

NORME ȘI PROTOCOALE din 25 iulie 2006

analitice, farmacotoxicologice și clinice referitoare la testarea medicamentelor

EMITENT • MINISTERUL SĂNĂTĂȚII PUBLICE

Publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 706 din 17 august 2006

Data intrării în vigoare 17-08-2006

Introducere și principii generale

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

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

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

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

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

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

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

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

(8) Procesul de fabricație trebuie să fie conform cu cerințele Directivei Comisiei 91/356/CEE, care stabilește Principiile și ghidurile de bună practică de fabricație (BPF) pentru medicamente de uz uman^{*1}), transpusă în România prin ordin al ministrului sănătății publice, și cu Principiile și ghidurile referitoare la BPF, publicate de Comisie în Regulile care guvernează medicamentele în Comunitatea Europeană.

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

(10) Toate studiile clinice efectuate în România și în Comunitatea Europeană trebuie să corespundă cerințelor [Directivei 2001/20/CE](#) a Parlamentului European și a Consiliului privind armonizarea legilor, regulamentelor și măsurilor administrative ale statelor membre referitoare la implementarea regulilor de bună practică în desfășurarea studiilor clinice efectuate cu medicamente de uz uman^{*2}), transpuse în România prin ordin al ministrului sănătății publice. Pentru a putea fi luate în considerare în cursul evaluării unei cereri, studiile clinice efectuate în afara României sau Comunității Europene, referitoare la medicamentele destinate a fi utilizate în România sau Comunitatea Europeană, trebuie să fie proiectate, implementate și raportate conform unor reguli de bună practică în studiul clinic și unor principii etice aplicabile, echivalente celor prevăzute de [Directiva 2001/20/CE](#), transpusă în România prin ordin al ministrului sănătății publice. Ele trebuie realizate în acord cu principiile etice care sunt reflectate, de exemplu, în Declarația de la Helsinki.

(11) Studiile nonclinice (farmacotoxicologice) trebuie realizate în conformitate cu prevederile referitoare la buna practică de laborator, formulate în Directiva Consiliului 87/18/CEE privind armonizarea Normelor, protocoalelor și măsurilor administrative privind aplicarea bunei practici de laborator și verificarea aplicării lor în testarea

substanțelor chimice*3), transpuse în România prin [Hotărârea Guvernului nr. 63/2002](#) privind aprobarea Principiilor de buna practica de laborator, precum și inspecția și verificarea respectării acestora în cazul testarilor efectuate asupra substanțelor chimice, cu modificările și completările ulterioare, și în Directiva 88/320/CEE privind inspecția și verificarea bune practici de laborator*4), transpuse în România prin ordin comun al ministrului economiei și comerțului, ministrului sănătății publice și ministrului agriculturii, pădurilor și dezvoltării rurale.

(12) Agenția Națională a Medicamentului trebuie să se asigure, de asemenea, ca toate testele pe animale sunt efectuate în acord cu [Directiva Consiliului 86/609/CEE](#) din 24 noiembrie 1986 pentru armonizarea legislației, normelor, protocoalelor și măsurilor administrative ale statelor membre ale Uniunii Europene privind protecția animalelor utilizate pentru experiența și pentru alte scopuri științifice*5), transpusă în România prin [Ordonanța Guvernului nr. 37/2002](#) pentru protecția animalelor folosite în scopuri științifice sau în alte scopuri experimentale, aprobată cu modificări și completări prin [Legea nr. 471/2002](#).

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

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

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

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

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

(13) Pentru monitorizarea evaluării raportului risc-beneficiu, trebuie depuse la Agenția Națională a Medicamentului orice informații noi care nu au fost conținute în cererea originală, precum și toate informațiile de farmacovigilantă. După acordarea autorizației de punere pe piață, orice modificare a datelor din dosar trebuie depusă la Agenția Națională a Medicamentului, în acord cu cerințele [regulamentelor Comisiei nr. 1.084/2003/CE](#) *6) și nr. [1.085/2003/CE](#) *7), Reglementărilor pentru aprobarea modului de rezolvare a cererilor privind modificările designului și inscripționării ambalajului, precum și modificările prospectului, altele decât cele datorate unor variații de tip IA, IB și II, aprobate prin ordin al ministrului sănătății publice, Reglementărilor privind procedura administrativă a Agenției Naționale a Medicamentului de gestionare a variațiilor, aprobate prin ordin al ministrului sănătății publice, cât și în acord cu cerințele din vol. 9 al publicației Comisiei Europene "Regulile care guvernează medicamentele în Comunitatea Europeană".

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

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

Prezentele norme și protocoale conțin 4 părți diferite:

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

Partea I

Cerințele dosarului standardizat de autorizare de punere pe piață

1. MODULUL 1: INFORMAȚII ADMINISTRATIVE

1.1. Cuprins

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

1.2. Formularul de cerere

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

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

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

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

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

1.3. Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetare și prospect

1.3.1. Rezumatul caracteristicilor produsului

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

1.3.2. Etichetare și prospect

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

1.3.3. Machete și specimene

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

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

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

1.4. Informații despre experți

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

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

1.5. Exigente specifice pentru diferite tipuri de cereri

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

1.6. Evaluarea riscului pentru mediu

Unde este cazul, cererile de autorizare de punere pe piață trebuie să includă o prezentare a evaluării riscului pentru mediu datorită folosirii și/sau distrugerii medicamentului și să se facă propuneri privind recomandările corespunzătoare de etichetare. Trebuie avut în vedere riscul pentru mediu legat de eliberarea medicamentelor care conțin sau constau din organisme modificate genetic (OMG), în conformitate cu prevederile legislației naționale care transpun [Directiva 2001/18/CE](#) a Parlamentului și a Consiliului European din 12 martie 2001 privind eliberarea deliberată în mediu a organismelor modificate genetic și care abroga Directiva Consiliului 90/220/CEE*8).

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

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

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

Informațiile constau în:

- introducere;
- o copie a oricărei autorizații pentru eliberarea deliberată în mediu a OMG-urilor în scopul unor lucrări de cercetare și dezvoltare, în acord cu partea B a [Directivei 2001/18/CE](#);
- informațiile cerute în anexele II-IV la [Directiva 2001/18/CE](#), inclusiv metodele de detectare și de identificare, precum și codul unic al OMG, plus orice informații suplimentare privind OMG sau produsul cu relevanță pentru evaluarea riscului pentru mediu;

- un raport al evaluării riscului pentru mediu (ERM) pregătit pe baza informațiilor specificate în anexele III și IV la [Directiva 2001/18/CE](#) și în acord cu anexa II la [Directiva 2001/18/CE](#) ;
- ținându-se cont de informațiile de mai sus și de ERM, o concluzie care propune o strategie corespunzătoare de management al riscului care include, în măsura în care este relevant pentru OMG și pentru produsul în discuție, un plan de monitorizare postautorizare și identificarea oricăror informații speciale care trebuie să apară în rezumatul caracteristicilor produsului, pe eticheta și în prospect;
- măsuri adecvate în scopul informării publicului.

