

DIRECTIVAS

DIRECTIVA 2009/120/CE DE LA COMISIÓN

de 14 de septiembre de 2009

que modifica la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano, en lo que se refiere a los medicamentos de terapia avanzada

(Texto pertinente a efectos del EEE)

LA COMISIÓN DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS,

Visto el Tratado constitutivo de la Comunidad Europea,

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

Considerando lo siguiente:

- (1) Los medicamentos para uso humano solo pueden comercializarse previa autorización de una autoridad competente, que la concederá tras recibir un expediente de solicitud con los resultados de los ensayos y pruebas efectuados sobre los productos afectados.
- (2) El anexo I de la Directiva 2001/83/CE establece requisitos científicos y técnicos detallados relativos a los ensayos de medicamentos para uso humano que evalúan su calidad, seguridad y eficacia. Dichos requisitos deben adaptarse de forma periódica para tener en cuenta el progreso científico y técnico.
- (3) Es preciso adaptar dicho anexo I debido al progreso científico y técnico de las terapias avanzadas, como refleja el Reglamento (CE) n° 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) n° 726/2004 ⁽²⁾. Deben actualizarse las definiciones y los requisitos científicos y técnicos detallados para los medicamentos de terapia génica y terapia celular somática. Asimismo, deben establecerse requisitos científicos y técnicos detallados para los productos de ingeniería tisular, así como para los medicamentos de terapia avanzada que contengan productos sanitarios y para los medicamentos combinados de terapia avanzada.

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

HA ADOPTADO LA PRESENTE DIRECTIVA:

Artículo 1

La parte IV del anexo I de la Directiva 2001/83/CE se sustituye por el texto del anexo de la presente Directiva.

Artículo 2

1. Los Estados miembros pondrán en vigor las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas necesarias para dar cumplimiento a lo establecido en la presente Directiva a más tardar el 5 de abril de 2010. Comunicarán inmediatamente a la Comisión el texto de dichas disposiciones, así como una tabla de correspondencias entre las mismas y la presente Directiva.

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

2. Los Estados miembros comunicarán a la Comisión el texto de las disposiciones básicas de Derecho interno que adopten en el ámbito regulado por la presente Directiva.

Artículo 3

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

Artículo 4

Los destinatarios de la presente Directiva serán los Estados miembros.

Hecho en Bruselas, el 14 de septiembre de 2009.

Por la Comisión
Günter VERHEUGEN
Vicepresidente

⁽¹⁾ DO L 311 de 28.11.2001, p. 67.

⁽²⁾ DO L 324 de 10.12.2007, p. 121.

ANEXO

«PARTE IV

MEDICAMENTOS DE TERAPIA AVANZADA

1. INTRODUCCIÓN

Las solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos de terapia avanzada, tal como se definen en el artículo 2, apartado 1, letra a), del Reglamento (CE) n° 1394/2007, deberán cumplir los requisitos de formato (módulos 1, 2, 3, 4 y 5) descritos en la parte I del presente anexo.

En el caso de medicamentos biológicos deberán aplicarse los requisitos técnicos de los módulos 3, 4 y 5, según lo descrito en la parte I del presente anexo. Los requisitos específicos para los medicamentos de terapia avanzada descritos en las secciones 3, 4 y 5 de esta parte explican cómo deben aplicarse los requisitos de la parte I a los medicamentos de terapia avanzada. Además, teniendo en cuenta las especificidades de los medicamentos de terapia avanzada, se han establecido, en su caso, requisitos adicionales.

Debido a la naturaleza específica de los medicamentos de terapia avanzada, puede llevarse a cabo un plan basado en un análisis del riesgo para determinar la extensión de los datos de calidad preclínicos y clínicos que deben incluirse en la solicitud de autorización de comercialización, con arreglo a las directrices científicas sobre calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos indicadas en el punto 4 de la sección "Introducción y principios generales".

