

## **Portaria n.º 138/2014, de 7 de julho**

Estabelece os termos a que obedece a autorização de fabrico e utilização dos medicamentos de terapia avançada sob isenção hospitalar, bem como os requisitos de rastreabilidade e farmacovigilância e as normas de qualidade a que devem obedecer esses medicamentos

O artigo 149.º-A do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, na sua redação atual, isenta de autorização de introdução no mercado os medicamentos de terapia avançada que, cumulativamente, sejam utilizados em meio hospitalar sob a responsabilidade de um médico, sejam prescritos por um médico como uma preparação individual para doente específico e que sejam preparados de forma não rotineira, de acordo com padrões de qualidade específicos.

Os n.os 3 e 4 do mesmo artigo 149.º-A preveem a definição por portaria do membro do Governo responsável pela área da saúde dos termos da autorização de fabrico e utilização, bem como dos requisitos de rastreabilidade e farmacovigilância, e das normas de qualidade.

Importa, por isso, proceder à definição desses aspetos.

Assim:

Ao abrigo do disposto nos n.os 3 e 4 do artigo 149.º-A do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, alterado pelos Decretos-Leis n.os 182/2009, de 7 de agosto, 64/2010, de 9 de junho, e 106-A/2010, de 1 de outubro, pelas Leis n.os 25/2011, de 16 de junho, 62/2011, de 12 de dezembro, e 11/2012, de 8 de março, e pelos Decretos-Leis n.os 20/2013, de 14 de fevereiro, e 128/2013, de 5 de setembro, manda o Governo, pelo Secretário de Estado da Saúde, o seguinte:

### **Artigo 1.º**

#### **Objeto**

1 - A presente portaria estabelece os termos a que obedece a autorização de fabrico e utilização dos medicamentos de terapia avançada sob isenção hospitalar, bem como os requisitos de rastreabilidade e farmacovigilância e as normas de qualidade a que devem obedecer esses medicamentos.

2 - Para efeitos do disposto na presente portaria, entende-se por medicamentos de terapia avançada sob isenção hospitalar os medicamentos que reúnam as condições referidas no n.º 1 do artigo 149.º-A do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, alterado pelos Decretos-Leis n.os 182/2009, de 7 de agosto, 64/2010, de 9 de junho, e 106-A/2010, de 1 de outubro, pelas Leis n.os 25/2011, de 16 de junho, 62/2011, de 12 de dezembro, e 11/2012, de 8 de março, e pelos Decretos-Leis n.os 20/2013, de 14 de fevereiro, e 128/2013, de 5 de setembro.

### **Artigo 2.º**

#### **Autorização**

O fabrico e a utilização dos medicamentos de terapia avançada sob isenção hospitalar estão sujeitos a autorização do INFARMED, I.P.

### **Artigo 3.º**

#### **Requerimento**

1 - A autorização a que se refere o artigo 2.º é concedida a requerimento da entidade hospitalar, remetido por meios eletrónicos e dirigido ao presidente do órgão máximo do INFARMED, I. P., do qual conste:

- a) Nome ou firma e domicílio ou sede do requerente;

- b) Número de identificação atribuído pelo Registo Nacional de Pessoas Coletivas ou número fiscal de contribuinte do requerente;
- c) Identificação do local de fabrico;
- d) Declaração de conformidade do produto com as boas práticas de fabrico;
- e) Identificação da unidade de colheita da matéria-prima de origem humana e comprovativo de autorização pela autoridade competente da atividade de colheita e da análise ao dador das células ou tecidos de origem humana;
- f) Identificação das pessoas responsáveis e das respetivas funções;
- g) Elementos e informações exigidos no anexo à presente portaria, da qual faz parte integrante.

2 - Os elementos e informações a que se refere a alínea g) do n.º 1 são organizados de acordo com a estrutura e ordem indicada no anexo.

#### Artigo 4.º

##### **Avaliação do risco ambiental**

1 - Quando aplicável, o pedido de autorização deve incluir uma apreciação global da avaliação do risco ambiental, com a indicação dos previsíveis riscos para o ambiente decorrentes da utilização ou eliminação do medicamento, e propor disposições de rotulagem adequadas à prevenção do risco ambiental.