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

2. MODULUL 2: REZUMATE

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

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

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

2.1. Cuprinsul global

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

2.2. Introducere

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

2.3. Rezumatul global de calitate

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

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

2.4. Prezentarea generală nonclinică

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

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

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

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

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

2.5. Prezentarea generală clinică

Prezentarea generală clinică este menită să furnizeze o analiză critică a datelor clinice incluse în rezumatul clinic și în modulul 5. Trebuie să fie prezentate abordarea dezvoltării clinice a medicamentului, inclusiv concepția studiului critic, și deciziile legate de acestea și de realizarea studiului.

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

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

2.6. Rezumatul nonclinic

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

- introducere;
- rezumat farmacologic descriptiv;
- rezumat farmacologic tabelar;

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

2.7. Rezumatul clinic

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

Informațiile clinice în rezumat vor fi prezentate în următoarea ordine:

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

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

3.1. Format și prezentare

Planul general al modulului 3 este următorul:

- Cuprins
- Corp de date:
- Substanța activă

Informații generale:

- nomenclatura
- structura
- proprietăți generale

Fabricația:

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

Caracterizare:

- elucidarea structurii și alte caracteristici
- impurități

Controlul substanței active:

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

Standarde de referință sau materiale

Sistemul de închidere a recipientului

Stabilitate:

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

Descrierea și compoziția medicamentului

Dezvoltare farmaceutică:

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

- Atribute microbiologice
- Compatibilitate

Fabricație:

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

Controlul excipientilor:

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

Controlul medicamentului finit:

- specificăție/specificății
- proceduri analitice
- validarea procedurilor analitice
- analiza seriei
- caracterizarea impurităților
- justificarea specificației/specificațiilor

Standarde sau materiale de referință

Sistemul de închidere a recipientului

Stabilitate:

- rezumatul și concluzia privind stabilitatea
- protocolul de stabilitate postaprobare și angajamentul referitor la stabilitate
- date de stabilitate
- Anexe
- Instalații și echipamente (numai pentru medicamente biologice)
- Evaluarea siguranței agenților adventitiali
- Excipienți
- Informații comunitar-europene suplimentare
- Schema de validare a procesului pentru medicament
- Dispozitivul medical
- Certificatul/certificatele de conformitate (cu Farmacopeea Europeană)
- Medicamentele care conțin sau folosesc în procesul de fabricație materiale de origine animală și/sau umană (procedura EST: encefalopatii spongiforme transmisibile)
- Referințe din literatura.

3.2. Cuprins: principii și cerințe de baza

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

O atenție specială trebuie acordată următoarelor elemente:

3.2.1. Substanța activă/Substanțele active

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3.2.1.2. Procesul de fabricație a substanței/substanțelor active

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

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

Materiile prime trebuie să fie enumerate, iar calitatea și controlul acestora trebuie să fie susținute prin documente. Trebuie să fie furnizate numele, adresa și responsabilitatea fiecărui fabricant, inclusiv ale contractorilor, și adresa fiecărui loc de fabricație propus sau spațiu implicat în fabricare și testare.

c) Pentru medicamentele biologice trebuie să se aplice următoarele standarde suplimentare:

Trebuie descrise și documentate originea și istoria materiilor de start.

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

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

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

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

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

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

Trebuie să fie descrise instalațiile și echipamentul de fabricație.

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

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

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

3.2.1.3. Caracterizarea substanței/substanțelor active

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

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

3.2.1.4. Controlul substanței/substanțelor active

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

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

3.2.1.5. Standarde sau materiale de referință

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

3.2.1.6. Recipientul și sistemul de închidere ale substanței active

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

3.2.1.7. Stabilitatea substanței/substanțelor active

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

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

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

3.2.2. Medicamentul finit

3.2.2.1. Descrierea și compoziția medicamentului finit

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

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

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

- în privința substanțelor care figurează în Farmacopeea Europeană sau, dacă nu, în Farmacopeea Română ori în farmacopeile naționale ale unui stat membru al Uniunii Europene, titlul principal de la începutul monografiei în discuție, cu referire la farmacopeea indicată;

- în privința altor substanțe, denumirea comună internațională (DCI) recomandată de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) sau, dacă aceasta nu există, desemnarea științifică exactă; substanțele care nu au DCI sau o desemnare științifică exactă trebuie să fie descrise printr-o declarație despre modul în care și din ce au fost preparate, suplimentată, unde este cazul, cu orice detalii relevante;

- în privința coloranților, desemnarea lor prin codul "E" stabilit pentru aceștia în [Directiva Consiliului 78/25/CEE](#) din 12 decembrie 1977 privind armonizarea legislației statelor membre ale Uniunii Europene în ceea ce privește coloranții autorizați pentru utilizare la medicamente*10) și/sau [Directiva 94/36/CE](#) a Parlamentului European și a Consiliului din 30 iunie 1994 privind coloranții destinați a fi utilizați în alimente*11) , transpuse în România prin

ordine ale ministrului sănătății publice sau prin ordine comune ale ministrului sănătății publice și ministrului agriculturii, pădurilor și dezvoltării rurale.

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

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

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

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

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

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

3.2.2.2. Dezvoltare farmaceutică

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

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

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

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

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

d) Orice supradoză în formulare/formulari trebuie să fie justificată.

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

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

g) Caracterul adecvat al recipientului și sistemului de închidere folosit pentru păstrare, transport și utilizare a produsului finit trebuie să fie susținut cu documente. Trebuie luată în considerare o posibilă interacțiune între medicament și recipient.

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

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

3.2.2.3. Procesul de fabricație a produsului finit

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

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

- menționarea diferitelor etape de fabricație, incluzând controalele de proces și criteriile corespunzătoare de acceptabilitate, astfel încât să se poată face o evaluare dacă procesele folosite în fabricarea formei farmaceutice ar putea produce o schimbare nefavorabilă a constituentilor;
- în cazul fabricației continue, detalii complete privind precauțiile luate pentru a asigura omogenitatea produsului finit;
- studii experimentale pentru validarea procesului de fabricație, unde se folosește o metoda nonstandard de fabricație sau unde acesta este esențial pentru produs;
- pentru medicamentele sterile, detalii ale proceselor de sterilizare și/sau procedurile aseptice folosite;
- o formula detaliată a seriei.