El análisis del riesgo puede cubrir todo el proceso. Los factores de riesgo que pueden considerarse incluyen los siguientes: el origen de las células (autólogo, alogénico, xenogénico), la capacidad de proliferación o diferenciación y de iniciar una respuesta inmunitaria, el nivel de manipulación celular, la combinación de células con moléculas bioactivas o materiales estructurales, la naturaleza de los medicamentos de terapia génica, el grado de capacidad replicativa de los virus o microorganismos utilizados in vivo, el nivel de integración de los genes o las secuencias de ácidos nucleicos en el genoma, la funcionalidad a largo plazo, el riesgo de carcinogenicidad y el modo de administración o uso.

También pueden tenerse en cuenta para el análisis del riesgo la experiencia o los datos preclínicos y clínicos disponibles y pertinentes relativos a otros medicamentos de terapia avanzada relacionados.

Cualquier desviación de los requisitos de este anexo deberá justificarse científicamente en el módulo 2 del expediente de solicitud. Cuando se aplique el análisis del riesgo antes descrito, también se incluirá y se describirá en el módulo 2. En tal caso se discutirá la metodología seguida, la naturaleza de los riesgos identificados y las implicaciones del planteamiento basado en el análisis del riesgo para el programa de desarrollo y evaluación, y se describirá cualquier desviación de los requisitos del presente anexo que resulte del análisis del riesgo.

2. DEFINICIONES

A efectos del presente anexo, además de las definiciones establecidas en el Reglamento (CE) n° 1394/2007, se aplicarán las definiciones establecidas en las secciones 2.1 y 2.2.

2.1. **Medicamento de terapia génica**

Un medicamento de terapia génica es un medicamento biológico con las características siguientes:

- a) incluye un principio activo que contiene un ácido nucleico recombinante, o está constituido por él, utilizado en seres humanos, o administrado a los mismos, con objeto de regular, reparar, sustituir, añadir o eliminar una secuencia génica;
- b) su efecto terapéutico, profiláctico o diagnóstico depende directamente de la secuencia del ácido nucleico recombinante que contenga, o del producto de la expresión genética de dicha secuencia.

Los medicamentos de terapia génica no incluyen las vacunas contra enfermedades infecciosas.

2.2. **Medicamento de terapia celular somática**

Un medicamento de terapia celular somática es un medicamento biológico con las características siguientes:

- a) contiene células o tejidos, o está constituido por ellos, que han sido objeto de manipulación sustancial de modo que se hayan alterado sus características biológicas, funciones fisiológicas o propiedades estructurales pertinentes para el uso clínico previsto, o por células o tejidos que no se pretende destinar a la misma función esencial en el receptor y en el donante;

- b) se presenta con propiedades para ser usado por seres humanos, o administrado a los mismos, con objeto de tratar, prevenir o diagnosticar una enfermedad mediante la acción farmacológica, inmunológica o metabólica de sus células o tejidos.

A efectos de la letra a), no se considerarán manipulaciones sustanciales las enumeradas en concreto en el anexo I del Reglamento (CE) n° 1394/2007.

3. REQUISITOS ESPECÍFICOS RELATIVOS AL MÓDULO 3

3.1. **Requisitos específicos para todos los medicamentos de terapia avanzada**

Debe proporcionarse una descripción del sistema de trazabilidad que el titular de una autorización de comercialización se propone establecer y mantener para garantizar que pueda seguirse el rastro de cada medicamento y sus materiales de partida y materias primas, incluidas todas las sustancias que entren en contacto con las células o los tejidos que contenga, durante el abastecimiento, la fabricación, el empaquetado, el almacenamiento, el transporte y el suministro al hospital, institución o consulta privada en que vaya a utilizarse.

El sistema de trazabilidad será complementario y compatible con los requisitos prescritos en la Directiva 2004/23/CE del Parlamento Europeo y del Consejo (*), por lo que se refiere a células y tejidos humanos, con excepción de las células sanguíneas, y en la Directiva 2002/98/CE, por lo que se refiere a células sanguíneas humanas.

3.2. **Requisitos específicos para medicamentos de terapia génica**

3.2.1. *Introducción: producto terminado, principio activo y materiales de partida*

3.2.1.1. Medicamento de terapia génica que contenga una secuencia de ácido nucleico recombinante o un microorganismo o virus modificado genéticamente

El producto terminado será la secuencia de ácido nucleico o el microorganismo o virus modificado genéticamente, formulado en su envase inmediato final para su uso médico previsto. El producto terminado podrá combinarse con un producto sanitario o con un producto sanitario implantable activo.

