criteriile de acceptabilitate folosite la fiecare etapă critică, informațiile privind calitatea și controlul produșilor intermediari și studiile de validare și/sau de evaluare a procesului trebuie să fie prezentate în mod adecvat.

e) Dacă prezența agenților adventițiali potențial patogeni este inevitabilă, materialul respectiv trebuie să fie folosit numai când procesarea ulterioară asigură eliminarea și/sau inactivarea lor și aceasta trebuie să fie validată în secțiunea care tratează evaluarea siguranței virale.

f) Trebuie prezentate o descriere și un comentariu asupra schimbărilor semnificative aduse procesului de fabricație în timpul dezvoltării și/sau asupra locului de fabricație a substanței active.

3.2.1.3. Caracterizarea substanței/substanțelor active

Trebuie să fie prezentate datele care evidențiază structura și alte caracteristici ale substanței/substanțelor active.

Trebuie să fie prezentate confirmări ale structurii substanței/substanțelor active bazate pe orice metode fizico-chimice și/sau imuno-chimice și/sau biologice, precum și informații privind impuritățile.

3.2.1.4. Controlul substanței/substanțelor active

Trebuie să fie prezentate informații detaliate privind specificațiile folosite în controlul de rutină al substanței/substanțelor active, justificarea alegerii acestor specificații, metodele de analiză și validarea lor.

Trebuie să fie prezentate rezultatele controlului efectuat pe serii individuale fabricate în timpul dezvoltării.

3.2.1.5. Standarde sau materiale de referință

Trebuie să fie descrise în detaliu standardele și preparatele de referință. Unde este relevant, trebuie să se folosească materialul chimic și biologic de referință al Farmacopeei Europene.

3.2.1.6. Recipientul și sistemul de închidere ale substanței active

Trebuie să fie prezentată o descriere a recipientului și a sistemului/sistemelor de închidere, precum și specificațiile acestora.

3.2.1.7. Stabilitatea substanței/substanțelor active

a) Trebuie să fie prezentate în rezumat tipurile de studii efectuate, protocoalele folosite și rezultatele acestor studii.

b) Trebuie să fie prezentate într-un format adecvat rezultatele detaliate ale studiilor de stabilitate, incluzând informații privind procedurile analitice folosite pentru generarea datelor și validarea acestor proceduri.

c) După autorizare, trebuie să fie prezentate protocolul privind stabilitatea postautorizare și angajamentul privind stabilitatea.

3.2.2. Medicamentul finit

3.2.2.1. Descrierea și compoziția medicamentului finit

Trebuie să fie prezentată o descriere a medicamentului finit și a compoziției acestuia. Informațiile trebuie să includă descrierea formei farmaceutice și compoziția cu toți constituenții medicamentului finit, cantitatea acestora pe unitatea dozată, funcția constituenților:

- substanța sau substanțele active;
- constituenții excipientului/excipientilor, indiferent de natura lor sau de cantitatea folosită, inclusiv coloranții, conservanții, adjuvanții, stabilizanții, agenții de îngroșare, emulgatorii, aromatizanții și corectorii de gust etc.;
- constituenții destinați a fi ingerați sau administrați pacientului pe altă cale, care acoperă medicamentul la exterior (capsule tari, capsule moi, capsule rectale, comprimate acoperite, comprimate filmate etc.);
- aceste informații trebuie să fie suplimentate cu orice date relevante privind tipul de recipient și, unde este cazul, modul de închidere, împreună cu detalii ale dispozitivelor cu care va fi folosit sau administrat medicamentul și care vor fi furnizate împreună cu medicamentul.

În descrierea constituenților medicamentului trebuie să fie folosită "terminologia uzuală", fără a aduce atingere aplicării celorlalte prevederi ale art. 702 alin. (4) lit. c) din Legea nr. 95/2006:

- în privința substanțelor care figurează în Farmacopeea Europeană sau, dacă nu, în Farmacopeea Română ori în farmacopeile naționale ale unui stat membru al Uniunii Europene, titlul principal de la începutul monografiei în discuție, cu referire la farmacopeea indicată;
- în privința altor substanțe, denumirea comună internațională (*DCI*) recomandată de Organizația Mondială a Sănătății (*OMS*) sau, dacă aceasta nu există, desemnarea științifică exactă; substanțele care nu au DCI sau o desemnare științifică exactă trebuie să fie descrise printr-o declarație despre modul în care și din ce au fost preparate, suplimentată, unde este cazul, cu orice detalii relevante;
- în privința coloranților, desemnarea lor prin codul "E" stabilit pentru aceștia în Directiva Consiliului 78/25/CEE din 12 decembrie 1977 privind armonizarea legislației statelor membre ale Uniunii Europene în ceea ce privește coloranții autorizați pentru utilizare la medicamente¹⁰) și/sau Directiva 94/36/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 30 iunie 1994 privind coloranții destinați a fi utilizați în alimente¹¹), transpuse în România prin ordine ale ministrului sănătății publice sau prin ordine comune ale ministrului sănătății publice și ministrului agriculturii, pădurilor și dezvoltării rurale.

¹⁰⁾ JO nr. L 11 din 14 ianuarie 1978, p. 18.

¹¹⁾ JO nr. L 237 din 10 septembrie 1994, p. 13.

În scopul redării "compoziției cantitative" a substanței/substanțelor active din medicamentul finit, este necesar, în funcție de forma farmaceutică respectivă, să se specifice masa sau numărul de unități de activitate biologică, fie pe unitatea de doză, fie pe unitatea de masă ori de volum a fiecărei substanțe active.

Substanțele active prezente sub formă de compuși sau derivați trebuie să fie desemnate cantitativ prin masa lor totală și, dacă este necesar sau relevant, prin masa entității ori entităților active ale moleculei.

Pentru medicamentele conținând o substanță activă care face pentru prima dată obiectul unei cereri de autorizare de punere pe piață în România sau în oricare stat membru al Uniunii Europene, declararea cantitativă a unei substanțe active, care este o sare sau un hidrat, trebuie să fie exprimată sistematic în termenii masei entității sau entităților active din moleculă. Toate medicamentele autorizate ulterior de punere pe piață în România sau în statele membre ale Uniunii Europene trebuie să aibă compoziția lor declarată în același fel pentru aceeași substanță activă.

Pentru substanțele care nu pot fi definite molecular trebuie folosite unitățile de activitate biologică. Când o unitate internațională de activitate biologică a fost definită de OMS, aceasta este cea care trebuie folosită. Când nu a fost definită nicio unitate internațională, unitățile de activitate biologică trebuie exprimate în așa fel încât să furnizeze informații lipsite de ambiguitate asupra activității substanțelor prin folosirea, unde este cazul, a unităților Farmacopeei Europene.

3.2.2.2. Dezvoltare farmaceutică

Acest capitol trebuie dedicat informațiilor privind studiile de dezvoltare conduse pentru a stabili că o anumită formă farmaceutică, formulare, un anumit proces de fabricație, recipient și sistem de închidere, anumite atribute microbiologice și instrucțiuni de folosire sunt adecvate scopului pentru care sunt destinate, care este specificat în dosarul de autorizare de punere piață.

Studiile descrise în prezentul capitol sunt distincte de testele de control de rutină efectuate conform specificațiilor. Parametrii critici ai formulării și atributele procesului care pot influența reproductibilitatea seriei, performanțele medicamentului și calitatea medicamentului trebuie să fie identificați și descriși. Datele suplimentare de susținere, când este cazul, trebuie să se refere la capitolele relevante din modulul 4 (rapoartele studiului nonclinic) și din modulul 5 (rapoartele studiului clinic) ale dosarului de autorizare de punere pe piață.

a) Compatibilitatea substanței active cu excipienții, precum și caracteristicile fizico-chimice-cheie ale substanței active, care pot influența realizarea produsului finit sau compatibilitatea diferitelor substanțe active una cu alta, în cazul produselor în combinație, trebuie susținute cu documente.

b) Alegerea excipienților, în special în legătură cu funcțiile respective ale acestora, și concentrația lor trebuie susținute cu documente.

c) Trebuie să fie furnizată o descriere a dezvoltării produsului finit, luându-se în considerare calea de administrare și utilizarea propuse.

d) Orice supradozare în formulare/formulări trebuie să fie justificată.

e) În ceea ce privește proprietățile fizico-chimice și biologice, orice parametru relevant pentru performanța produsului finit trebuie să fie prezentat și susținut cu documente.

f) Selectarea și optimizarea procesului de fabricație, precum și diferențele dintre procesul/procese de fabricație folosit/folosite pentru a produce seriile clinice esențiale și procesul folosit pentru fabricația medicamentului finit trebuie să fie prezentate.

g) Caracterul adecvat al recipientului și sistemului de închidere folosit pentru păstrare, transport și utilizare a produsului finit trebuie să fie susținut cu documente.

Trebuie luată în considerare o posibilă interacțiune între medicament și recipient.

h) Atributele microbiologice ale formei farmaceutice referitoare la produsele nesterile și sterile trebuie să fie în acord și trebuie să fie susținute cu documente conform prevederilor Farmacopeei Europene.

i) Pentru a furniza informații adecvate și de susținere în vederea etichetării, compatibilitatea produsului finit cu solventul/solvenții de reconstituire sau cu dispozitivele de dozare trebuie să fie susținută cu documente.

3.2.2.3. Procesul de fabricație a produsului finit

a) Descrierea metodei de fabricație care însoțește cererea pentru autorizarea de punere pe piață în conformitate cu art. 702 alin. (4) lit. e) din Legea nr. 95/2006 trebuie să fie prezentată în așa fel încât să prezinte un sinopsis adecvat al naturii operațiilor folosite.

În acest scop, descrierea metodei de fabricație trebuie să includă cel puțin:

- menționarea diferitelor etape de fabricație, incluzând controalele de proces și criteriile corespunzătoare de acceptabilitate, astfel încât să se poată face o evaluare dacă procesele folosite în fabricarea formei farmaceutice ar putea produce o schimbare nefavorabilă a constituenților;

- în cazul fabricației continue, detalii complete privind precauțiile luate pentru a asigura omogenitatea produsului finit;

- studii experimentale pentru validarea procesului de fabricație, unde se folosește o metodă nonstandard de fabricație sau unde acesta este esențial pentru produs;

- pentru medicamentele sterile, detalii ale proceselor de sterilizare și/sau procedurile aseptice folosite;

- o formulă detaliată a seriei.

Trebuie să fie prezentate numele, adresa și responsabilitatea fiecărui fabricant, incluzând contractorii, și fiecare loc de fabricație propus sau instalație folosită la fabricație și testare.

b) Trebuie să fie incluse informații referitoare la testele de control al produsului, care pot fi efectuate într-o etapă intermediară a procesului de fabricație, în vederea asigurării consistenței procesului de fabricație.

Aceste teste sunt esențiale pentru verificarea conformității medicamentului cu formula, atunci când, în mod excepțional, un solicitant propune o metodă analitică pentru testarea produsului finit, care nu include dozarea tuturor substanțelor active (sau a tuturor excipienților supuși aceluiași exigențe ca și substanțele active).

La fel se procedează atunci când controlul de calitate al produsului finit depinde de testele de control din timpul procesului, în special dacă medicamentul este în esență definit de metoda lui de preparare.

c) Trebuie să fie prezentate descrierea, documentația și rezultatele studiilor de validare pentru etapele critice sau pentru dozările critice folosite în procesul de fabricație.

3.2.2.4. Controlul excipienților

a) Toate materialele necesare în scopul fabricației excipientului/excipienților trebuie să fie listate, identificându-se unde se folosește fiecare material în proces. Trebuie să fie prezentate

informații privind calitatea și controlul acestor materiale, precum și informații care să demonstreze că materialele întrunesc standardele adecvate scopului pentru care sunt destinate.

Coloranții trebuie, în toate cazurile, să satisfacă cerințele Directivei 78/25/CEE și/sau ale Directivei 94/36/CE, transpuse în România prin ordine ale ministrului sănătății publice sau prin ordine comune ale ministrului sănătății publice și ministrului agriculturii, pădurilor și dezvoltării rurale. În plus, coloranții trebuie să întrunească criteriile de puritate formulate în Directiva 95/45/CE, modificată, transpusă în România prin ordin al ministrului sănătății publice și al ministrului agriculturii, pădurilor și dezvoltării rurale.

b) Pentru fiecare excipient, specificațiile și justificările lor trebuie să fie detaliate. Procedurile analitice trebuie să fie descrise și validate corespunzător.

c) Trebuie să fie acordată o atenție specială excipienților de origine animală sau umană.

Referitor la măsurile specifice pentru prevenirea transmiterii encefalopatiilor spongiforme animale, solicitantul trebuie să demonstreze, de asemenea, pentru excipienți că medicamentul este fabricat în acord cu Ghidul privind reducerea riscului de transmitere a agenților encefalopatiei spongiforme animale prin medicamente, actualizat, publicat de Comisie în Jurnalul Oficial al Uniunii Europene, aprobat în România prin hotărâre a Consiliului științific al Agenției Naționale a Medicamentului.

Demonstrarea conformității cu ghidul menționat mai sus poate fi făcută prin depunerea fie, preferabil, a unui certificat de conformitate cu monografia relevantă pentru encefalopatiile spongiforme animale transmisibile din Farmacopeea Europeană, fie prin prezentarea de date științifice care să demonstreze această conformitate.

d) Excipienți noi:

Pentru excipientul sau excipienții folosiți prima dată într-un medicament sau pentru o cale nouă de administrare, detalii complete ale fabricației, caracterizării și controalelor cu referire la susținerea datelor de siguranță, atât nonclinică, cât și clinică, trebuie să fie prezentate în acord cu formatul descris anterior pentru substanța activă.