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

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

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

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

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

3.2.2.4. Controlul excipientilor

a) Toate materialele necesare în scopul fabricației excipientului/excipientilor trebuie să fie listate, identificându-se unde se folosește fiecare material în proces. Trebuie să fie prezentate informații privind calitatea și controlul acestor materiale, precum și informații care să demonstreze că materialele întrunesc standardele adecvate scopului pentru care sunt destinate.

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

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

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

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

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

d) Excipienți noi:

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

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

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

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

Studiile clinice trebuie să fie prezentate în modulul 5.

3.2.2.5. Controlul medicamentului finit

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

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

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

3.2.2.6. Standarde sau materiale de referință

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

3.2.2.7. Recipientul și sistemul de închidere ale medicamentului finit

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

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

3.2.2.8. Stabilitatea medicamentului finit

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

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

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

4. MODULUL 4: RAPOARTE NONCLINICE

4.1. Format și prezentare

Schema generală a modului 4 este următoarea:

- cuprins
- rapoarte de studiu
- Farmacologie:
 - farmacodinamie primară
 - farmacodinamie secundară
 - farmacologia siguranței
 - interacțiuni farmacodinamice
- Farmacocinetica:
 - metode analitice și rapoarte de validare
 - absorbție
 - distribuție
 - metabolism
 - excreție
 - interacțiuni farmacocinetice (nonclinice)
- alte studii farmacocinetice
- Toxicologie:
 - toxicitate după doză unică
 - toxicitate după doze repetate
 - genotoxicitate:
 - în vitro
 - în vivo (incluzând evaluări de susținere toxico-cinetice)
 - Carcinogenitate (potențial carcinogen):
 - studii pe termen lung
 - studii pe termen scurt sau mediu
 - alte studii
- Toxicitate asupra dezvoltării și asupra procesului de reproducere:
 - fertilitate și dezvoltare embrionară precoce
 - dezvoltare embrion-fetală
 - dezvoltare prenatală și postnatală
 - studii în care descendenții (animale tinere) sunt tratați și/sau sunt evaluați ulterior
- Toleranță locală
- Alte studii de toxicitate
- antigenitate

- imunotoxicitate
- studii privind mecanismele
- dependentă
- metaboliti
- impurități
- altele
- Referințe din literatura

4.2. Cuprins: Principii de bază și cerințe

O atenție specială trebuie acordată următoarelor elemente selectate:

(1) Testele farmacologice și toxicologice trebuie să prezinte:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.2.1. Farmacologie

Studiul de farmacologie trebuie să urmeze două direcții de abordare:

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

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

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

4.2.2. Farmacocinetica

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

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

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

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

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

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

4.2.3. Toxicologie

a) Toxicitatea după doza unică

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

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

b) Toxicitatea după doze repetate

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

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

c) Genotoxicitatea

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

d) Potențialul carcinogenic

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

1. aceste studii trebuie să fie efectuate pentru orice medicament a cărui utilizare clinică așteptată este pentru o perioadă prelungită din viața unui pacient fie într-o manieră continuă, fie într-o manieră repetată intermitent;
2. aceste studii sunt recomandate pentru acele medicamente pentru care există îngrijorare cu privire la potențialul lor carcinogenic, de exemplu pentru produse din aceeași clasă sau cu structură similară ori pentru dovezi din studiile de toxicitate după doza repetată;
3. nu sunt necesare studii pentru compuşii care sunt neechivoc genotoxici, întrucât se presupune că ei sunt carcinogeni transspecii, implicând un risc la om. Dacă un astfel de medicament este destinat să fie administrat ca tratament de lungă durată la om, poate fi necesar un studiu pe termen lung pentru detectarea efectelor tumorigene precoce.

e) Toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării

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

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

Omiterea acestor studii trebuie să fie justificată în mod adecvat.

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

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

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

f) Toleranța locală

Scopul studiilor de toleranță locală este de a stabili dacă medicamentele (atât substanțele active, cât și excipienții) sunt tolerate la locurile din organism care pot veni în contact cu medicamentul, ca rezultat al administrării lui pentru utilizare clinică. Strategia de testare trebuie să fie stabilită astfel încât orice efecte mecanice ale acțiunii de

administrare sau ale acțiunilor pur fizico-chimice ale produsului să poată fi diferențiate de cele toxicologice sau farmacodinamice.

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

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

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

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

5. MODULUL 5: RAPOARTE DE STUDIU CLINIC

5.1. Format și prezentare

Schema generală a modului 5 este următoarea:

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

5.2. Cuprins: principii de bază și cerințe

O atenție specială trebuie acordată următoarelor elemente selectate:

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

b) studiile clinice trebuie să fie precedate întotdeauna de teste farmacologice și toxicologice adecvate, efectuate pe animale în acord cu cerințele modului 4 din prezentele norme și protocoale. Investigatorul trebuie să se familiarizeze cu concluziile studiilor farmacologice și toxicologice și de aceea solicitantul trebuie să îi furnizeze acestuia cel puțin broșura investigatorului, constând din toate informațiile relevante cunoscute înainte de lansarea unui studiu clinic, incluzând date chimice, farmaceutice și biologice, date toxicologice, farmacocinetice și farmacodinamice pe animale și rezultatele studiilor clinice precoci, cu date adecvate care să justifice natura, mărimea și durata studiului propus; la cerere, trebuie prezentate rapoarte farmacologice și toxicologice complete.

Pentru materialele de origine umană sau animală trebuie să fie angajate toate mijloacele necesare asigurării siguranței privind transmiterea agenților infectioși înainte de începerea unui studiu;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1. numărul și sexul subiecților tratați;
2. selecția și distribuția după vârstă a grupului de pacienți de investigat și testele comparative;
3. numărul de pacienți retrași prematur din studii și motivele acestei retrageri;
4. dacă au fost realizate studii controlate în condițiile de mai sus, situațiile când grupul de control:
 - nu a primit niciun tratament;
 - a primit placebo;
 - a primit alt medicament cu efect cunoscut;
 - a primit alt tratament decât terapia cu medicamente;
5. frecvența reacțiilor adverse observate;

6. detalii privind pacienții care pot prezenta risc crescut, de exemplu vârstnici, copii, femei în timpul sarcinii ori menstruației, sau a căror condiție fiziologică ori patologică solicită o atenție specială;
7. parametri sau criteriile de evaluare a eficacității și rezultatele în termenii acestor parametri;
8. o evaluare statistică a rezultatelor când aceasta este cerută de proiectarea studiilor și de factorii variabili implicați;

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

1. orice semne de obisnuință, dependență sau dificultate în dezobisnuirea pacienților de medicament;
2. orice interacțiuni care au fost observate cu alte medicamente administrate concomitent;
3. criteriile care au determinat excluderea unor pacienți din studiu;
4. orice deces care a apărut în studiu sau în perioada următoare;

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

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

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

5.2.1. Rapoartele studiilor biofarmaceutice

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

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

5.2.2. Rapoartele studiilor aparținând farmacocineticii, care folosesc biomateriale umane

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

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

5.2.3. Rapoartele studiilor de farmacocinetica la om

a) Trebuie să fie descrise următoarele caracteristici farmacocinetice:

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

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

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

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

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

5.2.4. Rapoartele studiilor de farmacodinamie la om

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

- relația doză-răspuns și durata ei în timp;
- justificarea dozajului și a condițiilor de administrare;
- modul de acțiune, dacă este posibil.

