

DIRECTIVAS

DIRECTIVA 2009/120/CE DA COMISSÃO

de 14 de Setembro de 2009

que altera a Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano no que diz respeito aos medicamentos de terapia avançada

(Texto relevante para efeitos do EEE)

A COMISSÃO DAS COMUNIDADES EUROPEIAS,

Tendo em conta o Tratado que institui a Comunidade Europeia,

Tendo em conta a Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de Novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano ⁽¹⁾, nomeadamente o artigo 120.º,

Considerando o seguinte:

- (1) Os medicamentos para uso humano só podem ser introduzidos no mercado se para tal tiver sido emitida uma autorização de introdução no mercado por uma autoridade competente, com base num dossier de pedido de autorização que contenha os resultados de testes e ensaios realizados com os medicamentos em causa.
- (2) O anexo I da Directiva 2001/83/CE tem por objectivo estabelecer requisitos científicos e técnicos pormenorizados em matéria de ensaios de medicamentos para uso humano, com base nos quais deve ser avaliada a qualidade, a segurança e a eficácia destes medicamentos. É necessário adaptar com regularidade esses requisitos científicos e técnicos para atender ao progresso científico e técnico.
- (3) Em virtude dos progressos científicos e técnicos verificados no domínio das terapias avançadas, reflectidos no Regulamento (CE) n.º 1394/2007 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 13 de Novembro de 2007, relativo a medicamentos de terapia avançada e que altera a Directiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) n.º 726/2004 ⁽²⁾, afigura-se adequado adaptar o anexo I. As definições e os requisitos científicos e técnicos pormenorizados aplicáveis aos medicamentos de terapia genética e de terapia com células somáticas devem ser actualizados. Convém ainda estabelecer requisitos científicos e técnicos pormenorizados para produtos de engenharia de tecidos, bem como para medicamentos de terapia avançada que contenham dispositivos e medicamentos combinados de terapia avançada.

- (4) As medidas previstas na presente directiva estão em conformidade com o parecer do Comité Permanente dos Medicamentos para Uso Humano,

ADOPTOU A PRESENTE DIRECTIVA:

Artigo 1.º

A parte IV do anexo I da Directiva 2001/83/CE é substituída pelo texto do anexo da presente directiva.

Artigo 2.º

1. Os Estados-Membros porão em vigor as disposições legislativas, regulamentares e administrativas necessárias para dar cumprimento à presente directiva o mais tardar em 5 de Abril de 2010. Comunicarão imediatamente à Comissão o texto dessas disposições, bem como um quadro de correspondência entre essas disposições e a presente directiva.

As disposições adoptadas pelos Estados-Membros devem fazer referência à presente directiva ou ser acompanhadas dessa referência aquando da sua publicação oficial. As modalidades dessa referência incumbem aos Estados-Membros.

2. Os Estados-Membros comunicarão à Comissão o texto das principais disposições de direito interno que adoptarem no domínio abrangido pela presente directiva.

*Artigo 3.º*A presente directiva entra em vigor no vigésimo dia seguinte ao da sua publicação no *Jornal Oficial da União Europeia*.*Artigo 4.º*

Os Estados-Membros são os destinatários da presente directiva.

Feito em Bruxelas, em 14 de Setembro de 2009.

Pela Comissão
Günter VERHEUGEN
Vice-Presidente

⁽¹⁾ JO L 311 de 28.11.2001, p. 67.

⁽²⁾ JO L 324 de 10.12.2007, p. 121.

ANEXO

«PARTE IV

MEDICAMENTOS DE TERAPIA AVANÇADA**1. INTRODUÇÃO**

Os pedidos de autorização de introdução no mercado relativos a medicamentos de terapia avançada, tal como definidos na alínea a) do n.º 1 do artigo 2.º do Regulamento (CE) n.º 1394/2007, devem respeitar os requisitos de apresentação (módulos 1, 2, 3, 4 e 5) descritos na parte I do presente anexo.

São aplicáveis os requisitos técnicos dos módulos 3, 4 e 5 relativos aos medicamentos biológicos descritos na parte I do presente anexo. Os requisitos específicos relativos a medicamentos de terapia avançada descritos nos pontos 3, 4 e 5 da presente parte explicam de que modo os requisitos constantes da parte I se aplicam aos medicamentos de terapia avançada. Estabeleceram-se ainda requisitos suplementares nos casos em que tal se afigurou adequado, tendo em conta as características específicas dos medicamentos de terapia avançada.