El principio activo será la secuencia del ácido nucleico o el microorganismo o virus modificado genéticamente.

3.2.1.2. Medicamento de terapia génica que contenga células modificadas genéticamente

El producto terminado contendrá las células modificadas genéticamente, formuladas en el envase inmediato final para su uso médico previsto. El producto terminado podrá combinarse con un producto sanitario o con un producto sanitario implantable activo.

El principio activo serán células modificadas genéticamente por algún producto de los descritos en el apartado 3.2.1.1.

3.2.1.3. En el caso de medicamentos que consistan en virus o vectores virales, los materiales de partida serán los componentes a partir de los cuales se obtiene el vector, es decir, la semilla maestra del vector viral o los plásmidos utilizados para transfectar las células empaquetadoras y el banco celular maestro de la línea celular empaquetadora.

3.2.1.4. En el caso de medicamentos que consistan en plásmidos, vectores no virales o microorganismos modificados genéticamente, excepto los virus o vectores virales, los materiales de partida serán los componentes utilizados para generar la célula encargada de la producción, es decir, el plásmido, la bacteria huésped y el banco celular maestro de las células microbianas recombinantes.

3.2.1.5. En el caso de células modificadas genéticamente, los materiales de partida serán los componentes utilizados para obtener las células modificadas genéticamente, es decir, las materias primas para producir el vector, el propio vector y las células humanas o animales. Las normas de correcta fabricación deberán aplicarse a partir del sistema de banco utilizado para producir el vector.

3.2.2. *Requisitos específicos*

Además de los requisitos establecidos en los apartados 3.2.1 y 3.2.2 de la parte I del presente anexo, deberán aplicarse los requisitos siguientes:

- a) se facilitará información acerca de todos los materiales de partida utilizados para fabricar el principio activo, incluidos los productos necesarios para la modificación genética de las células humanas o animales y, en su caso, del cultivo y la preservación subsiguientes de las células modificadas genéticamente, tomando en consideración la posible falta de etapas de purificación;

- b) en el caso de medicamentos que utilicen un microorganismo o un virus, se facilitarán los datos sobre la modificación genética, el análisis de la secuencia, la atenuación de la virulencia, el tropismo por tipos específicos de tejidos y células, la dependencia del ciclo celular del microorganismo o virus, la patogenicidad y las características genéticas de la cepa parental;
- c) las impurezas relacionadas con el proceso y con el medicamento se describirán en las secciones pertinentes del expediente, y en especial los virus contaminantes capaces de replicarse si el vector ha sido diseñado para no ser replicativo;
- d) en el caso de plásmidos, la cuantificación de las diversas formas de plásmido se llevará a cabo a lo largo del periodo de validez del medicamento;
- e) en el caso de células modificadas genéticamente, deberán comprobarse sus características antes y después de la modificación genética, así como antes y después de cualquier procedimiento subsiguiente de congelación o almacenamiento.

En el caso de células modificadas genéticamente, además de los requisitos específicos para medicamentos de terapia génica, se aplicarán los requisitos de calidad para medicamentos de terapia celular somática y de productos de ingeniería tisular (véase la sección 3.3).

3.3. Requisitos específicos para medicamentos de terapia celular somática y productos de ingeniería tisular

3.3.1. Introducción: producto terminado, principio activo y materiales de partida

El producto terminado estará constituido por el principio activo formulado en su envase inmediato para el uso médico previsto, y en su combinación final para medicamentos combinados de terapia avanzada.

El principio activo estará compuesto por las células o los tejidos manipulados por ingeniería.

Las sustancias adicionales (como soportes, matrices, productos sanitarios, biomateriales, biomoléculas u otros componentes) que se combinan con las células manipuladas formando una parte integrante de ellas se considerarán materiales de partida, aunque no sean de origen biológico.

Los materiales utilizados para fabricar el principio activo (como los medios de cultivo y los factores de crecimiento) que en principio no van a formar parte del mismo se considerarán materias primas.

