

DIRECTIVA 2003/63/CE A COMISIEI

din 25 iunie 2003

de modificare a Directivei 2001/83/CE a Parlamentului European și Consiliului din 6 noiembrie 2001 de instituire a unui cod comunitar cu privire la produsele medicamentoase de uz uman

(Text cu relevanță pentru SEE)

COMISIA COMUNITĂȚILOR EUROPENE,

având în vedere Tratatul de instituire a Comunității Europene,

având în vedere Directiva 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 6 noiembrie 2001 de instituire a unui cod comunitar cu privire la produsele medicamentoase de uz uman¹, astfel cum a fost modificată ultima dată prin Directiva 2002/98/CE², în special articolul 120,

întrucât:

(1) Orice produs medicamentos de uz uman care urmează să fie introdus pe piața Comunității Europene trebuie să primească o autorizație de introducere pe piață eliberată de o autoritate competentă. În vederea obținerii unei autorizații de introducere pe piață, trebuie să se depună un dosar de cerere, care cuprinde informațiile și documentele privind rezultatele testelor și probelor efectuate pe produsul medicamentos respectiv.

(2) Cerințele științifice și tehnice detaliate ale anexei I la Directiva 2001/83/CE trebuie adaptate, astfel încât să ia în considerare progresul tehnic și științific, în special o serie largă de noi cerințe care decurg din legislația recentă. Prezentarea și conținutul dosarului de cerere pentru autorizația de introducere pe piață trebuie îmbunătățite pentru a facilita evaluarea și o mai bună utilizare a anumitor părți ale dosarului care sunt comune mai multor produse medicamentoase.

(3) În cadrul Conferinței internaționale pentru armonizare (CIA), în anul 2000 s-a ajuns la un consens cu privire la crearea unui format și a unei terminologii armonizate pentru o documentație tehnică comună, prin care se poate realiza o organizare și o prezentare omogene a dosarului de cerere pentru autorizația de introducere pe piață a produselor medicamentoase de uz uman. În consecință, ar trebui introduse cerințele privind dosarul standardizat pentru autorizația de introducere pe piață pentru a pune în aplicare documentația tehnică comună în cel mai scurt timp posibil, .

(4) Cerințele privind dosarul standardizat pentru autorizația de introducere pe piață (format armonizat) ar trebui să fie aplicabile oricărui tip de produse medicamentoase de uz uman, indiferent de procedura de

acordare a autorizației de introducere pe piață. Cu toate acestea, anumite produse medicamentoase prezintă caracteristici specifice de o asemenea natură încât nu pot fi respectate toate cerințele. Pentru a ține seama de aceste situații particulare, ar trebui prevăzută o prezentare simplificată a dosarului.

(5) Securitatea produselor medicamentoase biologice depinde de controlul riguros al materialelor de bază ale acestora. Cerințele de calitate cu privire la donatorii umani și la analiza donațiilor de materiale de bază pentru produsele medicamentoase pe bază de plasmă sunt prevăzute de Directiva 2002/98/CE de stabilire a standardelor de calitate și siguranță pentru colectarea, testarea, prelucrarea, depozitarea și distribuirea sângelui uman și a componentelor sanguine și de modificare a Directivei 2001/83/CE. Articolul 109 din Directiva 2001/83/CE a fost modificat. Produsele medicamentoase pe bază de plasmă reprezintă, prin natura lor, produse medicamentoase biologice a căror fabricare se bazează pe manipularea cu atenție a plasmelor umane ca material de bază. Pentru a lua în considerare faptul că aceeași materie plasmatică se utilizează, în majoritatea cazurilor, pentru mai multe produse medicamentoase și că, în consecință, o mare parte a dosarului pentru autorizația de introducere pe piață poate fi comună unui număr mare de alte dosare pentru produse medicamentoase pe bază de plasmă complet diferite, este necesar să se stabilească un nou sistem destinat să simplifice atât procedurile de aprobare a produselor medicamentoase pe bază de plasmă, cât și pe cele privind modificările ulterioare ale acestora. În acest scop, ar trebui introdus conceptul de dosar permanent pentru plasmă (DPP), în special pentru a permite reunirea cunoștințelor aprofundate de la nivel național și, prin coordonarea de către EMEA, o evaluare unică. Un DPP ar trebui să servească drept document autonom, diferit de dosarul pentru autorizația de introducere pe piață, prin care să se poată realiza un control armonizat al informațiilor relevante privind materialul de bază utilizat pentru fabricarea produselor medicamentoase pe bază de plasmă. Sistemul DPP ar trebui să constea dintr-o evaluare în două etape: în primul rând, o evaluare a DPP realizată la nivel comunitar, al cărei rezultat, și anume un certificat de conformitate cu legislația comunitară pentru fiecare DPP, trebuie luat în considerare de oricare din autoritățile competente naționale, evitând orice reevaluare ulterioară; în al doilea rând, o evaluare a produsului medicamentos pe bază de plasmă finit, care să cuprindă partea modificată a DPP (cele două părți esențiale ale conținutului, originea plasmelor și calitatea- siguranța plasmelor). Această sarcină ar trebui să îi revină în continuare autorității

¹ JO L 311, 28.11.2001, p. 67.

² JO L 33, 8.2.2003, p. 30.

competente care a eliberat autorizația de introducere pe piață pentru produsul medicamentos pe bază de plasmă.

(6) În cazul vaccinurilor de uz uman, este posibil ca același antigen să fie comun mai multor produse medicamentoase (vaccinuri), iar orice modificare adusă antigenului respectiv, *ipso facto*, să afecteze, în consecință, mai multe vaccinuri autorizate prin diferite proceduri. Pentru a simplifica procedurile existente pentru evaluarea acestor vaccinuri, atât pentru acordarea unei prime autorizații de introducere pe piață, cât și pentru modificările ulterioare ale acesteia datorate modificărilor survenite în procesul de fabricație și testării antigenelor utilizate în vaccinurile combinate, ar trebui introdus un nou sistem, bazat pe conceptul unui dosar permanent pentru antigenul vaccinabil (DPAV). Acest DPAV permite reunirea cunoștințelor aprofundate naționale și, prin coordonarea de către EMEA, o evaluare unică a antigenului vaccinabil în cauză. DPAV ar trebui să servească drept element autonom al dosarului pentru autorizația de introducere pe piață și să furnizeze toate informațiile de natură chimică și biologică privind un antigen specific care constituie una din substanțele active ale unuia sau mai multor vaccinuri combinate.

(7) Sistemul DPAV ar trebui să constea dintr-o evaluare în două etape: în primul rând, o evaluare a DPAV realizată la nivel comunitar, al cărei rezultat, și anume un certificat de conformitate cu legislația comunitară pentru fiecare DPAV, trebuie luat în considerare de oricare din autoritățile competente naționale, evitând orice reevaluare ulterioară; în al doilea rând, o evaluare a produsului medicamentos finit (vaccin combinat) conținând antigenul modificat, sarcină ce îi revine autorității competente care a acordat autorizația de introducere pe piață pentru vaccinul combinat.

(8) Produsele medicamentoase pe bază de plante diferă în mod substanțial de produsele medicamentoase convenționale, prin aceea că ele sunt intrinsec asociate cu noțiunea specifică de substanțe pe bază de plante și preparate pe bază de plante. Prin urmare, este necesar să se stabilească cerințele specifice referitoare la aceste produse în ceea ce privește cerințele standardizate pentru autorizația de introducere pe piață.

(9) Tratamentul diferitor disfuncții patologice dobândite și ereditare la oameni necesită proceduri bazate pe noi concepte, care recurg la dezvoltarea tehnicilor de biotehnologie. Acestea din urmă presupun utilizarea produselor medicamentoase de terapie avansată pe baza unor procese care au la bază, ca substanțe active, diferite biomolecule produse prin transfer genic (produse medicamentoase de terapie genică) și celule manipulate sau prelucrate (produse medicamentoase de terapie celulară).

(10) În măsura în care își îndeplinesc acțiunea esențială prin mijloace metabolice, fiziologice și imunologice pentru redobândirea, corectarea sau modificarea

funcțiilor fiziologice la om, aceste noi și complexe produse terapeutice constituie o nouă categorie de produse medicamentoase biologice în sensul articolelor 1 și 2 din Directiva 2001/83/CE. Principiile generale aplicabile deja acestor produse ar trebui specificate din punct de vedere științific și tehnic, iar cerințele specifice cu privire la cerințele standardizate pentru autorizația de introducere pe piață ar trebui determinate.

(11) Directiva 2001/83/CE ar trebui modificată în consecință.

(12) Măsurile prevăzute de prezenta directivă sunt conforme cu avizul Comitetului permanent pentru produsele medicamentoase de uz uman,

ADOPTĂ PREZENTA DIRECTIVĂ:

Articolul 1

Directiva 2001/83/CE se modifică după cum urmează:

a) la articolul 22 paragraful al doilea, termenii „Partea 4 (G)” se înlocuiesc cu termenii următori:

„Partea II punctul 6”;

b) Anexa I se înlocuiește cu textul anexei la prezenta directivă.

Articolul 2

Statele membre pun în aplicare actele cu putere de lege și actele administrative necesare pentru a se conforma prezentei directive până la 31 octombrie 2003. Statele membre informează de îndată Comisia cu privire la aceasta.

Atunci când statele membre adoptă aceste acte, ele cuprind o trimitere la prezenta directivă sau sunt însoțite de o asemenea trimitere la data publicării lor oficiale. Statele membre stabilesc modalitățile de efectuare a acestei trimiteri.

Prezenta directivă se aplică cu începere de la 1 iulie 2003.

Articolul 3

Prezenta directivă intră în vigoare în a treia zi de la data publicării sale în *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene*.

Articolul 4

Prezenta directivă se adresează statelor membre.

Adoptată la Bruxelles, 25 iunie 2003

Pentru Comisie
Erkki LIIKANEN
Membri al Comisiei

ANEXĂ

Anexa I la Directiva 2001/83/CE se înlocuiește cu textul următor:

„ANEXA I

STANDARDE ȘI PROTOCOALE ANALITICE, FARMACOTOXICOLOGICE ȘI CLINICE CU PRIVIRE LA TESTAREA PRODUSELOR MEDICAMENTOASE

CUPRINS

Introducere și principii generale.....	52
Partea I: Cerințele dosarului standardizat pentru autorizația de introducere pe piață	53
1. Modulul 1: Informații administrative	53
1.1. Cuprins	53
1.2. Formularul pentru cerere	53
1.3. Sumarul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul însoțitor ..	54
1.3.1. Sumarul caracteristicilor produsului.....	54
1.3.2. Etichetarea și prospectul.....	54
1.3.3. Machete și mostre	54
1.3.4. Sumare ale caracteristicilor produsului aprobate anterior în statele membre.....	54
1.4. Informații cu privire la specialiști.....	54
1.5. Cerințe specifice pentru diferite tipuri de cereri.....	55
1.6. Evaluarea riscurilor pentru mediu.....	55
2. Modulul 2: Sumare.....	55
2.1. Cuprins global.....	56
2.2. Introducere.....	56
2.3. Sumar global de calitate.....	56
2.4. Sumar detaliat non-clinic.....	56
2.5. Sumar detaliat clinic.....	56
2.6. Sumar non-clinic.....	57
2.7. Sumar clinic.....	57
3. Modulul 3: Informații chimice, farmaceutice și biologice pentru produsele medicamentoase care conțin substanțe chimice și/sau biologice active.....	57
3.1. Format și prezentare.....	57
3.2. Cuprins: principii și cerințe fundamentale.....	60
3.2.1. Substanța(e) activă(e).....	61
3.2.1.1. Informații generale și informații referitoare la materialele de bază și materiile prime	61
3.2.1.2. Procesul de fabricare a(le) substanței(lor) active	62
3.2.1.3. Caracterizarea substanței(elor) active.....	63
3.2.1.4. Controlul substanței(lor) active.....	63
3.2.1.5. Standarde sau materiale de referință.....	63
3.2.1.6. Recipientul și sistemul de închidere pentru substanța activă.....	63
3.2.1.7. Stabilitatea substanței(lor) active.....	63
3.2.2. Produsul medicamentos finit	63
3.2.2.1. Descrierea și compoziția produsului medicamentos finit.....	63
3.2.2.2. Dezvoltarea farmaceutică.....	64
3.2.2.3. Procesul de fabricație a produsului medicamentos finit.....	65
3.2.2.4. Controlul excipienților.....	66
3.2.2.5. Controlul produsului medicamentos finit.....	66
3.2.2.6. Standarde sau materiale de referință.....	67
3.2.2.7. Recipientul și închiderea pentru produsul medicamentos finit.....	67
3.2.2.8. Stabilitatea produsului medicamentos finit.....	67
4. Modulul 4: Rapoartele non-clinice.....	67
4.1. Format și prezentare.....	67
4.2. Cuprins: principii și cerințe fundamentale.....	68
4.2.1. Farmacologie.....	69
4.2.2. Farmacocinetică.....	69
4.2.3. Toxicologie.....	70
5. Modulul 5: Rapoartele studiilor clinice.....	71
5.1. Format și prezentare.....	71

5.2.	Cuprins: principii și cerințe fundamentale.....	72
5.2.1.	Rapoartele studiilor biofarmaceutice.....	74
5.2.2.	Rapoartele studiilor referitoare la farmacocinetică utilizând biomateriale umane.....	75
5.2.3.	Rapoartele studiilor de farmacocinetică la om.....	75
5.2.4.	Rapoartele studiilor de farmacodinamică la om.....	75
5.2.5.	Rapoartele studiilor de eficacitate și siguranță.....	76
5.2.5.1.	Rapoartele studiilor clinice controlate referitoare la indicația invocată	76
5.2.5.2.	Rapoartele studiilor clinice necontrolate, rapoartele analizelor datelor obținute în cadrul mai multor studii și rapoartele altor studii clinice.....	76
5.2.6.	Rapoartele experienței după introducerea pe piață.....	76
5.2.7.	Foile de observație clinică și listele individuale de pacienți	76
Partea II: Dosarele pentru autorizația de introducere pe piață și cerințele specifice.....		77
1.	Utilizarea medicală bine stabilită.....	77
2.	Produsele medicamentoase în esență similare.....	78
3.	Datele suplimentare necesare în situații specifice.....	78
4.	Produsele medicamentoase biologice similare.....	78
5.	Produsele medicamentoase cu combinație fixă.....	79
6.	Documentația pentru cererile în situații excepționale.....	79
7.	Cererile mixte pentru autorizația de introducere pe piață.....	79
Partea III: Produse medicamentoase speciale.....		80
1.	Produse medicamentoase biologice	80
1.1.	Produse medicamentoase pe bază de plasmă umană.....	80
1.2.	Vaccinuri.....	82
2.	Produse farmaceutice radioactive și precursori.....	83
2.1.	Produse farmaceutice radioactive.....	83
2.2.	Precursori farmaceutici radioactivi pentru marcarea cu izotopi radioactivi....	84
3.	Produse medicamentoase homeopate.....	85
4.	Produse medicamentoase pe bază de plante.....	86
5.	Produse medicamentoase orfane.....	87
Partea IV: Produse medicamentoase de terapie avansată.....		88
1.	Produse medicamentoase de terapie genică (umane și xenogene).....	88
1.1.	Diversitatea produselor medicamentoase de terapie genică	88
1.2.	Cerințe specifice cu privire la modulul 3.....	89
2.	Produse medicamentoase de terapie celulară somatică (umane și xenogene).....	90
3.	Cerințe specifice pentru produsele medicamentoase de terapie genică și celulară somatică (umane și xenogene) cu privire la modulele 4 și 5.....	92
3.1.	Modulul 4.....	92
3.2.	Modulul 5.....	92
3.2.1.	Farmacologie umană și studii de eficacitate.....	93
3.2.2.	Siguranță	93
4.	Declarație specifică privind produsele medicamentoase de xenotransplant ..	94

Introducere și principii generale

(1) Informațiile și documentele care însoțesc o cerere pentru autorizația de introducere pe piață în temeiul articolului 8 și articolului 10 alineatul (1) se prezintă în patru părți, în conformitate cu condițiile stabilite în prezenta anexă și luând în considerare orientarea publicată de Comisie în Normele de reglementare a produselor medicamentoase din Comunitatea Europeană, volumul 2 B, aviz pentru solicitanți, produse medicamentoase de uz uman, prezentarea și conținutul dosarului, documentația tehnică comună (DTC).

(2) Informațiile și documentele se prezintă în cinci module: modulul 1 furnizează datele administrative specifice comunitare; modulul 2 furnizează sumare de calitate, non-clinice și clinice; modulul 3 furnizează informații chimice, farmaceutice și biologice, modulul 4 furnizează rapoarte non-clinice, iar modulul 5 furnizează rapoartele studiilor clinice. Această prezentare pune în aplicare un format comun pentru toate regiunile CIA¹ (Comunitatea Europeană, Statele Unite ale Americii, Japonia). Cele cinci module menționate trebuie prezentate respectându-se cu strictețe formatul, conținutul și sistemul de numerotare definite detaliat în volumul 2 B al avizului pentru solicitanți menționat mai sus.

¹ Conferința internațională pentru armonizarea cerințelor tehnice de înregistrare a produselor farmaceutice de uz uman

(3) Prezentarea documentației tehnice comune comunitare este aplicabilă tuturor tipurilor de cereri pentru autorizația de introducere pe piață, indiferent de procedura aplicată (respectiv centralizată, de recunoaștere reciprocă sau națională) și indiferent dacă acestea se bazează pe o cerere completă sau prescurtată. De asemenea, ea se aplică tuturor tipurilor de produse, inclusiv entităților chimice noi (ECN), produselor farmaceutice radioactive, derivatelor din plasmă, vaccinurilor, produselor medicamentoase pe bază de plante etc.

(4) La întocmirea dosarului pentru autorizația de introducere pe piață, solicitanții trebuie, de asemenea, să ia în considerare indicațiile științifice referitoare la calitatea, securitatea și eficacitatea produselor medicamentoase de uz uman adoptate de Comitetul pentru produse medicamentoase brevetate (CPMB) și publicate de Agenția europeană pentru evaluarea produselor medicamentoase (AEEM) și celelalte indicații comunitare farmaceutice publicate de Comisie în diferitele volume ale Normelor de reglementare a produselor medicamentoase din Comunitatea Europeană.

(5) În ceea ce privește partea calitativă (chimică, farmaceutică și biologică) a dosarului, sunt aplicabile toate monografiile, inclusiv monografiile generale și capitolele generale, din farmacopeea europeană.

(6) Procesul de fabricație trebuie să respecte cerințele Directivei 91/356/CEE a Comisiei de stabilire a principiilor și indicațiilor de bună practică de fabricație (BPF) pentru produsele medicamentoase de uz uman¹ și cu principiile și indicațiile de BPF, publicate de Comisie în Normele de reglementare a produselor medicamentoase din Comunitatea Europeană, volumul 4.

(7) În cerere se includ toate informațiile care sunt relevante pentru evaluarea produsului medicamentos în cauză, indiferent dacă sunt favorabile sau nefavorabile produsului. În special, se furnizează toate detaliile relevante cu privire la orice test sau probă farmacotoxicologic sau clinic, incomplet sau întrerupt, referitor la produsul medicamentos în cauză și/sau la probele finalizate privind indicațiile terapeutice care nu sunt cuprinse în cerere.