2 - O pedido deve ainda pronunciar-se quanto ao risco ambiental associado à libertação de medicamento contendo, ou que consista em, organismos geneticamente modificados, na aceção do artigo 2.º do Decreto-Lei n.º 72/2003, de 10 de abril, que transpõe para a ordem jurídica interna a Diretiva n.º 2001/18/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 12 de março de 2001 relativa à libertação deliberada no ambiente de organismos geneticamente modificados e que revoga a Diretiva n.º 90/220/CEE do Conselho.

3 - A informação relativa ao risco ambiental deve ser apresentada à autoridade competente de acordo com as disposições do Decreto-Lei n.º 72/2003, de 10 de abril, tendo em conta os documentos de orientação publicados pela Comissão Europeia no que respeita à aplicação da referida diretiva, ou pelo Governo.

4 - A autorização prevista na presente portaria depende da decisão da autoridade competente mencionada no número anterior.

#### Artigo 5.º

##### **Instrução do processo**

1 - O INFARMED, I. P., verifica, no prazo de dez dias, a regularidade da apresentação do requerimento e, quando for caso disso, dos elementos comprovativos da aplicação do disposto na presente portaria, podendo solicitar ao interessado que forneça, no prazo que fixar para o efeito, os elementos e os esclarecimentos que sejam considerados necessários.

2 - O requerimento que não respeite o disposto nos n.ºs 1 e 2 do artigo 3.º e nos n.os 1 e 2 do artigo 4.º é considerado inválido e devolvido ao requerente, acompanhado dos fundamentos da invalidação.

3 - Decorrido o prazo definido no n.º 1, sem que o INFARMED, I. P., devolva o requerimento ao requerente ou sem que o notifique para fornecer os elementos e os esclarecimentos que sejam considerados necessários, o pedido é considerado válido.

4 - Até ao termo do prazo previsto no n.º 3 do artigo seguinte, o INFARMED, I. P., pode solicitar ao requerente, no prazo que fixar para o efeito, a prestação das informações e dos esclarecimentos, bem como a apresentação dos documentos considerados necessários, sob pena de indeferimento.

#### Artigo 6.º

##### **Prazos**

1 - Para verificar o cumprimento das boas práticas de fabrico, o INFARMED, I. P., determina a realização de inspeção do local de fabrico, após a receção de um requerimento válido, em conformidade com o disposto nos n.ºs 1 e 2 do artigo anterior.

2 - A inspeção a que se refere o número anterior é dispensada pelo INFARMED, I. P., caso o medicamento seja fabricado em instalações licenciadas de entidade que dispõe de autorização de fabrico concedida nos termos do artigo 57.º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, válida para medicamentos de terapia avançada.

3 - O INFARMED, I. P., decide sobre o pedido de autorização no prazo de 90 dias, contados da data da receção de um requerimento válido, em conformidade com o disposto nos n.os 1 e 2 do artigo anterior.

4 - O prazo previsto no n.º 3 suspende-se sempre que ao requerente seja exigida a correção de deficiências do requerimento previsto no artigo 3.º, reiniciando-se com a receção dos elementos em falta.

5 - O prazo previsto no n.º 3 suspende-se igualmente se, até dez dias antes do seu termo, não for recebida a decisão da autoridade competente mencionada no n.º 3 do artigo 4.º, reiniciando-se com a receção desta decisão.

6 - O INFARMED, I. P., cria e mantém um registo dos prazos relativos a cada processo, bem como das causas e datas de suspensão ou interrupção dos mesmos.

#### Artigo 7.º

##### **Indeferimento**

1 - O requerimento de autorização é indeferido sempre que um dos seguintes casos se verifique:

- a) O requerimento, apesar de validado, não foi apresentado em conformidade com o disposto nos artigos 3.º e 4.º;
- b) O processo não está instruído de acordo com as disposições da presente portaria ou contém informações incorretas ou desatualizadas;
- c) O medicamento é suscetível, por qualquer outra razão relevante, de apresentar risco para o doente específico, risco ambiental ou outros riscos para a saúde identificados na decisão.

2 - Para efeitos do disposto no presente artigo, o requerente é responsável pela exatidão dos documentos e dos dados que apresente.

**Artigo 8.º****Plano de gestão de risco**

1 - Quando houver um motivo de especial preocupação, o INFARMED, I. P., pode exigir, como parte da autorização, a elaboração de um plano de gestão do risco para o medicamento.

2 - O plano a que se refere o número anterior contém a identificação, caracterização, prevenção ou minimização dos riscos relacionados com o medicamento, assim como a avaliação da eficácia das medidas implementadas para prevenir ou minimizar esses riscos, se aplicável.