Atendendo à natureza específica dos medicamentos de terapia avançada, pode recorrer-se a uma abordagem em função dos riscos para determinar o volume de dados sobre a qualidade, de dados não clínicos e dados clínicos a incluir no pedido de autorização de introdução no mercado, em conformidade com as normas científicas em matéria de qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos previstas no ponto 4 da "Introdução e princípios gerais".

A análise do risco pode abranger todo o processo de desenvolvimento. Entre os factores de risco que podem ser tomados em consideração incluem-se os seguintes: a origem das células (autóloga, alogénica ou xenogénica), a capacidade de proliferação e/ou diferenciação e de iniciar uma resposta imunológica, o nível de manipulação celular, a combinação de células com moléculas bioactivas ou materiais estruturais, a natureza dos medicamentos de terapia genética, o nível de capacidade de replicação dos vírus ou microrganismos utilizados *in vivo*, o nível de integração das sequências de ácidos nucleicos ou de genes no genoma, a funcionalidade a longo prazo, o risco de oncogenicidade e o modo de administração ou utilização.

Os dados não clínicos e clínicos pertinentes disponíveis ou a experiência com outros medicamentos de terapia avançada conexos poderão também ser tidos em conta na análise do risco.

Quaisquer desvios aos requisitos do presente anexo devem ser cientificamente fundamentados no módulo 2 do dossier de pedido de autorização. Caso se realize a análise do risco acima referida, esta deverá ser incluída e descrita no módulo 2. Neste caso, a metodologia adoptada, a natureza dos riscos identificados e as implicações que a abordagem em função dos riscos terá para o programa de desenvolvimento e avaliação serão debatidos, devendo indicar-se quaisquer desvios aos requisitos do presente anexo decorrentes da análise do risco.

2. DEFINIÇÕES

Para efeitos do presente anexo, para além das definições constantes do Regulamento (CE) n.º 1394/2007, são aplicáveis as definições estabelecidas nos pontos 2.1 e 2.2.

2.1. Medicamento de terapia genética

Entende-se por medicamento de terapia genética um medicamento biológico com as seguintes características:

- a) contém uma substância activa que inclui ou consiste num ácido nucleico recombinante usado ou administrado no ser humano tendo em vista a regulação, a reparação, a substituição, a adição ou a supressão de uma sequência genética;
- b) os seus efeitos terapêuticos, profiláticos ou de diagnóstico estão directamente relacionados com a sequência do ácido nucleico recombinante que contém, ou com o produto da expressão genética desta sequência.

Nos medicamentos de terapia genética não se incluem as vacinas contra doenças infecciosas.

2.2. Medicamentos de terapia com células somáticas

Entende-se por medicamento de terapia com células somáticas um medicamento biológico com as seguintes características:

- a) contém ou consiste em células ou tecidos que foram sujeitos a manipulação substancial que alterou características biológicas, funções fisiológicas ou propriedades estruturais relevantes para a utilização clínica a que se destina, ou células ou tecidos que não se destinam a ser utilizados para a mesma função ou funções essenciais no beneficiário e no dador;

b) é apresentado como tendo propriedades que permitem o tratamento, a prevenção ou o diagnóstico de uma doença, ou é usado ou administrado no ser humano tendo em vista esse fim, através da acção farmacológica, imunológica ou metabólica das suas células ou dos seus tecidos.

Para efeitos da alínea a), não são consideradas como manipulações substanciais as manipulações constantes do anexo I do Regulamento (CE) n.º 1394/2007.

3. REQUISITOS ESPECÍFICOS NO QUE RESPEITA AO MÓDULO 3

3.1. **Requisitos específicos aplicáveis a todos os medicamentos de terapia avançada**

Deve apresentar-se uma descrição do sistema de rastreabilidade que o titular da autorização de introdução no mercado deve criar e manter para assegurar a rastreabilidade do medicamento em causa e dos respectivos materiais de base e matérias-primas, incluindo todas as substâncias que entram em contacto com as células ou tecidos que possa conter, ao longo do seu percurso desde a origem, passando pelo fabrico, embalagem, armazenagem e transporte, até à entrega ao hospital, à instituição ou ao consultório particular onde o medicamento é utilizado.

O sistema de rastreabilidade deve caracterizar-se pela complementaridade e pela compatibilidade com os requisitos estabelecidos na Directiva 2004/23/CE do Parlamento Europeu e do Conselho (*), no que respeita às células e aos tecidos de origem humana com excepção de células sanguíneas, e na Directiva 2002/98/CE, no que respeita às células sanguíneas humanas.