(8) Toate probele clinice realizate pe teritoriul Comunității Europene trebuie să respecte cerințele Directivei 2001/20/CE a Parlamentului European și a Consiliului de apropiere a actelor cu putere de lege și a actelor administrative ale statelor membre cu privire la punerea în aplicare a bunei practici clinice în realizarea probelor clinice privind produsele medicamentoase de uz uman². Pentru a fi luate în considerare la evaluarea unei cereri, probele clinice realizate în afara Comunității Europene, care se referă la produse medicamentoase destinate utilizării în Comunitatea Europeană, trebuie concepute, aplicate și raportate în conformitate cu buna practică clinică și principiile etice, pe baza principiilor echivalente dispozițiilor din Directiva 2001/20/CE. Ele se realizează în conformitate cu principiile etice reflectate, de exemplu, în Declarația de la Helsinki.

(9) Studiile (toxico-farmacologice) non-clinice se realizează în conformitate cu dispozițiile referitoare la buna practică de laborator stabilite de Directiva 87/18/CEE a Consiliului privind armonizarea actelor cu putere de lege și a actelor administrative cu privire la aplicarea principiilor bunelor practici de laborator și verificarea aplicării acestora la testele efectuate asupra substanțelor chimice³ și de Directiva 88/320/CEE a Consiliului privind inspecția și verificarea bunei practici de laborator (BPL)⁴.

(10) Statele membre asigură, de asemenea, realizarea tuturor testelor pe animale în conformitate cu Directiva 86/609/CEE a Consiliului din 24 noiembrie 1986 privind apropierea actelor cu putere de lege și a actelor administrative ale statelor membre referitoare la protecția animalelor utilizate în scopuri experimentale sau alte scopuri științifice.

(11) Pentru a monitoriza evaluarea raportului beneficiu/risc, toate informațiile noi care nu sunt cuprinse în cererea inițială și toate informațiile referitoare la farmacovigilență se transmit autorității competente. După acordarea unei autorizații de introducere pe piață, orice modificare a datelor din dosar se transmite autorităților competente, în conformitate cu cerințele din Regulamentele (CE) nr. 1084/2003⁵ și (CE) nr. 1085/2003⁶ ale Comisiei sau, după caz, în conformitate cu dispozițiile naționale și cerințele cuprinse în volumul 9 al *Normelor de reglementare a produselor medicamentoase din Comunitatea Europeană* publicate de Comisie.

Prezenta anexă cuprinde patru părți diferite:

— Partea I descrie formatul cererii, sumarul caracteristicilor produsului, etichetarea, prospectul și cerințele de prezentare pentru cererile standard (modulele 1 – 5).

¹ JO L 193, 17.7.1991, p. 30.

² JO L 121, 1.5.2001, p. 34.

³ JO L 15, 17.1.1987, p. 29.

⁴ JO L 145, 11.6.1988, p. 35.

⁵ A se vedea pagina 1 din prezentul Jurnal Oficial.

⁶ A se vedea pagina 24 din prezentul Jurnal Oficial.

— Partea II prevede o derogare pentru «cererile specifice», și anume: utilizarea medicală bine stabilită, produse în esență similare, combinațiile fixe, produsele biologice similare, circumstanțele excepționale și cererile mixte (o parte bibliografie și o parte studii proprii).

— Partea III abordează «cerințele referitoare la cererile speciale» pentru produsele medicamentoase biologice (dosarul permanent pentru plasmă; dosarul permanent pentru antigenul vaccinabil), produsele farmaceutice radioactive, homeopate, pe bază de plante și pentru produsele medicamentoase orfane.

— Partea IV abordează «produsele medicamentoase pentru terapia avansată» și privește cerințele specifice pentru produsele medicamentoase de terapie genică (utilizând sistemul autolog sau alogen uman sau sistemul xenogen) și produsele medicamentoase de terapie celulară, atât de origine umană cât și de origine animală, și produsele medicamentoase de transplant xenogen.

PARTEA I

CERINȚELE DOSARULUI STANDARDIZAT PENTRU AUTORIZAȚIA DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ

1. MODULUL 1: INFORMAȚII ADMINISTRATIVE

1.1. Cuprins

Se furnizează un cuprins exhaustiv al modulelor 1 - 5 ale dosarului depus pentru cererea de autorizație de introducere pe piață.

1.2. Formularul pentru cerere

Produsul medicamentos care constituie obiectul cererii se identifică prin denumirea sa și denumirea substanței(lor) active, împreună cu forma farmaceutică, calea de administrare, concentrația și prezentarea finală, inclusiv ambalajul.

Se furnizează numele și adresa solicitantului, împreună cu numele și adresele producătorilor și ale locurilor în care se realizează diferitele etape ale fabricației [inclusiv producătorul produsului finit și producătorul(ii) substanței(lor) active] și, după caz, numele și adresa importatorului.

Solicitantul specifică tipul cererii și, în cazul în care există mostre, le indică.

La datele administrative se anexează copii ale autorizației de fabricație în conformitate cu definiția de la articolul 40, însoțite de o listă a țărilor în care s-a acordat autorizația, copii ale tuturor sumarelor caracteristicilor produsului, în conformitate cu articolul 11, aprobate de statele membre, precum și o listă a țărilor în care s-au depus cereri.

Conform indicațiilor din formularul pentru cerere, solicitanții furnizează, *inter alia*, informații referitoare la produsul medicamentos care face obiectul cererii, baza juridică a cererii, titularul și producătorul(ii) propuși pentru autorizația de introducere pe piață, informații privind statutul produsului medicamentos orfan, avizele științifice și programul de dezvoltare pediatrică.

1.3. Sumarul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul însoțitor

1.3.1. Sumarul caracteristicilor produsului

Solicitantul propune un sumar al caracteristicilor produsului, în conformitate cu articolul 11.

1.3.2. Etichetarea și prospectul însoțitor

Se prezintă un text propus pentru etichetare pentru ambalajul imediat și exterior, precum și pentru prospectul însoțitor. Acestea sunt conforme cu toate elementele obligatorii enumerate în titlul V privind etichetarea produselor medicamentoase de uz uman (articolul 63) și prospectul însoțitor (articolul 59).

1.3.3. Machete și mostrele

Solicitantul prezintă mostre și/sau machete ale ambalajului imediat și exterior, ale etichetelor și prospectelor însoțitoare pentru produsul medicamentos în cauză.

1.3.4. *Sumare ale caracteristicilor produsului aprobate deja în statele membre*

La datele administrative ale formularului pentru cerere se anexează copii ale tuturor sumarelor caracteristicilor produsului în conformitate cu articolele 11 și 21, aprobate de statele membre, după caz, și o listă a țărilor în care s-a depus o cerere.

1.4. **Informații cu privire la specialiști**

Conform articolului 12 alineatul (2), specialiștii trebuie să furnizeze rapoarte detaliate ale observațiilor lor cu privire la documentele și informațiile care constituie dosarul pentru autorizația de introducere pe piață și în special cu privire la modulele 3, 4 și 5 (și anume documentația chimică, farmaceutică și biologică, documentația non-clinică și documentația clinică). Specialiștii trebuie să procedeze la o evaluare critică a calității produsului medicamentos și a investigațiilor realizate pe animale și pe oameni și să prezinte toate datele relevante pentru evaluare.

Aceste cerințe se îndeplinesc prin furnizarea unui sumar global, a unui sumar detaliat non-clinic (date din studiile realizate pe animale) și a unui sumar detaliat clinic privind calitatea care se inserează în modulul 2 al dosarului de cerere pentru autorizația de introducere pe piață. În modulul 1 se prezintă o declarație semnată de specialiști, alături de o scurtă descriere a pregătirii, formării și experienței profesionale a acestora. Specialiștii trebuie să dispună de calificări tehnice sau profesionale corespunzătoare. Se declară relațiile profesionale ale specialistului cu solicitantul.

1.5. **Cerințe specifice pentru diferite tipuri de cereri**

Cerințele specifice pentru diferite tipuri de cereri sunt prezentate în partea a II-a a prezentei anexe.

1.6. **Evaluarea riscurilor pentru mediu**

După caz, cererile pentru autorizațiile de introducere pe piață includ un sumar detaliat de evaluare a posibilelor riscuri pe care le prezintă pentru mediu utilizarea și/sau eliminarea produsului medicamentos și conțin propuneri pentru dispoziții cu privire la o etichetare corespunzătoare. Se discută riscul pe care îl prezintă pentru mediu diseminarea produselor medicamentoase care conțin OMG (organisme modificate genetic) în sensul articolului 2 din Directiva 2001/18/CE a Parlamentului European și a Consiliului privind diseminarea deliberată în mediu a organismelor modificate genetic și de abrogare a Directivei 90/220/CEE a Consiliului¹.

Informațiile legate de riscul pentru mediu se prezintă sub forma unui apendice la modulul 1.

Informațiile se prezintă în conformitate cu dispozițiile din Directiva 2001/18/CE, luându-se în considerare toate documentele de orientare publicate de Comisie în relație cu aplicarea directivei susmenționate.

Aceste informații conțin următoarele:

- o introducere;
- o copie a eventualei(eventualelor) aprobări în scris pentru diseminarea deliberată în mediu a PMG în scopuri legate de cercetare și dezvoltare în conformitate cu partea B a Directivei 2001/18/CE;
- informațiile necesare în temeiul anexelor II - IV la Directiva 2001/18/CE, inclusiv metodele de detectare și identificare, precum și codul unic al OMG, plus orice informații suplimentare referitoare la OMG sau la produsul respectiv, relevante pentru evaluarea riscului pentru mediu;
- un raport de evaluare a riscurilor pentru mediu (ERM) întocmit pe baza informațiilor specificate în anexele III și IV la Directiva 2001/18/CE și în conformitate cu anexa II la Directiva 2001/18/CE;
- luându-se în considerare informațiile de mai sus și ERM, o concluzie care propune o strategie corespunzătoare de gestionare a riscurilor, ce include, cu privire la OMG și produsul în cauză, un plan de monitorizare după introducere pe piață și identificarea tuturor informațiilor specifice care trebuie să figureze în sumarul caracteristicilor produsului, pe etichetă și în prospectul însoțitor;

¹ JO L 106, 17.4.2001, p. 1.

— măsuri corespunzătoare pentru informarea publicului.

Se includ semnătura datată a autorului, informații despre pregătirea, formarea și experiența profesională a autorului și o declarație cu privire la relațiile autorului cu solicitantul.

2. MODULUL 2: SUMARE

Acest modul urmărește să rezume datele chimice, farmaceutice și biologice, datele non-clinice și datele clinice prezentate în modulele 3, 4 și 5 ale dosarului pentru autorizația de introducere pe piață și să furnizeze rapoartele/sumarele detaliate descrise la articolul 12 din prezenta directivă.

Se aduc în discuție și se analizează punctele critice. Se prezintă sumare factive incluzând formate tabelare. Aceste rapoarte furnizează trimiteri încrucișate la formatele tabelare sau la informațiile cuprinse în documentația principală prezentată în modulul 3 (documentația chimică, farmaceutică și biologică), modulul 4 (documentația non-clinică) și modulul 5 (documentația clinică).

Informațiile cuprinse în modulul 2 trebuie prezentate respectându-se cu strictețe formatul, conținutul și sistemul de numerotare definite în volumul 2 B din avizul pentru solicitanți. Sumarele detaliate și sumarele trebuie să fie conforme cu principiile și cerințele fundamentale stabilite în continuare:

2.1. **Cuprins global**

Modulul 2 conține un cuprins pentru documentația științifică prezentată în modulele 2 – 5.

2.2. **Introducere**

Se furnizează informații cu privire la clasa farmacologică, modul de acțiune și utilizarea clinică propusă a produsului medicamentos pentru care se solicită autorizația de introducere pe piață.

2.3. **Sumar global de calitate**

Într-un sumar global de calitate se prezintă o analiză a informațiilor referitoare la datele chimice, farmaceutice și biologice.

Se subliniază parametri și punctele cheie critice referitoare la aspectele calitative, precum și justificarea în cazurile în care nu se respectă indicațiile relevante. Acest document are aceeași sferă de aplicare și același plan ca informațiile detaliate corespunzătoare prezentate în modulul 3.

2.4. **Sumar detaliat non-clinic**

Este necesară o evaluare integrată și critică a evaluării produsului medicamentos la animale/*in vitro*. Se includ analiza și justificarea strategiei de testare și a abaterilor de la indicațiile relevante.

Cu excepția produselor medicamentoase biologice, se include o evaluare a impurităților și a produselor de degradare, alături de efectele farmacologice și toxicologice potențiale ale acestora. Se analizează implicațiile tuturor diferențelor de chiralitate, formă chimică și profil al impurităților dintre compusul utilizat în studiile non-clinice și produsul care urmează să se introducă pe piață.

Pentru produsele medicamentoase biologice, se evaluează comparabilitatea dintre materialul utilizat în studiile non-clinice, studiile clinice și produsul medicamentos destinat introducerii pe piață.

Orice excipient nou face obiectul unei evaluări de securitate specifică.

Se definesc caracteristicile produsului medicamentos, demonstrate de studiile non-clinice, și se analizează implicațiile rezultatelor pentru securitatea produsului medicamentos pentru utilizarea clinică destinată oamenilor.

2.5. **Sumar detaliat clinic**

Sumarul detaliat clinic are ca obiectiv furnizarea unei analize critice a datelor clinice incluse în sumarul clinic și modulul 5. Se prezintă procedura experimentării clinice a produsului medicamentos, inclusiv conceptul studiului critic, deciziile referitoare la studii și realizarea acestora din urmă.

Se furnizează o scurtă descriere a concluziilor clinice, inclusiv a limitărilor importante, precum și o evaluare a beneficiilor și riscurilor pe baza concluziilor studiilor clinice. Este necesară o interpretare a modului în care rezultatele cu privire la eficacitate și securitate justifică doza propusă și indicațiile țintă, precum și o evaluare a modului în care sumarul caracteristicilor produsului și celelalte abordări vor optimiza utilitatea și vor gestiona riscurile.

Se explică aspectele legate de eficacitate sau securitate întâlnite pe parcursul experimentării și problemele nerezolvate.

2.6. Sumar non-clinic

Rezultatele studiilor de farmacologie, farmacocinetică și toxicologie realizate pe animale/*in vitro* se furnizează sub formă de sumare factice scrise și intabulate, care se prezintă în ordinea următoare:

- Introducere
- Sumar scris de farmacologie
- Sumar intabulat de farmacologie
- Sumar scris de farmacocinetică
- Sumar intabulat de farmacocinetică
- Sumar scris de toxicologie
- Sumar intabulat de toxicologie

2.7. Sumar clinic

Se prezintă un sumar factual detaliat al informațiilor clinice cu privire la produsul medicamentos incluse în modulul 5. Acesta include rezultatele tuturor studiilor de biofarmaceutică, ale studiilor de farmacologie clinică și ale studiilor de eficacitate și securitate. Pentru fiecare studiu este necesar un sumar.

Informațiile clinice în sumar se prezintă în ordinea următoare:

- Sumarul studiilor de biofarmaceutică și al metodelor analitice asociate
- Sumarul studiilor de farmacologie clinică
- Sumarul studiilor de eficacitate clinică
- Sumarul studiilor de securitate clinică
- Sumare ale diferitelor studii

3. MODULUL 3: INFORMAȚII CHIMICE, FARMACEUTICE ȘI BIOLOGICE PENTRU PRODUSELE MEDICAMENTOASE CARE CONȚIN SUBSTANȚE CHIMICE ȘI/SAU BIOLOGICE ACTIVE

3.1. Formatul și prezentarea

Planul general al modulului 3 este după cum urmează:

- Cuprins
- Corpul de date
 - *Substanța activă*

I n f o r m a Ț i i g e n e r a l e

- Nomenclatura

- Structura
- Proprietățile generale

F a b r i c a ț i a

- Producătorul(ii)
- Descrierea procesului de fabricație și a controalelor procesului
- Controlul materialelor
- Controalele etapelor critice și ale produselor intermediare
- Validarea și/sau evaluarea procesului
- Dezvoltarea procesului de fabricație

C a r a c t e r i z a r e a

- Elucidarea structurii și a altor caracteristici
- Impurități

C o n t r o l u l s u b s t a n ț e i a c t i v e

- Specificația
- Procedurile analitice
- Validarea procedurilor analitice
- Analizele loturilor
- Justificarea specificației

N o r m e l e s a u m a t e r i a l e l e d e r e f e r i n ț ă

S i s t e m u l d e î n c h i d e r e a r e c i p i e n t u l u i

S t a b i l i t a t e a

- Sumarul și concluziile privind stabilitatea
- Protocolul de stabilitate după autorizare și angajament cu privire la stabilitate
- Datele referitoare la stabilitate

— *Produsul medicamentos finit*

D e s c r i e r e a ș i c o m p o z i ț i a p r o d u s u l u i m e d i c a m e n t o s

D e z v o l t a r e a f a r m a c e u t i c ă

- Componentele produsului medicamentos
 - Substanța activă
 - Excipienții

- Produsul medicamentos
 - Dezvoltarea rețetei de fabricație
 - Excesele admisibile
 - Proprietățile fizico-chimice și biologice

- Dezvoltarea procesului de fabricație
- Sistemul de închidere a recipientului
- Atributele microbiologice
- Compatibilitatea

F a b r i c a ț i a

- Producătorul(ii)
- Formula loturilor
- Descrierea procedurii de fabricație și controalele procesului de fabricație
- Controalele etapelor critice și ale produselor intermediare
- Validarea și/sau evaluarea procesului

C o n t r o l u l e x c i p i e n ț i l o r

- Specificații
- Procedurile analitice
- Validarea procedurilor analitice
- Justificarea specificațiilor
- Excipienții de origine umană sau animală
- Excipienții noi

C o n t r o l u l p r o d u s u l u i m e d i c a m e n t o s f i n i t

- Specificație/Specificații
- Procedurile analitice
- Validarea procedurilor analitice
- Analizele loturilor
- Caracterizarea impurităților
- Justificarea specificației/specificațiilor

N o r m e s a u m a t e r i a l e d e r e f e r i n ț ă

S i s t e m u l d e î n c h i d e r e a r e c i p i e n t u l u i

S t a b i l i t a t e a

- Sumarul și concluziile privind stabilitatea
- Protocolul de stabilitate după autorizare și angajamentul cu privire la stabilitate
- Datele referitoare la stabilitate
- *Anexe*
 - Instalații și utilaje (doar pentru produsele medicamentoase biologice)
 - Evaluarea securității agenților accidentali
 - Excipienții
- *Informații comunitare suplimentare*
 - Programul de validare a procedurii de fabricație a produsului medicamentos
 - Dispozitivul medical
 - Certificatul(ele) de conformitate
 - Produsele medicamentoase care conțin sau utilizează în procesul de fabricație materiale de origine animală și/sau umană (procedură EST)
- Bibliografie

3.2. **Cuprins: principiile și cerințele fundamentale**

- (1) Datele chimice, farmaceutice și biologice furnizate includ, pentru substanța(le) activă(e) și pentru produsul finit, toate informațiile relevante cu privire la: elaborare, procesul de fabricație, caracterizare și proprietăți, operații și cerințe referitoare la controlul calității, stabilitate, precum și o descriere a compoziției și prezentarea produsului medicamentos finit.
- (2) Se furnizează două grupuri principale de informații, referitoare la substanța(le) activă(e), respectiv la produsul medicamentos finit.
- (3) În plus, acest modul furnizează informații detaliate cu privire la materialele de bază și materiile prime utilizate în cadrul operațiilor de fabricație a substanței(ilor) active și la excipienții încorporați în rețeta de fabricație a produsului medicamentos finit.
- (4) Toate procedurile și metodele utilizate pentru fabricarea și controlul substanței active și ale produsului medicamentos finit se descriu suficient de detaliat pentru a permite repetarea acestora în cadrul analizelor de control realizate la cererea autorității competente. Toate metodele de analiză corespund stadiului evoluției științei din momentul respectiv și sunt validate. Se prezintă rezultatele studiilor de validare. Pentru metodele analitice incluse în Farmacopeea Europeană sau în farmacopeea unui stat membru, descrierea menționată se poate înlocui printr-o trimitere detaliată la monografie (monografii) și la capitolul (capitolele) generale.
- (5) Monografiile din Farmacopeea Europeană se aplică tuturor substanțelor, preparatelor și formelor farmaceutice prezentate în aceasta. În privința altor substanțe, fiecare stat membru poate solicita consultarea propriei farmacopei naționale.