**Artigo 9.º****Validade da autorização**

A autorização prevista na presente portaria é válida por um ano, renovável nos termos previstos no artigo 11.º

**Artigo 10.º****Relatório anual**

1 - O titular da autorização prevista na presente portaria deve apresentar ao INFARMED, I. P., um relatório anual de revisão de utilização relativo ao medicamento.

2 - O primeiro relatório é apresentado ao INFARMED, I. P., até ao trigésimo dia anterior ao termo da validade da autorização e os seguintes até um ano após a apresentação do anterior.

3 - O relatório anual de revisão de utilização é apresentado durante todo o período de seguimento dos doentes conforme estabelecido no protocolo clínico aprovado, independentemente da autorização se manter em vigor.

4 - O relatório contém:

- a) Dados de identificação do medicamento;
- b) Identificação de todas as alterações introduzidas ao pedido inicial de autorização;
- c) Identificação de cada um dos lotes produzidos, data de fabrico e respetivos resultados de caracterização indicados na Parte 2 do anexo;
- d) Indicação de qualquer desvio ao método de fabrico autorizado;
- e) Lista de códigos referenciados a cada um dos doentes tratados com o medicamento;
- f) Identificação do médico ou médicos que prescrevem o medicamento para cada doente;
- g) Identificação do profissional ou profissionais de saúde responsáveis pela administração do medicamento para cada doente;
- h) Evidência do acompanhamento de cada doente, após administração do medicamento com indicação das datas e qualquer desvio ao resultado expectável para a eficácia e para a segurança;

- i) Dados de biovigilância e farmacovigilância do medicamento através da apresentação de todos os casos de suspeitas de reações adversas causadas pelo medicamento, referenciados a cada doente;
- j) Descrição de todos os incidentes adversos graves, de acordo com a definição constante na alínea n) do anexo I da Lei n.º 12/2009, de 26 de março, ocorridos na obtenção e preparação do medicamento;
- k) Avaliação científica da relação benefício-risco do medicamento, com base em todos os dados disponíveis.

5 - Os elementos e informações a que se refere o número anterior são apresentados de acordo com a estrutura e ordem indicadas no número anterior.

#### Artigo 11.º

##### **Renovação da autorização**

1 - Compete ao INFARMED, I. P., decidir sobre a renovação da autorização, com base numa reavaliação da relação benefício-risco, do cumprimento do disposto na presente portaria, incluindo a avaliação sobre o cumprimento das boas práticas de fabrico pela entidade e no relatório anual a que se refere o artigo 10.º

2 - O pedido de renovação é apresentado pelo titular da autorização até ao trigésimo dia anterior ao termo da validade da autorização ou da respetiva renovação.

3 - O pedido de renovação é acompanhado de uma versão consolidada e atualizada dos elementos e informações referidas no n.º 1 do artigo 3.º

4 - Quando for caso disso, o pedido de renovação é também acompanhado de documentação complementar atualizada que demonstre a adaptação ao progresso técnico e científico do medicamento anteriormente autorizado.

5 - A não apresentação do pedido de renovação no prazo fixado, ou o seu indeferimento, implicam a caducidade da autorização, no termo do prazo referido no n.º 2 ou no prazo determinado na decisão.

#### Artigo 12.º

##### **Pessoas responsáveis**

1 - O titular da autorização prevista na presente portaria fica obrigado a dispor de pessoas qualificadas que assegurem, de forma permanente e efetiva, o cumprimento das obrigações do mesmo titular, no que respeita ao fabrico, controlo de qualidade, libertação de lote, bem como à utilização do medicamento e farmacovigilância.

2 - A mesma pessoa não pode acumular as funções de responsável pelo fabrico e pelo controlo de qualidade.

3 - As pessoas referidas no n.º 1 devem dispor de qualificações e formação adequadas às respetivas funções.