Trebuie să fie prezentat un document conținând informații chimice, farmaceutice și biologice detaliate. Aceste informații trebuie să fie prezentate într-un format care să respecte aceeași ordine ca în capitolul dedicat substanței/substanțelor active din modulul 3.

Informațiile privind excipientul sau excipienții noi trebuie să fie prezentate într-un document de sine stătător, urmărindu-se formatul descris în paragrafele anterioare. În cazul în care solicitantul diferă de fabricantul noului excipient, respectivul document de sine stătător trebuie să fie pus la dispoziție solicitantului pentru a fi depus la Agenția Națională a Medicamentului.

Informații suplimentare privind studiile de toxicitate cu noul excipient trebuie să fie prezentate în modulul 4 al dosarului.

Studiile clinice trebuie să fie prezentate în modulul 5.

3.2.2.5. Controlul medicamentului finit

Pentru controlul medicamentului finit, o serie a medicamentului este o entitate care cuprinde toate unitățile unei forme farmaceutice, care sunt fabricate din aceeași cantitate inițială de material și care au suferit aceleași serii de operații de fabricație și/sau sterilizare, sau, în cazul unui proces de fabricație continuu, toate unitățile fabricate într-o perioadă de timp dată.

Dacă nu există o justificare adecvată, deviația maximă acceptabilă în conținutul substanței active din produsul finit nu trebuie să depășească $\pm 5\%$ la data fabricației.

Trebuie să fie prezentate informații detaliate privind specificațiile (la eliberare și pe perioada de valabilitate), justificarea alegerii lor, metodele de analiză și validarea lor.

3.2.2.6. Standarde sau materiale de referință

Preparatele și standardele de referință folosite pentru testarea medicamentului finit trebuie să fie identificate și descrise în detaliu, dacă nu au fost furnizate anterior în secțiunea referitoare la substanța activă.

3.2.2.7. Recipientul și sistemul de închidere ale medicamentului finit

Trebuie să fie prezentată o descriere a recipientului/recipientelor și sistemului/sistemelor de închidere, incluzând identitatea fiecărui material de ambalaj primar și specificațiile sale. Specificațiile trebuie să includă descrierea și identificarea. După caz, trebuie incluse metodele care nu corespund unei farmacopei (cu validarea).

Pentru materialele nefuncționale de ambalare exterioară trebuie furnizată doar o scurtă descriere. Pentru materialele funcționale de ambalare exterioară trebuie furnizate informații suplimentare.

3.2.2.8. Stabilitatea medicamentului finit

a) Trebuie să fie prezentate în rezumat tipurile de studii efectuate, protocoalele folosite și rezultatele studiilor.

b) Trebuie să fie prezentate într-un format corespunzător rezultatele detaliate ale studiilor de stabilitate, incluzând informații privind procedurile analitice folosite pentru generarea datelor și validarea acestor proceduri; în cazul vaccinurilor, trebuie să fie prezentate (unde este cazul) informații privind stabilitatea cumulativă.

c) Trebuie să fie furnizate protocolul de stabilitate postautorizare și angajamentul privind stabilitatea.

4. MODULUL 4: RAPOARTE NONCLINICE

4.1. Format și prezentare

Schema generală a modulului 4 este următoarea:

- cuprins
- rapoarte de studiu
- *Farmacologie:*
 - farmacodinamie primară
 - farmacodinamie secundară
 - farmacologia siguranței
 - interacțiuni farmacodinamice
- *Farmacocinetică:*
 - metode analitice și rapoarte de validare
 - absorbție
 - distribuție
 - metabolism
 - excreție
 - interacțiuni farmacocinetice (nonclinice)
 - alte studii farmacocinetice
- *Toxicologie:*
 - toxicitate după doză unică

- toxicitate după doze repetate
- genotoxicitate:
 - *in vitro*
 - *in vivo* (incluzând evaluări de susținere toxico-cinetice)
- Carcinogenitate (potențial carcinogen):
 - studii pe termen lung
 - studii pe termen scurt sau mediu
 - alte studii
- Toxicitate asupra dezvoltării și asupra procesului de reproducere:
 - fertilitate și dezvoltare embrionară precoce
 - dezvoltare embrio-fetală
 - dezvoltare prenatală și postnatală
- studii în care descendenții (animale tinere) sunt tratați și/sau sunt evaluați ulterior
- Toleranță locală
- *Alte studii de toxicitate*
 - antigenitate
 - imunotoxicitate
 - studii privind mecanismele
 - dependența
 - metaboliți
 - impurități
 - altele
- Referințe din literatură

4.2. Cuprins: Principii de bază și cerințe

O atenție specială trebuie acordată următoarelor elemente selectate:

(1) Testele farmacologice și toxicologice trebuie să prezinte:

a) toxicitatea potențială a produsului și orice efecte toxice periculoase sau nedorite, care pot apărea în condițiile propuse de utilizare la om; acestea trebuie să fie evaluate în relație cu condiția patologică implicată;

b) proprietățile farmacologice ale produsului atât în relație calitativă, cât și cantitativă cu utilizarea propusă la om. Toate rezultatele trebuie să fie credibile și de aplicabilitate generală. Oricând este cazul, trebuie să fie folosite proceduri matematice și statistice în proiectarea metodelor experimentale și în evaluarea rezultatelor.

În plus, este necesar ca specialiștilor clinicieni să li se dea informații despre potențialul terapeutic și toxicologic al produsului.

(2) Pentru medicamentele biologice, cum sunt medicamentele imunologice și medicamentele derivate din plasmă sau sânge uman, cerințele prezentului modul pot să fie adaptate pentru produse individuale; de aceea, programul de testare realizat trebuie să fie justificat de solicitant.

În stabilirea programului de testare, trebuie să fie luate în considerare următoarele:

- toate testele care necesită administrarea repetată a produsului trebuie să fie concepute pentru a lua în considerare posibila inducție de anticorpi și posibila interferență cu aceștia;

- trebuie să fie luată în considerare examinarea funcției de reproducere, a toxicității embriofetale și perinatale, a potențialului mutagenic și carcinogenic. Când sunt incriminați alți constituenți decât substanțele active, validarea eliminării lor poate înlocui studiul.

(3) În cazul unui excipient folosit pentru prima dată în domeniul farmaceutic trebuie să fie investigate toxicologia și farmacocinetica acestuia.

(4) Unde există o posibilitate de degradare semnificativă în timpul păstrării unui medicament, trebuie să fie luată în considerare toxicologia produșilor de degradare.

4.2.1. Farmacologie

Studiul de farmacologie trebuie să urmeze două direcții de abordare:

- în primul rând, acțiunile privind utilizarea terapeutică propusă trebuie să fie investigate și descrise în mod adecvat. Unde este posibil, trebuie să fie folosite dozările recunoscute și validate, atât *in vivo* cât și *in vitro*. Tehnicile experimentale noi trebuie să fie descrise cu astfel de detalii încât să permită reproducerea lor. Rezultatele trebuie să fie exprimate în termeni cantitativi, utilizându-se de exemplu curbe doză-efect, curbe timp-efect etc. Oricând este posibil, trebuie să fie efectuate comparații cu datele referitoare la substanța sau substanțele cu acțiune terapeutică similară;

- în al doilea rând, solicitantul trebuie să investigheze potențialele efecte farmacodinamice nedorite ale substanței asupra funcțiilor fiziologice. Aceste investigații trebuie să fie realizate la expuneri în domeniul terapeutic și peste acesta. Tehnicile experimentale, dacă nu sunt proceduri standard, trebuie să fie descrise cu astfel de detalii încât să permită reproducerea lor și investigatorul trebuie să le stabilească validitatea. Orice modificare suspectată a răspunsurilor rezultate din administrarea repetată a substanței trebuie să fie investigată.

Pentru interacțiunea farmacodinamică a medicamentului pot fi sugerate teste privind asocierea substanțelor active, avându-se în vedere fie premisele farmacologice, fie indicațiile efectului terapeutic. În primul caz, studiul farmacodinamic trebuie să demonstreze acele interacțiuni care ar putea face asocierea valoroasă în utilizarea terapeutică. În al doilea caz, când justificarea științifică pentru asociere este căutată prin experiment terapeutic, investigarea trebuie să determine dacă efectele așteptate de la asociere pot fi demonstrate la animale și trebuie să fie investigată cel puțin importanța oricăror efecte colaterale.

4.2.2. Farmacocinetică

Farmacocinetica reprezintă studiul evoluției substanței active și a metaboliților ei în organism și acoperă studiul absorbției, distribuției, metabolismului (biotransformării) și al excreției acestor substanțe.

Studiul acestor faze diferite poate fi efectuat, în principal, prin metode fizice, chimice sau biologice, precum și prin observarea activității farmacodinamice reale a substanței înseși.

Informații cu privire la distribuție și eliminare sunt necesare în toate cazurile în care astfel de date sunt indispensabile pentru a determina dozajul la om și în cazul substanțelor chimioterapice (antibiotice etc.) și al substanțelor a căror utilizare depinde de efectele lor nonfarmacodinamice (de exemplu, numeroși agenți de diagnostic etc.).

Pot fi, de asemenea, realizate studii *in vitro*, cu avantajul folosirii materialului uman pentru comparație cu materialul animal (de exemplu, legare de proteine, metabolism, interacțiune medicament - medicament).

Este necesară investigația farmacocinetică a tuturor substanțelor active. În cazul combinațiilor noi de substanțe cunoscute, care au fost investigate în acord cu prevederile prezentelor norme și protocoale, studiile farmacocinetice pot să nu fie cerute, dacă testele de toxicitate și experimentările terapeutice justifică omiterea acestora.

Programul farmacocinetic trebuie să fie conceput astfel încât să permită compararea și extrapolarea dintre animal și om.

4.2.3. Toxicologie

a) Toxicitatea după doză unică

Testul de toxicitate după doză unică se referă la studiul calitativ și cantitativ al reacțiilor toxice care pot rezulta dintr-o singură administrare a substanței sau substanțelor active conținute în medicament, în proporțiile și în starea fizico-chimică în care este/sunt efectiv prezentă/prezente în produsul respectiv.

Testul de toxicitate după doză unică trebuie să fie realizat în acord cu ghidurile relevante publicate de EMEA.

b) Toxicitatea după doze repetate

Testele de toxicitate după doze repetate sunt concepute pentru a pune în evidență orice modificări fiziologice și/sau anatomopatologice induse de administrarea repetată a unei substanțe active sau a unei combinații de substanțe active care se examinează și pentru a determina modul în care aceste modificări sunt legate de dozaj.

În general este recomandabil să se efectueze două teste: unul pe termen scurt, cu o durată de două până la patru săptămâni și celălalt pe termen lung. Durata celui din urmă depinde de condițiile administrării clinice. Scopul său este descrierea potențialelor efecte adverse cărora trebuie să li se acorde atenție în studiile clinice. Durata este definită în ghidurile relevante publicate de EMEA.

c) Genotoxicitatea

Obiectivele studiului privind potențialul mutagenic și clastogenic sunt punerea în evidență a modificărilor pe care le poate cauza o substanță în materialul genetic al indivizilor sau al celulelor. Substanțele mutagene pot prezenta un risc pentru sănătate, întrucât expunerea la o substanță mutagenă prezintă riscul inducerii mutației în celulele de reproducere, cu posibilitatea de dereglări ereditare și cu riscul mutațiilor somatice, incluzându-le pe cele care conduc la cancer. Aceste studii sunt obligatorii pentru orice substanță nouă.

d) Potențialul carcinogenic

În mod normal trebuie să fie solicitate teste care să evidențieze efectele carcinogenice:

1. aceste studii trebuie să fie efectuate pentru orice medicament a cărui utilizare clinică așteptată este pentru o perioadă prelungită din viața unui pacient fie într-o manieră continuă, fie într-o manieră repetată intermitent;

2. aceste studii sunt recomandate pentru acele medicamente pentru care există îngrijorare cu privire la potențialul lor carcinogenic, de exemplu pentru produse din aceeași clasă sau cu structură similară ori pentru dovezile din studiile de toxicitate după doză repetată;

3. nu sunt necesare studii pentru compuși care sunt neechivoc genotoxici, întrucât se presupune că ei sunt carcinogeni transspecii, implicând un risc la om. Dacă un astfel de medicament este destinat să fie administrat ca tratament de lungă durată la om, poate fi necesar un studiu pe termen lung pentru detectarea efectelor tumorigene precoce.

e) Toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării

Investigarea unei posibile deteriorări a funcției de reproducere la masculi sau la femele, precum și a efectelor nocive asupra urmașilor trebuie să fie efectuată prin teste adecvate.

Aceste teste cuprind studii ale efectului asupra funcției de reproducere la masculi sau la femele la vârsta adultă, studii ale efectelor toxice și teratogene în toate etapele de dezvoltare de la concepție la maturitatea sexuală, precum și efectele latente, când medicamentul supus investigării este administrat la femeile în timpul sarcinii.

Omiterea acestor studii trebuie să fie justificată în mod adecvat.

În funcție de utilizarea indicată pentru medicament, pot fi justificate studii suplimentare care să se adreseze dezvoltării, atunci când medicamentul se administrează copiilor.