Cu toate acestea, în cazul în care o materie din Farmacopeea Europeană sau din farmacopeea unui stat membru a fost preparată printr-o metodă care ar putea să lase impurități ce nu sunt controlate în monografia farmacopeei, trebuie să se declare impuritățile respective și limitele maxime admise ale acestora și să se descrie o metodă corespunzătoare de analiză. În cazurile în care o specificație dintr-o monografie din Farmacopeea Europeană sau din farmacopeea națională a unui stat membru ar putea să fie insuficientă pentru asigurarea calității substanței, autoritățile competente pot solicita titularului autorizației de introducere pe piață mai multe specificații corespunzătoare. Autoritățile competente informează autoritățile care răspund de farmacopeea în cauză. Titularul autorizației de introducere pe piață prezintă autorităților detalii privind presupusa insuficiență și specificațiile suplimentare aplicate.

Pentru metodele analitice incluse în Farmacopeea Europeană sau în farmacopeea unui stat membru, descrierea menționată se poate înlocui printr-o trimitere detaliată la monografie (monografii) și la capitolul (capitolele) generale.

(6) În cazul în care materialele de bază și materiile prime, substanța(le) activă(e) sau excipientul (excipienții) nu sunt descriși nici în Farmacopeea Europeană, nici în farmacopeea unui stat membru, este acceptabilă respectarea monografia unei țări terțe. În asemenea cazuri, solicitantul prezintă o copie a monografiei însoțită de validarea metodelor analitice cuprinse în monografie și, după caz, de o traducere.

(7) În cazul în care substanța activă și/sau materialele de bază și materiile prime sau excipientul (excipienții) fac obiectul unei monografii din Farmacopeea Europeană, solicitantul poate depune cerere pentru un certificat de conformitate care, în cazul în care este acordat de Direcția europeană pentru calitatea produselor medicamentoase, trebuie prezentat în secțiunea corespunzătoare din acest modul. Se consideră că aceste certificate de conformitate a monografiei din Farmacopeea Europeană înlocuiesc datele relevante din secțiunile corespunzătoare descrise în acest modul. Producătorul prezintă solicitantului, în scris, asigurarea că procesul de fabricație nu a fost modificat de la acordarea certificatului de conformitate de către Direcția europeană pentru calitatea produselor medicamentoase.

(8) Pentru o substanță activă bine definită, producătorul substanței active sau solicitantul poate transmite

- (i) descrierea detaliată a metodei de fabricație,
- (ii) controlul calității pe parcursul procesului de fabricație și
- (iii) validarea procesului

într-un document separat adresat direct autorităților competente de către producătorul substanței active sub forma unui dosar permanent al substanței active.

Cu toate acestea, în acest caz, producătorul pune la dispoziția solicitantului toate datele care ar putea să-i fie necesare acestuia din urmă pentru a-și asuma responsabilitatea pentru produsul medicamentos în cauză. Producătorul confirmă solicitantului, în scris, asigurarea unor loturi constante și faptul că procesul de fabricație sau specificațiile tehnice nu se modifică fără informarea solicitantului. Documentele și informațiile care vin în sprijinul cererii pentru o astfel de modificare trebuie prezentate autorităților competente; de asemenea, aceste documente și informații se furnizează solicitantului, în cazul în care ele privesc partea deschisă a dosarului permanent al substanței active.

(9) Măsuri specifice referitoare la prevenirea transmiterii encefalopatiilor spongiforme bovine (materiale provenind de la rumegătoare): în fiecare etapă, solicitantul trebuie să demonstreze conformitatea materialelor utilizate cu nota pentru Îndrumarul privind minimalizarea riscului de transmitere a agenților encefalopatiei spongiforme bovine prin intermediul produselor medicamentoase și actualizările acestuia, publicate de către Comisie în Jurnalul Oficial al Uniunii Europene. Demonstrarea conformității cu nota pentru Îndreptar menționată mai sus se poate face fie, de preferință, printr-un certificat de conformitate cu monografia corespunzătoare din Farmacopeea Europeană care a fost acordat de Direcția europeană pentru calitatea produselor medicamentoase, fie prin furnizarea de date științifice care să justifice această conformitate.

(10) Pentru agenții accidentali, trebuie prezentate informații care să evalueze riscul cu privire la contaminarea potențială cu agenți accidentali, indiferent dacă aceștia sunt neviralii sau virali, în conformitate cu indicațiile relevante precum și monografia generală și capitolului general din Farmacopeea Europeană.

(11) Eventualele aparaturi și echipamente speciale utilizate în oricare din etapele procesului de fabricație și operațiunilor de control ale medicamentului se descriu suficient de detaliat.

(12) După caz și atunci când este necesar, se furnizează un marcaj CE impus de legislația comunitară referitoare la dispozitivele medicale.

Se acordă o atenție deosebită următoarelor elemente selectate.

3.2.1. Substanța(ele) activă(e)

3.2.1.1. Informații generale referitoare la materialele de bază și materiile prime

- a) Se furnizează informații cu privire la nomenclatura substanței active, inclusiv denumirea internațională nebrețată (DIN), denumirea din Farmacopeea Europeană și, după caz, denumirea(ile) chimică(e).

Se furnizează formula structurală, inclusiv stereochemia relativă și absolută, structura moleculară și masa moleculară relativă. Pentru produsele medicamentoase biotehnologice se furnizează, dacă e cazul, secvența schematică a aminoacizilor și masa moleculară relativă.

Se furnizează o listă a proprietăților fizico-chimice și altor proprietăți relevante ale substanței active, inclusiv activitatea biologică pentru produsele medicamentoase biologice.

- b) În sensul prezentei anexe, prin materiale de bază se înțeleg toate materialele din care se produce sau se extrage substanța activă.

În cazul produselor medicamentoase biologice, materiale de bază înseamnă orice substanță de origine biologică, cum ar fi microorganisme, organe și țesuturi de origine vegetală sau animală, celule sau fluide (inclusiv sânge sau plasmă) de origine umană sau animală și construcții celulare biotehnologice (substraturi celulare, indiferent dacă sunt recombinante sau nu, inclusiv celule primare).

Un produs medicamentos biologic reprezintă un produs a cărui substanță activă este o substanță biologică. O substanță biologică reprezintă o substanță produsă de o sursă biologică sau care este extrasă din aceasta, care pentru caracterizarea sa și pentru determinarea calității sale necesită o combinație de analize fizico-chimice-biologice, împreună cu procesul de producție și controlul acesteia. Următoarele produse se consideră produse medicamentoase biologice: produsele medicamentoase imunologice și produsele medicamentoase derivate din sânge uman și din plasmă umană în sensul definițiilor de la articolul 1 alineatul (4), respectiv alineatul (10); produsele medicamentoase care se încadrează în domeniul de aplicare al părții A din anexa la Regulamentul (CEE) nr. 2309/93; produsele medicamentoase de terapie avansată definite în partea IV din prezenta anexă.

Toate celelalte substanțe utilizate pentru fabricarea sau extragerea substanței(lor) active dar din care substanța în cauză nu este derivată direct, cum ar fi reactivii, mediile de cultură, serul de embrion bovin, aditivii și tampoanele utilizate în cromatografie etc., se consideră drept materii prime.

3.2.1.2. Procesul de fabricație a substanței(lor) active,

- a) Descrierea procesului de fabricație a substanței(lor) active reprezintă angajamentul solicitantului pentru fabricarea substanței active. Pentru a descrie într-un mod adecvat procesul de fabricație și controlul procesului, trebuie furnizate informațiile corespunzătoare stabilite în indicațiile publicate de agenție.

- b) Se enumără toate materialele necesare pentru fabricarea substanței(lor) active, identificându-se etapa în care se utilizează fiecare material în cadrul procesului. Se furnizează informații cu privire la calitatea și controlul acestor materiale. Se furnizează informații prin care se demonstrează că materialele sunt conforme cu standardele corespunzătoare pentru utilizarea prevăzută.

Se enumără materiile prime și, de asemenea, se prezintă documente care să ateste calitatea și controalele acestora.

Se furnizează numele, adresa și responsabilitatea fiecărui producător, inclusiv a contractanților, precum și fiecare loc de producție propus sau instalație asociate fabricației și realizării analizelor.

- c) Pentru produsele medicamentoase biologice se aplică următoarele cerințe suplimentare.

Se face o descriere a originii și istoricului materialelor de bază, care se atestă cu documente.

În ceea ce privește măsurile specifice pentru prevenirea transmiterii encefalopatiilor spongiforme animale, solicitantul trebuie să demonstreze că substanța activă respectă nota pentru Îndrumarul privind minimalizarea riscului de transmitere a agenților encefalopatiei spongiforme bovine prin intermediul produselor medicamentoase veterinare și actualizările acestuia, publicate de către Comisie în Jurnalul Oficial al Comunității Europene.

În cazul în care se utilizează bănci de celule, se atestă păstrarea caracteristicilor celulare neschimbate la nivelul de reînsămânțare utilizat pentru fabricație și dincolo de acesta.

Materialele de însămânțare, băncile de celule, fondurile de ser și plasmă și alte materiale de origine biologică și, ori de câte ori este posibil, materialele din care sunt derivate se analizează pentru determinarea agenților accidentali.

În cazul în care prezența unor agenți accidentali, posibil patogeni, este inevitabilă, materialul corespunzător se utilizează numai în cazul în care prelucrarea ulterioară asigură eliminarea și/sau inactivarea acestora și acest lucru este validat.

Ori de câte ori este posibil, fabricarea vaccinurilor se realizează cu un sistem de serii de însămânțare și bănci de celule stabilite. Pentru vaccinurile bacteriene și virale, se demonstrează caracteristicile agentului infecțios pe materialul de însămânțare. În afară de aceasta, pentru vaccinurile cu tulpini de microorganism atenuate, se demonstrează stabilitatea caracteristicilor de atenuare a microorganismului pe materialul de însămânțare; în cazul în care această dovadă nu este suficientă, caracteristicile de atenuare a microorganismului se demonstrează și în timpul producției.

Pentru produsele medicamentoase derivate din sânge sau plasmă umană, se descriu și se atestă cu documente originea, criteriile și metodele pentru colectarea, transportul și păstrarea materialului de bază în conformitate cu dispozițiile prevăzute în partea III a prezentei anexe.

Se descriu instalațiile și utilajele de fabricație.

d) În fiecare etapă critică se realizează analize și se elaborează criterii de acceptare și, după caz, se furnizează informații cu privire la calitatea și controlul produselor intermediare și validarea procesului și/sau la studiile de evaluare.

e) În cazul în care prezența unor agenți accidentali, posibil patogeni, este inevitabilă, materialul corespunzător se utilizează numai în cazul în care prelucrarea ulterioară asigură eliminarea și/sau inactivarea acestora și acest lucru este validat în secțiunea care tratează subiectul evaluării securității virale.

f) Se furnizează o descriere și o analiză a modificărilor importante aduse procesului de fabricație în timpul elaborării și/sau locului de fabricație a substanței active.

3.2.1.3. Caracterizarea substanței(lor) active

Se furnizează date care pun în evidență structura și alte caracteristici ale substanței(lor) active.

Se prezintă confirmarea structurii substanței(lor) active pe baza oricăror metode fizico-chimice și/sau biologice, precum și informații referitoare la impurități.

3.2.1.4. Controlul substanței(lor) active

Se furnizează informații detaliate cu privire la specificațiile utilizate pentru controlul de rutină al substanței(lor) active, justificarea alegerii acestor specificații, metodele de analiză și validarea acestora.

Se prezintă rezultatele controalelor desfășurate pe loturi individuale produse pe parcursul procesului de obținere.

3.2.1.5. Norme sau materiale de referință

Preparatele de referință și normele pentru acestea se identifică și se descriu detaliat. După caz, se utilizează materialele de referință chimice și biologice din Farmacopeea Europeană.

3.2.1.6. Recipientul și sistemul de închidere al substanței active

Se furnizează o descriere a recipientului și a sistemului/sistemelor de închidere a substanței active.

3.2.1.7. Stabilitatea substanței(lor) active

a) Se prezintă o scurtă descriere a tipurilor de studii realizate, protocoalele utilizate și rezultatelor studiilor.

b) Se prezintă, într-un format corespunzător, rezultatele detaliate ale studiilor de stabilitate, inclusiv informații cu privire la metodele analitice utilizate pentru a genera datele și validarea acestor metode.

c) Se furnizează protocolul de stabilitate după autorizare și angajamentul cu privire la stabilitate.

3.2.2. *Produsul medicamentos finit*

3.2.2.1. Descrierea și compoziția produsului medicamentos finit

Se furnizează o descriere a produsului medicamentos finit și a compoziției acestuia. Informațiile includ descrierea formei farmaceutice și a compoziției, cu toate componentele produsului medicamentos finit, cantitatea acestora per unitate, funcția componentelor următoare:

— substanța(le) activă(e),

— componenta(e)le excipienților, indiferent de natura lor sau de cantitatea utilizată, inclusiv coloranți, conservanți, adjuvanți, stabilizatori, îngroșători, emulgatori, substanțe aromatice și aromatizante etc.,

— componentele învelișului exterior al produselor medicamentoase (capsule tari, capsule moi, capsule rectale, drajeuri, comprimate filmate etc.), destinate ingerării sau administrării pacientului pe altă cale,

— la aceste informații se adaugă orice alte date relevante referitoare la tipul de recipient și, după caz, la modul de închidere, împreună cu detalii ale dispozitivelor cu ajutorul cărora se utilizează sau se administrează produsul medicamentos și care se livrează împreună cu acesta.

«Terminologia uzuală» ce urmează să se utilizeze la descrierea componentelor produselor medicamentoase, reprezintă, prin derogare de la aplicarea celorlalte dispoziții de la articolul 8 alineatul (3) litera (c):

— pentru substanțele care apar în Farmacopeea Europeană sau, dacă nu, în farmacopeea națională a unuia din statele membre, titlul principal al monografiei în cauză, cu trimitere la farmacopeea respectivă,

— pentru alte substanțe, denumirea internațională ne brevetată (DIN) recomandată de Organizația Mondială a Sănătății, sau, în lipsa acestora, denumirea științifică exactă; substanțele care nu au o denumire internațională ne brevetată sau o denumire științifică exactă se descriu prin declararea modului de preparare a acestora și a materiilor prime din care sunt preparate, la care se adaugă, după caz, orice alte detalii relevante,

— pentru coloranți, identificarea prin codul «E» stabilit pentru aceștia de Directiva 78/25/CEE a Consiliului din 12 decembrie 1977 privind apropierea reglementărilor statelor membre cu privire la coloranții autorizați pentru utilizarea în produse medicamentoase¹ și/sau în Directiva 94/36/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 30 iunie 1994 privind coloranții de uz alimentar².

Pentru a furniza «compoziția cantitativă» a substanțelor active din produsele medicamentoase finite, este necesar, în funcție de forma farmaceutică în cauză, să se precizeze, pentru fiecare substanță activă, masa sau numărul de unități de activitate biologică, fie pe doză standard fie pe unitate de masă sau volum.

Substanțele active prezente sub formă de compuși sau derivați sunt desemnate cantitativ cu ajutorul masei totale a acestora și, în cazul în care este necesar sau relevant, cu ajutorul masei entității sau entităților active ale moleculei.

Pentru produsele medicamentoase ce conțin o substanță activă care face pentru prima dată obiectul unei cereri pentru obținerea autorizației de introducere pe piață într-un stat membru, datele cantitative cu privire la o substanță activă care este o sare sau un hidrat se exprimă întotdeauna prin masa entității sau entităților active din moleculă. Compoziția cantitativă a tuturor produselor medicamentoase, autorizate ulterior în statele membre, se stabilește în același mod pentru aceeași substanță activă.

Unitățile de activitate biologică se utilizează la substanțele care nu pot fi definite molecular. În cazul în care există o unitate internațională de activitate biologică, definită de Organizația Mondială a Sănătății, se utilizează aceasta. În cazul în care nu există o unitate internațională definită, unitățile de activitate biologică se exprimă într-un mod care să ofere informații precise cu privire la activitatea substanței prin utilizarea, după caz, a unităților din Farmacopeea Europeană.

3.2.2.2. Dezvoltarea farmaceutică

¹ JO L 11, 14.1.1978, p. 18.

² JO L 237, 10.9.1994, p. 13.

Prezentul capitol este consacrat informațiilor cu privire la studiile de dezvoltare realizate pentru a stabili dacă forma dozării, rețeta de fabricație, procedeul de fabricație, sistemul de închidere a recipientului, atributele microbiologice și instrucțiunile de utilizare sunt adecvate pentru utilizarea prevăzută specificată în dosarul de cerere pentru autorizația de introducere pe piață.

Studiile descrise în prezentul capitol sunt distincte de analizele de control de rutină realizate în conformitate cu specificațiile. Se identifică și se descriu parametri critici ai rețetei de fabricație și ai atributelor procesului care influențează reproductibilitatea loturilor, performanțele medicamentului și calitatea medicamentului. După caz, datele suplimentare coroboratoare trebuie indicate prin trimitere la capitolele relevante din modulul 4 (rapoartele studiilor non-clinice) și din modulul 5 (rapoartele studiilor clinice) din dosarul de cerere pentru autorizația de introducere pe piață.

- a) Se prezintă documente care să ateste compatibilitatea substanței active cu excipienții și caracteristicile fizico-chimice esențiale ale substanței active care pot influența performanța produsului finit sau compatibilitatea dintre diferitele substanțe în cazul produselor combinate.
- b) Se prezintă documente care să ateste alegerea excipienților, în special cu privire la funcțiile și concentrația fiecăruia dintre aceștia.
- c) Se furnizează o descriere a produsului finit, luând în considerare calea de administrare și utilizarea propuse.
- d) Se justifică eventualele excese admisibile din rețeta(ele) de fabricație.
- e) În ceea ce privește proprietățile fizico-chimice și biologice, se analizează și se prezintă documente care să justifice toți parametrii relevanți pentru performanța produsului finit.
- f) Se indică selecția și optimizarea procesului de fabricație, precum și diferențele dintre procesul/procesele de fabricație utilizat(e) pentru a produce loturi clinice esențiale și procesul utilizat pentru fabricarea produsului medicamentos finit propus.
- g) Se prezintă documente care să ateste caracterul corespunzător al recipientului și al sistemului de închidere utilizate pentru păstrarea, transportul și utilizarea produsului medicamentos finit. Ar putea să fie necesar să se ia în considerare o eventuală interacțiune dintre produsul medicamentos și ambalaj.
- h) Se prezintă documente care să ateste atributele microbiologice ale formei de dozare referitoare la produsele sterile și nesterile în conformitate cu prescripțiile din Farmacopeea Europeană.
- i) Pentru a furniza informații adecvate și coroboratoare pentru etichetare, se prezintă documente care să ateste compatibilitatea produsului finit cu diluantul/diluanții de reconstituire sau dispozitivele de dozare.