Acțiunea farmacodinamică nelegată de eficacitate trebuie să fie descrisă.

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

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

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

5.2.5. Rapoartele studiilor de eficacitate și siguranță

5.2.5.1. Rapoartele studiilor clinice controlate, aferente indicatiei revendicate

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

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

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

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

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

Aceste rapoarte trebuie să fie prezentate.

5.2.6. Rapoarte ale experienței postautorizare

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

5.2.7. Formularele rapoartelor de caz și listele individuale de pacienți

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

Partea a II-a

Dosare specifice de autorizare de punere pe piață

și cerințe specifice

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

1. Medicamente cu utilizare medicală bine stabilită

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

Solicitantul trebuie să depună modulele 1-3, astfel cum sunt descrise în partea I din prezentele norme și protocoale. Pentru modulele 4 și 5 se prezintă o bibliografie științifică detaliată, referitoare la caracteristicile nonclinice și clinice. Trebuie să se aplice următoarele norme și protocoale specifice pentru a demonstra utilizarea medicală bine stabilită:

- a) Factorii care trebuie să fie luați în considerare pentru a stabili o utilizare medicală bine stabilită a componentelor unui medicament sunt:
- perioada de timp în care o substanța a fost folosită;
 - aspectele cantitative ale folosirii substanței;
 - gradul de interes științific în folosirea substanței (reflectată în literatura științifică publicată); și
 - coerența evaluărilor științifice.

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

b) Documentația depusă de solicitant trebuie să acopere toate aspectele evaluării siguranței și/sau eficacității și trebuie să includă sau să se refere la o recenzie a literaturii relevante, luând în considerare studiile pre- și postautorizare și literatura științifică publicată privind experiența sub forma studiilor epidemiologice și, în special, a studiilor epidemiologice comparative. Trebuie să fie comunicată toată documentația, atât cea favorabilă, cât și cea nefavorabilă. Referitor la prevederile pentru utilizarea medicală bine stabilită, este necesar în mod special să se precizeze faptul că referirea bibliografică la alte surse de dovezi (studii postautorizare, studii epidemiologice etc.), și nu doar datele referitoare la teste și studii, pot servi drept o dovadă validă a siguranței și eficacității unui produs, dacă în cerere se explică și se justifică satisfăcător folosirea acestor surse de informații.

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

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

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

2. Medicamente generice

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

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

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

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

3. Date suplimentare cerute în situații specifice

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

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

4. Medicamente biologice similare

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

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

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

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

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

5. Medicamente în combinație fixa

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

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

6. Documentație pentru cereri de autorizare în situații excepționale

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

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

Aceste obligații pot include următoarele:

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

7. Cereri mixte pentru autorizarea de punere pe piață

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

Partea a III-a

Medicamente speciale

Prezenta parte formulează cerințele specifice corelate cu natura medicamentelor identificate.

1. Medicamente biologice

1.1. Medicamente derivate din plasma

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

a) Principii

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

- Dosarul standard al plasmei (DSP) este o documentație de sine stătătoare, separată de dosarul de autorizare de punere pe piață, care furnizează toate informațiile relevante detaliate privind caracteristicile întregii plasmă umane folosite ca material de start și/sau materie primă pentru fabricarea fracțiilor intermediare sau subfracțiilor,

constituentii excipientilor și substanța sau substanțele active, care sunt parte a medicamentelor sau a dispozitivelor medicale la care se referă [Directiva 2000/70/CE](#) a Parlamentului European și a Consiliului din 16 noiembrie 2000, care amendează [Directiva Consiliului 93/42/CE](#) cu privire la dispozitivele medicale*12), transpusa în România prin [Legea nr. 176/2000](#), în ceea ce privește dispozitivele medicale care încorporează derivați stabili din sânge uman sau plasma umană;

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

- orice centru sau stabiliment pentru fractionarea/ procesarea plasmei umane trebuie să pregătească și să păstreze actualizat setul de informații relevante detaliate la care se face referire în DSP;
- DSP trebuie depus la EMEA de către solicitantul unei autorizații de punere pe piață sau la Agenția Națională a Medicamentului de către deținătorul autorizației de punere pe piață. Când solicitantul sau deținătorul autorizației de punere pe piață diferă de deținătorul DSP, DSP trebuie să fie pus la dispoziție solicitantului sau deținătorului autorizației de punere pe piață pentru depunerea la EMEA sau la Agenția Națională a Medicamentului. În orice caz, solicitantul sau deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să aibă responsabilitatea medicamentului;
- Agenția Națională a Medicamentului, când evaluează cererea de autorizare de punere pe piață, trebuie să aștepte ca EMEA să emită certificatul înainte să decidă în privința cererii;
- orice dosar de autorizare de punere pe piață, care conține un component derivat din plasma umană, trebuie să se refere la DSP corespunzător plasmei folosite ca material de start/materie prima.

b) Cuprins

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

1. Originea plasmei:

- (i) informații cu privire la centrele sau la stabilimentele în care se efectuează colectarea sângelui/plasmei, incluzând inspecția și aprobarea, precum și datele epidemiologice cu privire la infecțiile transmisibile prin sânge;
- (ii) informații cu privire la centrele sau la stabilimentele în care se testează donările și amestecurile de plasma, incluzând situația referitoare la inspecție și autorizare;
- (iii) criteriile de selecție/excludere pentru donatorii de sânge/plasma;
- (iv) sistemul existent care asigură trasabilitatea cailor fiecărei donări de la stabilimentul de colectare a sângelui /plasmei până la produsul finit și viceversa.