Studiile de toxicitate embriofetală trebuie să fie efectuate în mod normal pe două specii de mamifere, dintre care una trebuie să fie alta decât o specie de rozătoare. Studiile peri- și postnatale trebuie să fie conduse pe cel puțin una dintre specii. Dacă se cunoaște că metabolismul unui medicament pe anumite specii este similar cu cel al omului, se recomandă să se includă acele specii. Se recomandă, de asemenea, ca una dintre specii să fie aceeași cu una dintre speciile utilizate în studiile de toxicitate după doze repetate.

Atunci când se stabilește proiectul studiului trebuie să fie luat în considerare nivelul de cunoaștere științifică din momentul în care a fost depusă cererea.

f) Toleranța locală

Scopul studiilor de toleranță locală este de a stabili dacă medicamentele (atât substanțele active, cât și excipienții) sunt tolerate la locurile din organism care pot veni în contact cu medicamentul, ca rezultat al administrării lui pentru utilizare clinică. Strategia de testare trebuie să fie stabilită astfel încât orice efecte mecanice ale acțiunii de administrare sau ale acțiunilor pur fizico-chimice ale produsului să poată fi diferențiate de cele toxicologice sau farmacodinamice.

Testarea toleranței locale trebuie să fie condusă cu preparatul în curs de dezvoltare pentru utilizare la om, folosindu-se vehiculul și/sau excipienții în tratarea grupului/grupurilor de control. Când este necesar trebuie să fie incluse substanțe de control/referință pozitive.

Proiectul testelor de toleranță locală (alegerea speciilor, durata, frecvența și calea de administrare a dozelor) depinde de problema de investigat și de condițiile propuse pentru administrarea în studiile clinice. Reversibilitatea leziunilor locale trebuie efectuată acolo unde are relevanță.

Studiile pe animale pot fi substituite de teste *in vitro* validate, cu condiția ca rezultatele testelor să fie de calitate și utilitate comparabile în vederea evaluării siguranței.

Potențialul de sensibilizare al substanțelor chimice care se aplică pe piele (de exemplu, cutanat, rectal, vaginal) trebuie să fie evaluat pe cel puțin unul dintre sistemele de testare disponibile în mod curent (determinarea pe cobai sau testul ganglionului limfatic local).

5. MODULUL 5: RAPOARTE DE STUDIU CLINIC

5.1. Format și prezentare

Schema generală a modulului 5 este următoarea:

- cuprinsul rapoartelor studiilor clinice

- lista tuturor studiilor clinice în formă tabelară
- rapoartele studiilor clinice
- *Rapoartele studiilor biofarmaceutice:*
- rapoartele studiilor de biodisponibilitate
- rapoartele studiilor comparative de biodisponibilitate și de bioechivalență
- rapoartele studiilor corelației *in vitro* - *in vivo*
- rapoartele metodelor bioanalitice și analitice
- *Rapoartele studiilor din domeniul farmacocineticii, care folosesc biomateriale umane:*
- rapoartele studiilor privind legarea de proteinele plasmatică
- rapoartele studiilor de metabolism hepatic și interacțiune
- rapoartele studiilor care utilizează alte biomateriale umane
- *Rapoartele studiilor de farmacocinetică pe om:*
- rapoartele studiilor de farmacocinetică pe subiecți sănătoși și de tolerabilitate inițială
- rapoartele studiilor de farmacocinetică pe pacienți și de tolerabilitate inițială
- rapoartele studiilor referitoare la farmacocinetica factorului intrinsec
- rapoartele studiilor referitoare la farmacocinetica factorului extrinsec
- rapoartele studiilor de farmacocinetica populației
- *Rapoartele studiilor de farmacodinamie pe om:*
- rapoartele studiilor de farmacodinamie și farmacocinetică/farmacodinamie pe subiecți sănătoși
- rapoartele studiilor de farmacodinamie și farmacocinetică/farmacodinamie pe pacienți
- *Rapoartele studiilor de eficacitate și siguranță:*
- rapoartele privind studiile clinice controlate pertinente pentru indicația revendicată
- rapoartele privind studiile clinice necontrolate
- rapoartele privind analizele datelor rezultate din mai mult de un studiu, incluzând orice analize formale integrate, metaanalize și analize de legătură
- alte rapoarte de studiu
- *Rapoarte ale experienței postautorizare*
- Referințe din literatură

5.2. Cuprins: principii de bază și cerințe

O atenție specială trebuie acordată următoarelor elemente selectate:

a) informațiile clinice care trebuie prezentate potrivit art. 702 alin. (4) lit. j) și l) din Legea nr. 95/2006, trebuie să asigure formarea unei opinii suficient de bine fondate și valide din punct de vedere științific care să susțină dacă medicamentul satisface criteriile care reglementează acordarea autorizației de punere pe piață. În consecință, o cerință esențială este ca rezultatele tuturor studiilor clinice să fie comunicate, atât cele favorabile, cât și cele nefavorabile;

b) studiile clinice trebuie să fie precedate întotdeauna de teste farmacologice și toxicologice adecvate, efectuate pe animale în acord cu cerințele modulului 4 din prezentele norme și protocoale. Investigatorul trebuie să se familiarizeze cu concluziile studiilor farmacologice și toxicologice și de aceea solicitantul trebuie să îi furnizeze acestuia cel puțin broșura investigatorului, constând din toate informațiile relevante cunoscute înainte de lansarea unui studiu clinic, incluzând date chimice, farmaceutice și biologice, date toxicologice,

farmacocinetice și farmacodinamice pe animale și rezultatele studiilor clinice precoc, cu date adecvate care să justifice natura, mărimea și durata studiului propus; la cerere, trebuie prezentate rapoarte farmacologice și toxicologice complete. Pentru materialele de origine umană sau animală trebuie să fie angajate toate mijloacele necesare asigurării siguranței privind transmiterea agenților infecțioși înainte de începerea unui studiu;

c) deținătorii autorizației de punere pe piață trebuie să ia măsurile necesare ca documentele esențiale ale studiului clinic (inclusiv formularele raportului de caz), altele decât dosarele medicale ale subiecților, să fie păstrate de proprietarii datelor:

- pentru cel puțin 15 ani de la terminarea sau întreruperea studiului; sau
- pentru cel puțin 2 ani de la acordarea ultimei autorizații de punere pe piață în România sau în Comunitatea Europeană și atunci când nu există cereri de autorizare depuse sau proiectate a fi depuse în Comunitatea Europeană; sau
- pentru cel puțin 2 ani de la întreruperea oficială a dezvoltării clinice a produsului pentru investigație clinică.

Dosarele medicale ale subiecților trebuie să fie păstrate în acord cu legislația aplicabilă și cu perioada maximă permisă de spital, instituție sau de practica privată.

Documentele pot fi păstrate pentru o perioadă mai lungă, dacă acest lucru este impus de normele legale aplicabile sau prin acord cu sponsorul. Este responsabilitatea sponsorului să informeze spitalul, instituția sau practica privată despre momentul când nu mai este necesar să fie păstrate aceste documente.

Sponsorul sau proprietarul datelor trebuie să păstreze toată documentația aparținând studiului atât timp cât produsul este autorizat. Această documentație trebuie să conțină: protocolul incluzând argumentele, obiectivele și proiectarea statistică și metodologia studiului, cu condițiile în care este realizat și condus și detaliile produsului pentru investigație clinică, produsului de referință și/sau placebo utilizat; procedurile standard de operare; toate opiniile scrise privind protocolul și procedurile; broșura investigatorului; formularele raportului de caz privind fiecare subiect al studiului; raportul final; certificatul sau certificatele de audit, dacă sunt disponibile. Raportul final trebuie să fie păstrat de sponsor sau de proprietarul subsecvent o perioadă de 5 ani după ce medicamentul nu mai este autorizat.

În plus, pentru studiile conduse în România sau în Comunitatea Europeană, deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să facă toate aranjamentele necesare pentru arhivarea documentației în acord cu prevederile Directivei 2001/20/EC transpuse în România prin ordine ale ministrului sănătății publice și ale ghidurilor detaliate privind implementarea ei.

Orice schimbare a proprietarului datelor trebuie să fie susținută cu documente.

Toate datele și documentele trebuie să fie disponibile dacă sunt cerute de autoritățile relevante;

d) informațiile fiecărui studiu clinic trebuie să conțină suficiente detalii pentru a permite să se facă o judecată obiectivă:

- protocolul incluzând argumentele, obiectivele și proiectarea statistică, precum și metodologia studiului, cu precizarea condițiilor în care este realizat și condus, și detalii ale produsului pentru investigație clinică folosit;
- certificatul sau certificatele de audit dacă sunt disponibile;
- lista investigatorului/investigatorilor și pentru fiecare investigator trebuie să se prezinte numele, adresa, funcțiile, calificările și activitățile clinice, statul unde a fost realizat studiul clinic, ansamblul informațiilor cu privire la fiecare pacient, incluzând formularele raportului de caz pentru fiecare subiect al studiului;

- raportul final semnat de investigator și, pentru studiile multicentrice, de toți investigatorii sau de investigatorul coordonator (principal);

e) informațiile studiilor clinice la care s-a făcut referire anterior trebuie să fie prezentate Agenției Naționale a Medicamentului. Totuși, în acord cu Agenția Națională a Medicamentului, solicitantul poate omite o parte din aceste informații. Documentația completă trebuie să fie furnizată imediat Agenției Naționale a Medicamentului, la cerere.

În concluziile lui privind dovezile experimentale, investigatorul trebuie să exprime o opinie privind siguranța produsului în condiții normale de utilizare, toleranța, eficacitatea lui și orice informații utile legate de indicații și contraindicații, dozaj și durata medie a tratamentului, precum și orice precauții speciale care trebuie luate în timpul tratamentului și simptomele clinice ale supradozajului. La raportarea rezultatelor unui studiu multicentric, investigatorul principal va exprima în concluziile lui, în numele tuturor centrelor, o opinie privind siguranța și eficacitatea medicamentului investigat;

f) observațiile clinice trebuie să fie rezumate pentru fiecare studiu, indicându-se:

1. numărul și sexul subiecților tratați;

2. selecția și distribuția după vârstă a grupului de pacienți de investigat și testele comparative;

3. numărul de pacienți retrași prematur din studii și motivele acestei retrageri;

4. dacă au fost realizate studii controlate în condițiile de mai sus, situațiile când grupul de control:

- nu a primit niciun tratament;

- a primit placebo;

- a primit alt medicament cu efect cunoscut;

- a primit alt tratament decât terapia cu medicamente;

5. frecvența reacțiilor adverse observate;

6. detalii privind pacienții care pot prezenta risc crescut, de exemplu vârstnici, copii, femei în timpul sarcinii ori menstruației, sau a căror condiție fiziologică ori patologică solicită o atenție specială;

7. parametrii sau criteriile de evaluare a eficacității și rezultatele în termenii acestor parametri;

8. o evaluare statistică a rezultatelor când aceasta este cerută de proiectarea studiilor și de factorii variabili implicați;

g) în plus, investigatorul trebuie să prezinte întotdeauna observațiile lui cu privire la:

1. orice semne de obișnuință, dependență sau dificultate în dezobișnuirea pacienților de medicament;

2. orice interacțiuni care au fost observate cu alte medicamente administrate concomitent;

3. criteriile care au determinat excluderea unor pacienți din studiu;

4. orice deces care a apărut în studiu sau în perioada următoare;

h) informațiile referitoare la o nouă combinație de substanțe medicamentoase trebuie să fie identice cu cele cerute pentru medicamentele noi și trebuie să demonstreze siguranța și eficacitatea combinației;

i) omisiunea totală sau parțială a datelor trebuie să fie explicată. Dacă apar rezultate neașteptate în timpul studiului, ulterior trebuie să fie întreprinse noi teste preclinice toxicologice și farmacologice și revizuite în consecință;

j) dacă medicamentul este destinat administrării pe termen lung, trebuie să fie prezentate informații cu privire la orice modificare a acțiunii farmacologice ca urmare a administrării în doze repetate, precum și a stabilirii dozajului pe termen lung.

5.2.1. Rapoartele studiilor biofarmaceutice

Trebuie să fie prezentate rapoartele studiilor de biodisponibilitate, biodisponibilitate comparată, de bioechivalență, rapoartele privind studiul corelației *in vitro* și *in vivo* și metodele bioanalitice și analitice.

În plus, trebuie să se întreprindă o evaluare a biodisponibilității atunci când este necesar să se demonstreze bioechivalența pentru medicamentele la care face referire art. 704 alin. (1) și (2) din Legea nr. 95/2006.

5.2.2. Rapoartele studiilor aparținând farmacocineticii, care folosesc biomateriale umane

În prezentele norme și protocoale, *biomateriale umane* înseamnă orice proteine, celule, țesuturi și materiale înrudite, derivate din surse umane, care sunt folosite *in vitro* sau *ex vivo* pentru determinarea proprietăților farmacocinetice ale substanțelor medicamentoase.

În această privință, trebuie să fie prezentate rapoartele studiului de legare de proteine plasmatică, studiile de metabolism hepatic și de interacțiune a substanței active și studiile care folosesc alte biomateriale umane.

5.2.3. Rapoartele studiilor de farmacocinetică la om

a) Trebuie să fie descrise următoarele caracteristici farmacocinetice:

- absorbție (viteză și intensitate);
- distribuție;
- metabolism;
- excreție.