#### Artigo 13.º

##### **Obrigações do titular da autorização**

Além de outras obrigações impostas por lei e pela presente portaria, o titular da autorização prevista na presente portaria:

- a) Assegura a qualidade e segurança do medicamento, observando, sempre que aplicável, os requisitos da Farmacopeia Europeia e as orientações da Comissão Europeia e da Agência Europeia de Medicamentos (EMA/CHMP);
- b) Atende ao progresso científico e técnico, no que respeita aos processos e métodos de fabrico e de controlo;
- c) Assegura que as matérias-primas de origem humana são colhidas em unidades autorizadas de acordo com a Lei n.º 12/2009, de 26 de março.
- d) Mantém o INFARMED, I. P., permanentemente atualizado, nomeadamente quanto a quaisquer dados e informações relativos à qualidade, segurança e farmacovigilância do medicamento;
- e) Transmite ao INFARMED, I. P., mediante solicitação, quaisquer informações relativas ao medicamento, designadamente dados sobre o volume de produção do medicamento e sobre o volume de prescrições;
- f) Fornece sem demora ao INFARMED, I. P., quaisquer novas informações que possam implicar a modificação dos elementos, informações ou documentos referidos no artigo 3.º;
- g) Transmite ao INFARMED, I. P., sempre que este o solicite, dados de farmacovigilância ou outros que comprovem que a relação benefício-risco se mantém favorável;
- h) Cumpre as obrigações em matéria de farmacovigilância de acordo com o artigo 18.º;
- i) Responde pela exatidão dos documentos e dados apresentados e pela violação das normas aplicáveis.

#### Artigo 14.º

##### **Boas práticas de fabrico**

O medicamento de terapia avançada sob isenção hospitalar deve ser preparado com observância dos princípios das boas práticas de fabrico de medicamentos para uso humano, estabelecidos nos artigos 55.º, 56.º, 59.º, nas alíneas a) e c) a g) do n.º 1 do artigo 61.º, e nos artigos 62.º a 72.º-A do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto.

#### Artigo 15.º

##### **Rotulagem**

1 - As embalagens dos medicamentos de terapia avançada sob isenção hospitalar devem ser rotuladas em conformidade com os requisitos constantes do Anexo III do Regulamento (CE) n.º 1394/2007, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 13 de novembro de 2007.

2 - A rotulagem deverá ainda incluir a seguinte informação:

- a) Código rastreável ao doente e ao dador;
- b) Indicação de onde resulte se o medicamento é autólogo ou alogénico;
- c) Temperatura e outros requisitos de armazenamento;
- d) Data de fabrico e prazo de validade.

### Artigo 16.º

#### **Utilização de tecidos e células de origem humana e sangue humano**

1 - A colheita e análise de tecidos e células de origem humana utilizados na preparação do medicamento de terapia avançada sob isenção hospitalar obedecem ao disposto na Lei n.º 12/2009, de 26 de março.

2 - A colheita e análise do sangue humano e seus componentes utilizados na preparação do medicamento de terapia avançada sob isenção hospitalar obedecem ao disposto no Decreto-Lei n.º 267/2007, de 24 de julho.

3 - As atividades de colheita e análise de células ou tecidos humanos e do sangue humano e seus componentes utilizados na preparação de medicamentos de terapia avançada sob isenção hospitalar, só podem ser realizadas por serviços autorizados nos termos do disposto na Lei n.º 12/2009, de 26 de março, e no Decreto-Lei n.º 267/2007, de 24 de julho, respetivamente.

### Artigo 17.º

#### **Biovigilância e hemovigilância**

1 - Caso sejam utilizados tecidos ou células de origem humana na preparação do medicamento de terapia avançada sob isenção hospitalar, o registo e tratamento de incidentes e reações adversas relacionadas com a dádiva e a qualidade e segurança dos produtos, bem como os procedimentos para notificar incidentes e reações adversas graves, devem observar o disposto na Lei n.º 12/2009, de 26 de março, e na regulamentação aprovada ao abrigo desse diploma.

2 - Caso seja utilizado o sangue humano ou seus componentes na preparação de medicamento de terapia avançada sob isenção hospitalar, o registo e tratamento de incidentes e reações adversas relacionadas com a dádiva e a qualidade e segurança dos produtos, bem como os procedimentos para notificar incidentes e reações adversas graves, devem cumprir as disposições do Decreto-Lei n.º 267/2007, de 24 de julho, e da regulamentação aprovada ao abrigo desse diploma.

### Artigo 18.º

#### **Farmacovigilância**

1 - A farmacovigilância de medicamentos de terapia avançada sob isenção hospitalar deve cumprir com as devidas adaptações o disposto no Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto.