3.2. **Requisitos específicos aplicáveis aos medicamentos de terapia genética**

3.2.1. *Introdução: produto acabado, substância activa e materiais de base*

3.2.1.1. Medicamento de terapia genética que contém uma sequência ou sequências do ácido nucleico recombinante ou organismo(s) ou vírus geneticamente modificado(s)

O medicamento acabado consiste numa ou mais sequências do ácido nucleico ou microrganismo(s) ou vírus geneticamente modificado(s) formulados no seu recipiente primário final para a utilização médica prevista. O medicamento acabado pode ser combinado com um dispositivo médico ou dispositivo médico implantável activo.

A substância activa consiste numa sequência ou sequências do ácido nucleico recombinante ou microrganismo(s) ou vírus geneticamente modificado(s).

3.2.1.2. Medicamento de terapia genética que contém células geneticamente modificadas

O medicamento acabado consiste em células geneticamente modificadas formuladas no recipiente primário final para a utilização médica prevista. O medicamento acabado pode ser combinado com um dispositivo médico ou dispositivo médico implantável activo.

A substância activa consiste em células geneticamente modificadas por um dos produtos descritos no ponto 3.2.1.1 anterior.

3.2.1.3. No que diz respeito aos produtos que consistem em vírus ou vectores virais, os materiais de base são os componentes a partir dos quais se obtém o vector viral, ou seja, o inóculo de referência do vector viral ou os plasmídeos utilizados para transfectar as células de encapsidação e o banco de células de referência da linha de células de encapsidação.

3.2.1.4. No que diz respeito aos medicamentos que consistem em plasmídeos, vectores não virais e microrganismos modificados geneticamente que não sejam vírus ou vectores virais, os materiais de base são os componentes utilizados para obter a célula produtora, ou seja, o plasmídeo, a bactéria hospedeira e o banco de células de referência de células microbianas recombinantes.

3.2.1.5. No que diz respeito a células geneticamente modificadas, os materiais de base são os componentes utilizados para obter as células geneticamente modificadas, ou seja, os materiais de base necessários para produzir o vector, o vector e as células de origem humana ou animal. Os princípios de boas práticas de fabrico são aplicáveis a partir do sistema de banco existente utilizado para produzir o vector.

3.2.2. *Requisitos específicos*

Para além dos requisitos previstos nos pontos 3.2.1 e 3.2.2 da parte I do presente anexo, são aplicáveis os seguintes requisitos:

a) Deve ser fornecida informação sobre todos os materiais de base utilizados no fabrico da substância activa, incluindo os produtos necessários para a modificação genética de células de origem humana ou animal e, se for caso disso, a cultura e a preservação posteriores das células geneticamente modificadas, tendo em conta a eventual inexistência de fases de purificação.

- b) No que diz respeito aos medicamentos que contêm um microrganismo ou um vírus, devem ser fornecidos dados sobre a modificação genética, análise da sequência, atenuação da virulência, tropismo para certos tipos de tecidos ou de células, dependência do ciclo celular do microrganismo ou vírus, patogenicidade e características da estirpe parental.
- c) As impurezas relacionadas com o processo e com o medicamento devem ser descritas nas partes correspondentes do processo, em especial, a presença de contaminantes virais capazes de replicação se o vector é concebido para ser incapaz de replicação.
- d) No que diz respeito aos plasmídeos, a quantificação das diferentes formas de plasmídeos realiza-se ao longo do prazo de validade do medicamento.
- e) No que diz respeito às células geneticamente modificadas, devem ser testadas as características das células antes e depois da modificação genética, bem como antes e depois de quaisquer processos posteriores de congelação/armazenagem.

Para além dos requisitos específicos aplicáveis aos medicamentos de terapia genética, aplicam-se ainda às células geneticamente modificadas os requisitos de qualidade relativos aos medicamentos de terapia com células somáticas e aos produtos da engenharia de tecidos (ver o ponto 3.3).

3.3. **Requisitos específicos aplicáveis a medicamentos de terapia com células somáticas e produtos da engenharia de tecidos**

3.3.1. *Introdução: produto acabado, substância activa e materiais de base*

O medicamento acabado consiste na substância activa formulada no seu recipiente primário final para a utilização médica prevista e na sua combinação final no caso dos medicamentos combinados de terapia avançada.

A substância activa é composta dos tecidos e/ou células de engenharia.

São consideradas materiais de base outras substâncias (por exemplo, suportes, matrizes, dispositivos, biomateriais, biomoléculas e/ou outros componentes) que sejam combinadas com células manipuladas e façam parte integrante destas últimas, mesmo se não tiverem origem biológica.