2. Calitatea și siguranța plasmei:

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

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

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

c) Evaluare și certificare:

- pentru medicamentele care nu sunt încă autorizate, solicitantul autorizației de punere pe piață trebuie să depună un dosar complet la Agenția Națională a Medicamentului, care trebuie să fie însoțit de un DSP separat, când nu există deja unul;
- DSP este supus unei evaluări științifice și tehnice efectuate de EMEA. O evaluare pozitivă conduce la un certificat de conformitate cu legislația Comunității Europene a DSP, care este însoțit de raportul de evaluare. Certificatul emis are aplicabilitate în România și în Comunitatea Europeană;
- DSP trebuie actualizat și recertificat anual;
- modificările subsecvente introduse la termenii DSP trebuie să urmeze procedura de evaluare formulată în Regulamentul Comisiei nr. 542/95/CE referitor la examinarea variațiilor la termenii unei autorizații de punere pe

piața*13), intrând în sfera [Regulamentului Consiliului nr. 2.309/93/CEE](#) din 22 iulie 1993, care instituie procedurile comunitare pentru autorizarea și supravegherea medicamentelor de uz uman și veterinar și înființează EMEA. Condițiile pentru evaluarea acestor modificări sunt formulate în [Regulamentul nr. 1.085/2003/CE](#) ;

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

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

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

1.2. Vaccinuri

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

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

a) Principii

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

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

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

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

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

b) Cuprins

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

Substanța activă:

1. informații generale, incluzând conformitatea cu monografia/monografiile relevante ale Farmacopeii Europene;
2. informații privind fabricarea substanței active: acest capitol trebuie să acopere procesul de fabricație, informații cu privire la materiile de start și materiile prime, măsuri specifice privind evaluarea siguranței referitoare la agenții de transmitere ai encefalopatiei spongiforme (EST) și agenții adventitiali, facilități și echipamente;
3. caracterizarea substanței active;
4. controlul calității substanței active;
5. materiale și standard de referință;
6. recipient și sistem de închidere pentru substanța activă;
7. stabilitatea substanței active.

c) Evaluare și certificare:

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

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

- modificările în conținutul Dosarului standard al antigenului vaccinal pentru un vaccin autorizat în Comunitatea Europeană trebuie să facă obiectul unei evaluări științifice și tehnice efectuate de EMEA, în acord cu procedura formulată în [Regulamentul Comisiei nr. 1.085/2003/CE](#) . În cazul unei evaluări pozitive, se emite un certificat de

conformitate cu legislația Comunității Europene pentru Dosarul standard al antigenului vaccinal. Certificatul emis are aplicabilitate în România și în întreaga Comunitate Europeană;

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

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

2. Produse radiofarmaceutice și precursori

2.1. Produse radiofarmaceutice

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

Modulul 3

a) În contextul unui kit radiofarmaceutic, care urmează să fie marcat după furnizarea de către fabricant, substanța activă este considerată a fi parte a formulării care este destinată să transporte sau să lege un radionuclid. Descrierea metodelor de fabricație a kiturilor radiofarmaceutice trebuie să includă detalii ale fabricației kitului și detalii ale procesării lui finale recomandate pentru a fabrica medicamentul radioactiv. Specificațiile necesare ale radionuclidului trebuie să fie descrise în acord, acolo unde este relevant, cu monografia generală sau cu monografiile specifice din Farmacopeea Europeană. În plus trebuie să fie descriși oricare dintre compusii care sunt esențiali pentru radiomarcare. Trebuie să fie descrisă, de asemenea, structura compusului radiomarcant.

Pentru radionuclizi trebuie să fie discutate reacțiile nucleare implicate.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Modulul 4

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

Modulul 5

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

2.2. Precursori radiofarmaceutici pentru radiomarcare

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

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

Modulul 3

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

Modulul 4

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

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

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

Modulul 5

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

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

3. Medicamente homeopate

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

Modulul 3

Prevederile modulului 3 trebuie să se aplice documentelor depuse în acord cu [art. 712 din Legea nr. 95/2006](#) pentru înregistrarea simplificată a medicamentelor homeopate, la care face referire art. 710 alin. (2) și art. 711, precum și documentele pentru autorizarea altor medicamente homeopate la care se referă [art. 713 din Legea nr. 95/2006](#), cu următoarele modificări:

a) Terminologie

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

b) Controlul materiilor de start

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

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

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

c) Testele de control al produsului finit

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

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

d) Testele de stabilitate

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

Modulul 4

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

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

4. Medicamente din plante

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

Modulul 3

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

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

1. Substanțe vegetale și preparate din plante

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2. Medicamente din plante

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

5. Medicamente orfane

În cazul unui medicament orfan, în înțelesul [Regulamentului nr. 141/2000/CE](#) *14) se pot aplica prevederile generale din partea a II-a pct. 6 (situații excepționale) din prezentele norme și protocoale. Solicitantul trebuie să justifice atunci, în rezumatele nonclinice și clinice, motivele pentru care nu este posibil să prezinte informații complete și trebuie să prezinte o justificare a balanței risc-beneficiu pentru medicamentul orfan respectiv.

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

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

Partea A IV-A

Medicamente pentru terapie avansată

Medicamentele pentru terapie avansată se bazează pe procese de fabricație focalizate pe variate biomolecule, produse prin transfer de gene și/sau de celule, ale căror proprietăți biologice au fost modificate în scopuri terapeutice avansate, ca substanțe active sau parte a substanțelor active.

Prezentarea documentației pentru autorizarea de punere pe piață pentru aceste produse trebuie să îndeplinească formatul cerințelor descrise în partea I a prezentelor norme și protocoale și trebuie să se aplice modulele 1-5.

Pentru OMG-urile eliberate deliberat în mediu trebuie să se acorde atenție persistenței acestora în primitor și posibilei replicari și/sau modificări a OMG-urilor atunci când sunt eliberate în mediu. Informațiile privind riscul pentru mediu trebuie să apară în prezentele norme și protocoale, la modulul 1.

1. Medicamente pentru terapie genică (umane sau xenogenice)

În cadrul prezentelor norme și protocoale, termenul medicament pentru terapie genică desemnează un produs obținut printr-un set de procese de fabricație folosite la transferul realizat în vivo sau ex vivo al unei gene (adică o parte de acid nucleic) profilactice, de diagnostic sau terapeutice, la celule umane/animale și expresia ei subsecventă în vivo. Transferul de gene implică un sistem de expresie conținut într-un sistem de cedare, cunoscut sub numele de vector, care poate fi de origine virală sau de origine nonvirală. Vectorul poate să fie, de asemenea, inclus într-o celulă umană sau animală.

1.1. Diversitatea medicamentelor pentru terapie genică

a) Medicamente pentru terapie genică, bazate pe celule alogene sau xenogene

Vectorul este gata preparat și păstrat înaintea transferului lui în celule gazda.

Celulele au fost obținute anterior și pot fi procesate ca o bancă de celule (banca de colecție sau banca stabilizată obținută din celule primare) cu o viabilitate limitată.