Trebuie să fie descrise caracteristicile semnificative clinic, incluzând implicarea datelor cinetice pentru regimul de dozaj, în special pentru pacienții cu risc, și diferențele dintre speciile umane și animale folosite în studiile clinice.

În plus față de studiile farmacocinetice standard multiprobă, analizele farmacocinetice populaționale bazate pe prelevare disperată în timpul studiilor clinice pot, de asemenea, să trateze chestiuni referitoare la contribuțiile factorilor intrinseci și extrinseci la variabilitatea relației doză-răspuns farmacocinetic. Trebuie să fie prezentate rapoartele studiilor farmacocinetice și de tolerabilitate inițială pe subiecți sănătoși și pe pacienți, rapoartele studiilor farmacocinetice pentru evaluarea efectelor factorilor intrinseci și extrinseci și rapoartele studiilor farmacocinetice populaționale.

b) Dacă medicamentul este în mod normal administrat concomitent cu alte medicamente, trebuie să fie prezentate informații despre testele de administrare comună efectuate pentru a demonstra modificarea posibilă a acțiunii farmacologice.

Trebuie să fie investigate interacțiunile farmacocinetice dintre substanța activă și alte medicamente sau substanțe.

5.2.4. Rapoartele studiilor de farmacodinamie la om

a) Acțiunea farmacodinamică corelată cu eficacitatea va fi demonstrată incluzând:

- relația doză-răspuns și durata ei în timp;

- justificarea dozajului și a condițiilor de administrare;
- modul de acțiune, dacă este posibil.

Acțiunea farmacodinamică nelegată de eficacitate trebuie să fie descrisă.

Demonstrarea efectelor farmacodinamice la om nu poate fi suficientă în sine pentru a justifica concluziile privind orice potențial efect terapeutic specific.

b) Dacă medicamentul este în mod normal administrat concomitent cu alte medicamente, trebuie să fie prezentate informații despre testele de administrare comună efectuate pentru a demonstra modificarea posibilă a acțiunii farmacologice.

Trebuie să fie investigate interacțiunile farmacocinetice dintre substanța activă și alte medicamente sau substanțe.

5.2.5. Rapoartele studiilor de eficacitate și siguranță

5.2.5.1. Rapoartele studiilor clinice controlate, aferente indicației revendicate

În general, studiile clinice trebuie să fie efectuate ca "studii clinice controlate", dacă este posibil randomizate, și, după cum este cazul, versus placebo și versus un medicament stabilit cu valoare terapeutică dovedită; orice altă metodologie de lucru trebuie să fie justificată. Tratamentul grupurilor de control poate varia de la caz la caz și poate depinde, de asemenea, de considerațiile etice și de aria terapeutică; astfel, se poate ca în anumite cazuri, să fie mai pertinent să se compare eficacitatea unui nou medicament cu aceea a unui medicament stabilit cu valoare terapeutică dovedită decât cu efectul placebo.

(1) În măsura în care este posibil, în special în studiile în care efectul unui medicament nu poate fi măsurat obiectiv, vor fi luate măsuri pentru a se evita subiectivismul, incluzându-se metode de randomizare și de aplicare a procedurii "orb".

(2) Protocolul studiului trebuie să includă o descriere completă a metodelor statistice de utilizat, numărul și motivele pentru includerea de pacienți (incluzând calcularea puterii studiului), nivelul de semnificație care trebuie folosit și o descriere a unității statistice. Măsurile luate pentru evitarea subiectivismului, în special metodele de randomizare, trebuie să fie susținute cu documente. Includerea unui număr mare de subiecți într-un studiu nu trebuie să fie considerat ca un substituent adecvat pentru un studiu controlat corespunzător.

Datele de siguranță trebuie să fie revizuite luându-se în considerare ghidurile publicate de Comisia Europeană și acordându-se atenție specială evenimentelor care conduc la modificarea dozei sau la necesitatea unui tratament concomitent, reacțiilor adverse grave, reacțiilor care conduc la retragere și deceselor. Trebuie să fie identificați orice pacienți sau grupuri de pacienți cu risc crescut și trebuie să li se acorde o atenție specială pacienților potențial vulnerabili care pot să fie prezenți în număr mic, de exemplu copii, femei însărcinate, vârstnici vulnerabili, oameni cu anomalii marcante ale metabolismului sau excreției etc. Trebuie să fie descrisă implicația evaluării siguranței pentru posibilele utilizări ale medicamentului.

5.2.5.2. Rapoartele studiilor clinice necontrolate de analiză a datelor din mai mult de un studiu și alte rapoarte de studii clinice

Aceste rapoarte trebuie să fie prezentate.

5.2.6. Rapoarte ale experienței postautorizare

Dacă medicamentul este deja autorizat în țări terțe, trebuie să fie prezentate informații referitoare la reacțiile adverse ale medicamentului implicat și ale medicamentelor care conțin aceeași sau aceleași substanțe active, în relație cu ratele de utilizare, dacă este posibil.

5.2.7. Formularele rapoartelor de caz și listele individuale de pacienți

În acord cu ghidul relevant publicat de EMEA, când se prezintă formularele raportului de caz și listările datelor individuale ale pacienților, acestea trebuie să fie furnizate și prezentate în aceeași ordine ca în rapoartele studiului clinic și să fie indexat studiul.

Partea a II-a

Dosare specifice de autorizare de punere pe piață și cerințe specifice

Unele medicamente prezintă caracteristici specifice, astfel încât toate cerințele dosarului de autorizare de punere pe piață, astfel cum sunt formulate în partea I a prezentelor norme și protocoale, trebuie să fie adaptate. Pentru a lua în considerare aceste situații particulare, solicitantul trebuie să facă o prezentare adecvată și adaptată a dosarului.

1. Medicamente cu utilizare medicală bine stabilită

Pentru medicamente a/ale căror substanță/substanțe activă/active are/au utilizare medicală bine stabilită, la care se face referire în art. 705 din Legea nr. 95/2006, cu eficacitate recunoscută și un nivel de siguranță acceptabil, se aplică următoarele reguli specifice:

Solicitantul trebuie să depună modulele 1 - 3, astfel cum sunt descrise în partea I din prezentele norme și protocoale.

Pentru modulele 4 și 5 se prezintă o bibliografie științifică detaliată, referitoare la caracteristicile nonclinice și clinice.

Trebuie să se aplice următoarele norme și protocoale specifice pentru a demonstra utilizarea medicală bine stabilită:

a) Factorii care trebuie să fie luați în considerare pentru a stabili o utilizare medicală bine stabilită a componentelor unui medicament sunt:

- perioada de timp în care o substanță a fost folosită;
- aspectele cantitative ale folosirii substanței;
- gradul de interes științific în folosirea substanței (reflectată în literatura științifică publicată); și
- coerența evaluărilor științifice.

De aceea pot fi necesare perioade diferite pentru stabilirea utilizării medicale bine stabilite a diferitelor substanțe. Totuși, perioada cerută pentru determinarea unei utilizări medicale bine stabilite a unui component al unui medicament nu trebuie să fie inferioară unui deceniu de la prima utilizare sistematică și documentată a acelei substanțe ca medicament în România și în Comunitatea Europeană.

b) Documentația depusă de solicitant trebuie să acopere toate aspectele evaluării siguranței și/sau eficacității și trebuie să includă sau să se refere la o recenzie a literaturii relevante, luând în considerare studiile pre- și postautorizare și literatura științifică publicată privind experiența

sub forma studiilor epidemiologice și, în special, a studiilor epidemiologice comparative. Trebuie să fie comunicată toată documentația, atât cea favorabilă, cât și cea nefavorabilă. Referitor la prevederile pentru utilizarea medicală bine stabilită, este necesar în mod special să se precizeze faptul că referirea bibliografică la alte surse de dovezi (studii postautorizare, studii epidemiologice etc.), și nu doar datele referitoare la teste și studii, pot servi drept o dovadă validă a siguranței și eficacității unui produs, dacă în cerere se explică și se justifică satisfăcător folosirea acestor surse de informații.

c) O atenție specială trebuie acordată oricăror informații care lipsesc și trebuie să se justifice de ce poate fi susținută demonstrarea unui nivel acceptabil de siguranță și/sau eficacitate, deși anumite studii lipsesc.

d) Prezentările nonclinice și/sau clinice trebuie să explice relevanța oricăror date utilizate care privesc un produs diferit de produsul care se intenționează a fi autorizat în vederea punerii pe piață. Trebuie să se judece dacă produsul studiat poate fi considerat similar cu produsul pentru care s-a făcut cerere de autorizare de punere pe piață, în ciuda diferențelor existente.

e) Experiența postautorizare cu alte produse care conțin aceleași componente are o importanță specială și solicitantul trebuie să pună un accent deosebit pe acest aspect.

2. Medicamente generice

a) Cererile bazate pe prevederile art. 707 din Legea nr. 95/2006 trebuie să conțină datele descrise în modulele 1 - 3 ale părții I a prezentelor norme și protocoale, cu condiția ca deținătorul autorizației originale de punere pe piață să îi fi acordat consimțământul solicitantului pentru referire la conținutul modulelor 4 și 5.

b) Cererile bazate pe prevederile art. 704 alin. (1) și (2) din Legea nr. 95/2006 (medicamente generice) trebuie să conțină datele descrise în modulele 1 - 3 ale părții I a prezentelor norme și protocoale, precum și datele care arată biodisponibilitatea și bioechivalența cu medicamentul de referință, cu condiția ca ultimul să nu fie un produs biologic.

Pentru aceste produse prezentările nonclinice/clinice trebuie să se concentreze în mod deosebit pe următoarele elemente:

- bazele pentru revendicarea similarității esențiale;
- un rezumat al impurităților prezente în seriile substanței/substanțelor active, precum și în medicamentul finit (și, unde sunt relevanți, produșii de degradare care apar în timpul păstrării), cum s-a propus pentru utilizare la produsul care se autorizează în vederea punerii pe piață, împreună cu evaluarea acelor impurități;
- o evaluare a studiilor de bioechivalență sau o justificare pentru faptul că nu au fost efectuate studii în acord cu Ghidul privind investigarea biodisponibilității și bioechivalenței;
- o actualizare a literaturii publicate, relevantă pentru substanță și pentru cererea prezentată. Se poate considera acceptabilă pentru acest scop adnotarea articolelor cu recenzii din jurnale științifice;
- fiecare revendicare din rezumatul caracteristicilor produsului, necunoscută sau dedusă din proprietățile medicamentului și/sau ale grupului său terapeutic, trebuie discutată în prezentările nonclinice/clinice și demonstrată din literatura publicată și/sau studiile adiționale;
- dacă este cazul, atunci când revendică similaritatea esențială, solicitantii trebuie să prezinte date adiționale pentru a demonstra echivalența proprietăților de siguranță și eficacitate ale diferitelor săruri, esteri sau derivați ai unei substanțe active autorizate.

3. Date suplimentare cerute în situații specifice

Când substanța activă a unui medicament generic conține aceeași entitate terapeutică ca și produsul de referință asociat cu un complex/derivat de săruri/esteri diferite/diferiți, trebuie să se prezinte dovada care să demonstreze că nu există nicio modificare în farmacocinetica entității, farmacodinamica și/sau în toxicitatea acesteia, care ar putea schimba profilul de siguranță/eficacitate.

Când un medicament este destinat unei utilizări terapeutice diferite sau este prezentat într-o formă farmaceutică diferită ori pentru a fi administrat pe căi diferite sau în doze diferite ori cu o posologie diferită, trebuie prezentate rezultatele testelor toxicologice și farmacologice adecvate și/sau ale studiilor clinice, conform prevederilor art. 704 alin. (3) din Legea nr. 95/2006.

4. Medicamente biologice similare

Prevederile art. 704 alin. (1) și (2) din Legea nr. 95/2006 pot să fie insuficiente în cazul medicamentelor biologice. Dacă informațiile cerute în cazul medicamentelor generice nu permit demonstrarea naturii similare a două medicamente biologice, trebuie să fie prezentate date suplimentare, în special profilul toxicologic și clinic, conform prevederilor art. 704 alin. (4) din Legea nr. 95/2006.

Când un medicament biologic, astfel cum este definit în partea I paragraful 3.2 din prezentele norme și protocoale, care se referă la un medicament original căruia i s-a acordat o autorizație de punere pe piață în România sau în Comunitatea Europeană, este depus pentru autorizare de punere pe piață de către un solicitant independent după expirarea perioadei de protecție a datelor, se aplică următoarea abordare, conform prevederilor art. 704 alin. (4) din Legea nr. 95/2006:

- informațiile care trebuie furnizate nu se limitează la modulele 1 - 3 (date farmaceutice, chimice și biologice), suplimentate cu date de biodisponibilitate și bioechivalență. Tipul și cantitatea de date suplimentare (adică date toxicologice și alte date nonclinice și date clinice relevante) trebuie hotărâte de la caz la caz, în acord cu ghidurile științifice relevante;

- datorită diversității medicamentelor biologice, necesitatea prezentării unor studii identificate, prevăzute în modulele 4 și 5, va fi susținută de Agenția Națională a Medicamentului, luându-se în considerare caracteristica specifică a fiecărui medicament.

Principiile generale care trebuie aplicate sunt tratate într-un ghid publicat de EMEA, care ia în considerare caracteristicile medicamentului biologic implicat. În cazul în care un medicament de referință autorizat are mai mult de o indicație, eficacitatea și siguranța medicamentului revendicat a fi similar trebuie să fie justificate sau, dacă este necesar, demonstrate separat pentru fiecare dintre indicațiile revendicate.