3.3.2. Requisitos específicos

Además de los requisitos establecidos en los puntos 3.2.1 y 3.2.2 de la parte I del presente anexo, deberán aplicarse los requisitos siguientes:

3.3.2.1. Materiales de partida

- a) se facilitará una información resumida sobre la donación y adquisición de tejidos y células humanos utilizados como materiales de partida con arreglo a la Directiva 2004/23/CE, así como de los ensayos realizados sobre ellos; si se utilizan células o tejidos no sanos (como tejidos cancerosos) como materiales de partida, deberá justificarse su uso;
- b) si se mezclan poblaciones de células alogénicas, deberán describirse las estrategias seguidas para obtener la mezcla y las medidas para garantizar la trazabilidad;
- c) la variabilidad potencial introducida mediante tejidos y células humanos o animales se abordará como parte de la validación del proceso de fabricación, de la caracterización del principio activo y del producto terminado, del desarrollo de ensayos, del establecimiento de especificaciones y de la estabilidad;
- d) en el caso de medicamentos a base de células xenogénicas, se facilitarán los datos de la fuente animal (como el origen geográfico, la explotación ganadera y la edad), los criterios específicos de aceptación, las medidas para prevenir y controlar infecciones en los animales donantes, ensayos para agentes infecciosos en los animales, incluyendo microorganismos transmitidos verticalmente y virus, y las pruebas de la adecuación de las instalaciones para animales;
- e) en el caso de medicamentos a base de células procedentes de animales modificados genéticamente, deberán describirse las características específicas de las células respecto a la modificación genética; deberá aportarse una detallada descripción del método de creación y de caracterización del animal transgénico;
- f) en caso de modificación genética de las células, deberán aplicarse los requisitos técnicos especificados en la sección 3.2;

g) deberá describirse y justificarse la estrategia de control de cualquier sustancia adicional (soportes, matrices, productos sanitarios, biomateriales, biomoléculas u otros componentes) que se combine con las células manipuladas genéticamente de las cuales forme parte integrante;

h) en el caso de soportes, matrices y productos definidos como productos sanitarios o como productos sanitarios implantables activos, se facilitará la información requerida con arreglo a la sección 3.4 para evaluar el medicamento combinado de terapia avanzada.

3.3.2.2. Proceso de fabricación

a) se validará el proceso de fabricación para garantizar la consistencia de lotes y del proceso, la integridad funcional de las células durante la fabricación y el transporte hasta el momento de la aplicación o administración, y el estado apropiado de diferenciación;

b) si las células han crecido directamente en el interior o sobre una matriz, un soporte o un producto sanitario, se facilitará la información sobre la validación del proceso de cultivo celular en lo que respecta al crecimiento de las células, la función y la integridad de la combinación.

3.3.2.3. Estrategia de caracterización y control

a) se facilitará información pertinente sobre la caracterización de la población de células o mezclas de células en cuanto a su identidad, pureza (por ejemplo, agentes microbianos adventicios y contaminantes celulares), viabilidad, potencia, estudio del cariotipo, tumorigenicidad y adecuación para el uso terapéutico previsto; deberá demostrarse la estabilidad genética de dichas células;

b) se facilitará información cualitativa y, si es posible, cuantitativa de las impurezas relacionadas con el medicamento y con el proceso, así como de cualquier material capaz de introducir productos de degradación durante la producción; deberá justificarse el nivel de cualificación de las impurezas;

c) deberá justificarse, en cada caso, si no pueden llevarse a cabo determinados ensayos de liberación en el principio activo o el producto terminado, sino solo en productos intermedios clave o como ensayos durante el proceso;

d) en el caso de que moléculas biológicamente activas (como factores de crecimiento o citocinas) estén presentes como componentes del producto celular, deberá caracterizarse su impacto e interacción con otros componentes del principio activo;

e) en el caso de que una estructura tridimensional forme parte de la función prevista, formarán parte de la caracterización de estos productos celulares el estado de diferenciación, la organización estructural y funcional de las células y, en su caso, la matriz extracelular generada; en caso necesario, la caracterización fisicoquímica deberá complementarse mediante estudios preclínicos.

3.3.2.4. Excipientes

A los excipientes utilizados en el medicamento a base de células o tejidos (como los componentes del medio de transporte) se les aplicarán los requisitos para excipientes nuevos, según dispone la parte I del presente anexo, a menos que existan datos acerca de las interacciones entre las células o los tejidos y los excipientes.