São considerados matérias-primas os materiais utilizados no fabrico da substância activa (por exemplo, meios de cultura e factores de crescimento) que não se destinam a fazer parte integrante da mesma.

3.3.2. *Requisitos específicos*

Para além dos requisitos previstos nos pontos 3.2.1 e 3.2.2 da parte I do presente anexo, são aplicáveis os seguintes requisitos:

3.3.2.1. *Materiais de base:*

- a) Deve fornecer-se informação resumida sobre a dádiva, a colheita e a análise dos tecidos e células de origem humana utilizados como materiais de base realizadas em conformidade com a Directiva 2004/23/CE. A utilização de tecidos ou células de origem humana doentes (por exemplo, tecido cancerígeno) enquanto materiais de base deve ser fundamentada.
- b) Caso se proceda à agregação de populações de células alogénicas, devem descrever-se as estratégias de agregação e as medidas tomadas para garantir a rastreabilidade.
- c) A possível variabilidade introduzida pelos tecidos ou células de origem humana ou animal deve ser abordada no contexto de validação do processo de fabrico, caracterização da substância activa e do medicamento acabado, desenvolvimento de ensaios, definição de especificações e estabilidade.
- d) No que diz respeito aos medicamentos baseados em células xenogénicas, deve fornecer-se informação sobre a origem dos animais (por exemplo, proveniência geográfica, prática pecuária, idade), os critérios específicos de aceitabilidade, as medidas para prevenir e controlar infecções nos animais de origem/dadores, os testes de detecção de agentes infecciosos nos animais, incluindo microrganismos e vírus transmitidos verticalmente, e dados que demonstrem a conformidade das instalações para animais.
- e) No que diz respeito aos medicamentos baseados em células derivadas de animais geneticamente modificados, devem descrever-se as características específicas das células atinentes à modificação genética. Deve incluir-se uma descrição pormenorizada do método de criação e da caracterização do animal transgénico.
- f) No que diz respeito à modificação genética das células, são aplicáveis os requisitos técnicos constantes do ponto 3.2.

- g) Deve descrever-se e fundamentar-se o regime de análise de quaisquer outras substâncias (suportes, matrizes, dispositivos, biomateriais, biomoléculas ou outros componentes) que sejam combinadas com células de engenharia e delas façam parte integrante.
- h) No que diz respeito aos suportes, matrizes e dispositivos abrangidos pela definição de dispositivo médico ou de dispositivo médico implantável activo, deve apresentar-se a informação exigida no ponto 3.4 para efeitos da avaliação do medicamento combinado de terapia avançada.

3.3.2.2. Processo de fabrico

- a) O processo de fabrico deve ser validado para garantir a homogeneidade dos lotes e do processo, a integridade funcional das células desde o fabrico e o transporte até ao momento de aplicação ou administração e um estado de diferenciação adequado.
- b) Caso a cultura das células se efectue directamente no interior ou numa matriz, num suporte ou dispositivo, deve fornecer-se informação sobre a validação do processo de cultura celular no que respeita ao crescimento celular, à função e à integridade da combinação.

3.3.2.3. Caracterização e estratégia de controlo

- a) Deve apresentar-se informação pertinente relativa à caracterização da população celular ou da mistura de células em termos de identidade, pureza (por exemplo, agentes adventícios microbianos e contaminantes celulares), viabilidade, potência, cariologia, tumorigenicidade e adequação à utilização médica prevista. A estabilidade genética das células deve ser demonstrada.
- b) Deve apresentar-se informação qualitativa e, sempre que possível, quantitativa, sobre as impurezas relacionadas com o processo e com o medicamento, bem como sobre qualquer outro material que possa introduzir produtos de degradação durante o fabrico. O grau de determinação das impurezas deve ser fundamentado.
- c) Caso determinados testes de libertação não possam ser executados na substância activa ou no produto acabado, mas apenas em produtos intermédios fundamentais e/ou como ensaios no decurso do processo, tal deve ser devidamente fundamentado.
- d) Sempre que as moléculas biologicamente activas (por exemplo, factores de crescimento, citocinas) constituírem um componente do medicamento baseado em células, deve caracterizar-se o seu impacto e a interacção com outros componentes da substância activa.
- e) Sempre que uma estrutura tridimensional faz parte da função prevista, o estado de diferenciação, a organização estrutural e funcional das células e, se for caso disso, a matriz extracelular produzida devem constar da caracterização destes medicamentos baseados em células. Se necessário, a caracterização físico-química será complementada por investigações não clínicas.