Celulele modificate genetic de către vector reprezintă o substanță activă.

În scopul obținerii produsului finit pot fi efectuate etape suplimentare. În esență, un asemenea medicament este destinat administrării la un anumit număr de pacienți.

b) Medicamente pentru terapie genică, care folosesc celule umane autologe

Substanța activă este o serie de vector gata preparat și păstrat înainte de transferul lui în celule autologe.

În scopul obținerii produsului finit pot fi efectuate etape suplimentare.

Aceste produse sunt preparate din celule obținute de la un anumit pacient. Celulele sunt apoi modificate genetic folosindu-se un vector gata preparat, care conține gena corespunzătoare care a fost preparată în avans și care constituie substanța activă. Preparatul este reinjectat la pacient și este, prin definiție, destinat unui singur pacient. Întregul proces de fabricație, de la colectarea celulelor de la pacient până la reinjectarea pacientului, trebuie să fie considerat ca o singură intervenție.

c) Administrarea de vectori gata preparați cu inserții de material genetic (profilactic, de diagnostic sau terapeutic)

Substanța activă este o serie de vector gata preparat.

În scopul obținerii produsului finit pot fi efectuate etape suplimentare. Acest tip de medicament este destinat a fi administrat la mai mulți pacienți.

Transferul materialului genetic poate fi efectuat prin injectarea directă la primitori a vectorului gata preparat.

1.2. Cerințe specifice privind modulul 3

Medicamentele pentru terapie genică includ:

- acid nucleic nud;
- acid nucleic complex sau vectori nonvirali;
- vectori virali;
- celule modificate genetic.

Ca și pentru alte medicamente, se pot identifica cele 3 elemente principale ale procesului de fabricație, adică:

- materiile de start: materiile din care este fabricată substanța activă, cum sunt: gene de interes, plasmide de expresie, bănci de celule și stocuri de virus sau de vector nonviral;
- substanța activă: vector recombinant, virus, plasmide nude sau complexe, celule producătoare de virus, celule modificate genetic în vitro;
- medicament finit: substanța activă formulată în ambalajul ei primar final pentru utilizarea medicală dorită. Dependent de tipul de medicament pentru terapie genică, calea de administrare și condițiile de utilizare pot necesita un tratament ex vivo al celulelor pacientului (pct. 1.1 lit. b).

O atenție specială trebuie acordată următoarelor aspecte:

a) Trebuie furnizate informații privind caracteristicile medicamentului pentru terapie genică, incluzând expresia lui în populația celulară-țintă. Trebuie furnizate informații privind sursa, construcția, caracterizarea și verificarea secvenței de codare a genei, incluzând integritatea și stabilitatea ei. Separat de gena terapeutică, trebuie prezentată secvența completă a altor gene, elemente de reglare și construcția principală a vectorului.

b) Trebuie furnizate informații privind caracterizarea vectorului folosit la transferul și administrarea genei. Acestea trebuie să includă caracterizarea lui fizico-chimică și/sau caracterizarea biologică/imunologică.

Pentru medicamentele care utilizează un microorganism, cum sunt bacteriile sau virusurile, pentru a facilita transferul genei (transferul genei biologice), trebuie să fie furnizate date privind patogenitatea tulpinii parentale și tropismul ei pentru țesuturi și tipuri de celule specifice, precum și dependența interacțiunii de ciclul celular.

Pentru medicamentele care utilizează mijloace nonbiologice pentru a facilita transferul genei, trebuie să fie prezentate proprietățile fizico-chimice ale constituenților, individual și în combinație.

c) Principiile pentru stabilirea și caracterizarea băncii de celule sau a lotului de samantă trebuie să se aplice și medicamentelor prin transfer de gene, acolo unde este relevant.

d) Trebuie furnizată sursa celulelor care gazduiesc vectorul recombinant.

Caracteristicile sursei umane, cum sunt vârsta, sexul, rezultatele testării microbiologice și virale, criteriile de excludere și țara de origine, trebuie să fie susținute cu documente.

Pentru celulele de origine animală trebuie furnizate informații detaliate legate de următoarele subiecte:

- originea animalelor;
- creșterea și îngrijirea animalelor;
- animalele transgenice (metode de creație, caracterizarea celulelor transgenice, natura genelor de inserție);
- măsurile pentru prevenirea și monitorizarea infecțiilor la animalele sursă/donator;
- testarea agenților infectioși;
- facilitățile;
- controlul materiilor de start și al materiilor prime.

Descrierea metodologiei colectării celulelor, incluzând locația, tipul de țesut, procesul de operare, transport, păstrare și trasabilitate, precum și controalele efectuate în timpul procesului de colectare trebuie să fie susținute cu documente.

e) Evaluarea siguranței virale, precum și a trasabilității produselor de la donator la medicamentul finit sunt o parte esențială a documentației care trebuie să fie depusă. De exemplu, prezența unui virus apt de replicare în stocurile de vectori virali competenți inapti de replicare trebuie să fie exclusă.

2. Medicamente pentru terapie celulară somatică (umane sau xenogenice)

În cadrul prezentelor norme și protocoale, prin termenul medicamente pentru terapie celulară somatică se înțelege folosirea la om a celulelor vii somatice autoloage (provenind de la pacientul însuși), alogenice (provenind de la alta ființă umană) sau xenogenice (provenind de la animale), ale căror caracteristici biologice au fost modificate substanțial ca un rezultat al manipulării lor pentru obținerea unui efect terapeutic, de diagnostic sau de prevenire prin mijloace metabolice, farmacologice și imunologice. Aceasta manipulare include expansiunea sau activarea ex vivo a populațiilor celulare autoloage (de exemplu, imunoterapia adoptivă), folosirea de celule alogenice sau xenogenice asociate cu dispozitive medicale folosite ex vivo sau în vivo (de exemplu, microcapsule, schele de matrici intrinseci, biodegradabile sau nu).

Cerințe specifice pentru medicamentele pentru terapie celulară privitor la modulul 3

Medicamentele pentru terapie celulară somatică includ:

- celule manipulate pentru modificarea proprietăților lor imunologice, metabolice sau a altor proprietăți functionale ale aspectelor calitative sau cantitative;
- celule sortate, selectate și manipulate și care suferă ulterior un proces de fabricație pentru obținerea medicamentului finit;

- celule manipulate și combinate cu componente noncelulare (de exemplu, matrici biologice sau inerte ori dispozitive medicale) și care exercită principiul acțiunii căreia îi este destinat în medicamentul finit;
- derivații celulari autologi, exprimați în vitro în condiții de cultura specifice;
- celulele modificate genetic sau manipulate astfel pentru a exprima proprietățile functionale omoloage sau nonomoloage, neexprimate anterior.