3.3.2.5. Estudios de desarrollo farmacológico

La descripción del programa de desarrollo abordará la elección de los materiales y procesos. En concreto, se discutirá la integridad de la población celular en la formulación final.

3.3.2.6. Materiales de referencia

Deberá documentarse y caracterizarse un estándar de referencia pertinente y específico para el principio activo o el producto terminado.

3.4. Requisitos específicos para los medicamentos de terapia avanzada que contengan productos sanitarios

3.4.1. Medicamentos de terapia avanzada que contengan productos sanitarios contemplados en el artículo 7 del Reglamento (CE) nº 1394/2007

Se describirán las características físicas y la eficacia del medicamento, así como los métodos de diseño del mismo.

Se describirá la interacción y compatibilidad entre los genes, células o tejidos y los componentes estructurales.

3.4.2. *Medicamentos combinados de terapia avanzada, tal como se definen en el artículo 2, apartado 1, letra d), del Reglamento (CE) nº 1394/2007*

En el caso de la parte celular o de tejido del medicamento combinado de terapia avanzada, se aplicarán los requisitos específicos para medicamentos de terapia celular somática y productos de ingeniería tisular contemplados en la sección 3.3; en el caso de las células modificadas genéticamente, se aplicarán los requisitos específicos a los medicamentos de terapia génica contemplados en la sección 3.2.

El producto sanitario o el producto sanitario implantable activo podrán ser parte integrante del principio activo. En el caso de que el producto sanitario o el producto sanitario implantable activo se combinen con las células en el momento de la fabricación, la aplicación o la administración del producto terminado, se considerarán parte integrante de este.

Se facilitará la información relacionada con el producto sanitario o el producto sanitario implantable activo (que sea parte integrante del principio activo o del producto terminado) pertinente para la evaluación del medicamento combinado de terapia avanzada. Dicha información incluirá los elementos siguientes:

- a) información sobre la selección y función previstas del producto sanitario o el producto sanitario implantable activo y demostración de la compatibilidad de dicho producto con otros componentes del medicamento;
- b) pruebas de la conformidad de la parte del producto sanitario con los requisitos esenciales establecidos en el anexo I de la Directiva 93/42/CEE del Consejo (**), o de la conformidad de la parte del producto sanitario implantable activo con los requisitos esenciales establecidos en el anexo 1 de la Directiva 90/385/CEE del Consejo (***);
- c) en su caso, pruebas de que el producto sanitario o el producto sanitario implantable activo cumple los requisitos relativos a la EEB y las EET establecidos en la Directiva 2003/32/CE de la Comisión (****);
- d) en su caso, los resultados de cualquier evaluación de la parte del producto sanitario o de la parte del producto sanitario implantable activo por un organismo notificado con arreglo a la Directiva 93/42/CEE o la Directiva 90/385/CEE.

A petición de la autoridad competente que evalúe la solicitud, el organismo notificado que lleve a cabo la evaluación contemplada en la letra d) del presente punto deberá poner a la disposición de dicha autoridad toda la información relativa a los resultados de la evaluación, con arreglo a la Directiva 93/42/CEE o la Directiva 90/385/CEE. Podrá incluir información y documentación presente en la solicitud de evaluación de la conformidad en cuestión si es necesaria para evaluar el medicamento combinado de terapia avanzada en su conjunto.

4. REQUISITOS ESPECÍFICOS RELATIVOS AL MÓDULO 4

4.1. **Requisitos específicos para todos los medicamentos de terapia avanzada**

Los requisitos del módulo 4 de la parte I del presente anexo relativos a los ensayos farmacológicos y toxicológicos de los medicamentos pueden no ser apropiados dadas las propiedades estructurales y biológicas únicas y diversas de los medicamentos de terapia avanzada. Los requisitos técnicos de las secciones 4.1, 4.2 y 4.3 explican cómo deben aplicarse los requisitos de la parte I del presente anexo a los medicamentos de terapia avanzada. Teniendo en cuenta las especificidades de los medicamentos de terapia avanzada, se han establecido, en su caso, requisitos adicionales.