5. Medicamente în combinație fixă

Cererile bazate pe art. 706 din Legea nr. 95/2006 se referă la medicamente noi, care conțin cel puțin două substanțe active ce nu au fost autorizate anterior ca un medicament în combinație fixă.

Pentru acest tip de cereri trebuie prezentat un dosar complet (cu modulele 1 - 5). Unde este cazul trebuie furnizate informații privind locurile de fabricație și evaluarea de siguranță a agenților adventivi.

6. Documentație pentru cereri de autorizare în situații excepționale

Atunci când, așa cum se prevede în art. 727 din Legea nr. 95/2006, solicitantul poate demonstra că nu este posibil să prezinte date complete privind eficacitatea și siguranța în condiții normale de utilizare, deoarece:

- indicațiile pentru care produsul în discuție este destinat sunt întâlnite atât de rar încât în mod rezonabil nu este de așteptat ca solicitantul să prezinte dovezi complete; sau
- la nivelul actual de cunoaștere științifică nu pot fi prezentate informații complete; sau
- poate fi contra principiilor general acceptate ale eticii medicale să se colecteze asemenea informații, autorizația de punere pe piață poate fi acordată, sub rezerva asumării de către deținătorul autorizației de punere pe piață a anumitor obligații specifice.

Aceste obligații pot include următoarele:

- solicitantul trebuie să finalizeze un program identificat de studii într-o perioadă specificată de Agenția Națională a Medicamentului, ale cărui rezultate trebuie să formeze baza pentru o reevaluare a profilului risc-beneficiu;
- medicamentul în discuție poate fi eliberat numai pe bază de prescripție medicală și poate, în anumite cazuri, să fie administrat numai sub strictă supraveghere medicală, posibil într-un spital, și, în cazul unui produs radiofarmaceutic, numai de o persoană autorizată;
- prospectul și orice informație medicală vor atrage medicului atenția despre faptul că informațiile disponibile privind medicamentul în discuție sunt încă inadecvate în anumite privințe specifice.

7. Cereri mixte pentru autorizarea de punere pe piață

Cererile mixte pentru autorizarea de punere pe piață sunt cererile bazate pe dosarele de autorizare de punere pe piață în care modulul 4 și/sau 5 constau într-o combinație de rapoarte ale studiilor nonclinice și/sau clinice limitate, efectuate de solicitant, și în referințe bibliografice. Toate celelalte module sunt în acord cu structura descrisă în partea I a prezentelor norme și protocoale. Agenția Națională a Medicamentului acceptă formatul prezentat de solicitant, de la caz la caz.

Partea a III-a

Medicamente speciale

Prezenta parte formulează cerințele specifice corelate cu natura medicamentelor identificate.

1. Medicamente biologice

1.1. Medicamente derivate din plasmă

Pentru medicamentele derivate din sângele uman sau din plasmă și prin derogare de la prevederile modulului 3, cerințele dosarului, menționate în Informațiile privind materiile de start și materiile prime pentru materiile de start pe bază de sânge uman/plasmă, pot fi înlocuite de către un dosar standard al plasmei (DSP), certificat în acord cu prezenta parte.

a) Principii

În înțelesul prezentelor norme și protocoale, termenii enumerați în continuare au următoarele semnificații:

- *Dosarul standard al plasmei (DSP)* este o documentație de sine stătătoare, separată de dosarul de autorizare de punere pe piață, care furnizează toate informațiile relevante detaliate privind caracteristicile întregii plasmă umane folosite ca material de start și/sau materie primă pentru fabricația fracțiilor intermediare sau subfracțiilor, constituenților excipienților și substanța sau substanțele active, care sunt parte a medicamentelor sau a dispozitivelor medicale la care se referă Directiva 2000/70/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 16 noiembrie 2000, care amendează Directiva Consiliului 93/42/CE cu privire la dispozitivele medicale¹²⁾, transpusă în România prin Legea nr. 176/2000, în ceea ce privește dispozitivele medicale care încorporează derivați stabili din sânge uman sau plasmă umană;

¹²⁾ JO L 313 din 13 decembrie 2000, p. 22.

- orice centru sau stabiliment pentru fracționarea/procesarea plasmei umane trebuie să pregătească și să păstreze actualizat setul de informații relevante detaliate la care se face referire în DSP;

- DSP trebuie depus la EMEA de către solicitantul unei autorizații de punere pe piață sau la Agenția Națională a Medicamentului de către deținătorul autorizației de punere pe piață. Când solicitantul sau deținătorul autorizației de punere pe piață diferă de deținătorul DSP, DSP trebuie să fie pus la dispoziție solicitantului sau deținătorului autorizației de punere pe piață pentru depunerea la EMEA sau la Agenția Națională a Medicamentului. În orice caz, solicitantul sau deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să aibă responsabilitatea medicamentului;

- Agenția Națională a Medicamentului, când evaluează cererea de autorizare de punere pe piață, trebuie să aștepte ca EMEA să emită certificatul înainte să decidă în privința cererii;

- orice dosar de autorizare de punere pe piață, care conține un component derivat din plasmă umană, trebuie să se refere la DSP corespunzător plasmei folosite ca material de start/materie primă.

b) Cuprins

În acord cu prevederile art. 821 și 822 din Legea nr. 95/2006, care se referă la cerințele pentru donatori și pentru testarea donării, DSP trebuie să includă informații privind plasma folosită ca material de start/materie primă, în special referitoare la:

1. Originea plasmei:

(i) informații cu privire la centrele sau la stabilimentele în care se efectuează colectarea sângelui/plasmei, incluzând inspecția și aprobarea, precum și datele epidemiologice cu privire la infecțiile transmisibile prin sânge;

(ii) informații cu privire la centrele sau la stabilimentele în care se testează donările și amestecurile de plasmă, incluzând situația referitoare la inspecție și autorizare;

(iii) criteriile de selecție/excludere pentru donatorii de sânge/plasmă;
(iv) sistemul existent care asigură trasabilitatea căii fiecărei donări de la stabilimentul de colectare a sângelui/plasmei până la produsul finit și viceversa.

2. Calitatea și siguranța plasmei:

(i) conformitatea cu monografiile Farmacopeii Europene;
(ii) testarea donărilor de sânge/plasmă și a amestecurilor pentru agenți infecțioși, incluzând informații cu privire la metodele de testare și, în cazul amestecurilor de plasmă, datele de validare cu privire la testele folosite;
(iii) caracteristicile tehnice ale pungilor pentru sânge și pentru colectarea plasmei, incluzând informații cu privire la soluțiile anticoagulante folosite;
(iv) condițiile de păstrare și transport al plasmei;
(v) procedurile pentru orice păstrare în inventar și/sau perioadă de carantină;
(vi) caracterizarea amestecului de plasmă.

3. Sistemul existent între fabricantul medicamentului derivat din plasmă și/sau fracționatorul/procesatorul de plasmă, pe de o parte, și centrele ori stabilimentele de colectare de sânge/plasmă și/sau testare, pe de altă parte, care definește condițiile interacțiunii lor și specificațiile agreeate de aceștia.

În plus, DSP va furniza o listă a medicamentelor pentru care DSP este valid, dacă medicamentelor li s-a acordat o autorizație de punere pe piață sau sunt în proces de a li se acorda o asemenea autorizație, incluzând medicamentele la care face referire art. 2 din Directiva 2001/20/CE a Parlamentului European și a Comisiei privind implementarea bunei practici în desfășurarea studiilor clinice pentru medicamente de uz uman, transpusă în România prin ordin al ministrului sănătății publice.

c) Evaluare și certificare:

- pentru medicamentele care nu sunt încă autorizate, solicitantul autorizației de punere pe piață trebuie să depună un dosar complet la Agenția Națională a Medicamentului, care trebuie să fie însoțit de un DSP separat, când nu există deja unul;

- DSP este supus unei evaluări științifice și tehnice efectuate de EMEA. O evaluare pozitivă conduce la un certificat de conformitate cu legislația Comunității Europene a DSP, care este însoțit de raportul de evaluare. Certificatul emis are aplicabilitate în România și în Comunitatea Europeană;

- DSP trebuie actualizat și recertificat anual;

- modificările subsecvente introduse la termenii DSP trebuie să urmeze procedura de evaluare formulată în Regulamentul Comisiei nr. 542/95/CE referitor la examinarea variațiilor la termenii unei autorizații de punere pe piață¹³⁾, intrând în sfera Regulamentului Consiliului nr. 2.309/93/CEE din 22 iulie 1993, care instituie procedurile comunitare pentru autorizarea și supravegherea medicamentelor de uz uman și veterinar și înființează EMEA. Condițiile pentru evaluarea acestor modificări sunt formulate în Regulamentul nr. 1.085/2003/CE;

¹³⁾ JO L 55 din 11 martie 1995, p. 15.

- ca o a doua etapă față de formulările din paragrafele 1 - 4 ale prezentei litere, Agenția Națională a Medicamentului trebuie să ia în considerare certificarea, recertificarea sau variația DSP privind medicamentul/medicamentele de uz uman;

- prin derogare de la prevederile paragrafului 2 al prezentei litere (Evaluare și certificare), când un DSP corespunde numai medicamentelor derivate din sânge/plasmă, a căror autorizație de punere pe piață este limitată la România, evaluarea științifică și tehnică a menționatului DSP trebuie să fie efectuată de Agenția Națională a Medicamentului.

1.2. Vaccinuri

Pentru vaccinurile de uz uman și prin derogare de la prevederile modulului 3 privind substanța/substanțele activă/active, se aplică următoarele cerințe când se utilizează Dosarul standard al antigenului vaccinal.

În documentația care însoțește cererea de autorizare de punere pe piață a unui alt fel de vaccin decât vaccinul gripal uman, trebuie să fie inclus un dosar standard al antigenului vaccinal pentru fiecare antigen de vaccin care constituie substanța activă pentru acel vaccin.

a) Principii

În prezentele norme și protocoale termenii enumerați în continuare au următoarele semnificații:

- *Dosarul standard al antigenului vaccinal* constituie o parte de sine stătătoare a cererii de autorizare de punere pe piață pentru un vaccin, care conține toate informațiile relevante de natură biologică, farmaceutică și chimică cu privire la fiecare dintre substanțele active care fac parte din acest medicament. Partea de sine stătătoare poate fi comună unuia sau mai multor vaccinuri monovalente și/sau vaccinuri combinate prezentate de același solicitant sau deținător al autorizației de punere pe piață;

- un vaccin poate conține unul sau mai mulți antigeni vaccinali distincți. Există atâtea substanțe active câți antigeni sunt prezenți într-un vaccin;

- un vaccin combinat conține cel puțin 2 antigeni distincți de vaccin, în vederea prevenirii uneia sau mai multor boli infecțioase;

- un vaccin monovalent este un vaccin care conține un singur antigen vaccinal în vederea prevenirii unei singure boli infecțioase.

b) Cuprins

Dosarul standard al antigenului vaccinal trebuie să conțină următoarele informații extrase din partea relevantă (substanța activă) din modulul 3 privind datele de calitate, astfel cum au fost descrise în partea I a prezentelor norme și protocoale:

Substanța activă:

1. informații generale, incluzând conformitatea cu monografia/monografiile relevante ale Farmacopeii Europene;

2. informații privind fabricația substanței active: acest capitol trebuie să acopere procesul de fabricație, informații cu privire la materiile de start și materiile prime, măsuri specifice privind evaluarea siguranței referitoare la agenții de transmitere ai encefalopatiei spongiforme (EST) și agenții adventițiali, facilități și echipamente;

3. caracterizarea substanței active;

4. controlul calității substanței active;

5. materiale și standard de referință;

6. recipient și sistem de închidere pentru substanța activă;

7. stabilitatea substanței active.

c) Evaluare și certificare:

- pentru vaccinurile noi, care conțin un antigen vaccinal nou, solicitantul trebuie să depună la Agenția Națională a Medicamentului o cerere de autorizare de punere pe piață cu documentație completă, incluzând toate dosarele standard ale antigenului vaccinal, corespunzătoare fiecărui antigen vaccinal individual, care este parte a noului vaccin, când nu există încă dosar standard pentru antigenul separat al vaccinului. O evaluare științifică și tehnică trebuie să fie realizată de către EMEA pentru fiecare Dosar standard al antigenului vaccinal. O evaluare pozitivă conduce la un certificat de conformitate cu legislația europeană pentru fiecare Dosar standard al antigenului vaccinal, care este însoțit de un raport de evaluare. Certificatul are aplicabilitate în România și în întreaga Comunitate Europeană;

- prevederile paragrafului 1 al prezentei litere trebuie să se aplice pentru fiecare vaccin, care constă într-o nouă combinație de antigeni vaccinali, indiferent de faptul că unul sau mai mulți dintre acești antigeni vaccinali sunt parte din vaccinurile deja autorizate în România sau în Comunitatea Europeană;

- modificările în conținutul Dosarului standard al antigenului vaccinal pentru un vaccin autorizat în Comunitatea Europeană trebuie să facă obiectul unei evaluări științifice și tehnice efectuate de EMEA, în acord cu procedura formulată în Regulamentul Comisiei nr. 1.085/2003/CE. În cazul unei evaluări pozitive, se emite un certificat de conformitate cu legislația Comunității Europene pentru Dosarul standard al antigenului vaccinal. Certificatul emis are aplicabilitate în România și în întreaga Comunitate Europeană;

- prin derogare de la prevederile paragrafelor 1 - 3 ale prezentei litere (Evaluare și certificare), când un Dosar standard al antigenului vaccinal corespunde numai unui singur vaccin care face obiectul unei autorizații de punere pe piață care nu a fost/nu va fi emisă în acord cu o procedură a Comunității Europene și cu condiția ca vaccinul autorizat să includă antigeni vaccinali care nu au fost evaluați prin procedura din Comunitate, trebuie efectuată de Agenția Națională a Medicamentului evaluarea științifică și tehnică a aceluși Dosar standard al antigenului vaccinal și a modificărilor lui subsecvente, când aceasta acordă autorizația de punere pe piață;

- ca o a doua etapă la prevederile paragrafelor 1 - 4 ale prezentei litere, Agenția Națională a Medicamentului care va acorda sau a acordat autorizația de punere pe piață trebuie să ia în considerare certificarea, recertificarea sau variația Dosarului standard al antigenului vaccinal al medicamentului respectiv.