3.3.2.4. Excipientes

No que diz respeito ao(s) excipiente(s) utilizado(s) nos medicamentos baseados em células ou tecidos (por exemplo, os componentes do meio de transporte), são aplicáveis os requisitos relativos a excipientes novos estabelecidos na parte I do presente anexo, salvo se existirem dados sobre as interacções entre as células ou os tecidos e os excipientes.

3.3.2.5. Estudos sobre o desenvolvimento

A descrição do programa de desenvolvimento deve incidir na escolha de materiais e processos. Deve analisar-se, em especial, a integridade da população celular na formulação final.

3.3.2.6. Materiais de referência

Deve documentar-se e caracterizar-se a norma de referência que seja pertinente e especificamente aplicável à substância activa e/ou medicamento acabado.

3.4. Requisitos específicos aplicáveis aos medicamentos de terapia avançada que contenham dispositivos

3.4.1. Medicamento de terapia avançada que contém dispositivos, em conformidade com o artigo 7.º do Regulamento (CE) n.º 1394/2007

Deve apresentar-se uma descrição das características físicas e do desempenho do produto e uma descrição dos métodos de concepção do produto.

Deve descrever-se a interacção e a compatibilidade entre genes, células e/ou tecidos e os componentes estruturais.

3.4.2. *Medicamentos combinados de terapia avançada, na acepção da alínea d) do n.º 1 do artigo 2.º do Regulamento (CE) n.º 1394/2007*

São aplicáveis, no que diz respeito à estrutura celular ou tecidual dos medicamentos combinados de terapia avançada, os requisitos específicos relativos aos medicamentos de terapia com células somáticas e aos produtos da engenharia de tecidos estabelecidos no ponto 3.3 e, no que respeita às células geneticamente modificadas, os requisitos específicos relativos aos medicamentos de terapia genética estabelecidos no ponto 3.2.

O dispositivo médico ou o dispositivo médico implantável activo podem fazer parte integrante da substância activa. O dispositivo médico ou o dispositivo médico implantável activo são considerados parte integrante do medicamento final nos casos em que são combinados com as células no momento do fabrico, da aplicação ou administração dos produtos finais.

Deve apresentar-se informação relativa ao dispositivo médico ou dispositivo médico implantável activo (que é parte integrante da substância activa ou do medicamento acabado) que seja pertinente para a avaliação do medicamento combinado de terapia avançada. Esta informação deve incluir:

- a) Informação sobre a escolha do dispositivo médico ou do dispositivo médico implantável activo e a função a que se destina, bem como uma demonstração da compatibilidade do dispositivo com outros componentes do medicamento.
- b) Demonstração da conformidade do dispositivo médico com os requisitos essenciais estabelecidos no anexo I da Directiva 93/42/CEE do Conselho (**), ou da conformidade do dispositivo médico implantável activo com os requisitos essenciais estabelecidos no anexo 1 da Directiva 90/385/CEE do Conselho (***).
- c) Se for caso disso, a demonstração da conformidade do dispositivo médico ou do dispositivo médico implantável com os requisitos em matéria de EEB/EET estabelecidos na Directiva 2003/32/CE da Comissão (****).
- d) Se for caso disso, os resultados de qualquer avaliação do dispositivo médico ou do dispositivo médico implantável activo por um organismo notificado em conformidade com a Directiva 93/42/CEE ou a Directiva 90/385/CEE.

A pedido da autoridade competente que avalia o pedido, o organismo notificado que realizou a avaliação prevista na alínea d) deste ponto deve disponibilizar quaisquer informações relativas aos resultados da avaliação nos termos da Directiva 93/42/CEE ou Directiva 90/385/CEE, nomeadamente, informações e documentos constantes do pedido de avaliação de conformidade em causa, que sejam necessários para efeitos da avaliação do medicamento combinado de terapia avançada no seu conjunto.

4. REQUISITOS ESPECÍFICOS NO QUE RESPEITA AO MÓDULO 4

4.1. **Requisitos específicos aplicáveis a todos os medicamentos de terapia avançada**

Os requisitos constantes da parte I, módulo 4, do presente anexo relativos aos ensaios farmacológicos e toxicológicos dos medicamentos nem sempre são adequados devido às propriedades estruturais e biológicas únicas e diversificadas dos medicamentos de terapia avançada. Os requisitos técnicos constantes dos pontos 4.1, 4.2 e 4.3 explicam de que modo os requisitos constantes da parte I do presente anexo se aplicam aos medicamentos de terapia avançada. Estabeleceram-se requisitos suplementares nos casos em que tal se afigurou adequado, tendo em conta as características específicas dos medicamentos de terapia avançada.