3.2.2.3. Procesul de fabricație a produsului medicamentos finit

- a) Descrierea metodei de fabricație care se anexează la cererea pentru obținerea autorizației de introducere pe piață, în conformitate cu articolul 8 alineatul (3) litera (d), se proiectează, astfel încât să ofere o imagine corespunzătoare cu privire la natura operațiilor utilizate.

În acest sens, descrierea include cel puțin următoarele:

- menționarea diferitelor etape de fabricație, inclusiv controalele procesului și criteriile de acceptare, astfel încât să se poată aprecia dacă procesele utilizate în fabricația formei farmaceutice respective ar fi putut să determine o modificare adversă a componentelor,
- pentru fabricația continuă, toate detaliile referitoare la măsurile de precauție luate pentru asigurarea omogenității produsului finit,
- studiile experimentale care validează procesul de fabricație, în cazul în care nu se utilizează o metodă standard de fabricație sau în cazul în care metoda de fabricație este periculoasă pentru produs,
- pentru produsele medicamentoase sterile, detalii cu privire la procesele de sterilizare și/sau procedeele aseptice utilizate,

— rețeta de fabricație detaliată a lotului.

Se furnizează numele, adresa și responsabilitatea fiecărui producător, inclusiv a contractanților, și fiecare loc de producție propus sau instalație asociată cu procesul de fabricare și testare.

b) Se includ informații referitoare la analizele de control care ar putea fi realizate în etapele intermediare ale procesului de fabricație în vederea asigurării consecvenței procesului de producție.

Aceste analize sunt esențiale pentru verificarea conformității produsului medicamentos cu formula, în cazul în care, în mod excepțional, solicitantul propune o metodă analitică pentru testarea produsului finit care nu include determinarea tuturor substanțelor active (sau a tuturor componentelor excipienților care îndeplinesc aceleași condiții ca substanțele active).

Același lucru este valabil în situația în care controlul calității produsului finit depinde de analizele de control intermediar, în special în cazul în care produsul medicamentos este definit în principal prin metoda de preparare a acestuia.

c) Se furnizează descrierea, documentația și rezultatele studiilor de validare pentru etapele critice sau pentru studiile critice utilizate în procesul de fabricație.

3.2.2.4. Controlul excipienților

a) Se enumără toate materialele necesare pentru fabricarea substanței(lor) active, identificându-se etapa în care se utilizează fiecare material în cadrul procesului. Se furnizează informații cu privire la calitatea și controlul acestor materiale. Se furnizează informații care să demonstreze că materialele sunt conforme cu standardele corespunzătoare pentru utilizarea prevăzută.

Coloranții îndeplinesc, în toate cazurile, cerințele Directivei 78/25/CEE și/sau 94/36 CE. În plus, coloranții îndeplinesc criteriile de puritate stabilite în Directiva 95/45/CE, modificată.

b) Pentru fiecare excipient, se prezintă detaliat specificațiile și justificările acestora. Procedurile analitice se descriu și se validează într-un mod adecvat.

c) Se acordă o atenție deosebită excipienților de origine umană sau animală.

În ceea ce privește măsurile specifice pentru prevenirea transmiterii encefalopatiilor spongiforme animale, solicitantul trebuie să demonstreze și pentru excipienți că produsul medicamentos respectă nota pentru Îndrumarul privind minimalizarea riscului de transmitere a agenților encefalopatiei spongiforme bovine prin intermediul produselor medicamentoase veterinare și actualizările acestuia, publicate de către Comisie în Jurnalul Oficial al Uniunii Europene.

Demonstrarea conformității cu nota pentru Îndreptar menționată anterior se poate face fie, de preferință, prin prezentarea unui certificat de conformitate cu monografia corespunzătoare referitoare la encefalopatiile spongiforme transmisibile din Farmacopeea Europeană, fie prin furnizarea de date științifice care să justifice această conformitate.

d) Excipienți noi:

Pentru un excipient/excipienții utilizat/utilizați pentru prima dată într-un produs medicamentos sau pe o cale de administrare nouă, se furnizează detalii complete cu privire la fabricație, caracterizare și controale, cu trimiteri încruciate la datele de securitate coroboratoare, atât non-clinice cât și clinice, în conformitate cu formatul pentru substanța activă descris anterior.

Se prezintă un document care conține informațiile chimice, farmaceutice și biologice detaliate. Formatul acestor informații respectă aceeași ordine pe care o respectă capitolul consacrat substanței(lor) active din modulul 3.

Informațiile despre un excipient nou/excipienți noi pot fi prezentate sub forma unui document autonom ce urmează formatul descris la punctele anterioare. În cazul în care solicitantul diferă de producătorul excipientului nou, documentul autonom menționat anterior trebuie pus la dispoziția solicitantului spre a fi prezentat autorității competente.

Informații suplimentare despre studiile de toxicitate pentru excipientul nou se furnizează în modulul 4 al dosarului.

În modulul 5 se furnizează studii clinice.

3.2.2.5. Controlul produsului medicamentos finit

Pentru controlul produsului medicamentos finit, un lot de produs medicamentos finit conține toate unitățile unei forme farmaceutice care s-au obținut din aceeași cantitate inițială de material și au suferit aceeași serie de operații în procesul de fabricație și/sau sterilizare sau, pentru un proces de producție continuu, toate unitățile obținute într-un termen dat.

Cu excepția cazului în care există o justificare corespunzătoare, abaterea maximă acceptabilă pentru conținutul de substanță activă din produsul finit este mai mică sau egală cu $\pm 5\%$ în momentul fabricației.

Se furnizează informații detaliate cu privire la specificații (eliberare și termen de valabilitate), justificarea pentru alegerea acestora, metodele de analiză și validarea lor.

3.2.2.6. Norme sau materiale de referință

Se identifică și se descriu detaliat preparatele și normele de referință utilizate pentru testarea produsului medicamentos finit, în cazul în care nu s-au prezentat deja în secțiunea referitoare la substanța activă.

3.2.2.7. Recipientul și închiderea produsului medicamentos finit

Se furnizează o descriere a recipientului și a sistemului/sistemelor de închidere, inclusiv identitatea fiecăruia din ambalajele imediate și specificațiile acestora. Specificațiile includ descrierea și identificarea. După caz, se includ metode non-farmaceutice (validate).

Pentru ambalajele exterioare nefuncționale, se furnizează numai o descriere succintă. Pentru ambalajele exterioare funcționale, se furnizează informații suplimentare.

3.2.2.8. Stabilitatea produsului medicamentos finit

- a) Se rezumă tipurile de studii realizate, protocoalele utilizate și rezultatele studiilor;
- b) Se prezintă, într-un format corespunzător, rezultatele detaliate ale studiilor de stabilitate, inclusiv informațiile cu privire la metodele analitice utilizate pentru a genera datele și validarea acestor metode; pentru vaccinuri, după caz, se furnizează informații cu privire la stabilitatea cumulativă.
- c) Se furnizează protocolul de stabilitate după autorizare și angajamentul cu privire la stabilitate.

4. MODULUL 4: RAPOARTELE NON-CLINICE

4.1. **Formatul și prezentarea**

Planul general al modulului 4 este după cum urmează:

- Cuprins
- Rapoartele studiilor
 - *Farmacologie*
 - Farmacodinamică primară
 - Farmacodinamică secundară
 - Farmacologia securității
 - Interacțiuni farmacodinamice

— *Farmacocinetică*

- Metode analitice și rapoarte de validare
- Absorbție
- Distribuție
- Metabolism
- Excreție
- Interacțiuni farmacocinetice (non-clinice)
- Alte studii de farmacocinetică

— *Toxicologie*

- Toxicitatea la o singură doză
- Toxicitatea la doze repetate
- Genotoxicitatea
 - *In vitro*
 - *In vivo* (inclusiv evaluări de toxico-cinetică coroboratoare)
- Carcinogenitatea
 - Studii pe termen lung
 - Studii pe termen scurt sau mediu
 - Alte studii
- Toxicitatea asupra reproducerii și dezvoltării
 - Fertilitatea și dezvoltarea embrionară precoce
 - Dezvoltarea embrio-fetală
 - Dezvoltarea prenatală și postnatală
 - Studiile în care puii (animale tinere) se tratează și se evaluează suplimentar
- Toleranța locală

— *Alte studii de toxicitate*

- Antigenitatea
- Imunotoxicitatea
- Studiile mecaniciste
- Dependența
- Metaboliții
- Impuritățile

— Bibliografia

4.2. Cuprins: principiile și cerințele fundamentale

Se acordă o atenție deosebită următoarelor elemente selectate.

(1) Testele toxicologice și farmacologice trebuie să indice:

- a) toxicitatea potențială a produsului și orice efecte toxice periculoase sau nedorite care pot apărea la oameni în condițiile propuse de utilizare; se recomandă determinarea acestora în raport cu starea patologică în cauză;
- b) proprietățile farmacologice ale produsului, atât în relație calitativă cât și cantitativă cu utilizarea propusă la oameni. Toate rezultatele trebuie să fie viabile și să aibă aplicabilitate generală. Ori de câte ori este cazul, se utilizează metode matematice și statistice pentru conceperea metodelor experimentale și pentru evaluarea rezultatelor.

În afară de aceasta, este necesar să se ofere clinicienilor informații cu privire la potențialul terapeutic și toxicologic al produsului.

(2) Pentru produsele medicamentoase biologice, ca produsele medicamentoase imunologice și produsele medicamentoase derivate din sânge uman sau plasmă umană, s-ar putea să fie necesară adaptarea dispozițiilor din prezenta parte la fiecare produs în parte; în consecință, solicitantul justifică programul de testare efectuat.

La stabilirea programului de testare, se iau în considerare următoarele:

toate testele care necesită administrarea repetată a produsului se elaborează luându-se în considerare posibilitatea formării de anticorpi și a efectelor interferenței acestora;

se iau în considerare examinarea funcției de reproducere, a toxicității embrionare/fetale și perinatale, a potențialului mutagen și a potențialului cancerigen. În cazul în care sunt incriminate alte componente decât substanța(e) activă(e), validarea eliminării acestora poate înlocui studiul.

(3) Se studiază toxicologia și farmacocinetica unui excipient utilizat pentru prima dată în domeniul produselor farmaceutice.

(4) În cazul în care există posibilitatea unei degradări considerabile în timpul păstrării produsului medicamentos, trebuie să se ia în considerare toxicologia produselor de degradare.

4.2.1. Farmacologie

Studiul de farmacologie urmează două linii distincte de abordare.

— În primul rând, acțiunile legate de utilizarea terapeutică se analizează și se descrie detaliat. În cazul în care este posibil, se utilizează teste recunoscute și validate, atât *in vivo* cât și *in vitro*. Tehnicile experimentale noi trebuie descrise detaliat, astfel încât să permită reproducerea acestora. Rezultatele se exprimă sub formă cantitativă, utilizând, de exemplu, curbele doză-efect, curbele timp-efect etc. Ori de câte ori este posibil, se fac comparații cu o substanță sau cu substanțe cu o acțiune terapeutică similară.

— În al doilea rând, solicitantul analizează efectele farmacodinamice potențiale indezirabile ale substanței asupra funcțiilor fiziologice. Aceste analize se realizează la doze în intervalul terapeutic anticipat și peste acesta. Trebuie să se facă o descriere amănunțită a metodelor experimentale, cu excepția cazului în care acestea sunt metode standard, astfel încât să fie posibilă reproducerea acestora, iar cercetătorul trebuie să stabilească validitatea acestora. În cazul în care există suspiciuni cu privire la modificările răspunsurilor care rezultă în urma administrării repetate a substanței, acestea trebuie studiate.

Pentru interacțiunea farmacodinamică a produselor medicamentoase, premisele farmacologice sau indicațiile efectului terapeutic pot sugera teste pentru combinațiile de substanțe active. În primul caz, studiul farmacodinamic evidențiază acele interacțiuni care ar putea crea o combinație valoroasă în întrebuintărea terapeutică. În al doilea caz, în cazul în care justificarea științifică a combinației se obține prin experimentare

terapeutică, studiul stabilește dacă este posibilă demonstrarea efectelor anticipate ale combinației pe animale și se cercetează, cel puțin, importanța oricăror efecte colaterale.

4.2.2. *Farmacocinetică*

Farmacocinetica reprezintă studiul traseului substanței active și al metaboliților acesteia în interiorul organismului și cuprinde studiul absorbției, distribuției, metabolismului (biotransformării) și excreției substanțelor respective.

Studiul acestor faze diferite se poate realiza în principal prin metode fizice, chimice sau eventual biologice, precum și prin observarea activității farmacodinamice normale a substanței în cauză.

Informațiile referitoare la distribuție și eliminare sunt necesare în toate situațiile în care aceste date sunt indispensabile pentru determinarea dozajului la oameni și pentru substanțele chemoterapeutice (antibiotice etc.) și substanțele a căror întrebuințare depinde de efectele lor nefarmacodinamice (de ex. numeroși agenți de diagnostic etc.).

De asemenea, se pot realiza studii *in vitro*, cu avantajul utilizării de material uman în scopul comparării cu elemente de origine animală (adică fixare proteică, metabolism, interacțiune între produse medicamentoase).

Este necesar studiul farmacocinetic al tuturor substanțelor active din punct de vedere farmacologic. Pentru combinațiile noi de substanțe cunoscute, care au fost studiate în conformitate cu dispozițiile prezentei directive, s-ar putea să nu fie necesare studii farmacocinetice, în cazul în care testele de toxicitate și experimentarea terapeutică justifică omiterea acestora.

Programul farmacocinetic trebuie conceput, astfel încât să permită compararea și extrapolarea dintre animal și uman.

4.2.3. *Toxicologie*

a) Toxicitatea la doză unică

Un test de toxicitate la doză unică înseamnă un studiu calitativ și cantitativ al reacțiilor toxice care pot să apară în urma unei singure administrări a substanței sau substanțelor active conținute în produsul medicamentos în cauză, în proporția și starea fizico-chimică în care sunt prezente în produsul efectiv.

Testul de toxicitate la doză unică trebuie să se realizeze în conformitate cu indicațiile relevante publicate de agenție.

b) Toxicitatea la doze repetate

Scopul testelor de toxicitate la doze repetate este evidențierea modificărilor fiziologice și/sau anatomopatologice induse de administrarea repetată a substanței active sau a unei combinații de substanțe active studiate și determinarea relației dintre modificările respective și dozele administrate.

În general, se preferă realizarea a două teste: unul pe termen scurt, care durează între două și patru săptămâni, și altul pe termen lung. Durata celui din urmă depinde de condițiile utilizării clinice. Scopul acestuia este descrierea efectelor indezirabile potențiale cărora trebuie să li se acorde atenție în cadrul studiilor clinice. Durata este definită în indicațiile relevante publicate de agenție.

c) Genotoxicitatea

Studiul potențialului mutagen și clastogen are ca scop evidențierea modificărilor pe care le poate provoca o substanță în materialul genetic al indivizilor sau celulelor. Substanțele mutagene pot prezenta un risc pentru sănătate, dat fiind faptul că expunerea la un mutagen presupune riscul cauzării mutației liniei germinale, cu posibilitate disfuncțiilor moștenite, precum și riscul mutațiilor somatice, inclusiv al celor care conduc la apariția cancerului. Aceste studii sunt obligatorii pentru orice substanță nouă.

d) Carcinogenitatea

În mod normal, sunt necesare teste care să evidențieze efectele carcinogene:

1. Aceste studii se realizează pentru orice produs medicamentos a cărei utilizare clinică preconizată are loc pe o perioadă prelungită din viața pacientului, fie continuu, fie repetat, în mod intermitent.
2. Aceste studii se recomandă pentru anumite produse medicamentoase, în cazul în care există motive de îngrijorare cu privire la potențialul lor carcinogen, de ex. de la produse din aceeași clasă sau cu o structură similară, sau din dovezile rezultate în urma studiilor de toxicitate la doză repetată.
3. Nu sunt necesare studiile pe compușii a căror geno-toxicitate este neechivocă, dat fiind faptul că se presupune că aceștia sunt carcinogeni transspecii, care prezintă un risc pentru oameni. În cazul în care un asemenea produs medicamentos este destinat administrării cronice la oameni, poate fi necesar un studiu cronic pentru a decela efectele tumorigene precoce.

e) Toxicitatea asupra reproducerii și dezvoltării

Studierea posibilei încetări a funcției reproductive masculine sau feminine, precum și efectele nocive asupra descendenților se realizează prin intermediul unor teste corespunzătoare.

Aceste teste cuprind studii ale efectelor asupra funcției reproductive a masculilor sau femelelor adulte, studii ale efectelor toxice și teratogene la toate stadiile de dezvoltare de la concepție la maturitatea sexuală, precum și al efectelor latente, în cazul în care produsul medicamentos studiat s-a administrat femeii în timpul sarcinii.

Omiterea acestor teste trebuie justificată.

În funcție de utilizarea indicată a produsului medicamentos, se pot justifica studii suplimentare privind dezvoltarea în cazul administrării produsului medicamentos la descendenți.

Studiile de toxicitate embrionară/fetală se realizează, de obicei, pe două specii de mamifere, din care una trebuie să nu fie de rozătoare. Studiile perinatale și postnatale se efectuează cel puțin la o specie. În cazul în care se cunoaște că metabolismul unui produs medicamentos la o anumită specie este similar cu cel de la om, este de dorit includerea speciei respective. De asemenea, este de dorit ca una din specii să fie aceeași ca la studiile de toxicitate la doze repetate.

La elaborarea testelor, se ia în considerare stadiul cunoștințelor științifice în momentul depunerii cererii.

f) Toleranță locală

Studiile de toleranță locală au ca scop determinarea tolerării produselor medicamentoase (atât a substanțelor active cât și a excipienților) în acele zone din organism care pot veni în contact cu produsul medicamentos ca urmare a administrării acestuia în utilizarea clinică. Strategia de testare se stabilește, astfel încât să fie posibilă distingerea efectelor mecanice ale administrării sau ale acțiunilor fizico-chimice pure ale produsului de cele toxicologice sau farmacodinamice.

Testele de toleranță locală se realizează în cazul în care preparatul a fost elaborat pentru uz uman, utilizându-se vehiculul și/sau excipienții în tratamentul lotului/loturilor martor. Ori de câte ori este necesar, se includ substanțe martor pozitive/de referință.

Conceptul testelor de toleranță locală (alegerea speciilor, durata, frecvența și calea de administrare, dozele) vor depinde de problema analizată și de condițiile propuse pentru administrare în utilizarea clinică. După caz, se realizează reversibilitatea leziunilor locale.

Studiile pe animale pot fi înlocuite cu teste *in vitro* validate, cu condiția ca rezultatele testelor să fie de o calitate și o utilitate comparabilă pentru scopul evaluării securității.

Pentru substanțele chimice aplicate pe piele (ex. dermice, rectale, vaginale), potențialul de sensibilizare se evaluează cel puțin într-unul din sistemele de testare disponibile obișnuite (studiul pe cobai sau studiul pe ganglionul limfatic local).