En la descripción preclínica deberá debatirse y justificarse el fundamento para el desarrollo preclínico y los criterios utilizados para elegir las especies y los modelos pertinentes (*in vitro* e *in vivo*). En el modelo animal elegido pueden incluirse animales inmunodeprimidos, con genes desactivados, humanizados o transgénicos. Se tendrá en cuenta el uso de modelos homólogos (como las células de ratón analizadas en ratones) o de imitación de enfermedades, sobre todo para los estudios de inmunogenicidad e inmunotoxicidad.

Además de los requisitos de la parte I, deberá establecerse la seguridad, conveniencia y biocompatibilidad de todos los componentes estructurales (como matrices, soportes y productos sanitarios) y de cualquier sustancia adicional (como productos celulares, biomoléculas, biomateriales, y sustancias químicas) presentes en el producto terminado. Se tendrán en cuenta sus propiedades físicas, mecánicas, químicas y biológicas.

4.2. Requisitos específicos para medicamentos de terapia génica

Se tendrá en cuenta el diseño y el tipo de medicamento de terapia génica al establecer la extensión y el tipo de estudios preclínicos necesarios para determinar el nivel apropiado de datos preclínicos de seguridad.

4.2.1. Farmacología

- a) los estudios *in vitro* e *in vivo* de las acciones relacionadas con el uso terapéutico propuesto (es decir, los estudios farmacodinámicos de «prueba de concepto») se establecerán con modelos y especies animales pertinentes diseñados para mostrar que la secuencia de ácido nucleico alcanza su objetivo (órgano o células diana) y cumple la función prevista (nivel de expresión y actividad funcional); en los estudios clínicos se establecerá la duración de la función de la secuencia de ácido nucleico y la pauta posológica propuesta;
- b) selectividad por la diana: si el medicamento de terapia génica se ha diseñado para tener una funcionalidad de destino selectiva o restringida, se facilitarán los estudios para confirmar la especificidad y la duración de la funcionalidad y actividad en las células y tejidos de destino.

4.2.2. Farmacocinética

- a) los estudios de biodistribución deberán incluir investigaciones sobre la persistencia, la eliminación y la movilización; también deberán abordar el riesgo de transmisión a la línea germinal;
- b) la evaluación del riesgo ambiental deberá acompañarse con investigaciones sobre la diseminación y el riesgo de transmisión a terceros, salvo si se justifica debidamente en la solicitud en función del tipo de medicamento.

4.2.3. Toxicología

- a) deberá evaluarse la toxicidad del medicamento de terapia génica terminado; además, en función del tipo de medicamento, se tendrán en cuenta los ensayos individuales del principio activo y los excipientes, y deberá evaluarse el efecto *in vivo* de los productos expresados relacionados con la secuencia de ácido nucleico no previstos para la función fisiológica;
- b) los estudios de toxicidad por administración única podrán combinarse con los de farmacología de seguridad y los de farmacocinética (por ejemplo, para investigar la persistencia);
- c) cuando se prevea la administración múltiple a seres humanos deberán proporcionarse los estudios de toxicidad de administración repetida; el modo y la pauta de administración deberán reflejar fielmente la posología clínica prevista; los estudios de toxicidad múltiple se considerarán en los casos en los que la administración única pueda dar lugar a una funcionalidad prolongada de la secuencia de ácido nucleico en seres humanos; la duración de los estudios podrá ser mayor que la de los de toxicidad estándar en función de la persistencia del medicamento de terapia génica y de los riesgos potenciales previstos; en tal caso, dicha duración deberá justificarse;
- d) deberá estudiarse la genotoxicidad; no obstante, solo se realizarán estudios estándar de genotoxicidad cuando sean necesarios para estudiar una impureza específica o un componente del sistema de liberación;
- e) deberá estudiarse la carcinogenicidad; no se requerirán estudios estándar de carcinogenicidad en roedores; sin embargo, en función del tipo de producto, deberá evaluarse el potencial tumorigénico en modelos pertinentes *in vivo* o *in vitro*;
- f) toxicidad para la reproducción y el desarrollo: deberán proporcionarse estudios sobre los efectos en la fertilidad y en la función reproductiva en general, así como estudios de toxicidad embriofetal y perinatal y de transmisión a la línea germinal, salvo si se justifica debidamente en la solicitud en función del tipo de medicamento;
- g) estudios adicionales de toxicidad:
 - estudios de integración: deberán proporcionarse para todo medicamento de terapia génica, a no ser que la falta de estos estudios esté científicamente justificada (por ejemplo, porque las secuencias de ácido nucleico no penetran en el núcleo de la célula); en el caso de medicamentos de terapia génica que no se supongan capaces de integración, solo se llevarán a cabo estudios de integración si los datos de biodistribución indican un riesgo de transmisión a la línea germinal,
 - inmunogenicidad e inmunotoxicidad: deberán estudiarse los efectos potencialmente inmunogénicos e inmunotóxicos.