Os princípios subjacentes ao desenvolvimento não clínico e aos critérios utilizados para escolher espécies e modelos relevantes (*in vitro* e *in vivo*) devem ser analisados e fundamentados no resumo não clínico. O modelo ou os modelos animais escolhidos podem incluir animais imunocomprometidos, com gene inactivo, humanizados ou transgénicos. Será tida em conta a utilização de modelos homólogos (por exemplo, células de rato analisadas em ratos) ou modelos de simulação de doenças, sobretudo em estudos de imunogenicidade e imunotoxicidade.

Para além dos requisitos da parte I, devem apresentar-se dados sobre a segurança, a adequação e a biocompatibilidade de todos os componentes estruturais (como as matrizes, os suportes e os dispositivos) e quaisquer substâncias suplementares (produtos celulares, biomoléculas, biomateriais e substâncias químicas) que estejam presentes no medicamento acabado. Serão tidas em conta as propriedades físicas, mecânicas, químicas e biológicas.

4.2. Requisitos específicos aplicáveis aos medicamentos de terapia génética

A fim de determinar o grau e o tipo dos estudos não clínicos necessários para fixar o nível adequado dos dados de segurança não clínicos, ter-se-á em conta a concepção e o tipo do medicamento de terapia génética.

4.2.1. Farmacologia

- a) Devem apresentar-se estudos *in vitro* e *in vivo* das acções relacionadas com a utilização terapêutica prevista (ou seja, estudos farmacodinâmicos de comprovação do conceito), que utilizem modelos e espécies animais relevantes a fim de demonstrar que a sequência do ácido nucleico atinge o alvo visado (órgão ou células-alvo) e cumpre a função a que se destina (nível de expressão e actividade funcional). A duração da função da sequência do ácido nucleico e o regime de administração proposto nos estudos clínicos devem ser indicados.
- b) Selectividade do alvo: se o medicamento de terapia génica visa uma funcionalidade selectiva ou restrita ao alvo, devem apresentar-se estudos que confirmem a especificidade e a duração da funcionalidade e da actividade nas células e nos tecidos alvo.

4.2.2. Farmacocinética

- a) Os estudos de biodistribuição devem incluir investigações sobre persistência, eliminação e mobilização. Os estudos de biodistribuição devem ainda abordar o risco de transmissão por linha germinal.
- b) Devem juntar-se à avaliação de risco ambiental estudos sobre excreção e o risco de transmissão a terceiros, salvo se devidamente justificado em contrário no pedido em função do tipo de produto em questão.

4.2.3. Toxicologia

- a) Deve avaliar-se a toxicidade do medicamento de terapia génica acabado. Em função do tipo de produto, tomar-se-ão igualmente em consideração os ensaios de cada substância activa e cada excipiente e avaliar-se-á o efeito *in vivo* dos produtos relacionados com a sequência do ácido nucleico expressa que não se destinam à função fisiológica.
- b) Os estudos de toxicidade por dose única podem ser combinados com estudos farmacológicos e farmacocinéticos de segurança, a fim de, por exemplo, analisar a persistência.
- c) Os estudos de toxicidade por dose repetida realizar-se-ão quando se pretende administrar doses múltiplas no ser humano. O modo e as condições de administração devem reflectir de perto a dose clínica planeada. Nos casos em que a dose única possa prolongar a funcionalidade da sequência do ácido nucleico no ser humano, serão tidos em conta os estudos de toxicidade repetida. A duração dos estudos poderá ultrapassar a dos estudos de toxicidade normalizados, em função da persistência do medicamento de terapia génica e dos riscos potenciais previstos. A duração deve ser devidamente fundamentada.
- d) A genotoxicidade deve ser objecto de estudo. Não obstante, só serão realizados estudos de genotoxicidade normalizados se estes se revelarem necessários para a análise de uma impureza específica ou um componente do sistema de distribuição.
- e) A carcinogenicidade deve ser objecto de estudo. Não serão exigidos estudos normalizados de carcinogenicidade ao longo do período de vida em roedores. Não obstante, em função do tipo de produto, o potencial tumorigénico será avaliado em modelos *in vivo/in vitro* pertinentes.
- f) Toxicidade para a função reprodutora e o desenvolvimento: devem incluir-se estudos sobre os efeitos na fertilidade e na função reprodutora em geral. Devem apresentar-se estudos sobre a toxicidade perinatal e embrionária/fetal e sobre a transmissão por linha germinal, salvo se devidamente justificado em contrário no pedido em função do tipo de produto em questão.
- g) Estudos de toxicidade suplementares
 - Estudos de integração: devem apresentar-se estudos de integração para todos os medicamentos de terapia génica, salvo se a sua inexistência tiver fundamento científico, ou seja, em virtude de as sequências do ácido nucleico não penetrarem no núcleo da célula. No que diz respeito aos medicamentos de terapia génica sem capacidade de integração, devem realizar-se estudos de integração se os dados de biodistribuição indicarem um risco de transmissão por linha germinal.
 - Imunogenicidade e imunotoxicidade: devem estudar-se os efeitos imunogénicos e imunotóxicos potenciais.