5. MODULUL 5: RAPOARTELE STUDIILOR CLINICE

5.1. Formatul și prezentarea

Planul general al modului 5 este după cum urmează:

- Cuprins rapoartelor studiilor clinice
- Enumerarea sub formă de tabele a tuturor studiilor clinice
- Rapoartele studiilor clinice
 - *Rapoartele studiilor biofarmaceutice*
 - Rapoartele studiilor de biodisponibilitate
 - Rapoartele studiilor de biodisponibilitate și bioechivalență
 - Raportul studiului de corelare *in vitro* - *in vivo*
 - Rapoartele metodelor bioanalitice și analitice
 - *Rapoartele studiilor referitoare la farmacocinetică utilizând biomateriale umane*
 - Rapoartele studiilor asupra fixării proteinelor în plasmă
 - Rapoartele studiilor metabolismului și interacțiunii hepatice
 - Rapoartele studiilor care utilizează alte biomateriale umane
 - *Rapoartele studiilor de farmacocinetică la om*
 - Rapoartele studiilor de farmacocinetică și de toleranță inițială la subiecții sănătoși
 - Rapoartele studiilor de farmacocinetică și de toleranță inițială la pacienți
 - Rapoartele studiilor de farmacocinetică a factorilor intrinseci
 - Rapoartele studiilor de farmacocinetică a factorilor extrinseci
 - Rapoartele studiilor de farmacocinetică la populație
 - *Rapoartele studiilor de farmacodinamică la om*
 - Rapoartele studiilor de farmacodinamică și de farmacocinetică/farmacodinamică la subiecții sănătoși
 - Rapoartele studiilor de farmacodinamică și de farmacocinetică/farmacodinamică la pacienți
 - *Rapoartele studiilor de eficacitate și securitate*
 - Rapoartele de studiu ale studiilor clinice controlate referitoare la indicația invocată
 - Rapoartele studiilor clinice necontrolate
 - Rapoartele analizelor datelor obținute în cadrul mai multor studii, inclusiv analize integrate oficiale, metaanalize și analize de legătură
 - Alte rapoarte de studiu
 - *Rapoartele experienței după introducerea pe piață*
- Bibliografie

5.2. Cuprins: principiile și cerințele fundamentale

Se acordă o atenție deosebită următoarelor elemente selectate.

a) Informațiile clinice ce urmează să fie prezentate în conformitate cu articolul 8 alineatul (3) litera (i) și articolul 10 alineatul (1) trebuie să permită o evaluare suficient de bine fondată și valabilă din punct de vedere științific a îndeplinirii, de către produsul medicamentos, a criteriilor care reglementează acordarea autorizației de introducere pe piață. În consecință, o cerință fundamentală o reprezintă prezentarea tuturor studiilor clinice, atât a celor favorabile cât și a celor nefavorabile.

b) Studiile clinice trebuie să fie precedate întotdeauna de teste farmacologice și toxicologice, realizate pe animale în conformitate cu dispozițiile din modulul 4 din prezenta anexă. Cercetătorul trebuie să ia cunoștință de concluziile studiilor farmacologice și toxicologice și, prin urmare, solicitantul trebuie să-i ofere cel puțin ghidul cercetătorului, care conține toate informațiile relevante cunoscute înainte de inițierea unui studiu clinic, inclusiv date chimice, farmaceutice și biologice, date toxicologice, de farmacocinetică și de farmacodinamică, obținute pe animale, precum și rezultatele studiilor clinice anterioare, cu date adecvate pentru a justifica natura, amploarea și durata studiului propus; rapoartele farmacologice și toxicologice se prezintă la cerere. Pentru materialele de origine umană sau animală, se utilizează toate mijloacele disponibile pentru asigurarea securității, referitoare la transmiterea agenților infecțioși patogeni, înainte de începerea studiului.

c) Titularii autorizațiilor de introducere pe piață trebuie să ia măsurile necesare pentru ca documentele referitoare la studiile clinice esențiale (inclusiv foile de observații clinice), altele decât fișele medicale ale subiecților, să fie păstrate de către proprietarii datelor:

— timp de cel puțin 15 ani după finalizarea sau întreruperea studiului,

— sau cel puțin doi ani după acordarea ultimei autorizații de introducere pe piață în Comunitatea Europeană și în cazurile în care nu există cereri de introducere pe piață depuse sau urmând să fie depuse în Comunitatea Europeană,

— sau timp de cel puțin doi ani după întreruperea oficială a dezvoltării clinice a produsului experimental.

Fișele medicale ale pacienților trebuie păstrate în conformitate cu legislația în vigoare și în conformitate cu termenul maxim admis de spitalul, instituția publică sau clinica privată în cauză.

Cu toate acestea, documentele pot fi reținute pe o perioadă mai lungă de timp, în cazul în care acest lucru este necesar în virtutea cerințelor reglementare aplicabile sau de comun acord cu sponsorul. Sponsorul are responsabilitatea de a informa spitalul, instituția sau clinica cu privire la momentul în care nu mai este necesară reținerea acestor documente.

Sponsorul sau alt posesor de date păstrează, în întregime, pe perioada autorizării produsului, orice altă documentație referitoare la studiu. Această documentație include: protocolul care include justificarea, obiectivele, modelul statistic și metodologia studiului, cu condițiile în care se realizează și se gestionează acesta și detaliile referitoare la produsul studiat, produsul medicamentos de referință și/sau placebo utilizat; procedurile de exploatare standard; toate avizele în scris asupra protocolului și procedurilor; broșura cercetătorului; foile de observație clinică pentru fiecare subiect inclus în studiu; raportul final; certificatul/certificatele de audit, în cazul în care există. Sponsorul sau posesorul ulterior păstrează raportul final cinci ani după ce produsul medicamentos nu mai este autorizat.

În plus, pentru studiile realizate în cadrul Comunității Europene, titularul autorizației de introducere pe piață ia toate măsurile suplimentare pentru a asigura documentația în conformitate cu dispozițiile Directivei 2001/20/CE și pentru a aplica indicațiile detaliate.

Se prezintă documente în sprijinul oricărei modificare privind posesia datelor.

Toate datele și documentele se pun la dispoziția autorităților relevante, la cererea acestora.

d) Informațiile referitoare la fiecare studiu clinic trebuie să fie suficient de amănunțite pentru a permite o apreciere obiectivă, după cum urmează:

— protocolul care include justificarea, obiectivele, modelul statistic și metodologia studiului, cu condițiile în care se realizează și se gestionează acesta și detaliile referitoare la produsul medicamentos cercetat utilizat,

— certificatul/certIFICATELE de audit, în cazul în care există.

— lista cercetătorilor cu numele, adresa, funcțiile, calificările și responsabilitățile clinice ale fiecăruia dintre ei, condițiile în care s-a realizat studiul și ansamblul de informații cu privire la fiecare pacient în parte, care cuprind foile de observație clinică pentru fiecare subiect inclus în studiu

— raportul final, semnat de cercetător și, pentru studiile realizate în mai multe centre, de toți cercetătorii sau cercetătorii coordonatori (principali).

e) Informațiile referitoare la studiile clinice menționate anterior se prezintă autorităților competente. Cu toate acestea, cu acordul autorităților competente, solicitantul poate să omită o parte din aceste informații. Documentația completă se prezintă imediat, la cerere.

Cercetătorul exprimă, în concluziile sale cu privire la datele experimentale, un aviz cu privire la securitatea produsului în condiții normale de utilizare, toleranța față de produs, eficacitatea acestuia și orice informații utile referitoare la indicații și contraindicații, dozare și durata medie a tratamentului, precum și orice precauții speciale care trebuie luate în timpul tratamentului, precum și simptomele clinice ale supradozării. La raportarea rezultatelor unui studiu efectuat în mai multe centre, cercetătorul principal exprimă, în concluziile sale, o părere cu privire la securitatea și eficacitatea produsului medicamentos cercetat, în numele tuturor centrelor.

f) Se face un sumar al observațiilor clinice pentru fiecare studiu, în care se indică următoarele:

1) numărul și sexul subiecților tratați;

2) selecția și distribuția pe vârste a grupelor de pacienți cercetați și testele comparative;

3) numărul pacienților retrași prematur din studiu și motivele acestei retrageri;

4) în cazul în care s-au realizat studii controlate în condițiile menționate anterior, în cazul în care grupul martor:

— nu a primit tratament

— a primit un placebo

— a primit un alt produs medicamentos cu efect cunoscut,

— a primit alt tratament decât terapia cu produse medicamentoase

5) frecvența reacțiilor adverse observate;

6) detalii referitoare la pacienții pentru care ar putea exista un risc sporit, de ex. persoanele în vârstă, copiii, femeile în timpul sarcinii sau menstruației, sau a căror stare fiziologică sau patologică necesită o atenție deosebită;

7) parametrii sau criteriile de evaluare a eficacității și rezultatele interpretate în funcție de acești parametri;

8) o evaluare statistică a rezultatelor, în cazul în care acest lucru este necesar pentru reprezentarea studiilor și a factorilor variabili implicați.

g) În afară de aceasta, cercetătorul prezintă întotdeauna observațiile sale cu privire la:

1) orice semne de obișnuință, dependență sau dificultate de dezobșnuire a pacienților de produsul medicamentos în cauză;

- 2) orice interacțiuni cu alte produse medicamentoase administrate concomitent, care au fost observate;
 - 3) criteriile care determină excluderea anumitor pacienți din studiu;
 - 4) eventualele decese care survin pe parcursul studiului sau în perioada de urmărire.
- h) Informațiile referitoare la o nouă combinație de substanțe medicamentoase trebuie să fie identice cu cele necesare pentru produsele medicamentoase noi și trebuie să dovedească securitatea și eficacitatea combinației.
- i) Omiterea totală sau parțială a datelor trebuie explicată. În cazul în care în timpul studiului se obțin rezultate neașteptate, trebuie realizate alte teste toxicologice și farmacologice preclinice, care trebuie analizate.
- j) În cazul în care produsul medicamentos este destinat pentru o administrare pe termen lung, se oferă detalii cu privire la orice modificare a acțiunii farmacologice în urma administrării repetate, precum și a stabilirii unui dozaj pe termen lung.

5.2.1. *Rapoartele studiilor biofarmaceutice*

Se furnizează rapoartele studiilor biofarmaceutice, rapoartele studiilor comparative de biodisponibilitate și bioechivalență, rapoartele cu privire la corelația *in vitro* și *in vivo* și metodele bioanalitice și analitice.

În afară de aceasta, după caz, se realizează o evaluare a biodisponibilității, în cazul în care este necesară demonstrarea bioechivalenței produselor medicamentoase menționate la articolul 10 alineatul (1) litera (a).

5.2.2. *Rapoartele studiilor referitoare la farmacocinetică utilizând biomateriale umane*

În sensul prezentei anexe, biomateriale umane înseamnă orice proteine, celule, țesuturi, și materiale asociate derivate din surse umane care se utilizează *in vitro* sau *ex vivo* pentru a evalua proprietățile farmacocinetice ale substanțelor medicamentoase.

În această privință, trebuie furnizate rapoarte ale studiului privind fixarea proteinelor din plasmă, ale studiilor interacțiunii metabolismului hepatic și substanțelor active și ale studiilor care utilizează alte biomateriale umane.

5.2.3. *Rapoartele studiilor de farmacocinetică la om*

a) Se descriu următoarele caracteristici farmacocinetice:

- absorbția (viteza și intensitatea),
- distribuția,
- metabolismul,
- excreția.

Se descriu aspectele clinice importante, care includ implicarea datelor cinetice în elaborarea schemei pentru administrarea medicamentului, în special pentru pacienții cu risc, și diferențele dintre om și speciile de animale utilizate în studiile preclinice.

În afară de studiile farmacocinetice standard cu probe multiple, analizele farmacocinetice ale populației pe baza colectării prin sondaj de probe pe parcursul studiilor clinice pot de asemenea să abordeze aspecte legate de contribuțiile factorilor intrinseci și extrinseci la variabilitatea relației doză-răspuns farmacocinetic. Se furnizează rapoarte ale studiilor farmacocinetice și de toleranță inițială la subiecții sănătoși și la pacienți, rapoarte ale studiilor farmacocinetice care să evalueze efectele factorilor intrinseci și extrinseci și rapoarte ale studiilor farmacocinetice pe populație.

b) În cazul în care produsul medicamentos urmează, în mod normal, să se administreze concomitent cu alte produse medicamentoase, se furnizează detalii cu privire la testele de administrare comună, efectuate pentru a demonstra modificarea posibilă a acțiunii farmacologice.

Se studiază interacțiunile farmacocinetice dintre substanța activă și alte produse sau substanțe medicamentoase.

5.2.4. *Rapoartele studiilor de farmacodinamică la om*

a) Se demonstrează acțiunea farmacodinamică corelată cu eficacitatea, care include:

- relația doză - răspuns și evoluția acesteia de-a lungul timpului,
- justificarea dozelor și a condițiilor de administrare,
- modul de acțiune, în cazul în care este posibil.

Se descrie acțiunea farmacodinamică care nu are legătură cu eficacitatea.

Demonstrarea efectelor farmacodinamice la oameni nu este suficientă, în sine, pentru justificarea concluziilor referitoare la un posibil efect terapeutic special.

b) În cazul în care produsul medicamentos urmează, în mod normal, să se administreze concomitent cu alte produse medicamentoase, se furnizează detalii cu privire la testele de administrare comună, efectuate pentru a demonstra modificarea posibilă a acțiunii farmacologice.

Se studiază interacțiunile farmacodinamice dintre substanța activă și alte produse sau substanțe medicamentoase.

5.2.5. *Rapoartele studiilor de eficacitate și securitate*

5.2.5.1. *Rapoartele studiilor clinice controlate referitoare la indicația invocată*

În general, studiile clinice se realizează sub formă de «studii clinice controlate» și, în cazul în care este posibil, aleatorii și, după caz, în raport cu un placebo și în raport cu un produs medicamentos bine stabilit și cu valoare terapeutică demonstrată; orice altă schemă se motivează. Tratamentul grupelor martor variază de la caz la caz și depinde, de asemenea, de considerente etice și de domeniul terapeutic; astfel, s-ar putea ca, în anumite situații, să fie mai adecvată compararea eficacității unui produs medicamentos nou cu cea a unui produs medicamentos stabilit, cu o valoare terapeutică dovedită, decât cu efectul unui placebo.

(1) În măsura în care este posibil, în special în studiile în care efectul produsului nu se poate măsura în mod obiectiv, se iau măsuri pentru evitarea erorilor, care includ metode de randomizare și testele oarbe.

(2) Protocolul examenului clinic trebuie să includă o descriere amănunțită a metodelor statistice ce urmează să fie utilizate, numărul și motivele includerii pacienților (inclusiv o estimare a semnificației studiului), importanța acordată și o descriere a unității statistice. Se documentează metodele luate pentru evitarea erorilor, în special metodele de randomizare. Nu trebuie să se considere că includerea unui număr mare de subiecți într-un studiu poate înlocui, în mod adecvat, un studiu controlat corespunzător.

Datele referitoare la securitate se revizuiesc luându-se în considerare indicațiile publicate de Comisie, acordându-se o atenție deosebită evenimentelor care conduc la modificări ale dozei sau necesitatea medicației concomitente, efectelor negative grave, evenimentelor care conduc la retragere și deceselor. Se identifică eventualii pacienți sau grupe de pacienți care prezintă un nivel ridicat de risc, acordându-se o atenție deosebită pacienților potențial vulnerabili care ar putea fi prezenți în număr redus, de ex. copiii, femeii însărcinate, persoane de vârstă a treia fragile, persoane cu anormalități evidente ale metabolismului sau excreției etc. Se descrie implicația evaluării securității pentru posibilele utilizări ale produsului medicamentos.

5.2.5.2. *Rapoartele studiilor clinice necontrolate, rapoartele analizelor datelor obținute în cadrul mai multor studii și rapoartele altor studii clinice.*

Se furnizează rapoartele menționate.

5.2.6. *Rapoarte ale experienței după introducerea pe piață*

În cazul în care produsul medicamentos este autorizat deja în alte țări, se furnizează informații cu privire la reacțiile adverse ale produsului medicamentos în cauză și ale produselor medicamentoase ce conțin aceeași substanță activă/aceleași substanțe active, în cazul în care este posibil, în funcție de ratele utilizării produsului.

5.2.7. Foile de observație clinică și listele individuale ale pacienților

În cazul în care se furnizează în conformitate cu indicațiile relevante publicate de agenție, foile de observație clinică și listele individuale ale pacienților se furnizează și se prezintă în aceeași ordine ca rapoartele studiilor clinice și se indexează după studiu.

PARTEA II

DOSARELE STANDARDIZATE PENTRU AUTORIZAȚIA DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ ȘI CERINȚELE SPECIFICE

Anumite produse medicamentoase prezintă caracteristici specifice de o asemenea natură încât toate cerințele dosarului de cerere pentru autorizația de introducere pe piață trebuie stabilite în partea I a prezentei anexe trebuie adaptate. Pentru a lua în considerare aceste situații particulare, solicitanții respectă o prezentare corespunzătoare și adaptată a dosarului.

1. UTILIZAREA MEDICALĂ BINE STABILITĂ

Pentru produsele medicamentoase a căror substanță(e) activă(e) are/au o «utilizare medicală bine stabilită» în conformitate cu articolul 10 alineatul (1) litera (a) punctul (ii), cu o eficacitate cunoscută și un grad acceptabil de securitate, se aplică regulile specifice prezentate în continuare.

Solicitantul prezintă modulele 1, 2 și 3 descrise în partea I a prezentei anexe.

Pentru modulele 4 și 5, se descriu, printr-o bibliografie științifică detaliată, caracteristicile non-clinice și clinice.

Pentru a demonstra utilizarea medicală bine stabilită, se aplică următoarele reguli specifice:

a) Factorii care trebuie luați în considerare pentru a stabili utilizarea medicală bine stabilită a componentelor produselor medicamentoase sunt:

- perioada în care s-a utilizat substanța,
- aspectele cantitative ale utilizării substanței,
- gradul de interes științific față de utilizarea substanței (reflectat în literatura științifică de specialitate publicată) și
- coerența evaluărilor științifice.

În consecință, este posibil să fie necesare termene diferite pentru definirea «utilizării bine stabilite» a diferitelor substanțe. Cu toate acestea, în orice caz, termenul necesar pentru definirea «utilizării bine stabilite» a unei componente dintr-un produs medicamentos nu trebuie să fie mai mic de un deceniu de la prima utilizare sistematică și documentată a substanței în cauză ca produs medicamentos în Comunitate.

b) Documentația prezentată de solicitant trebuie să cuprindă toate aspectele evaluării securității și/sau eficacității și trebuie să includă sau să facă trimitere la o recenzie a literaturii de specialitate, luând în considerare studiile realizate înainte și după introducerea pe piață și literatura științifică publicată, referitoare la studii, sub formă de studii epidemiologice, în special studii epidemiologice comparative. Trebuie comunicată toată documentația, atât cea favorabilă cât și cea nefavorabilă. În ceea ce privește dispozițiile referitoare la «utilizarea bine stabilită», este în special necesar să se clarifice faptul că și «trimiterea bibliografică» la alte surse de dovezi (studii după introducerea pe piață, studii epidemiologice, etc.), nu numai datele referitoare la teste și studii, poate servi drept o dovadă valabilă a securității și eficacității unui produs, în cazul în care o cerere explică și justifică utilizarea acestor surse de informație într-un mod satisfăcător.

c) Trebuie să se acorde o atenție deosebită informațiilor care lipsesc și trebuie să se justifice posibilitatea demonstrării unui nivel acceptabil de securitate și/sau eficacitate, în lipsa anumitor studii.

d) Sumarele detaliate non-clinice și clinice trebuie să explice relevanța datelor prezentate, care se referă la un produs diferit de produsul prevăzut pentru introducerea pe piață. Trebuie să se stabilească cazul în care produsul studiat se poate considera ca fiind similar cu produsul pentru care se va acorda autorizația de introducere pe piață, în ciuda diferențelor existente.

e) Experiența după introducerea pe piață pentru alte produse care conțin aceleași componente are o importanță deosebită și se recomandă ca solicitantul să acorde o atenție specială acestui subiect.