4.3. Requisitos específicos para medicamentos de terapia celular somática y productos de ingeniería tisular

4.3.1. Farmacología

- a) los estudios farmacológicos primarios serán pertinentes para demostrar la prueba de concepto; deberá estudiarse la interacción de los productos a base de células con el tejido adyacente;

- b) se establecerá la cantidad de medicamento necesaria para lograr el efecto deseado/la dosis efectiva y, en función del tipo de medicamento, la frecuencia de la administración;
- c) deberán tenerse en cuenta los estudios farmacológicos secundarios para evaluar los efectos fisiológicos potenciales no relacionados con el efecto terapéutico deseado del medicamento de terapia celular somática, del producto de ingeniería tisular o de sustancias adicionales, pues podrían secretarse moléculas biológicamente activas además de la proteína o proteínas de interés, o estas proteínas de interés podrían tener dianas no deseadas.

4.3.2. Farmacocinética

- a) no se requerirán estudios de farmacocinética convencionales para investigar la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción; no obstante, se investigarán parámetros como la viabilidad, la longevidad, la distribución, el crecimiento, la diferenciación y la migración salvo si se justifica debidamente en la solicitud en función del tipo de medicamento;
- b) en el caso de medicamentos de terapia celular somática y productos de ingeniería tisular que produzcan biomoléculas activas sistémicamente, deberá estudiarse la distribución, la duración y la magnitud de la expresión de dichas moléculas.

4.3.3. Toxicología

- a) deberá evaluarse la toxicidad del producto terminado; se tendrán en cuenta los ensayos sobre cada principio activo, excipiente, sustancia adicional y cualquier impureza relacionada con el proceso;
- b) la duración de las observaciones podrá ser mayor que la de los estudios de toxicidad estándar y se tendrá en cuenta la vida útil prevista del medicamento, así como su perfil farmacodinámico y farmacocinético; en tal caso, la duración deberá justificarse;
- c) no se requerirán estudios convencionales de carcinogenicidad y genotoxicidad, salvo los del potencial tumoral del medicamento;
- d) deberán estudiarse los posibles efectos inmunogénicos e inmunotóxicos;
- e) en el caso de medicamentos a base de células que contengan células animales, deberán abordarse las cuestiones específicas de seguridad asociadas, como la transmisión a las personas de organismos patógenos xenogénicos.

5. REQUISITOS ESPECÍFICOS RELATIVOS AL MÓDULO 5

5.1. Requisitos específicos para todos los medicamentos de terapia avanzada

- 5.1.1. Los requisitos específicos de esta sección de la parte IV se añadirán a los que figuran en el módulo 5 de la parte I del presente anexo.
- 5.1.2. En los casos en que la aplicación clínica de los medicamentos de terapia avanzada requiera un tratamiento concomitante específico e implique procedimientos quirúrgicos, deberá investigarse y describirse el procedimiento terapéutico completo. Durante el desarrollo clínico se facilitará la información sobre la normalización y optimización de dichos procedimientos.

Deberá informarse sobre los productos sanitarios utilizados en los procedimientos quirúrgicos para aplicar, implantar o administrar el medicamento de terapia avanzada si esos productos pueden tener un impacto en la eficacia o seguridad de dicho medicamento.

Se definirá la experiencia específica que se exija para poder aplicar, implantar, administrar o realizar las actividades de seguimiento. En caso necesario, se presentará el plan de formación de los profesionales sanitarios sobre los procedimientos de uso, aplicación, implantación o administración de dichos medicamentos.