4.3. Requisitos específicos aplicáveis a medicamentos de terapia com células somáticas e produtos da engenharia de tecidos

4.3.1. Farmacologia

- a) Os estudos farmacológicos primários devem ser adequados para demonstrar a comprovação do conceito. Deve estudar-se a interacção dos medicamentos baseados em células com os tecidos circundantes.

- b) Deve determinar-se a quantidade de produto necessária para obter o efeito pretendido/a dose eficaz e, em função do tipo de produto, a frequência de administração.
- c) Devem ser tidos em conta estudos farmacológicos secundários, a fim de avaliar efeitos fisiológicos potenciais que não estejam relacionados com o efeito terapêutico pretendido do medicamento de terapia com células somáticas, do produto de engenharia de tecidos ou das substâncias suplementares, uma vez que, para além das proteínas em causa, poderão ser segregadas moléculas biologicamente activas ou as proteínas em causa poderão estabelecer alvos indesejados.

4.3.2. Farmacocinética

- a) Não serão exigidos estudos farmacocinéticos convencionais para analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a excreção. Não obstante, serão analisados determinados parâmetros, nomeadamente, viabilidade, longevidade, distribuição, crescimento, diferenciação e migração, salvo se devidamente justificado em contrário no pedido em função do tipo de produto em questão.
- b) No que diz respeito aos medicamentos de terapia com células somáticas e produtos de engenharia de tecidos que produzem biomoléculas sistemicamente activas, devem analisar-se a distribuição, a duração e a quantidade da expressão destas moléculas.

4.3.3. Toxicologia

- a) A toxicidade do medicamento acabado deve ser avaliada. Serão tidos em conta os ensaios de cada substância activa, excipiente e substância suplementar e das eventuais impurezas relacionadas com o processo.
- b) A duração das observações poderá ultrapassar a dos estudos de toxicidade normalizados e serão tidos em conta o tempo previsto de vida útil do medicamento, bem como o seu perfil farmacodinâmico e farmacocinético. A duração deve ser devidamente fundamentada.
- c) Não serão exigidos estudos convencionais de carcinogenicidade e genotoxicidade, excepto no que diz respeito ao potencial tumorigénico do produto.
- d) Devem estudar-se os efeitos imunogénicos e imunotóxicos potenciais.
- e) No que diz respeito aos medicamentos baseados em células que contêm células de origem animal, devem abordar-se os aspectos específicos conexos em matéria de segurança, tais como a transmissão ao ser humano de patogéneos xenogénicos.

5. REQUISITOS ESPECÍFICOS NO QUE RESPEITA AO MÓDULO 5

5.1. Requisitos específicos aplicáveis a todos os medicamentos de terapia avançada

- 5.1.1. Os requisitos específicos constantes deste ponto da parte IV constituem requisitos complementares aos estabelecidos no módulo 5, na parte I do presente anexo.
- 5.1.2. Se a aplicação clínica dos medicamentos de terapia avançada exigir uma terapia específica concomitante e implicar intervenções cirúrgicas, deve analisar-se e descrever-se o procedimento terapêutico no seu conjunto. Apresentar-se-á também informação sobre a normalização e a optimização desses procedimentos ao longo do desenvolvimento clínico.

Caso os dispositivos médicos utilizados durante as intervenções cirúrgicas para efeitos da aplicação, implantação ou administração do medicamento de terapia avançada possam ter repercussões na eficácia ou na segurança desse medicamento, deve apresentar-se informação sobre esses dispositivos.

Devem definir-se os conhecimentos científicos especializados necessários para executar a aplicação, a implantação, a administração ou as actividades de acompanhamento. Se for necessário, deve apresentar-se o plano de formação dos profissionais de saúde no domínio dos procedimentos de utilização, aplicação, implantação ou administração destes medicamentos.