2. Produse radiofarmaceutice și precursori

2.1. Produse radiofarmaceutice

Pentru scopurile prezentului punct, cererile bazate pe art. 700 alin. (5) și art. 704 din Legea nr. 95/2006 trebuie să fie însoțite de un dosar complet, în care trebuie să fie incluse următoarele detalii specifice:

Modulul 3

a) În contextul unui kit radiofarmaceutic, care urmează să fie marcat după furnizarea de către fabricant, substanța activă este considerată a fi parte a formulării care este destinată să transporte sau să lege un radionuclid. Descrierea metodelor de fabricație a kiturilor radiofarmaceutice trebuie să includă detalii ale fabricației kitului și detalii ale procesării lui

finale recomandate pentru a fabrica medicamentul radioactiv. Specificațiile necesare ale radionuclidului trebuie să fie descrise în acord, acolo unde este relevant, cu monografia generală sau cu monografiile specifice din Farmacopeea Europeană. În plus trebuie să fie descriși oricare dintre compușii care sunt esențiali pentru radiomarcare. Trebuie să fie descrisă, de asemenea, structura compusului radiomarcant.

Pentru radionuclizi trebuie să fie discutate reacțiile nucleare implicate.

Într-un generator trebuie să fie considerate substanțe active atât radionuclidul-mamă, cât și radionuclidul-fiică.

b) Trebuie să fie furnizate detalii privind natura radionuclidului, identitatea izotopului, impuritățile probabile, purtătorul, utilizarea și activitatea specifică.

c) Materiile de start includ materiile-țintă de iradiere.

d) Trebuie să fie prezentate considerații privind puritatea chimică/radiochimică și relația ei cu biodistribuția.

e) Trebuie să fie descrise puritatea radionuclidului, puritatea radiochimică și activitatea specifică.

f) Pentru generatori sunt cerute detalii privind testarea radionuclizilor-mamă și radionuclizilor-fiică. Pentru eluați ai generatorului trebuie să fie prezentate teste privind radionuclizii-mamă și fiică și pentru alte componente ale sistemului generator.

g) Cerințele pentru a exprima conținutul substanțelor active în termenii de masă a entităților active trebuie să se aplice numai pentru kituri radiofarmaceutice. Pentru radionuclizi radioactivitatea trebuie să fie exprimată în Becquereli la o anumită dată și, dacă este necesar, la un anumit timp cu referire la fusul orar. Trebuie să fie indicat tipul de radiație.

h) Pentru kituri specificațiile produsului finit trebuie să includă teste privind performanța produsului după radiomarcare. Trebuie să fie incluse controale relevante privind puritatea radiochimică și radionuclidică a compusului marcat. Orice material esențial pentru radiomarcare trebuie să fie identificat și dozat.

i) Trebuie să fie prezentate informații privind stabilitatea pentru generatorii de radionuclizi, pentru kiturile de radionuclizi și pentru produșii radiomarcați. Stabilitatea în timpul folosirii produselor radiofarmaceutice în flacoane multidoză trebuie să fie susținută cu documente.

Modulul 4

Se consideră că toxicitatea se asociază cu doza de radiații. Pentru diagnostic aceasta este o consecință a folosirii produselor radiofarmaceutice; pentru terapie aceasta este proprietatea dorită. De aceea, evaluarea siguranței și eficacității produselor radiofarmaceutice trebuie să țină cont de cerințele pentru medicamente și de aspectele legate de dozimetria radiației. Expunerea organului/țesutului la radiații trebuie să fie susținută cu documente. Estimările dozei de radiații absorbite trebuie să fie calculate în acord cu un sistem specific, recunoscut pe plan internațional pentru o cale specifică de administrare.

Modulul 5

Unde este cazul, trebuie să fie furnizate rezultatele studiilor clinice și justificate în prezentările clinice.

2.2. Precursori radiofarmaceutici pentru radiomarcare

În cazul specific al unui precursor radiofarmaceutic destinat numai pentru scopuri de radiomarcare, obiectivul primar trebuie să fie prezentarea de informații care să abordeze posibilele consecințe ale unei eficiențe slabe de radiomarcare sau ale disocierii *in vivo* a conjugatului radiomarcant, adică problemelor legate de efectele produse pacientului de radionuclidul liber (nelegat). În plus, este, de asemenea, necesar să se prezinte informații relevante privind riscurile ocupaționale, adică expunerea la radiații a personalului spitalului și a mediului înconjurător.

În special, unde este cazul, trebuie să fie prezentate următoarele informații:

Modulul 3

Prevederile modulului 3 trebuie să se aplice la înregistrarea precursorilor de produse radiofarmaceutice cum au fost definiți mai sus [paragrafele a) - i)], acolo unde este cazul.

Modulul 4

Referitor la toxicitatea după doză unică și după doze repetate, trebuie prezentate, dacă nu se justifică altfel, rezultatele studiilor efectuate în conformitate cu prevederile privind buna practică de laborator formulate în Directiva Consiliului 87/18/CEE și în Directiva 88/320/CEE, transpuse în România prin Hotărârea Guvernului nr. 63/2002.

Studiile de mutagenicitate pe radionuclid nu sunt considerate utile în acest caz particular.

Trebuie să fie prezentate informații privind toxicitatea chimică și disponerea nuclidului relevant "rece".

Modulul 5

Informațiile clinice generate de studiile clinice care folosesc precursorul însuși nu sunt relevante în cazul specific al unui precursor radiofarmaceutic destinat numai scopurilor de radiomarcare.

Totuși, trebuie să fie prezentate informații care demonstrează utilitatea clinică a precursorului radiofarmaceutic când este atașat moleculelor purtătoare relevante.

3. Medicamente homeopate

Această secțiune stabilește prevederile specifice privind aplicarea modulelor 3 și 4 la preparatele homeopate definite în art. 695 pct. 4 din Legea nr. 95/2006.

Modulul 3

Prevederile modulului 3 trebuie să se aplice documentelor depuse în acord cu art. 712 din Legea nr. 95/2006 pentru înregistrarea simplificată a medicamentelor homeopate, la care face referire art. 710 alin. (2) și art. 711, precum și documentele pentru autorizarea altor

medicamente homeopate la care se referă art. 713 din Legea nr. 95/2006, cu următoarele modificări:

a) Terminologie

Numele latin al sușei homeopate descrise în dosarul de autorizare de punere pe piață trebuie să fie în acord cu titlul latin din Farmacopeea Europeană sau, în absența acestuia, cu titlul din Farmacopeea Română ori dintr-o farmacopee oficială a unui stat membru al Uniunii Europene. Unde are relevanță, trebuie să fie prezentat/prezentate numele tradițional/tradiționale folosit/folosite în fiecare stat membru al Uniunii Europene.

b) Controlul materiilor de start

Informațiile și documentele privind materiile de start, adică toate materiile folosite, incluzând materiile prime și intermediare, până la diluția finală care trebuie încorporată în medicamentul finit, care însoțesc cererea, trebuie să fie suplimentate prin date adiționale privind sușa homeopată.

Cerințele generale de calitate trebuie să se aplice tuturor materiilor de start și materiilor prime, precum și etapelor intermediare ale procesului de fabricație, până la diluția finală care trebuie încorporată în medicamentul finit. Dacă este posibil, se cere o dozare dacă sunt prezente componente toxice și dacă nu poate să fie controlată calitatea pe diluția finală de încorporat din cauza gradului înalt de diluție. Fiecare etapă a procesului de fabricație de la materiile de start până la diluția finală care se încorporează în medicamentul finit trebuie să fie complet descrisă.

În cazul folosirii diluțiilor, aceste etape de diluare trebuie să fie făcute în acord cu metodele de fabricație homeopate formulate în monografia relevantă a Farmacopeii Europene sau, în absența acesteia, în Farmacopeea Română ori într-o farmacopee oficială a unui stat membru al Uniunii Europene.

c) Testele de control al produsului finit

Cerințele generale de calitate trebuie să se aplice medicamentelor homeopate finite, orice excepție având nevoie să fie justificată corespunzător de solicitant.

Trebuie să fie efectuate identificarea și dozarea tuturor constituenților relevanți din punct de vedere toxicologic. Dacă se poate justifica faptul că o identificare și/sau o dozare a tuturor constituenților relevanți din punct de vedere toxicologic nu sunt posibile, de exemplu din cauza diluției lor în medicamentul finit, calitatea trebuie să fie demonstrată prin validarea completă a procesului de fabricație și diluare.

d) Testele de stabilitate

Stabilitatea medicamentului finit trebuie să fie demonstrată. Datele de stabilitate din sușele homeopate sunt în general transferabile la diluțiile/triturațiile obținute din acestea. Dacă nu este posibilă nici o identificare sau dozare a substanței active, datorită gradului de diluare, trebuie luate în considerare datele de stabilitate a formei farmaceutice.

Modulul 4

Prevederile modulului 4 trebuie să se aplice la autorizarea simplificată a medicamentelor homeopate la care face referire art. 710 alin. (2) și art. 711 din Legea nr. 95/2006, cu următoarele specificații:

Orice informații care lipsesc trebuie să fie justificate. De exemplu, trebuie să se justifice de ce demonstrarea unui nivel acceptabil de siguranță se poate susține, deși unele studii lipsesc.

4. Medicamente din plante

Cererile pentru medicamentele din plante trebuie să aibă un dosar complet, în care trebuie incluse următoarele detalii specifice:

Modulul 3

Prevederile modulului 3, inclusiv conformitatea cu monografia/monografiile Farmacopeii Europene, trebuie să se aplice la autorizarea medicamentelor din plante. Nivelul de cunoaștere științifică la momentul în care se depune cererea trebuie să fie luat în considerare.

Următoarele aspecte specifice medicamentelor din plante trebuie să fie luate în considerare:

1. Substanțe vegetale și preparate din plante

Pentru scopurile prezentelor norme și protocoale, termenii *substanțe vegetale* și *preparate din plante* trebuie să fie considerați echivalenți termenilor *produse vegetale* și *preparate din produse vegetale*, astfel cum sunt definiți de Farmacopeea Europeană.

În ceea ce privește nomenclatura substanțelor vegetale, trebuie să fie prezentate denumirea științifică binomială a plantei (gen, specie, varietate și autor) și chemotipul, unde este cazul, părțile plantei, definiția substanței vegetale, alte nume (sinonimele menționate în alte farmacopei) și codul de laborator.

În ceea ce privește nomenclatura preparatului din plante, trebuie să fie prezentate numele științific binomial al plantei (gen, specie, varietate și autor) și chemotipul, unde este cazul, părțile plantei, definiția preparatului din plante, raportul substanță vegetală/preparat din plante, solventul/solvenții de extracție, alte nume (sinonimele menționate în alte farmacopei) și codul de laborator.

Pentru a susține cu documente secțiunea structurii pentru substanța/substanțele vegetală/vegetale și preparatele din plante, unde este cazul, trebuie să fie prezentate forma fizică, descrierea constituenților cu activitate terapeutică cunoscută sau a markerilor (formula moleculară, masa moleculară relativă, formula structurală, inclusiv stereochemia relativă și absolută, formula moleculară și masa moleculară relativă), precum și a altor constituenți.

Pentru a susține cu documente secțiunea fabricantului substanței vegetale trebuie să fie prezentate, când este cazul, denumirea, adresa și responsabilitatea fiecărui furnizor, incluzând contractorii și fiecare loc propus sau instalație implicată în producția/colectarea și testarea substanței vegetale.

Pentru a susține cu documente secțiunea fabricantului preparatului din plante, trebuie să fie prezentate, când este cazul, numele, adresa și responsabilitatea fiecărui furnizor, incluzând contractorii și fiecare loc propus sau instalație implicată în fabricația și testarea preparatului din plante.

În ceea ce privește descrierea procesului de fabricație și controalele procesului pentru substanțe vegetale, trebuie să fie prezentate informații care să descrie adecvat producția și colectarea plantei, incluzând sursa geografică a plantei medicinale și condițiile de cultivare, recoltare, uscare și păstrare.

În ceea ce privește descrierea procesului de fabricație și controalele procesului pentru preparatul din plante, trebuie să fie prezentate informații care să descrie adecvat procesul de fabricație al preparatului din plante, incluzând descrierea procesării, solvenților și reactivilor, a etapelor de purificare și standardizare.