- 5.1.3. Dado que, por la naturaleza de los medicamentos de terapia avanzada, es posible que su proceso de fabricación cambie durante el desarrollo clínico, podrán requerirse estudios adicionales para demostrar la comparabilidad.
- 5.1.4. Durante el desarrollo clínico deberán tratarse los riesgos que surjan de agentes infecciosos potenciales o del uso de material derivado de fuentes animales, y deberán tomarse medidas para reducir dicho riesgo.
- 5.1.5. Se realizarán estudios de búsqueda de dosis a fin de definir la posología y la pauta de administración.

- 5.1.6. La eficacia de las indicaciones propuestas estará sustentada por los resultados pertinentes de estudios clínicos que utilicen variables principales de evaluación clínicamente significativas para el uso previsto. En determinadas condiciones clínicas podrán requerirse pruebas de la eficacia a largo plazo. Deberá establecerse la estrategia para evaluar dicha eficacia.
- 5.1.7. Deberá incluirse en el plan de gestión de riesgos una estrategia para el seguimiento a largo plazo de la seguridad y la eficacia.
- 5.1.8. En el caso de medicamentos combinados de terapia avanzada, los estudios de seguridad y eficacia se diseñarán y realizarán para el medicamento combinado en su conjunto.

5.2. Requisitos específicos para medicamentos de terapia génica

5.2.1. Estudios de farmacocinética humana

Los estudios de farmacocinética humana deberán incluir los aspectos siguientes:

- a) estudios de diseminación para determinar la excreción de los medicamentos de terapia génica;
- b) estudios de biodistribución;
- c) estudios farmacocinéticos del medicamento y de las moléculas de expresión del gen (como las proteínas expresadas o características genómicas).

5.2.2. Estudios de farmacodinámica humana

Los estudios de farmacodinámica humana abordarán la expresión y función de la secuencia de ácido nucleico tras la administración del medicamento de terapia génica.

5.2.3. Estudios de seguridad

Los estudios de seguridad deberán abordar los aspectos siguientes:

- a) la aparición de vectores capaces de replicarse;
- b) la aparición de cepas nuevas;
- c) el reagrupamiento de las secuencias genómicas existentes;
- d) la proliferación neoplásica por mutagénesis insercional.

5.3. Requisitos específicos para medicamentos de terapia celular somática

5.3.1. Medicamentos de terapia celular somática cuyo modo de acción se basa en la producción de biomoléculas activas definidas

En el caso de medicamentos de terapia celular somática cuyo modo de acción se base en la producción de biomoléculas activas definidas, se abordará, si es posible, el perfil farmacocinético de dichas moléculas (sobre todo su distribución, su duración y la magnitud de su expresión).

5.3.2. Biodistribución, persistencia e injerto a largo plazo de los componentes de medicamento de terapia celular somática

La biodistribución, la persistencia y el injerto a largo plazo de los componentes del medicamento de terapia celular somática se abordarán durante el desarrollo clínico.

5.3.3. Estudios de seguridad

Los estudios de seguridad deberán abordar los aspectos siguientes:

- a) la distribución y el injerto tras la administración;
- b) el injerto ectópico;
- c) la transformación oncogénica y la fidelidad a la estirpe de la célula o el tejido.

5.4. Requisitos específicos para los productos de ingeniería tisular

5.4.1. Estudios farmacocinéticos

En los casos en que los estudios farmacocinéticos convencionales no sean pertinentes para los productos de ingeniería tisular, deberá abordarse durante el desarrollo clínico la biodistribución, la persistencia y la degradación de los componentes de dichos productos.

5.4.2. Estudios farmacodinámicos

Los estudios farmacodinámicos se diseñarán según las especificidades de los productos de ingeniería tisular y se adaptarán a ellas. Se aportarán los resultados de la prueba de concepto y la cinética del producto para obtener la regeneración, reparación o sustitución prevista. Se tendrán en cuenta los marcadores farmacodinámicos apropiados, relacionados con la función y la estructura previstas.

5.4.3. Estudios de seguridad

Se aplicará el punto 5.3.3.

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

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

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

(****) DO L 105 de 26.4.2003, p. 18.»