2. PRODUSELE MEDICAMENTOASE ÎN ESENȚĂ SIMILARE

a) Cererile în baza articolului 10 alineatul (1) litera (a) punctul (i) (produse similare în esență) conțin datele prevăzute în modulele 1, 2 și 3 din partea I a prezentei anexe, cu condiția ca solicitantul să fi primit aprobarea titularului autorizației originale de introducere pe piață în vederea trimerilor încrucișate la conținutul modulelor 4 și 5 ale acestuia.

b) Cererile în baza articolului 10 alineatul (1) litera (a) punctul (iii) (produse similare în esență, respectiv produse generice) conțin datele prevăzute în modulele 1, 2 și 3 din partea I a prezentei anexe, împreună cu datele referitoare la biodisponibilitate și bioechivalență cu produsul medicamentos original, cu condiția ca acesta din urmă să nu fie un produs medicamentos biologic (a se vedea partea II, punctul 4, Produse medicamentoase biologice similare).

Pentru aceste produse, sumarele detaliate/sumarele non-clinice/clinice acordă o atenție deosebită următoarelor elemente:

— motivele pentru care se invocă similaritatea esențială;

— un sumar al impurităților prezente în loturile de substanță(e) activă(e), precum și al impurităților din produsul medicamentos finit (și, după caz, al produselor de descompunere rezultate în timpul depozitării) propus spre utilizare în produsul ce urmează să se introducă pe piață, alături de o evaluare a acestor impurități;

— o evaluare a studiilor de bioechivalență sau o prezentare a motivelor pentru care nu s-au realizat studii cu privire la indicația referitoare la «investigarea biodisponibilității și bioechivalenței»;

— o actualizare a literaturii de specialitate publicate, relevante pentru substanță și pentru cererea de față. Poate fi acceptabilă adnotarea în acest scop a articolelor din revistele specializate;

— fiecare afirmație din sumarul caracteristicilor produsului care nu se cunoaște sau nu se poate deduce din proprietățile produsului medicamentos și/sau ale grupului terapeutic al acestuia, trebuie analizată în sumarele detaliate/sumare și coroborată cu literatura de specialitate publicată și/sau cu studii suplimentare.

— după caz, în cazul în care un solicitant invocă similaritatea esențială, acesta trebuie să furnizeze date suplimentare care să demonstreze echivalența proprietăților de securitate și eficacitate ale diferitelor săruri, esteri sau derivați ale/ai unei substanțe active autorizate.

3. DATELE SUPLIMENTARE NECESARE ÎN SITUAȚII SPECIFICE

În cazul în care substanța activă a unui produs medicamentos similar în esență conține aceeași fracțiune terapeutică pe care o conține produsul original autorizat asociată cu o sare diferită/un complex esteric/un derivat diferit, se prezintă dovezi că nu are loc nici o schimbare a farmacocineticii fracțiunii, a farmacodinamicii și/sau a toxicității care ar putea modifica profilul securității/eficacității. În caz contrar, această asociație se consideră drept o substanță activă nouă.

În cazul în care produsul medicamentos este destinat unei utilizări terapeutice diferite sau este prezentat într-o formă farmaceutică diferită sau urmează să fie administrat pe căi diferite sau în doze diferite sau cu o posologie diferită, trebuie prezentate rezultatele testelor toxicologice și farmacologice și/sau ale studiilor clinice corespunzătoare.

4. PRODUSE MEDICAMENTOASE BIOLOGICE ÎN ESENȚĂ SIMILARE

Dispozițiile de la articolul 10 alineatul (1) litera (a) punctul (iii) ar putea să nu fie suficiente în cazul produselor medicamentoase biologice. În cazul în care informațiile necesare pentru produsele similare în esență (produse

generice) nu permit demonstrarea naturii similare a două produse medicamentoase biologice, se furnizează date suplimentare, în special profilul toxicologic și clinic.

În cazul în care un produs medicamentos, în conformitate cu definiția din partea I punctul 3.2 din prezenta anexă, care se referă la un produs medicamentos original pentru care s-a acordat autorizație de introducere pe piață în Comunitate, se prezintă în vederea obținerii unei autorizații de introducere pe piață de către un solicitant independent după data de expirare a perioadei de protecție a datelor, se aplică procedura prezentată în continuare.

— Informațiile care urmează să se furnizeze nu se limitează la modulele 1, 2 și 3 (date biologice, chimice și farmaceutice), completate cu date referitoare la bioechivalență și biodisponibilitate. Tipul și cantitatea datelor suplimentare (adică date toxicologice și alte date non-clinice și clinice corespunzătoare) se stabilesc de la caz la caz, în conformitate cu indicațiile relevante.

— Datorită diversității produselor medicamentoase biologice, autoritatea competentă impune necesitatea studiilor identificate prevăzute în modulele 4 și 5, care să ia în considerare caracteristicile specifice ale fiecărui produs medicamentos în parte.

Principiile generale care urmează să se aplice sunt stabilite într-o indicație care ia în considerare caracteristicile produsului medicamentos biologic în cauză, publicată de agenție. În cazul în care produsul medicamentos autorizat inițial are mai mult de o singură indicație, eficacitatea și securitatea produsului medicamentos a cărui similaritate se invocă trebuie justificată sau, în cazul în care este necesar, demonstrată separat pentru fiecare din indicațiile invocate.

5. PRODUSELE MEDICAMENTOASE CU COMBINAȚIE FIXĂ

Cererile în temeiul articolului 10 alineatul (1) litera (b) se referă la produsele medicamentoase noi compuse din cel puțin două substanțe active care nu au fost autorizate anterior ca produs medicamentos cu combinație fixă.

Pentru aceste cereri, se depune un dosar complet (modulele 1 - 5) pentru produsul medicamentos cu combinație fixă. După caz, se furnizează informații cu privire la locurile de fabricație și agenții accidentali și o evaluare a securității.

6. DOCUMENTAȚIA PENTRU CERERILE ÎN SITUAȚII EXCEPȚIONALE

În cazul în care, în conformitate cu dispozițiile articolului 22, solicitantul poate să demonstreze că nu poate furniza date amănunțite cu privire la eficacitatea și securitatea în condiții normale de utilizare, deoarece:

— indicațiile pentru produsul în discuție se întâlnesc atât de rar, încât solicitantul nu are posibilitatea să prezinte dovezi amănunțite sau

— la stadiul actual al cunoștințelor științifice, nu se pot prezenta informații amănunțite sau

— colectarea unor astfel de informații ar fi contrară principiilor general acceptate ale eticii medicale,

autorizația de introducere pe piață se poate acorda, sub rezerva anumitor obligații specifice.

Aceste obligații pot include următoarele:

— solicitantul parcurge un program de studii stabilit, într-un termen determinat de autoritatea competentă, program ale cărui rezultate constituie temeiul unei reevaluări a profilului utilitate/risc,

— produsul medicamentos în cauză se poate furniza doar cu prescripție medicală și se poate administra, în anumite cazuri, numai sub strictă supraveghere medicală, eventual într-un spital iar în cazul produselor farmaceutice radioactive, de către o persoană autorizată,

— prospectul însoțitor și informațiile medicale atrag atenția medicului practician asupra faptului că informațiile existente referitoare la produsul medicamentos în cauză nu sunt încă suficiente în anumite privințe determinate.

7. CERERILE MIXTE PENTRU AUTORIZAȚIA DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ

Cererile mixte pentru autorizația de introducere pe piață înseamnă dosare de cerere pentru autorizația de introducere pe piață pentru care modulele 4 și/sau 5 constă dintr-o combinație de rapoarte ale unor studii non-clinice și/sau clinice limitate realizate de către solicitant și de trimiteri bibliografice. Toate celelalte module au aceeași structură ca aceea descrisă în partea I a prezentei anexe. Autoritatea competentă acceptă formatul propus prezentat de solicitant de la caz la caz.

PARTEA III

PRODUSELE MEDICAMENTOASE SPECIALE

Prezenta parte stabilește cerințele specifice referitoare la natura produselor medicamentoase identificate.

1. PRODUSE MEDICAMENTOASE BIOLOGICE

1.1. Produsele medicamentoase derivate din plasmă

Pentru produsele medicamentoase derivate din sânge sau plasmă umană și prin derogare de la dispozițiile modulului 3, cerințele din dosar menționate în «Informațiile referitoare la materialele de bază și materiile prime» pentru materialele de bază derivate din sânge/plasmă umană se pot înlocui cu un dosar permanent pentru plasmă, certificat în conformitate cu dispozițiile din prezenta parte.

a) Principiile

În sensul prezentei anexe:

— dosar permanent pentru plasmă înseamnă o documentație autonomă, distinctă de dosarul pentru autorizația de introducere pe piață, care furnizează toate informațiile relevante privind caracteristicile întregii plasmei umane utilizate ca material de bază și/sau materie primă pentru fabricarea subfracțiilor/fracțiilor intermediare, a componentelor excipientului și a substanței(lor) active, care fac parte din produsele medicamentoase sau dispozitivele medicale prevăzute de Directiva 2000/70/CE din 16 noiembrie 2000 a Parlamentului European și a Consiliului de modificare a Directivei 93/42/CE a Consiliului cu privire la dispozitivele medicale care conțin produse stabile derivate din sânge uman sau plasmă umană¹.

— Fiecare centru sau instituție de fracționare/prelucrare a plasmei umane pregătește și actualizează în permanență ansamblul de informații detaliate relevante referitoare la dosarul permanent pentru plasmă.

— Dosarul permanent pentru plasmă se prezintă agenției sau autorității competente de către solicitantul unei autorizații de introducere pe piață sau de către titularul unei autorizații de introducere pe piață. În cazurile în care solicitantul unei autorizații de introducere pe piață sau titularul unei autorizații de introducere pe piață diferă de titularul dosarului permanent pentru plasmă, dosarul permanent pentru plasmă se pune la dispoziția solicitantului sau titularului autorizației de introducere pe piață în vederea transmiterii către autoritatea competentă. În orice caz, solicitantul sau titularul autorizației de introducere pe piață își asumă integral răspunderea pentru produsul medicamentos în cauză.

— Autoritatea competentă care evaluează autorizația de introducere pe piață așteaptă emiterea certificatului de către agenție înainte de a lua o decizie cu privire la cerere.

— Orice dosar pentru autorizația de introducere pe piață care conține o componentă pe bază de plasmă umană face trimitere la dosarul permanent pentru plasmă corespunzător plasmei utilizate ca material de bază/materie primă.

b) Cuprins

În conformitate cu dispozițiile articolului 109, astfel cum a fost modificat prin Directiva 2002/98/CE, care stabilește cerințele pentru donatori și testarea donațiilor, dosarul permanent pentru plasmă include informații cu privire la plasma utilizată ca material de bază/materie primă, în special:

(1) Originea plasmei

¹ JO L 313, 13.12.2000, p. 22.

- (i) informații cu privire la centrele sau institutele în care se realizează colectarea sângelui/plasmei, inclusiv inspecția și aprobarea, și date epidemiologice cu privire la infecțiile transmisibile prin sânge.
- (ii) informații cu privire la centrele sau instituțiile în care se realizează analizele donațiilor și a băncilor de plasmă, inclusiv categoria inspecției și a aprobării.
- (iii) criterii de selecție/excludere a donatorilor de sânge/plasmă.
- (iv) sistemul adoptat pentru a permite urmărirea căii urmate de fiecare donație, de la instituția de colectare a sângelui/plasmei până la produsele finite și invers.

(2) Calitatea și securitatea plasmei

- (i) conformitatea cu monografiile din Farmacopeea Europeană.
- (ii) analiza donațiilor și băncilor de sânge/plasmă în vederea detectării agenților infecțioși, inclusiv informații cu privire la metodele de analiză și, în cazul băncilor de plasmă, validarea datelor rezultate din analizele utilizate.
- (iii) caracteristicile tehnice ale pungilor pentru colectarea sângelui și plasmei, inclusiv informațiile privind soluțiile anticoagulante utilizate.
- (iv) condițiile de depozitare și transport al plasmei.
- (v) procedurile pentru eventuala evidență ținută și/sau perioada de carantină.
- (vi) caracterizarea băncii de plasmă.

(3) Sistemul adoptat între producătorul produsului medicamentos derivat din plasmă și/sau entitatea care se ocupă de fracționarea/prelucrarea plasmei, pe de o parte, și centrele sau instituțiile de colectare și analiză a sângelui/plasmei, pe de altă parte, care definește condițiile interacțiunii lor și specificațiile convenite.

În plus, dosarul permanent pentru plasmă furnizează o listă a produselor medicamentoase pentru care este valabil dosarul permanent pentru plasmă, indiferent dacă produsele medicamentoase în cauză au obținut sau sunt pe cale să obțină o autorizație de introducere pe piață, inclusiv a produselor medicamentoase menționate la articolul 2 din Directiva 2001/20/CE a Parlamentului European și a Consiliului privind aplicarea bunei practici clinice în realizarea de studii clinice pentru produsele medicamentoase de uz uman.

c) Evaluarea și certificarea

— Pentru produsele medicamentoase încă neautorizate, solicitantul autorizației de introducere pe piață furnizează autorității competente un dosar complet, care este însoțit de un dosar permanent separat pentru plasmă, în cazul în care nu există deja unul.

— Dosarul permanent pentru plasmă face obiectul unei evaluări științifice și tehnice realizate de către agenție. O evaluare pozitivă conduce la eliberarea unui certificat de conformitate cu legislația europeană pentru dosarul permanent pentru plasmă, care este însoțit de raportul de evaluare. Certificatul emis este valabil pe întreg teritoriul Comunității.

— Dosarul permanent pentru plasmă se actualizează și se recertifică anual.

— Modificările aduse ulterior condițiilor din dosarul permanent pentru plasmă trebuie să urmeze procedura de evaluare prevăzută în Regulamentul (CE) nr. 542/95¹ al Comisiei privind examinarea modificării condițiilor unei autorizații de introducere pe piață care face parte din domeniul de aplicare al Regulamentului (CEE) nr. 2309/93 al Consiliului din 22 iulie 1993 de stabilire a procedurii comunitare de autorizare și supraveghere a produselor medicamentoase de uz uman și veterinar și de instituire a

¹ JO L 55, 11.3.1995, p. 15.

Agenției europene pentru evaluarea produselor medicamentoase ¹. Condițiile de evaluare a acestor modificări sunt stabilite în Regulamentul (CE) nr. 1085/2003.

— Într-o a doua etapă în raport cu dispozițiile de la prima, a doua, a treia și a patra liniuță, autoritatea competentă care urmează să acorde sau care a acordat autorizația de introducere pe piață ia în considerare certificarea, recertificarea sau modificarea dosarului permanent pentru plasmă privind produsul medicamentos/produsele medicamentoase în cauză.

— Prin derogare de la dispozițiile de la a doua liniuță de la prezentul punct (evaluare și certificare), în cazurile în care un dosar permanent pentru plasmă corespunde numai produselor medicamentoase derivate din sânge/plasmă a căror autorizație de introducere pe piață se limitează la un singur stat membru, autoritatea competentă a statului membru în cauză procedează la evaluarea științifică și tehnică a dosarului permanent pentru plasmă menționat.

1.2. Vaccinuri

Pentru vaccinurile de uz uman și prin derogare de la dispozițiile modului 3 privind «Substanța(ile) activă(e)» se aplică următoarele cerințe în cazul în care se bazează pe utilizarea unui dosar permanent pentru antigenul vaccinabil.

Dosarul de cerere pentru autorizația de introducere pe piață a unui vaccin, altul decât vaccinul pentru gripa umană, include în mod necesar un dosar permanent pentru antigenul vaccinabil pentru fiecare antigen utilizat în vaccinuri care reprezintă o substanță activă din vaccinul respectiv.

a) Principiile

În sensul prezentei anexe:

— Dosar permanent pentru antigenul vaccinabil înseamnă o secțiune autonomă a unui dosar de cerere pentru autorizația de introducere pe piață pentru un vaccin, care cuprinde toate informațiile relevante de natură biologică, farmaceutică și chimică cu privire la fiecare din substanțele active care fac parte din produsul medicamentos respectiv. Secțiunea autonomă poate fi comună unuia sau mai multor vaccinuri monovalente și/sau combinate prezentate de același solicitant sau titular al unei autorizații de introducere pe piață.

— Un vaccin poate conține unul sau mai multe antigene vaccinabile diferite. Într-un vaccin există tot atâtea substanțe active câte antigene vaccinabile.

— Un vaccin combinat conține cel puțin două antigene vaccinabile diferite destinate să prevină una sau mai multe boli infecțioase.

— Un vaccin monovalent reprezintă un vaccin care conține un antigen vaccinabil destinat să prevină o singură boală infecțioasă.

b) Cuprins

Dosarul permanent pentru antigenul vaccinabil cuprinde următoarele informații extrase din partea relevantă (Substanța activă) a modului 3 privind «Datele de calitate» definite în partea I a prezentei anexe:

Substanța activă

1. Informații generale, inclusiv conformitatea cu monografia(ile) relevantă(e) din Farmacopeea Europeană.
2. Informații privind fabricația substanței active: această rubrică trebuie să cuprindă procesul de fabricație, informații privind materialele de bază și materiilor prime, măsuri specifice privind EST și evaluarea securității agenților accidentali, instalațiile și utilajele.
3. Caracterizarea substanței active
4. Controlul calității substanței active

¹ JO L 214, 24.8.1993, p. 1.

5. Norme și materiale de referință
 6. Recipientul și sistemul de închidere al substanței active
 7. Stabilitatea substanței active
- c) Evaluarea și certificarea

— Pentru vaccinurile noi care conțin un antigen vaccinabil nou, solicitantul prezintă autorității competente un dosar de cerere complet pentru autorizația de introducere pe piață, dosar care include toate dosarele permanente pentru antigenul vaccinabil corespunzător fiecărui antigen vaccinabil în parte care face parte din noul vaccin, în cazul în care nu există deja un dosar permanent separat pentru antigenul vaccinabil în cauză. Evaluarea științifică și tehnică a fiecărui dosar permanent pentru antigenul vaccinabil se efectuează de către agenție. O evaluare pozitivă conduce la eliberarea unui certificat de conformitate cu legislația europeană pentru dosarul permanent pentru antigenul vaccinabil, care este însoțit de raportul de evaluare. Certificatul emis este valabil pe întreg teritoriul Comunității.

— Dispozițiile de la prima liniuță se aplică de asemenea fiecărui vaccin care constă dintr-o combinație nouă de antigene vaccinabile, indiferent dacă unul sau mai multe din aceste vaccinuri intră sau nu în compoziția unor vaccinuri autorizate deja în Comunitate.