În ceea ce privește dezvoltarea procesului de fabricație, unde este cazul, trebuie să fie prezentat un rezumat scurt al descrierii dezvoltării substanței/substanțelor vegetale și preparatului/preparatelor din plante, luându-se în considerare calea de administrare și utilizarea propuse. Trebuie să fie discutate rezultatele care compară compoziția fitochimică a substanței/substanțelor vegetale și preparatului/preparatelor din plante, unde este cazul, folosite în susținerea datelor bibliografice și substanța/substanțele vegetală/vegetale și preparatul/preparatele din plante, unde este cazul, conținute ca substanțe active în medicamentul din plante pentru care s-a depus cererea.

În ceea ce privește elucidarea structurii și a altor caracteristici ale substanței vegetale, trebuie să fie prezentate informații privind caracterizarea botanică, macroscopică, microscopică, fitochimică și, dacă este necesar, activitatea biologică.

În ceea ce privește elucidarea structurii și a altor caracteristici ale preparatului din plante, trebuie să fie prezentate informații privind caracterizarea fito- și fizico-chimică și, dacă este necesar, activitatea biologică.

Trebuie să fie prezentate specificațiile pentru substanța/substanțele vegetală/vegetale și preparatul/preparatele din plante, unde este cazul.

Trebuie să fie prezentate procedurile analitice folosite pentru testarea substanței/substanțelor vegetale și preparatului/preparatelor din plante, unde este cazul.

În ceea ce privește validarea procedurilor analitice, trebuie să fie prezentate (unde este cazul) informații privind validarea analitică, incluzând date experimentale despre procedurile analitice folosite pentru testarea substanței/substanțelor vegetale și preparatului/preparatelor din plante.

În ceea ce privește analiza seriilor, trebuie să fie prezentate, unde este cazul, descrierea seriilor și rezultatele analizelor seriilor pentru substanța/substanțele vegetală/vegetale și preparatul/preparatele din plante, incluzându-le pe cele pentru substanțe din farmacopei.

Unde este cazul, trebuie să fie prezentată justificarea specificațiilor pentru substanța/substanțele vegetală/vegetale și preparatul/preparatele din plante.

Trebuie să fie prezentate, unde este cazul, informații privind standardele de referință sau materialele de referință folosite pentru testarea substanței/substanțelor vegetale și preparatului/preparatelor din plante.

Când substanța vegetală sau preparatul din plante constituie subiectul unei monografii, solicitantul poate depune cerere pentru un certificat de conformitate, care să fie acordat de către EDQM.

2. Medicamente din plante

În ceea ce privește dezvoltarea formulării, trebuie să fie prezentat un rezumat scurt al descrierii dezvoltării medicamentului din plante, luându-se în considerare calea de administrare și utilizarea propuse. Trebuie să fie discutate rezultatele care compară compoziția fitochimică a produselor folosite în susținerea datelor bibliografice și produsul din plante, unde este cazul, pentru care s-a depus cererea.

5. Medicamente orfane

În cazul unui medicament orfan, în înțelesul Regulamentului nr. 141/2000/CE¹⁴) se pot aplica prevederile generale din partea a II-a pct. 6 (situații excepționale) din prezentele norme și

protocoale. Solicitantul trebuie să justifice atunci, în rezumatele nonclinice și clinice, motivele pentru care nu este posibil să prezinte informații complete și trebuie să prezinte o justificare a balanței risc-beneficiu pentru medicamentul orfan respectiv.

¹⁴⁾ JO nr. L. 18 din 22 ianuarie 2000, p. 1.

Când un solicitant pentru o autorizație de punere pe piață pentru un medicament orfan invocă prevederile art. 704 alin. (1) din Legea nr. 95/2006 și partea a II-a din prezentele norme și protocoale (utilizare medicală bine stabilită), pentru folosirea sistematică și documentată a substanței implicate, se poate face referire, pe cale de excepție, la folosirea acelei substanțe în acord cu prevederile prezentului punct.

Partea A IV-A

Medicamente pentru terapii avansate

1. INTRODUCERE

Cererile de autorizare de punere pe piață a medicamentelor pentru terapii avansate, definite la art. 2 alin. (1) lit. (a) din Regulamentul (CE) nr. 1.394/2007 al Parlamentului European și al Consiliului din 13 noiembrie 2007 privind medicamentele pentru terapie avansată și de modificare a Directivei 2001/83/CE și a Regulamentului (CE) nr. 726/2004, trebuie să respecte cerințele privind formatul (modulele 1, 2, 3, 4 și 5) descrise în partea I a prezentelor norme și protocoale.

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

Datorită naturii specifice a medicamentelor pentru terapii avansate, se poate aplica o abordare în funcție de riscuri pentru a determina cantitatea de date clinice, nonclinice și de calitate care trebuie incluse în cererea de autorizare de punere pe piață, în conformitate cu ghidurile științifice privind calitatea, siguranța și eficacitatea medicamentelor menționate la pct. 6 din "Introducere și principii generale".

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

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

2. DEFINIȚII

În sensul prezentelor norme și protocoale, pe lângă definițiile stabilite în Regulamentul (CE) nr. 1.394/2007, se aplică și definițiile prevăzute în secțiunile 2.1 și 2.2.

2.1. Medicament pentru terapie genică

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

a) conține o substanță activă care include sau se compune dintr-un acid nucleic recombinant utilizat la om sau administrat acestuia, cu scopul de a ajusta, repara, înlocui, adăuga sau elimina o exprimare genetică;

b) efectul său terapeutic, profilactic sau de diagnostic este direct asociat cu secvența de acid nucleic recombinant pe care o conține sau cu produsul exprimării genetice a acestei secvențe. Medicamentele pentru terapie genică nu includ vaccinurile împotriva bolilor infecțioase.

2.2. Medicament pentru terapie celulară somatică

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

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

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

În sensul lit. a), nu sunt considerate manipulări substanțiale în special manipulările enumerate în anexa I la Regulamentul (CE) nr. 1.394/2007.

3. CERINȚE SPECIFICE PRIVIND MODULUL 3

3.1. Cerințe specifice privind toate medicamentele pentru terapii avansate

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

Sistemul de trasabilitate va fi complementar și compatibil cu cerințele prevăzute în Directiva 2004/23/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 31 martie 2004 privind stabilirea unor standarde de calitate și securitate pentru donarea, obținerea, testarea, prelucrarea, conservarea, stocarea și distribuirea de celule și țesuturi umane, în ceea ce privește celulele și țesuturile umane, altele decât celulele sanguine, precum și cu Directiva 2002/98/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 27 ianuarie 2003 privind stabilirea standardelor de calitate și securitate pentru recoltarea, controlul, prelucrarea, stocarea și distribuirea sângelui uman și a componentelor sangvine și de modificare a Directivei 2001/83/CE, în ceea ce privește celulele sanguine umane.

3.2. Cerințe specifice privind medicamentele pentru terapie genică

3.2.1. Introducere: produs finit, substanță activă și materii prime

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

Produsul finit este format din una sau mai multe secvențe de acid nucleic ori din unul sau mai multe microorganisme ori virusuri modificate genetic, fiind formulat în recipientul său final destinat pentru utilizarea medicală specifică. Produsul finit poate fi combinat cu un dispozitiv medical sau cu un dispozitiv medical implantabil activ.

Substanța activă se compune din una sau mai multe secvențe de acid nucleic ori din unul sau mai multe microorganisme ori virusuri modificate genetic.

3.2.1.2. Medicament pentru terapie genică care conține celule modificate genetic

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

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

3.2.1.3. În cazul medicamentelor formate din virusuri sau vectori virali, materiile prime sunt componentele din care se obține vectorul viral, respectiv sursa principală a vectorului viral ori plasmidele utilizate la transfecția celulelor de împachetare și a băncii de celule master a liniei celulare de împachetare.

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

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

3.2.2. Cerințe specifice

Pe lângă cerințele menționate la secțiunile 3.2.1 și 3.2.2 ale părții I, se aplică și următoarele cerințe:

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

b) Pentru medicamentele care conțin un microorganism sau un virus, trebuie furnizate date privind modificarea genetică, analiza secvențelor, atenuarea virulenței, tropismul pentru anumite țesuturi și tipuri de celule, dependența de ciclul celular a microorganismului sau virusului, patogenitatea și caracteristicile tulpinii parentale.

c) Impuritățile aferente procesului și impuritățile aferente medicamentului trebuie descrise în secțiunile relevante din dosar, cu accent special pe contaminanții virali cu competență de replicare dacă vectorul este conceput să nu dețină competență de replicare.

d) Pentru plasmide, trebuie realizată cuantificarea diferitelor forme de plasmidă pe toată perioada de valabilitate a medicamentului.

e) Pentru celulele modificate genetic, trebuie testate caracteristicile celulelor înainte și după modificarea genetică, precum și înainte și după orice proceduri ulterioare de congelare/depozitare.

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

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

3.3.1. Introducere: produs finit, substanță activă și materii prime

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

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

Se consideră materii prime și alte substanțe (de exemplu, scheme, matrice, dispozitive, biomateriale, biomolecule și/sau alte componente) care sunt combinate cu celulele manipulate din care fac parte integrantă, chiar dacă nu sunt de origine biologică. Materialele utilizate în timpul fabricării substanței active (de exemplu, medii de cultură, factori de creștere) și care nu sunt prevăzute a face parte din substanța activă sunt considerate materii prime.

3.3.2. Cerințe specifice

Pe lângă cerințele menționate la secțiunile 3.2.1 și 3.2.2 ale părții I, se aplică și următoarele cerințe:

3.3.2.1. Materii prime

a) Trebuie furnizate informații sintetice cu privire la donarea, obținerea și testarea de țesuturi și celule umane utilizate ca materii prime și produse în conformitate cu Directiva 2004/23/CE. Dacă se folosesc ca materii prime celule sau țesuturi bolnave (de exemplu, țesuturi canceroase), utilizarea acestora trebuie justificată.

b) Dacă sunt amestecate populații de celule alogene, trebuie descrise strategiile de amestecare și măsurile de asigurare a trasabilității.

c) Potențiala variabilitate introdusă prin țesuturile și celulele umane sau animale este considerată drept parte din validarea procesului de fabricație, caracterizarea substanței active și a produsului finit, dezvoltarea de teste de control, stabilirea specificațiilor și stabilitatea.

d) Pentru produsele pe bază de celule xenogene, trebuie furnizate informații privind sursa animalelor (cum ar fi originea geografică, date privind creșterea acestora, vârsta), criteriile specifice de acceptare, măsurile de prevenire și monitorizare a infecțiilor la animalele sursă/donatori, testarea animalelor pentru depistarea agenților infecțioși, incluzând microorganisme și virusuri cu transmitere verticală, și dovezi ale adecvării unităților în care sunt ținute animalele.

e) Pentru produsele pe bază de celule derivate din animale modificate genetic, trebuie descrise caracteristicile specifice ale celulelor asociate cu modificarea genetică. De asemenea, trebuie furnizate o descriere detaliată a metodei de creare și o caracterizare a animalului transgenic.

f) Pentru modificarea genetică a celulelor se aplică cerințele tehnice prevăzute la secțiunea 3.2.

g) Trebuie să se descrie și să se justifice schema de testare a oricăror substanțe suplimentare (scheme, matrice, dispozitive, biomateriale, biomolecule sau alte componente), care sunt combinate cu celule obținute prin inginerie din care fac parte integrantă.

h) Pentru scheme, matrice și dispozitive care se încadrează în definiția unui dispozitiv medical sau a unui dispozitiv medical implantabil activ, trebuie furnizate informațiile menționate la secțiunea 3.4, pentru evaluarea medicamentului combinat pentru terapii avansate.

3.3.2.2. Procesul de fabricație

a) Procesul de fabricație trebuie validat pentru a se asigura consecvența loturilor și proceselor, integritatea funcțională a celulelor pe toată durata procesului de fabricație și a transportului până în momentul aplicării sau administrării și adecvarea stării de diferențiere.

b) Dacă celulele sunt cultivate direct în interior sau pe o matrice, o schemă sau un dispozitiv, trebuie furnizate informații cu privire la validarea procesului de cultivare a celulelor, sub aspectul creșterii celulelor, funcționării și integrității combinației.

3.3.2.3. Caracterizare și strategie de control

a) Trebuie furnizate informații relevante cu privire la caracterizarea populației de celule sau a combinației de celule sub aspectul identității, purității (de exemplu, agenți microbieni și contaminanți celulari accidentali), viabilității, potenței, cariologiei, oncogenității și conformității pentru utilizarea medicală specifică. Trebuie să se demonstreze stabilitatea genetică a celulelor.

b) Trebuie furnizate informații calitative și, dacă este posibil, cantitative despre impuritățile aferente produsului și procesului, precum și despre orice material care poate introduce produse de degradare în timpul fabricării. Gradul de determinare a impurităților trebuie justificat.

c) Dacă anumite teste pentru eliberarea seriilor nu pot fi efectuate pe substanța activă sau pe produsul finit, ci doar pe intermediari-cheie și/sau ca teste în timpul procesului, acest lucru trebuie justificat.

d) În cazul în care sunt prezente molecule biologice active (cum ar fi factori de creștere, citokine) drept componente ale produsului pe bază de celule, trebuie furnizată o caracterizare a impactului și interacțiunii acestora cu alte componente ale substanței active.

e) În cazul în care o structură tridimensională face parte din funcția prevăzută, starea de diferențiere, organizarea structurală și funcțională a celulelor și, dacă este cazul, matricea

extracelulară generată trebuie incluse în caracterizarea acestor produse pe bază de celule. Dacă este necesar, investigațiile nonclinice pot completa caracterizarea fizico-chimică.