Întregul proces de fabricație de la colectarea celulelor de la pacient (situația celulelor autoloage) până la reinjectarea la pacient trebuie să fie considerat ca o singură intervenție.

Ca și la alte medicamente, sunt identificate cele 3 elemente ale procesului de fabricație:

- materii de start: materiile din care este fabricată substanța activă, adică organe, tesuturi, secreții sau celule;
- substanțe active: celule manipulate, lizate celulare, celule proliferante și celule folosite în conjuncție cu matrici inerte și cu dispozitive medicale;
- medicamente finite: substanța activă formulată în ambalajul ei primar final pentru utilizarea medicală pentru care este destinată.

a) Informații generale privind substanța/substanțele active

Substanțele active din medicamentele pentru terapie celulară constau în celule care, ca o consecință a procesării în vitro, prezintă proprietăți profilactice, de diagnostic sau terapeutice diferite de cele fiziologice sau biologice originale.

Prezentarea secțiunii trebuie să descrie tipul de celule și cultura implicată. Fieșturile, organele sau secrețiile biologice din care sunt derivate celulele, precum și natura autologa, alogenica sau xenogenica a donatorului și originea lui geografică trebuie să fie prezentate cu documente. Trebuie să fie prezentate detaliat colecția de celule, prelevarea și păstrarea înainte de procesarea ulterioară. Pentru celulele alogene trebuie să se acorde o atenție specială chiar de la prima etapă a procesului, care acoperă selecția donatorilor. Trebuie să fie prezentate tipul de manipulare efectuat și funcția fiziologică a celulelor care sunt folosite ca substanță activă.

b) Informații referitoare la materiile de start ale substanței/substanțelor active.

1. Celule somatice umane

Medicamentele pentru terapie celulară somatică umană sunt făcute dintr-un număr definit de celule viabile, care sunt derivate dintr-un proces de fabricație care pornește fie de la nivelul organelor sau tesuturilor prelevate de la o ființă umană, fie de la nivelul unui sistem bancă de celule bine definit, în care fondul de celule se bazează pe linii celulare continue. În cadrul acestui capitol, prin substanța activă se înțelege fondul de sămânță al celulelor umane, iar prin medicament finit se înțelege fondul de sămânță al celulelor umane formulate pentru utilizarea medicală pentru care este destinat.

Materiile de start pentru fiecare etapă a procesului de fabricație trebuie să fie susținute în totalitate de documente, incluzând aspectele de siguranță virală.

(1) Organe, tesuturi, lichide biologice și celule de origine umană

Caracteristicile sursei umane, cum ar fi vârsta, sexul, starea microbiologică, criteriile de excludere și țara de origine trebuie să fie susținute de documente.

Descrierea prelevării, incluzând locul, tipul, procesul de operare, constituirea amestecului, transportul, păstrarea și trasabilitatea, precum și controalele efectuate privind prelevarea trebuie să fie susținute de documente.

(2) Sisteme de bănci de celule

Cerințele relevante descrise în partea I trebuie să se aplice pentru prepararea și controlul calității sistemelor bănci de celule. În esență, acesta poate fi cazul celulelor alogene sau xenogene.

(3) Materiale auxiliare sau dispozitive medicale auxiliare

Trebuie prezentate informații privind folosirea oricăror materii prime (de exemplu, citokine, factori de creștere, medii de cultura) sau a unor produse și dispozitive medicale auxiliare, de exemplu, dispozitive de sortare celulară, polimeri biocompatibili, matrice, fibre, bile în termeni de biocompatibilitate, funcționalitate, precum și riscul de agenți infecțioși.

2. Celule somatice animale (xenogene)

Trebuie să fie furnizate informații detaliate, legate de următoarele elemente:

- originea animalelor;
- creșterea și îngrijirea animalelor;
- animale modificate genetic (metode de creație, caracterizarea celulelor transgenice, natura genei inserate sau excizate (eliminate));
- măsuri pentru prevenirea și monitorizarea infecțiilor de la animalele sursă/donatoare;
- testarea pentru agenți infecțioși incluzând microorganisme transmise vertical (inclusiv retrovirusii endogeni);
- instalații;
- sisteme bănci de celule;
- controlul materiilor de start și al materiilor prime.

a) Informații privind procesul de fabricație a substanței/substanțelor active și a produsului finit

Diferitele etape ale procesului de fabricație, cum ar fi disocierea organului/tesutului, selecția populației de celule de interes, cultura celulară în vitro, transformarea celulară fie prin agenți fizico-chimici, fie prin transfer de gene trebuie să fie susținute prin documente.

b) Caracterizarea substanței/substanțelor active

Trebuie să fie prezentate toate informațiile relevante privind caracterizarea populației de celule de interes în termenii identității (speciile de origine, profil citogenetic, analiza morfologică), puritatea (agenți microbieni adventitiali și agenți de contaminare celulari), potența (activitatea biologică definită) și conformitatea (teste de cariologie și tumorigenicitate) pentru medicamentele cărora le sunt destinate.

c) Dezvoltarea farmaceutică a medicamentului finit

Separat de metoda specifică de administrare folosită (perfuzie intravenoasă, injecție locală, chirurgie de transplant), trebuie, de asemenea, furnizate informații privind folosirea dispozitivelor medicale auxiliare posibile (polimeri biocompatibili, matrice, fibre, bile) în termeni de biocompatibilitate și durabilitate.

d) Trasabilitate

Trebuie să fie furnizată o schema detaliată a fluxului, care să asigure trasabilitatea produselor de la donator la medicamentul finit.

3. Cerințe specifice pentru medicamente pentru terapie genică și terapie celulară somatică (umane sau xenogenice) privind modulele 4 și 5

3.1. Modulul 4

În cazul medicamentelor pentru terapie celulară somatică și genică, este recunoscut ca cerințele convenționale formulate în modulul 4 pentru testarea nonclinică a medicamentelor pot să nu fie totdeauna corespunzătoare datorită proprietăților biologice și structurale unice și diverse ale produselor în discuție, incluzând un grad înalt de specificitate a speciilor, a subiectului, a barierelor imunologice și diferențelor în răspunsurile pleiotropice.

Ratiunile care sprijină dezvoltarea nonclinică și criteriile folosite pentru alegerea speciilor și modelelor relevante trebuie să fie cuprinse corespunzător în textul din modulul 2.

Poate fi necesar să se identifice sau să se dezvolte noi modele animale în scopul de a ajuta la extrapolarea descoperirilor specifice privind criteriile indicative ale funcționalității și toxicității la activitatea în vivo a produselor la ființele umane. Trebuie să fie prezentată justificarea științifică a utilizării acestor modele animale ale bolii în vederea susținerii siguranței și a dovedirii conceptului de eficacitate.