— Modificările aduse conținutului unui dosar permanent pentru antigenul vaccinabil pentru un vaccin autorizat în Comunitate fac obiectul unei evaluări științifice și tehnice realizate de către agenție în conformitate cu procedura stabilită în Regulamentul (CE) nr. 1085/2003 al Comisiei. În cazul unei evaluări pozitive, agenția emite un certificat de conformitate cu legislația comunitară pentru dosarul permanent pentru antigenul vaccinabil. Certificatul emis este valabil pe întreg teritoriul Comunității.

— Prin derogare de la dispozițiile de la prima, a doua și a treia liniuță de la prezenta literă (evaluare și certificare), în cazurile în care un dosar permanent pentru antigenul vaccinabil corespunde numai unui vaccin care face obiectul unei autorizații de introducere pe piață care nu a fost/nu urmează să fie acordată în conformitate cu o procedură comunitară și, cu condiția ca vaccinul autorizat să conțină antigene vaccinabile care nu au fost evaluate printr-o procedură comunitară, evaluarea științifică și tehnică a acestui dosar permanent pentru antigenul vaccinabil și a modificărilor ulterioare la acesta se realizează de către autoritatea competentă națională care a acordat autorizația de introducere pe piață.

— Într-o a doua etapă în raport cu dispozițiile de la prima, a doua, a treia și a patra liniuță, autoritatea competentă care va acorda sau a acordat autorizația de introducere pe piață ia în considerare certificarea, recertificarea sau modificarea dosarului permanent pentru antigenul vaccinabil privind produsul medicamentos/produsele medicamentoase în cauză.

2. PRODUSELE FARMACEUTICE RADIOACTIVE ȘI PRECURSORII RADIOACTIVI

2.1. Produsele farmaceutice radioactive

În sensul prezentului capitol, cererile în temeiul articolului 6 alineatul (2) și articolului 9 furnizează un dosar complet în care se includ următoarele detalii specifice:

Modulul 3

a) În contextul setului unui produs farmaceutic radioactiv, care urmează să fie marcat radioactiv după furnizarea de către producător, se consideră că substanța activă este acea parte din rețeta de fabricație prevăzută să poarte sau să fixeze izotopul radioactiv. Descrierea metodei de fabricație a seturilor de produse farmaceutice radioactive include, de asemenea, detalii cu privire la fabricarea setului și detalii cu privire la prelucrarea finală, recomandată pentru fabricarea produsului medicamentos radioactiv. Specificațiile necesare ale izotopului radioactiv se descriu, ori de câte ori este relevant, în conformitate cu monografia generală sau monografiile specifice din Farmacopeea Europeană. În afară de aceasta, se descrie orice compus esențial pentru marcarea radioactivă. Se descrie de asemenea structura compusului marcat radioactiv.

Pentru izotopii radioactivi, se analizează reacțiile nucleare pe care le presupun acestea.

Într-un generator, se consideră substanțe active atât izotopul radioactiv inițial, cât și izotopul radioactiv de dezintegrare.

- b) Se furnizează detalii privind natura izotopului radioactiv, identitatea izotopului, posibilele impurități, purtătorul, utilizarea și activitatea specifică.
- c) Materialele de bază includ materialele țintă ale radiației.
- d) Se furnizează considerente cu privire la puritatea chimică/radiochimică și la relația acestora cu biodistribuția.
- e) Se descriu puritatea izotopului radioactiv, puritatea radiochimică și activitatea specifică.
- f) Pentru generatori, sunt necesare detalii privind analiza izotopilor radioactivi inițiali și de dezintegrare. Pentru eluați-generatori, se prezintă testele pentru izotopii radioactivi de bază și pentru alte componente ale sistemului generator.
- g) Cerința cu privire la exprimarea conținutului de substanță activă în termeni de masă a entităților active se aplică numai seturilor de produse farmaceutice radioactive. Pentru izotopii radioactivi, radioactivitatea se exprimă în Becquereli la o dată fixă și, după caz, la o oră fixă, indicându-se fusul orar. Se indică tipul de radiație.
- h) Pentru seturi, specificațiile produsului finit includ testarea performanței produselor după marcarea radioactivă. Se includ controalele corespunzătoare ale purității radiochimice și radioizotopice ale compusului marcat radioactiv. Se identifică și se analizează cantitativ orice material fundamental pentru marcarea radioactivă.
- i) Se furnizează informații cu privire la stabilitate pentru generatorii de izotopi radioactivi, seturile de izotopi radioactivi și produsele marcate radioactiv. Se prezintă documente care să ateste stabilitatea în timpul utilizării a produselor farmaceutice radioactive ambalate în flacoane cu mai multe doze.

Modulul 4

Se consideră că este posibilă asocierea toxicității cu o doză de radiație. În diagnostic, aceasta este o consecință a întrebuirii produselor farmaceutice radioactive; în terapie, este o proprietate dorită. În consecință, în evaluarea securității și eficacității produselor farmaceutice radioactive, trebuie să se iau în considerare condițiile pentru produsele medicamentoase și aspectele dozării radiațiilor. Se studiază expunerea organelor/țesuturilor la radiații. Dozele de radiații absorbite se calculează în conformitate cu un sistem recunoscut internațional pentru o anumită cale de administrare, care se specifică.

Modulul 5

Rezultatele studiilor clinice se furnizează în cazurile în care sunt aplicabile și justificate în sumarele detaliate clinice.

2.2. Precursorii farmaceutici radioactivi pentru marcarea radioactivă

În cazul specific al unui precursor farmaceutic radioactiv destinat exclusiv marcării radioactive, obiectivul primar îl constituie prezentarea de informații care ar aborda posibilele consecințe ale unei eficacități slabe a marcării radioactive sau ale unei disocieri *in vivo* a substanței marcate radioactiv, adică aspecte legate de efectele produse la pacient de un radionuclid liber. În plus, este de asemenea necesar să se prezinte informațiile relevante referitoare la riscurile profesionale, adică expunerea la radiații a personalului spitalicesc și a mediului.

În special, după caz, se furnizează următoarele informații:

Modulul 3

Dispozițiile din modulul 3 se aplică înregistrării precursorilor farmaceutici radioactivi definiți anterior [literele (a) - (i)], după caz.

Modulul 4

În ceea ce privește toxicitatea la doză unică și toxicitatea la doze repetate, se prezintă rezultatele testelor de securitate realizate în conformitate cu dispozițiile referitoare la buna practică de laborator, stabilite în

Directivile 87/18/CEE și 88/320/CEE ale Consiliului, exceptând cazurile în care se justifică absența acestor rezultate.

În acest caz special, studiile de mutagenitate pentru izotopii radioactivi nu se consideră utile.

Se prezintă informații cu privire la toxicitatea și dispoziția chimică a izotopului «rece» relevant.

Modulul 5

Informațiile clinice generate de studiile clinice pentru precursorul în sine nu se consideră relevante în cazul special al unui precursor farmaceutic radioactiv destinat numai marcării radioactive.

Cu toate acestea, se furnizează informații care să demonstreze utilitatea chimică a precursorului farmaceutic radioactiv în cazul în care acesta este atașat moleculelor purtătoare relevante.

3. PRODUSELE MEDICAMENTOASE HOMEOPATE

Prezenta secțiune stabilește dispozițiile specifice cu privire la aplicarea modulelor 3 și 4 în cazul produselor medicamentoase homeopate, definite la articolul 1 alineatul (5).

Modulul 3

Dispozițiile din modulul 3 se aplică documentelor prezentate în conformitate cu articolul 15 în înregistrarea simplificată a produselor medicamentoase homeopate menționate la articolul 14 alineatul (1), precum și documentelor pentru autorizarea altor produse medicamentoase homeopate menționate la articolul 16 alineatul (1) cu următoarele modificări.

a) Terminologia

Numele latin al sușei homeopate descrise în dosarul de cerere pentru autorizația de introducere pe piață trebuie să fie în conformitate cu titlul latin din Farmacopeea Europeană sau, în absența acestuia, dintr-o farmacopee oficială a unui stat membru. După caz, se furnizează denumirea tradițională (denumirile tradiționale) care se utilizează în fiecare stat membru.

b) Controlul materialelor de bază

Informațiile și documentele referitoare la materialele de bază, adică la toate materialele utilizate, inclusiv materiile prime și produsele intermediare până la diluția finală destinată încorporării în produsul medicamentos finit, care însoțesc cererea se completează cu date suplimentare referitoare la sușa homeopată.

Cerințele generale de calitate se aplică tuturor materialelor de bază și materiilor prime, precum și etapelor intermediare ale procesului de fabricație până la diluția finală destinată încorporării în produsul medicamentos finit. În cazul în care este posibil, este necesar un studiu, în cazul în care sunt prezente componente toxice, iar calitatea nu poate fi controlată pe diluția finală destinată încorporării în produsul finit din cauza gradului ridicat de diluție. Fiecare etapă a procesului de fabricație de la materialele de bază până la diluția finală destinată încorporării în produsul finit trebuie să se descrie amănunțit.

În cazul în care intervin diluții, etapele de diluare menționate trebuie să se desfășoare în conformitate cu metodele de fabricație homeopată stabilite în monografia relevantă din Farmacopeea Europeană sau, în absența acesteia, într-o farmacopee oficială a unui stat membru.

c) Testele de control pe produsul finit

Produselor medicamentoase homeopate finite li se aplică cerințele generale de calitate; solicitantul trebuie să justifice orice excepție în mod corespunzător.

Se realizează identificarea și analiza tuturor componentelor relevante din punct de vedere toxicologic. În cazul în care se poate justifica faptul că nu este posibil să se realizeze identificarea și/sau analiza tuturor componentelor relevante din punct de vedere toxicologic, de exemplu din cauza diluării acestora în produsul finit, calitatea se demonstrează prin validarea completă a procesului de fabricație și diluare.

d) Teste de stabilitate

Trebuie demonstrată stabilitatea produsului finit. În general, datele referitoare la stabilitate de la sușele homeopate sunt transferabile diluțiilor/triturațiilor obținute din acestea. În cazul în care nu este posibilă identificarea sau analizarea substanței active din cauza gradului de diluție, pot fi acceptate datele de stabilitate ale formei farmaceutice.

Modulul 4

Dispozițiile din modulul se aplică înregistrării simplificate a produselor medicamentoase homeopate prevăzute la articolul 14 alineatul (1), cu următoarele specificații:

Toate informațiile care lipsesc trebuie justificate, de ex. trebuie să se justifice posibilitatea demonstrării unui nivel acceptabil de securitate, în lipsa anumitor studii.

4. PRODUSE MEDICAMENTOASE PE BAZĂ DE PLANTE

Cererile pentru produsele medicamentoase pe bază de plante furnizează un dosar complet, în care se includ următoarele detalii specifice.

Modulul 3

Dispozițiile din modulul 3, inclusiv conformitatea cu monografia(ile) din Farmacopeea Europeană, se aplică autorizării produselor medicamentoase pe bază de plante. Se ia în considerare stadiul cunoștințelor științifice în momentul depunerii cererii.

Se analizează următoarele elemente specifice produselor medicamentoase pe bază de plante:

(1) Substanțele pe bază de plante și preparatele pe bază de plante

În sensul prezentei anexe, termenii «substanțe și preparate pe bază de plante» se consideră echivalenți cu termenii « produse medicamentoase pe bază de plante și preparate medicamentoase pe bază de plante», definiți în Farmacopeea Europeană.

În ceea ce privește nomenclatura substanței pe bază de plante, se furnizează denumirea științifică binomială a plantei (gen, specie, varietate și autor), precum și chemotipul (după caz), părțile plantei, definiția substanței pe bază de plante, celelalte denumiri (sinonimele menționate în alte farmacopei) și codul laboratorului.

În ceea ce privește nomenclatura preparatului pe bază de plante, se furnizează denumirea științifică binomială a plantei (gen, specie, varietate și autor), precum și chemotipul (după caz), părțile plantei, definiția preparatului pe bază de plante, celelalte denumiri (sinonimele menționate în alte farmacopei) și codul laboratorului.

Pentru documentarea secțiunii structurii pentru substanța(ele) pe bază de plante și preparatul(ele) pe bază de plante, după caz, se furnizează forma fizică, descrierea componentelor cu activitate terapeutică cunoscută sau marcatorii (formula moleculară, masa moleculară relativă, formula structurală, inclusiv stereochemia relativă și absolută, formula moleculară și masa moleculară relativă) precum și altă(e) componentă(e).

Pentru documentarea secțiunii referitoare la producătorul substanței pe bază de plante, se furnizează numele, adresa și responsabilitatea fiecărui furnizor, inclusiv a contractanților, și fiecare loc de producție propus sau instalație asociată cu procesul de producție/colectare și testare.

Pentru documentarea secțiunii referitoare la producătorul preparatului pe bază de plante, se furnizează numele, adresa și responsabilitatea fiecărui producător, inclusiv a contractanților, și fiecare loc de producție propus sau instalație asociată cu procesul de producție și testare a preparatului pe bază de plante, după caz.

În ceea ce privește descrierea procesului de fabricație și a controalelor procesului pentru substanța pe bază de plante, se furnizează informații care să descrie în mod adecvat producția plantelor și colectarea plantelor, inclusiv sursa geografică a plantei medicinale și a culturii, condițiile de recoltare, uscare și depozitare.

În ceea ce privește descrierea procesului de fabricație și a controalelor procesului pentru preparatul pe bază de plante, se furnizează informații care să descrie în mod adecvat procesul de fabricație a preparatului pe bază de plante, inclusiv descrierea prelucrării, solvenții și reactivii, etapele de purificare și standardizarea.

În ceea ce privește procesul de fabricație, se furnizează un sumar succint în care se descrie realizarea substanței(lor) pe bază de plante și a preparatului(elor) pe bază de plante, după caz, luându-se în considerare calea de administrare și utilizarea propuse. Se analizează, după caz, rezultatele comparării compoziției fito-chimice a substanței(lor) pe bază de plante și a preparatului(elor) pe bază de plante, după caz, utilizate în datele bibliografice coroboratoare cu substanța(ele) pe bază de plante și preparatul(ele) pe bază de plante, după caz, conținute ca substanță(e) activă(e) în produsul medicamentos pe bază de plante pentru care s-a depus cererea.

În ceea ce privește descrierea structurii și a altor caracteristici ale substanței pe bază de plante, se furnizează informații cu privire la caracterizarea botanică, macroscopică, microscopică, fito-chimică și, în cazul în care este necesar, la activitatea biologică.

În ceea ce privește descrierea structurii și a altor caracteristici ale preparatului pe bază de plante, se furnizează informații cu privire la caracterizarea fito- și fizico-chimică și, în cazul în care este necesar, la activitatea biologică.

Se furnizează specificațiile pentru substanța(ele) pe bază de plante și preparatul(ele) pe bază de plante, după caz.

Se furnizează procedurile analitice utilizate pentru analiza substanței(lor) pe bază de plante și a preparatului(elor) pe bază de plante, după caz.

În ceea ce privește validarea procedurilor analitice, se furnizează informații cu privire la validarea analitică, inclusiv date experimentale pentru procedurile analitice utilizate pentru analizarea substanței(lor) pe bază de plante și a preparatului(elor) pe bază de plante, după caz.

În ceea ce privește analizele loturilor, se furnizează descrierea loturilor și rezultatele analizelor loturilor pentru substanța(ele) pe bază de plante și preparatul(ele) pe bază de plante, după caz, inclusiv cele pentru substanțele farmaceutice.

Se justifică specificațiile pentru substanța(ele) pe bază de plante și preparatul(ele) pe bază de plante, după caz.

Se furnizează informații cu privire la normele de referință sau materialele de referință utilizate pentru testarea substanței(lor) pe bază de plante și a preparatului(elor) pe bază de plante, după caz.

În cazul în care o substanță pe bază de plante face obiectul unei monografii, solicitantul poate depune cerere pentru un certificat de conformitate acordat de Direcția europeană pentru calitatea produselor medicamentoase.

(2) Produsele medicamentoase pe bază de plante

În ceea ce privește dezvoltarea rețetei de fabricație, se furnizează un sumar succint în care se descrie realizarea produsului medicamentos pe bază de plante, după caz, luându-se în considerare calea de administrare și utilizarea propuse. Se analizează, după caz, rezultatele comparării dintre compoziția fito-chimică a produselor utilizată în datele bibliografice coroboratoare și a produsului medicamentos pe bază de plante pentru care s-a depus cererea.

5. PRODUSELE MEDICAMENTOASE ORFANE

— În cazul produselor medicamentoase orfane în sensul Regulamentului (CE) nr. 141/2000, se pot aplica dispozițiile generale din partea II-6 (circumstanțe excepționale). În acest caz, solicitantul prezintă în sumarele clinice și non-clinice motivele pentru care nu este posibil să se furnizeze informațiile complete și prezintă o justificare a raportului beneficii/riscuri pentru produsul medicamentos orfan în cauză.

— În cazul în care un solicitant care a depus cerere pentru o autorizație de introducere pe piață a unui produs medicamentos orfan invocă dispozițiile articolului 10 alineatul (1) litera (a) punctul (ii) și ale părții II-1 a prezentei anexe (utilizarea medicală bine stabilită), utilizarea sistematică și documentată a substanței în cauză poate face trimitere – prin derogare – la utilizarea substanței respective în conformitate cu dispozițiile articolului 5 din prezenta directivă.

PARTEA IV:

PRODUSE MEDICAMENTOASE DE TERAPIE AVANSATĂ

Produsele medicamentoase de terapie avansată se bazează pe procese de fabricație axate pe diferite molecule produse prin transferul de gene și/sau pe celule ale căror proprietăți biologice au fost modificate și care se utilizează ca substanțe active sau componente ale substanțelor active.

Pentru aceste produse medicamentoase, dosarul de cerere pentru autorizația de introducere pe piață respectă cerințele formatului descrise în partea I a prezentei anexe.

Se aplică modulele 1 - 5. Pentru diseminarea deliberată a organismelor modificate genetic în mediu, se acordă atenție persistenței organismelor modificate genetic în recipient și posibilei replicări și/sau modificări a organismelor modificate genetic, în cazul în care acestea sunt diseminate în mediu. Informațiile legate de riscul pentru mediu trebuie să fie prezentate în anexa la modulul 1.

1. PRODUSELE MEDICAMENTOASE DE TERAPIE GENICĂ (UMANE ȘI XENOGENE)

În sensul prezentei anexe, prin produs medicamentos de terapie genică se înțelege un produs obținut printr-o serie de procese de fabricație destinate transferului, realizat fie *in vivo* fie *ex vivo*, a unei gene profilactice, diagnostice sau terapeutice (adică un segment de acid nucleic), la celule umane/animale și expresia sa ulterioară *in vivo*. Transferul genic presupune un sistem de expresii cuprins în sistemul de administrare cunoscut sub denumirea de vector, care poate fi de origine virală sau nevirală. Vectorul poate de asemenea să fie inclus într-o celulă umană sau animală.

1.1. Diversitatea produselor medicamentoase de terapie genică

a) Produse medicamentoase de terapie genică pe bază de celule alogene sau xenogene

Vectorul este gata preparat și depozitat înainte de a fi transferat în celulele gazdă.

Anterior, s-au obținut celulele, care pot fi prelucrate sub forma unei bănci de celule (bancă de prelevare sau bancă stabilită prin procurarea de celule primare) cu viabilitate limitată.

Celulele modificate genetic de vector reprezintă o substanță activă.

Pentru obținerea produsului finit, se pot urma etape suplimentare. În esență, acest produs medicamentos este destinat administrării la un anumit număr de pacienți.

b) Produse medicamentoase de terapie genică care utilizează celule umane autologe

Substanța activă este un lot de vectorul gata preparat depozitat înainte de a fi transferat în celulele autologe.