3.3.2.4. Excipienți

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

3.3.2.5. Studii de dezvoltare

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

3.3.2.6. Materiale de referință

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

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

3.4.1. Dispozitive medicale care conțin medicamente pentru terapii avansate menționate la art. 7 din Regulamentul (CE) nr. 1.394/2007

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

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

3.4.2. Medicamentele combinate pentru terapii avansate definite la art. 2 alin. (1) lit. (d) din Regulamentul (CE) nr. 1.394/2007

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

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

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

a) informații cu privire la alegerea și funcția prevăzută a dispozitivului medical sau a dispozitivului medical implantabil activ și demonstrarea compatibilității dispozitivului cu alte componente ale produsului;

b) dovezi ale conformității părții de dispozitiv medical cu cerințele esențiale prevăzute în anexa I la Directiva 93/42/CEE a Consiliului din 14 iunie 1993 privind dispozitivele medicale sau ale conformității părții de dispozitiv implantabil activ cu cerințele esențiale prevăzute în anexa I la Directiva 90/385/CEE a Consiliului din 20 iunie 1990 privind armonizarea legislațiilor statelor membre referitoare la dispozitivele medicale active implantabile;

c) după caz, dovezi ale conformității dispozitivului medical sau a dispozitivului medical implantabil activ cu cerințele BSE/TSE prevăzute în Directiva 2003/32/CE de instituire a unor specificații detaliate privind cerințele prevăzute de Directiva 93/42/CEE a Consiliului cu privire la dispozitivele medicale fabricate din țesuturi de origine animală;

d) dacă sunt disponibile, rezultatele oricărei evaluări a părții de dispozitiv medical sau a părții de dispozitiv medical implantabil activ realizate de un organism notificat în conformitate cu Directiva 93/42/CEE sau Directiva 90/385/CEE.

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

4. CERINȚE SPECIFICE PRIVIND MODULUL 4

4.1. Cerințe specifice privind toate medicamentele pentru terapii avansate

Este posibil ca cerințele menționate în modulul 4 din partea I referitoare la testarea farmacologică și toxicologică a medicamentelor să nu fie întotdeauna adecvate, din cauza proprietăților structurale și biologice unice și diverse ale medicamentelor pentru terapii avansate. Cerințele tehnice prevăzute la secțiunile 4.1, 4.2 și 4.3 explică modul de aplicare a cerințelor menționate în partea I la medicamentele pentru terapii avansate. Acolo unde este cazul și în funcție de specificul medicamentelor pentru terapii avansate, s-au stabilit cerințe suplimentare.

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

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

4.2. Cerințe specifice privind medicamentele pentru terapie genică

Pentru stabilirea dimensiunii și a tipului de studii nonclinice necesare pentru determinarea nivelului adecvat de date nonclinice privind siguranța, trebuie să se țină seama de concepția și tipul de medicament pentru terapie genică.

4.2.1. Farmacologie

a) Se furnizează studii **in vitro** și **in vivo** ale acțiunilor asociate cu utilizarea terapeutică propusă (respectiv studii farmacodinamice de confirmare a conceptului), folosind modele și

specii de animale relevante cu scopul de a demonstra că secvența de acid nucleic atinge ținta vizată (organul sau celulele-țintă) și îndeplinește funcția vizată (nivel de expresie și activitate funcțională). Se menționează durata funcționării secvenței de acid nucleic și schema de dozare propusă din studiile clinice.

b) *Selectivitatea țintei:* Dacă medicamentul pentru terapie genică este prevăzut să aibă o funcționalitate selectivă sau limitată la țintă, se prezintă studii pentru confirmarea specificității și duratei funcționalității și activității în celulele și țesuturile-țintă.

4.2.2. Farmacocinetică

a) *Studiile de biodistribuție* includ investigații referitoare la persistență, clearance și mobilizare. De asemenea, studiile de biodistribuție vizează și riscul de transmitere a liniei de germeni.

b) *Se prezintă investigații privind excreția și riscul de transmitere la terți, împreună cu evaluarea riscurilor pentru mediu, cu excepția cazurilor în care în cerere se prezintă o justificare corespunzătoare, pe baza tipului de produs în cauză.*

4.2.3. Toxicologie

a) *Trebuie evaluată toxicitatea medicamentului finit pentru terapie genică. În plus, în funcție de tipul de medicament, trebuie să se aibă în vedere testarea individuală a substanței active și a excipienților. Trebuie evaluat efectul in vivo al produselor asociate secvenței de acid nucleic exprimate care nu sunt destinate funcției fiziologice.*

b) *Studiile de toxicitate la doză unică se pot combina cu studii farmacologice și farmacocinetice privind siguranța, de exemplu, pentru investigarea persistenței.*

c) *Trebuie prezentate studii de toxicitate la doze repetate atunci când se prevede dozarea multiplă la subiecți umani. Modul și schema de administrare trebuie să reflecte cu strictețe dozarea clinică planificată. Pentru cazurile în care dozarea unică poate determina funcționalitatea prelungită a secvenței de acid nucleic la om, trebuie avute în vedere studii de toxicitate la doze repetate. Durata acestor studii poate fi mai lungă decât cea a studiilor standard de toxicitate, în funcție de persistența medicamentului pentru terapie genică și de potențialele riscuri anticipate. De asemenea, trebuie prezentată o justificare a duratei.*

d) *Trebuie studiată genotoxicitatea. Cu toate acestea, studiile standard de genotoxicitate se efectuează numai atunci când sunt necesare pentru testarea unei anumite impurități sau a unei anumite componente a sistemului de administrare.*

e) *Trebuie studiată carcinogenitatea. Nu sunt necesare studii standard de carcinogenitate efectuate pe rozătoare pe toată durata acestora de viață. Totuși, în funcție de tipul de medicament, se evaluează potențialul tumorigen pe modele **in vivo/in vitro** relevante.*

f) *Toxicitatea reproductivă și de dezvoltare: se furnizează studii privind efectele asupra fertilității și asupra funcției generale de reproducere. Se prezintă studii de toxicitate embriofetală și perinatală și studii privind transmiterea liniei de germeni, cu excepția cazurilor în care în cerere se prezintă o justificare corespunzătoare, pe baza tipului de medicament în cauză.*

g) *Studii suplimentare de toxicitate*

- *Studii de integrare: se prezintă studii de integrare pentru orice medicament utilizat în terapie genică, cu excepția situației în care lipsa acestor studii este justificată științific, de exemplu, pentru că secvențele de acid nucleic nu pătrund în nucleul celulei. Pentru medicamentele utilizate în terapia genică considerate a fi incapabile de integrare se realizează studii de integrare dacă informațiile privind biodistribuția indică un risc de transmitere a liniei de germeni.*

- *Imunogenitate și imunotoxicitate: se studiază potențialele efecte imunogene și imunotoxice.*

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

4.3.1. Farmacologie

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

b) *Trebuie să se determine cantitatea de produs necesară pentru atingerea efectului dorit/dozei eficiente și, în funcție de tipul de produs, frecvența de administrare.*

c) *Trebuie avute în vedere studii farmacologice secundare pentru a se evalua efectele fiziologice potențiale care nu sunt asociate cu efectul terapeutic dorit al medicamentului pentru terapie celulară somatică, al produsului obținut prin inginerie tisulară sau al substanțelor suplimentare, deoarece ar putea fi secrete molecule biologice active, pe lângă proteina (proteinele) de interes, sau proteina (proteinele) de interes ar putea avea situri-țintă nedorite.*

4.3.2. Farmacocinetică

a) *Nu sunt necesare studii farmacocinetice convenționale pentru investigarea absorbției, distribuției, metabolizării și excreției. Cu toate acestea, trebuie investigați parametri precum viabilitatea, longevitatea, distribuția, creșterea, diferențierea și migrarea, cu excepția cazurilor în care se prezintă în cerere o justificare corespunzătoare, pe baza tipului de produs în cauză.*

b) *Pentru medicamentele utilizate în terapia celulară somatică și produsele obținute prin inginerie tisulară care produc în mod sistematic biomolecule active trebuie să se studieze distribuția, durata și volumul de expresie al acestor molecule.*

4.3.3. Toxicologie

a) *Trebuie evaluată toxicitatea produsului finit. Trebuie avute în vedere teste individuale ale substanței/substanțelor active, excipienților, substanțelor suplimentare și ale oricăror impurități asociate procesului.*

b) *Durata observațiilor poate fi mai mare decât la studiile de toxicitate standard, luându-se în considerare durata de viață anticipată a medicamentului și profilul său farmacodinamic și farmacocinetic. Trebuie furnizată o justificare a duratei.*

c) *Nu sunt necesare studii de carcinogenitate și genotoxicitate convenționale, cu excepția celor referitoare la potențialul tumorigen al produsului.*

d) *Trebuie studiate potențialele efecte imunogene și imunotoxice.*

e) *În cazul produselor pe bază de celule care conțin celule animale, trebuie tratate aspectele specifice de siguranță asociate, cum ar fi transmiterea la om a agenților patogeni xenogeni.*

5. CERINȚE SPECIFICE PRIVIND MODULUL 5

5.1. Cerințe specifice privind toate medicamentele pentru terapii avansate 5

5.1.1. *Cerințele specifice din această secțiune reprezintă cerințe suplimentare celor prevăzute în modulul 5 din partea I.*

5.1.2. În situația în care aplicarea clinică a medicamentelor pentru terapii avansate impune o terapie concomitentă specifică și presupune proceduri chirurgicale, trebuie investigată și descrisă procedura terapeutică în ansamblu. Trebuie furnizate informații cu privire la standardizarea și optimizarea acestor proceduri în timpul dezvoltării clinice. În cazul în care dispozitivele medicale utilizate în timpul procedurilor chirurgicale pentru aplicarea, implantarea sau administrarea medicamentului pentru terapii avansate pot avea un impact asupra eficacității sau siguranței produsului pentru terapii avansate, trebuie furnizate informații cu privire la dispozitivele respective. Trebuie definită expertiza specifică necesară pentru realizarea activităților de aplicare, implantare, administrare sau urmărire. Ori de câte ori este necesar, se furnizează planul de formare a profesioniștilor din domeniul sănătății în ceea ce privește procedurile de utilizare, aplicare, implantare sau administrare a acestor produse.

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

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

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

5.1.6. Eficacitatea indicațiilor propuse trebuie justificată prin rezultate relevante ale studiilor clinice care utilizează criterii de evaluare clinic semnificative pentru destinația de utilizare. În anumite condiții clinice, pot fi necesare dovezi ale eficacității pe termen lung. Trebuie prezentată strategia de evaluare a eficacității pe termen lung.

5.1.7. În planul de management al riscurilor se include o strategie pentru urmărirea pe termen lung a siguranței și eficacității.

5.1.8. În cazul medicamentelor combinate pentru terapii avansate, studiile de siguranță și eficacitate trebuie concepute pentru medicamentul combinat în ansamblul său și efectuate tot pe întregul ansamblu.

5.2. Cerințe specifice privind medicamentele pentru terapie genică

5.2.1. Studii farmacocinetice la om

Studiile farmacocinetice la om trebuie să includă următoarele aspecte:

- a) studii de excreție, pentru a investiga excreția medicamentelor pentru terapie genică;
- b) studii de biodistribuire;
- c) studii farmacocinetice ale medicamentului și fracțiunilor de expresie a genelor (de exemplu, proteine exprimate sau semnături genomice).

5.2.2. Studii farmacodinamice la om

Studiile farmacodinamice la om trebuie să vizeze expresia și funcționarea secvenței de acid nucleic după administrarea medicamentului pentru terapie genică.

5.2.3. Studii de siguranță

Studiile de siguranță trebuie să abordeze următoarele aspecte:

- a) apariția vectorului cu competență de replicare;
- b) apariția de noi tulpini;
- c) rearanjarea secvențelor genomice existente;

d) proliferarea neoplasică determinată de mutagenitatea inserțională.

5.3. Cerințe specifice privind medicamentele pentru terapie celulară somatică

5.3.1. Medicamente pentru terapie celulară somatică al căror mod de acțiune se bazează pe producerea unei sau a mai multor biomolecule active definite

Pentru medicamentele utilizate în terapia celulară somatică al căror mod de acțiune se bazează pe producerea unei sau mai multor biomolecule active definite, trebuie abordat profilul farmacocinetic (în special, distribuția, durata și volumul de expresie) al acestor molecule, dacă este realizabil.

5.3.2. Biodistribuția, persistența și greșarea pe termen lung a componentelor medicamentelor pentru terapie celulară somatică

Pe parcursul dezvoltării clinice trebuie urmărite biodistribuția, persistența și greșarea pe termen lung a componentelor medicamentelor pentru terapie celulară somatică.

5.3.3. Studii de siguranță

Studiile de siguranță trebuie să abordeze următoarele aspecte:

- a) distribuția și greșarea după administrare;*
- b) greșarea ectopică;*
- c) transformarea oncogenă și fidelitatea liniei de celule/țesuturi.*

5.4. Cerințe specifice privind produsele obținute prin inginerie tisulară

5.4.1. Studii farmacocinetice

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

5.4.2. Studii farmacodinamice

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

5.4.3. Studii de siguranță

Se aplică secțiunea 5.3.3.