- 5.1.3. Uma vez que, em virtude da natureza dos medicamentos de terapia avançada, o seu processo de fabrico pode sofrer alterações durante o desenvolvimento clínico, poderão exigir-se estudos suplementares de comparabilidade.
- 5.1.4. Durante o desenvolvimento clínico, devem abordar-se os riscos decorrentes de potenciais agentes infecciosos ou da utilização de material derivado de fontes de origem animal, bem como as medidas adoptadas para minorar esses riscos.
- 5.1.5. A selecção das doses e o calendário de utilização serão definidos com base em estudos para a determinação das doses.

- 5.1.6. A eficácia das indicações propostas deve basear-se em resultados relevantes de estudos clínicos, por meio de parâmetros pertinentes do ponto de vista clínico para a utilização prevista. Em determinadas condições clínicas, poderá exigir-se um comprovativo da eficácia a longo prazo. Deve também apresentar-se a estratégia utilizada para avaliar a eficácia a longo prazo.
- 5.1.7. O plano de gestão dos riscos deve incluir uma estratégia para o acompanhamento a longo prazo da segurança e da eficácia.
- 5.1.8. No que diz respeito aos medicamentos combinados de terapia avançada, os estudos de segurança e eficácia devem ser concebidos para serem realizados no medicamento combinado no seu conjunto.
- 5.2. **Requisitos específicos aplicáveis aos medicamentos de terapia genética**
- 5.2.1. *Estudos farmacocinéticos no ser humano:*
Os estudos farmacocinéticos no ser humano devem abranger os seguintes aspectos:
- estudos sobre excreção que abordem a excreção dos medicamentos de terapia genética;
 - estudos sobre a biodistribuição;
 - estudos farmacocinéticos do medicamento e dos grupos de expressão genética (por exemplo, proteínas expressas ou assinaturas genómicas).
- 5.2.2. *Estudos farmacodinâmicos no ser humano*
Os estudos farmacodinâmicos no ser humano devem abordar a expressão e a função da sequência do ácido nucleico na sequência da administração do medicamento de terapia genética.
- 5.2.3. *Estudos de segurança*
Os estudos de segurança devem abranger os seguintes aspectos:
- aparecimento de um vector capaz de replicação;
 - aparecimento de novas estirpes;
 - rearranjo das sequências genómicas existentes;
 - proliferação neoplásica devido a mutagenicidade por inserção.
- 5.3. **Requisitos específicos aplicáveis aos medicamentos de terapia com células somáticas**
- 5.3.1. *Medicamentos de terapia com células somáticas em que o modo de acção se baseie na produção de uma ou mais biomoléculas activas definidas*
No que diz respeito aos medicamentos de terapia com células somáticas cujo modo de acção se baseie na produção de uma ou mais biomoléculas activas definidas, deve abordar-se, se possível, o perfil farmacocinético (em especial, a distribuição, a duração e a quantidade da expressão) dessas moléculas.
- 5.3.2. *Biodistribuição, persistência e enxerto a longo prazo dos componentes do medicamento de terapia com células somáticas*
Durante o desenvolvimento clínico, devem abordar-se a biodistribuição, a persistência e o enxerto a longo prazo dos componentes do medicamento de terapia com células somáticas.
- 5.3.3. *Estudos de segurança*
Os estudos de segurança devem abranger os seguintes aspectos:
- distribuição e enxerto na sequência da administração;
 - enxerto ectópico;
 - transformação oncogénica e estabilidade da estirpe celular/tecidual.

5.4. Requisitos específicos aplicáveis aos produtos da engenharia de tecidos

5.4.1. Estudos farmacocinéticos

Quando os estudos farmacocinéticos convencionais não forem relevantes para os produtos da engenharia de tecidos, deverão abordar-se durante o desenvolvimento clínico a biodistribuição, a persistência e a degradação dos componentes do produto da engenharia de tecidos.

5.4.2. Estudos farmacodinâmicos

Os estudos farmacodinâmicos devem ser concebidos e adaptados tendo em conta as especificidades dos produtos da engenharia de tecidos. Devem apresentar-se elementos que demonstrem a comprovação do conceito e a cinética do produto por forma a obter a regeneração, a reparação ou a substituição pretendidas. Devem ser tidos em conta marcadores farmacodinâmicos adequados, relacionados com a estrutura e a função ou funções pretendidas.

5.4.3. Estudos de segurança

É aplicável o ponto 5.3.3.

(*) JO L 102 de 7.4.2004, p. 48.

(**) JO L 169 de 12.7.1993, p. 1.

(***) JO L 189 de 20.7.1990, p. 17.

(****) JO L 105 de 26.4.2003, p. 18.»