Pentru obținerea produsului finit, se pot urma etape suplimentare.

Aceste produse sunt preparate din celule obținute de la un singur pacient. Celulele sunt apoi modificate genetic utilizându-se un vector gata preparat ce conține gena corespunzătoare care a fost pregătită în prealabil și care constituie substanța activă. Preparatul se reinjectează în corpul pacientului și prin definiție este destinat unui singur pacient. Întregul proces de fabricație de la prelevarea celulelor de la pacient până la reinjectarea în corpul pacientului se consideră drept o singură intervenție.

c) Administrarea vectorilor gata preparați conținând material genetic (profilactic, diagnostic sau terapeutic)

Substanța activă este un lot de vector gata preparat.

Pentru obținerea produsului finit, se pot urma etape suplimentare. Acest tip de produs medicamentos este destinat administrării la mai mulți pacienți.

Transferul materialului genetic poate fi realizat prin injectarea directă a vectorului gata preparat în corpul primitorilor.

1.2. Cerințele specifice cu privire la modulul 3

Produsele medicamentoase pentru terapie genică includ:

- acid nucleic gol
- acid nucleic complex sau vectori neviral
- vectori virali
- celule modificate genetic

În ceea ce privește alte produse medicamentoase, se pot identifica trei elemente principale ale procesului de fabricație, și anume:

- materiale de bază: materiale din care se produce substanța activă, precum: gena care interesează, plasmidele de expresie, băncile de celule și sușa virală sau vectorul neviral;
- substanța activă: vector recombinant, virus, plasmide goale sau complexe, celule producătoare de viruși, celule modificate genetic *in vitro*;
- produsul medicamentos finit: substanța activă preparată în recipientul său imediat pentru utilizarea medicală prevăzută. În funcție de tipul de produs medicamentos de terapie genică, calea de administrare și condițiile de utilizare ar putea necesita un tratament *ex vivo* al celulelor pacientului (a se vedea 1.1.b).

Se acordă o atenție deosebită următoarelor elemente:

- a) Se furnizează informații cu privire la caracteristicile relevante ale produsului medicamentos de terapie genică, inclusiv expresia sa în populația de celule țintă. Se furnizează informații cu privire la sursa, construcția, caracterizarea și verificarea secvenței genice de codificare, inclusiv integritatea și stabilitatea acesteia. În afară de gena terapeutică, se furnizează secvența completă a altor gene, elementele reglatoare și construcția principală a vectorului.
- b) Se furnizează informații cu privire la caracterizarea vectorului utilizat pentru transferul și administrarea genei. Acestea trebuie să includă caracterizarea sa fizico-chimică și/sau caracterizarea biologică/imunologică.

Pentru produsele medicamentoase care utilizează microorganisme cum ar fi bacteriile sau virușii pentru a facilita transferul genic (transfer genic biologic), se furnizează date cu privire la patogenza sușei parentale și la tropismul său pentru tipuri specifice de țesuturi și celule, precum și la dependența interacțiunii față de ciclul celular.

Pentru produsele medicamentoase care utilizează mijloace nebiologice pentru a facilita transferul genic, se descriu proprietățile fizico-chimice ale componentelor, individual și în combinație.

- c) Principiile pentru constituirea și caracterizare băncilor de celule sau a loturilor de semințe se aplică produselor medicamentoase de transfer genic, după caz.
- d) Se furnizează sursa celulelor care găzduiesc vectorul recombinant.

Se prezintă documente care să ateste caracteristicile sursei umane, ca de exemplu vârsta, sexul, rezultatele testelor microbiologice și virale, criteriile de excludere și țara de origine.

Pentru celulele de origine animală, se furnizează informații detaliate cu privire la următoarele elemente:

- Originea animalelor
- Creșterea și îngrijirea animalelor
- Animale transgenice (metode de creare, caracterizarea celulelor transgenice, natura genei inserate)
- Măsuri de prevenire și monitorizare a infecțiilor la animalele sursă/donatoare
- Testarea în vederea detectării agenților infecțioși

- Dotarea
- Controlul materialelor de bază și al materiilor prime

Se prezintă documente pentru descrierea metodologiei de prelevare a celulelor, inclusiv loc, tip de țesut, proces operațional, transport, depozitare și trasabilitate, precum și a controalelor efectuate pe parcursul procesului de prelevare.

e) Evaluarea securității virale, precum și trasabilitatea produselor de la donator până la produsul finit reprezintă o parte esențială din documentația care trebuie furnizată. De exemplu, trebuie exclusă prezența virușilor capabili de replicare în sușele de vectori virali care nu sunt capabili de replicare.

2. PRODUSELE MEDICAMENTOASE DE TERAPIE CELULARĂ SOMATICĂ (UMANE ȘI XENOGENE)

În sensul prezentei anexe, produsele medicamentoase de terapie celulară somatică reprezintă utilizarea la oameni a celulelor somatice vii autologe (care provin chiar de la pacient), alogene (care provin de la o altă umană) sau xenogene (care provin de la animale), ale căror caracteristici biologice au fost modificate substanțial ca rezultat al manipulării lor pentru a obține un efect terapeutic, de diagnostic sau preventiv prin mijloace metabolice, farmacologice și imunologice. Această manipulare include expansiunea sau activarea populațiilor de celule autologe *ex vivo* (de ex. imunoterapie adoptivă), utilizarea de celule alogene și xenogene asociate cu dispozitive medicale utilizate *ex vivo* sau *in vivo* (de exemplu microcapsule, matrici complexe intrinsece, biodegradabile sau nu).

Cerințele specifice pentru produsele medicamentoase de terapie celulară cu privire la modulul 3

Produsele medicamentoase pentru terapia celulară somatică includ:

- Celule manipulate în vederea modificării proprietăților imunologice, metabolice sau a altor proprietăți în aspecte calitative sau cantitative;
- Celule triate, selectate și manipulate și ulterior supuse unui proces de fabricație în vederea obținerii produsului finit;
- Celule manipulate și combinate cu componente necelulare (de exemplu matrici biologice sau inerte sau dispozitive medicale) și care exercită acțiunea principală destinată în produsul finit;
- Derivate celulare autologe exprimate *in vitro* în condiții de cultură specifice;
- Celule modificate genetic sau modificate în alte moduri pentru a exprima proprietăți funcționale omoloage sau neomoloage neexprimate anterior.

Întregul proces de fabricație de la prelevarea celulelor de la pacient până la reinjectarea în corpul pacientului se consideră drept o singură intervenție.

În ceea ce privește alte produse medicamentoase, se pot identifica trei elemente ale procesului de fabricație, și anume:

- materiale de bază: materiale din care se fabrică substanța activă, respectiv organe, țesuturi, fluide biologice sau celule;
- substanța activă: celule manipulate, lizate de celule, celule proliferante și celule utilizate împreună cu matrici inerte și dispozitive medicale;
- produse finite: substanța activă formulată în recipientul său imediat pentru utilizarea medicală prevăzută.

a) Informații generale privind substanța(le) activă(e)

Substanțele active ale produselor medicamentoase de terapie celulară constau din celule care, ca urmare a prelucrării *in vitro*, prezintă proprietăți profilactice, diagnostice sau terapeutice diferite de cea fiziologică și biologică inițială.

Această secțiune descrie tipul de celule și cultură în cauză. Se prezintă documente pentru țesuturile, organele sau fluidele biologice din care sunt derivate celulele, precum și natura autologă, alogenă sau xenogenă a donației și originea geografică a acesteia. Se descriu detaliat colectarea celulelor, prelevarea probelor și depozitarea acestora înainte de procesare. Pentru celulele alogene, se acordă o atenție deosebită primei etape a procesului, care include selecția donatorilor. Se precizează tipul de manipulare realizată și funcția fiziologică a celulelor utilizate ca substanță activă.

b) Informații referitoare la materialele de bază ale substanței(lor) active

1. Celulele somatice umane

Produsele medicamentoase de terapie celulară somatică din celule umane sunt realizate dintr-un număr definit (fond) de celule viabile, derivate într-un proces de fabricație care începe fie la nivelul organelor și țesuturilor prelevate de la o ființă umană, fie la nivelul unui sistem de bancă celulară în care rezerva (fondul) de celule constă din linii celulare continue. În sensul prezentului capitol, substanță activă reprezintă inoculatul de celule umane, iar prin produs finit se înțelege product rezerva de sămânță de celule umane preparate pentru utilizarea medicală prevăzută.

Se prezintă documente detaliate pentru materialele de bază și fiecare etapă a procesului de fabricație, inclusiv aspectele legate de securitate virală.

(1) Organe, țesuturi, fluide biologice și celule de origine umană

Se prezintă documente pentru caracteristicile sursei umane, ca de exemplu vârsta, sexul, statutul microbiologic, criteriile de excludere și țara de origine.

Se prezintă documente pentru descrierea metodologiei de prelevare a celulelor, inclusiv loc, tip de țesut, proces operațional, crearea de rezerve, transport, depozitare și trasabilitate, precum și a controalelor efectuate pe parcursul procesului de prelevare.

(2) Sisteme de bănci celulare

Cerințele relevante prezentate în partea I se aplică pentru pregătirea și controlul de calitate al sistemelor de bănci celulare. Acest lucru ar putea fi în esență valabil pentru celulele alogene sau xenogene.

(3) Materiale auxiliare sau dispozitive medicale auxiliare

Se furnizează informații cu privire la utilizarea oricăror materii prime (de ex. citocine, factori de creștere, medii de cultură) sau ale posibilelor produse auxiliare și dispozitive medicale, de ex. dispozitive de triere a celulelor, polimeri biocompatibili, fibre, bile, în termeni de biocompatibilitate, funcționalitate, precum și la riscurile agenților infecțioși.

2. Celulele somatice animale (xenogene)

Se furnizează informații detaliate cu privire la următoarele elemente:

— Originea animalelor

— Creșterea și îngrijirea animalelor

— Animale modificate genetic [metode de creare, caracterizarea celulelor transgenice, natura genei inserate sau a genei excizate (doborâte)]

— Măsuri de prevenire și monitorizare a infecțiilor la animalele sursă/donatoare

— Testele realizate în vederea detectării agenților infecțioși, inclusiv microorganisme transmise vertical (și retrovirusii endogeni)

— Dotarea

— Sisteme de bănci celulare

— Controlul materialelor de bază și al materiilor prime

a) Informațiile cu privire la procesul de fabricație a substanței(lor) active a produsului finit

Se prezintă documente pentru diferitele etape ale procesului de fabricație, ca de ex. disocierea organelor/țesuturilor, selectarea populației de celule de interes, cultura celulară *in vitro*, transformarea celulară fie cu ajutorul agenților fizico-chimici, fie prin transfer genic.

b) Caracterizarea substanței(lor) active

Se furnizează toate informațiile relevante privind caracterizarea populației celulare de interes cu privire la identitate (specia de proveniență, profil citogenetic, analiză morfologică), puritate (agenți microbieni accidentali și contaminanți celulari), potență (activitate biologică definită) și conformitate (teste de cariologie și oncogenicitate) pentru utilizarea medicală prevăzută.

c) Dezvoltarea farmaceutică a produsului medicamentos finit

Pe lângă metoda specifică de administrare utilizată (infuzie intravenoasă, injecție *in situ*, chirurgie de transplant), se furnizează și informații cu privire la utilizarea eventualelor dispozitive medicale auxiliare (polimeri biocompatibili, matrice, fibre, bile) cu privire la biocompatibilitate și durabilitate.

d) Trasabilitate

Se furnizează o diagramă detaliată care asigură trasabilitatea produselor de la donator până la produsul medicamentos finit.

3. CERINȚELE SPECIFICE PENTRU PRODUSELE MEDICAMENTOASE DE TERAPIE CELULARĂ SOMATICĂ (UMANE ȘI XENOGENE) CU PRIVIRE LA MODULELE 4 ȘI 5

3.1. Modulul 4

Pentru produsele medicamentoase de terapie celulară genică și somatică, este recunoscut faptul că este posibil ca cerințele convenționale stabilite în modulul 4 pentru testarea non-clinică a produselor medicamentoase să nu fie întotdeauna adecvate din cauza proprietăților structurale și biologice unice și diverse ale produselor în cauză, inclusiv un grad ridicat de specificitate a speciei, specificitate a subiectului, bariere imunologice și diferențe între reacțiile pleiotrope.

Logica de la baza dezvoltării non-clinice și criteriile utilizate pentru alegerea speciei și modelelor relevante se ilustrează în mod corespunzător în modulul 2.

Ar putea fi necesar să se identifice sau să se dezvolte noi modele animale care să ajute la extrapolarea concluziilor specifice cu privire la parametrii funcționali și toxicitate la activitatea *in vivo* a produselor respective la om. Se furnizează justificarea științifică pentru utilizarea acestor modele animale de boală pentru a sprijini securitatea și dovada conceptului de eficacitate.

3.2. Modulul 5

Eficacitatea produselor medicamentoase de terapie avansată trebuie demonstrată în conformitate cu descrierea din modulul 5. Cu toate acestea, pentru anumite produse și pentru anumite indicații terapeutice, s-ar putea să nu fie posibilă realizarea de studii clinice convenționale. Orice abatere de la indicațiile existente se justifică în modulul 2.

Dezvoltarea clinică a produselor medicamentoase de terapie avansată va prezenta anumite caracteristici speciale, dată fiind natura complexă și instabilă a substanțelor active. Aceasta necesită considerații suplimentare din cauza aspectelor legate de viabilitatea, proliferarea, migrația și diferențierea celulelor (terapia celulară somatică), din cauza circumstanțelor clinice speciale în care se utilizează produsele sau din cauza modului special de acțiune prin expresia genică (terapia genică somatică).

În cererea pentru autorizația de introducere pe piață a produselor medicamentoase pentru terapia avansată trebuie prezentate riscurile speciale asociate cu aceste produse, riscuri care decurg din potențiala contaminare cu agenți infecțioși. Un accent deosebit trebuie să se pună atât pe etapele de început ale dezvoltării, pe de o parte, inclusiv alegerea donatorilor în cazul produselor medicamentoase de terapie celulară, cât și pe

intervenția terapeutică în ansamblul ei, inclusiv manipularea și administrarea corespunzătoare a produsului pe de altă parte.

Pe lângă aceasta, modulul 5 al cererii trebuie să conțină, după caz, date cu privire la măsurile de supraveghere și control al funcțiilor și dezvoltării celulelor vii la primitor, pentru a se preveni transmiterea agenților infecțioși la primitor și pentru a reduce orice potențiale riscuri pentru sănătatea publică.

3.2.1. *Farmacologie umană și studii de eficacitate*

Studiile de farmacologie umană trebuie să furnizeze informații cu privire la modul de acțiune preconizat, eficacitatea preconizată pe baza unor parametri justificați, biodistribuție, doza adecvată, programul și metodele de administrare sau modalitatea de utilizare preconizate pentru studiile de eficacitate.

Pentru anumite produse de terapie avansată, studiile farmacocinetice ar putea să nu fie relevante. Uneori, studiile pe voluntari sănătoși nu sunt fezabile, iar stabilirea dozei și cineticii vor fi greu de stabilit în studiile clinice. Cu toate acestea, este necesar să se studieze distribuția și comportamentul *in vivo* al produsului, inclusiv proliferarea celulelor și funcționalitatea pe termen lung, precum și gradul, distribuția produsului genic și durata expresiei genice dorite. Se utilizează și, după caz, se concep teste corespunzătoare pentru urmărirea în corpul uman a produsului celular sau a celulei care exprimă gena de interes și pentru monitorizarea funcționalității celulelor care s-au administrat sau transfectat.

Evaluarea eficacității și securității unui produs medicamentos de terapie avansată trebuie să includă descrierea și evaluarea atentă a procedurii terapeutice în ansamblul său, inclusiv moduri speciale de administrare (cum ar fi transfectarea celulelor *ex vivo*, manipularea *in vitro* sau utilizarea tehnicilor de intervenție), precum și testarea posibilelor regimuri asociate (inclusiv tratament imunosupresiv, antiviral, citotoxic).

Întreaga procedură trebuie testată prin studii clinice și descrisă în informațiile referitoare la produs.

3.2.2. *Securitate*

Se iau în considerare aspectele legate de securitate care decurg din răspunsul imun la produsele medicamentoase sau la proteinele exprimate, respingerea imună, imunosupresie și defectarea dispozitivelor de imuno-izolare.

Anumite produse medicamentoase de terapie avansată celulară genică și somatică (de ex. terapia celulară xenogenă și anumite produse de transfer genic) pot conține particule și/sau agenți infecțioși capabili de replicare. Este posibil ca pacientul să trebuiască monitorizat în vederea detectării dezvoltării de posibile infecții și/sau sechele patologice în timpul etapelor de dinaintea/de după autorizare; s-ar putea ca această supraveghere să trebuiască să fie extinsă la persoanele cu care pacientul a venit în contact direct, inclusiv a personalului de îngrijire medicală.

Riscul contaminării cu agenți potențial transmisibili nu poate fi eliminat în totalitate în utilizarea anumitor produse medicamentoase de terapie celulară somatică și a anumitor produse medicamentoase de transfer genic. Riscul poate fi însă redus prin măsurile corespunzătoare descrise în modulul 3.

Măsurile incluse în procesul de producție trebuie completate cu metode de testare aferente, cu procese de control al calității și cu metode corespunzătoare de supraveghere care trebuie descrise în modulul 5.

Este posibil ca utilizarea anumitor produse medicamentoase de terapie celulară somatică avansată să trebuiască să se limiteze, temporar sau permanent, la instituții care dispun de o experiență dovedită și o dotare prin care să asigure urmărirea specifică a securității pacienților. O abordare comparabilă ar putea fi relevantă pentru anumite produse medicamentoase de terapie genică asociate cu potențial risc al agenților infecțioși capabili de replicare.

De asemenea, se iau în considerare și, după caz, se prezintă în dosar aspectele legate de monitorizarea pe termen lung în vederea detectării apariției complicațiilor tardive.

După caz, solicitantul trebuie să prezinte un plan detaliat de gestionare a riscurilor, care să includă datele clinice și de laborator ale pacientului, datele epidemiologice care survin și, după caz, date din arhivele de probe de țesuturi de la donator și primitor. Un astfel de sistem este necesar pentru a asigura trasabilitatea medicamentului și răspunsul rapid la modelele inexplicabile de efecte adverse.

4. DECLARAȚIA SPECIFICĂ PRIVIND PRODUSELE MEDICAMENTOASE DE XENOTRANSPLANT

În sensul prezentei anexe, prin xenotransplant se înțelege procedura care presupune transplantarea, implantarea sau infuzia în corpul unui primitor uman fie a unor țesuturi sau organe vii prelevate de la animale, fie a unor fluide biologice, celule, țesuturi sau organe umane care au suferit un contact *ex vivo* cu celule, țesuturi sau organe animale vii, altele decât umane.

Un accent specific se pune pe materialele de bază.

În această privință, se furnizează informații detaliate referitoare la următoarele elemente, în conformitate cu indicațiile specifice:

- Originea animalelor
- Creșterea și îngrijirea animalelor
- Animalele modificate genetic [metode de creare, caracterizarea celulelor transgenice, natura genei inserate sau a genei excizate (*doborâte*)]
- Măsurile de prevenire și monitorizare a infecțiilor la animalele sursă/donatoare
- Testarea în vederea decelării agenților infecțioși
- Dotarea
- Controlul materialelor de bază și al materiilor prime
- Trasabilitatea.”