3.2. Modulul 5

Eficacitatea medicamentelor pentru terapie avansată trebuie să fie demonstrată astfel cum este descris în modulul 5. Pentru unele produse și pentru unele indicații terapeutice, totuși, s-ar putea să nu fie posibilă realizarea studiilor clinice convenționale. Orice deviere de la ghidurile existente trebuie justificată în modulul 2.

Dezvoltarea clinică va avea câteva caracteristici speciale datorită naturii complexe și labile a substanțelor active. Aceasta necesită considerente suplimentare datorită problemelor legate de viabilitatea, proliferarea, migrarea și diferențierea celulelor (terapie celulară somatică), din cauza circumstanțelor clinice speciale în care sunt utilizate produsele sau din cauza modului special de acțiune prin expresia genelor (terapie genică somatică).

Cererea de autorizare de punere pe piață a medicamentelor pentru terapie avansată trebuie să abordeze riscurile speciale asociate unor astfel de produse, care apar din contaminarea potențială cu agenți infecțioși. Un accent special trebuie pus atât în etapele inițiale ale dezvoltării, pe de o parte, incluzând alegerea donatorilor în cazul medicamentelor pentru terapie celulară, cât și pe intervenția terapeutică în ansamblul ei, incluzând manuirea corectă și administrarea produsului, pe de altă parte.

În plus, modulul 5 al cererii trebuie să conțină, unde este relevant, date privind măsurile de supraveghere și control al funcțiilor și dezvoltării celulelor vii la primitor, de prevenire a transmiterii agenților infecțioși la primitor și de minimizare a oricăror riscuri potențiale pentru sănătatea publică.

3.2.1. Studii de farmacologie umană și de eficacitate

Studiile de farmacologie umană trebuie să furnizeze informații despre modul de acțiune așteptat, eficacitatea așteptată, bazată pe criterii de evaluare justificate, biodistributie, doza adecvată, schema și metodele de administrare sau modalitatea de utilizare dorită pentru studiile de eficacitate.

Studiile farmacocinetice convenționale pot să nu fie relevante pentru unele medicamente pentru terapie avansată. Uneori studiile pe voluntari sănătoși nu sunt fezabile și stabilirea dozei și cineticii va fi dificil de determinat prin studii clinice. Este necesar, totuși, să se studieze distribuția și comportarea în vivo ale produsului, incluzând proliferarea și funcția pe termen lung a celulei, precum și mărimea, distribuția produsului genic și durata expresiei genice dorite. Trebuie să fie folosite teste corespunzătoare și, dacă este necesar, dezvoltate pentru urmărirea produsului celular sau a celulei care exprimă gena dorită în organismul uman și pentru monitorizarea funcției celulelor care au fost administrate sau transfectate.

Evaluarea eficacității și siguranței unui medicament pentru terapie avansată trebuie să includă descrierea și evaluarea atentă a procedurii terapeutice în ansamblul ei, incluzând căile speciale de administrare (cum ar fi transfecția celulelor ex vivo, manipularea în vitro sau folosirea tehnicilor intervenționale) și testarea posibilelor regimuri asociate (incluzând tratament imunosupresiv, antiviral, citotoxic).

Întreaga procedura trebuie să fie testată în studii clinice și descrisă în informațiile despre produs.

3.2.2. Siguranța

Trebuie să fie luate în considerare problemele de siguranță care apar din răspunsul imun la medicamente sau la proteine exprimate, din rejectia imuna, din imunosupresie și din defectarea dispozitivelor de imunoizolare.

Anumite medicamente pentru terapie genică avansată și pentru terapie celulară somatică (de exemplu, produse de terapie celulară xenogenă și anumite produse de transfer genic) pot conține particule apte de replicare și/sau agenți infecțioși. Poate fi necesar ca pacientul să fie monitorizat pentru dezvoltarea unor posibile infecții și/sau sechele patologice în timpul fazelor de pre și/sau postautorizare; poate fi necesar ca aceasta supraveghere să fie extinsă la persoanele care sunt în contact strâns cu pacientul, incluzând personalul de îngrijire a sănătății.

Riscul de contaminare cu potențiali agenți transmisibili nu poate fi eliminat în totalitate la utilizarea anumitor medicamente pentru terapie celulară somatică și a anumitor medicamente de transfer genic. Riscul poate fi minimizat, totuși, prin măsuri corespunzătoare care au fost descrise în modulul 3.

Măsurile incluse în procesul de fabricație trebuie să fie completate cu metode de testare, procese de control al calității și prin metode de supraveghere adecvate care trebuie să fie descrise în modulul 5.

Utilizarea anumitor medicamente pentru terapie celulară somatică avansată poate fi limitată, temporară sau permanentă, la sedii care au expertiză probată prin documente și facilități pentru asigurarea unei urmăririi specifice a siguranței pacienților. O abordare similară poate fi relevantă pentru anumite medicamente pentru terapie genică, care sunt asociate cu un risc potențial de agenți infecțioși apti de replicare.

Unde este relevant, trebuie, de asemenea, luate în considerare și abordate la depunere aspectele de monitorizare pe termen îndelungat pentru dezvoltarea complicațiilor tardive.

Atunci când este cazul, solicitantul trebuie să depună un plan detaliat de management al riscului, care să acopere datele clinice și de laborator ale pacientului, datele epidemiologice care apar și, dacă este relevant, datele de arhivă ale mostrelor de țesut de la donator și de la primitor. Un astfel de sistem este necesar pentru a asigura trasabilitatea medicamentului și răspunsul rapid la caracterul suspect al reacțiilor adverse.

4. Declarație specifică privind medicamentele pentru xenotransplant

Pentru scopurile prezentelor norme și protocoale, xenotransplant are înțelesul oricărei proceduri care implică transplantarea, implantarea sau perfuzia într-un primitor uman a oricăror țesuturi vii ori organe recuperate de la animale sau lichide biologice umane, celule, țesuturi ori organe care au suferit un contact ex vivo cu celule, țesuturi sau cu organe animale nonumane vii.

O atenție specifică trebuie acordată materiilor de start.

În aceasta privință, trebuie să fie furnizate informații detaliate legate de următoarele elemente, în acord cu ghidurile specifice:

- originea animalelor;
- creșterea și îngrijirea animalelor;
- animalele modificate genetic (metode de creație, caracterizarea celulelor transgenice, natura genei inserate sau excizate (eliminate));
- măsurile pentru prevenirea și monitorizarea infecțiilor la animalele sursă/donator;
- testarea agenților infecțioși;
- instalațiile;
- controlul materiilor de start și al materiilor prime;
- trasabilitatea.