2 - Para efeitos do disposto no número anterior, o titular da autorização prevista na presente portaria, adota, entre outros, os seguintes comportamentos:

- a) Garante a utilização de um sistema de informação de farmacovigilância que assegure que a informação relativa a todas as suspeitas de reações adversas notificadas pelos profissionais de saúde envolvidos seja recolhida, avaliada e coligida de modo a estar disponível em, pelo menos, um lugar determinado;
- b) Garante que todos os profissionais de saúde envolvidos têm conhecimento e acesso ao sistema de informação de farmacovigilância, de modo a permitir a notificação de todas as suspeitas de reações adversas ao medicamento, assim como a transmissão dessas notificações à pessoa responsável pela farmacovigilância;

- c) Regista e notifica imediatamente ao INFARMED, I. P. todas as suspeitas de reações adversas ao medicamento, bem como todas as suspeitas de transmissão de um agente infeccioso através do medicamento, ocorridas em Portugal e que lhe sejam transmitidas pelos profissionais de saúde ou de que tenha conhecimento, por qualquer outra via;
- d) Fornece ao INFARMED, I. P., toda a informação complementar relativa à evolução dos casos notificados.

3 - As suspeitas de reações adversas são notificadas ao INFARMED, I. P. nos seguintes prazos máximos:

- a) 15 dias, as suspeitas de reações adversas graves;
- b) 30 dias, as suspeitas de reações adversas não graves.

4 - Os profissionais de saúde envolvidos na utilização do medicamento, notificam, tão rápido quanto possível, ao titular da autorização ou ao INFARMED, I. P., todas as suspeitas de reações adversas ocorridas resultantes dessa utilização, bem como outras informações que sejam consideradas relevantes para a utilização do medicamento.

#### Artigo 19.º

#### **Rastreabilidade**

1 - O titular da autorização prevista na presente portaria deve criar e manter um sistema que assegure a rastreabilidade do produto em causa e das respetivas substâncias de base e matérias-primas, incluindo todas as substâncias que entram em contacto com as células ou tecidos, desde a origem, passando pelo fabrico, embalagem, armazenagem e transporte, até à entrega ao local onde o produto é utilizado.

2 - O titular da autorização prevista na presente portaria deve estabelecer e manter um sistema de rastreabilidade de doentes e de produtos.

3 - O sistema a que se refere o número anterior deve ser suficientemente pormenorizado de modo a permitir a conexão entre cada lote de produto e o código de doente a quem foi administrado e vice-versa.

4 - Quando o medicamento contiver células ou tecidos de origem humana, o titular da autorização prevista na presente portaria deve assegurar que os sistemas de rastreabilidade estabelecidos em conformidade com os n.ºs 1 e 2 do presente artigo são complementares e compatíveis com os requisitos estabelecidos nos artigos 8.º e 23.º da Lei n.º 12/2009, de 26 de março, no que respeita às células e aos tecidos de origem humana com exceção de células sanguíneas, e nos artigos 14.º e 26.º do Decreto-Lei n.º 267/2007, de 24 de julho, no que respeita às células sanguíneas humanas.

5 - O titular da autorização deve conservar os dados referidos no n.º 1 durante, pelo menos, 30 anos após o termo do prazo de validade do produto ou durante um período mais longo, caso o INFARMED, I. P., o exija como condição da autorização.

6 - Em caso de falência ou liquidação do titular da autorização e na eventualidade de a autorização não ser transferida para outra entidade jurídica, os dados referidos no n.º 1 devem ser transferidos para o INFARMED, I. P.

7 - Caso a autorização seja suspensa, revogada ou retirada, o titular da autorização permanece sujeito às obrigações estabelecidas nos n.ºs 1, 4 e 5.

8 - São aplicáveis com as devidas adaptações o disposto no artigo 15.º do Regulamento (CE) n.º 1394/2007, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 13 de

novembro de 2007, incluindo as orientações da Comissão aprovadas ao abrigo daquela norma.

#### Artigo 20.º

##### **Suspensão ou revogação da autorização**

1 - Sem prejuízo das demais sanções que ao caso couberem, o INFARMED, I. P., pode decidir a suspensão, por prazo fixado na decisão, a revogação ou a alteração dos termos de uma autorização concedida ao abrigo da presente portaria, sempre que o medicamento seja desconforme com as normas legais e regulamentares aplicáveis ou com as condições da respetiva autorização, designadamente quando se verifique:

- a) Qualquer das circunstâncias previstas nas alíneas b) e c) do n.º 1 do artigo 7.º;
- b) Que não foram efetuados os controlos sobre o produto acabado ou sobre os componentes e produtos intermédios de fabrico;
- c) O desrespeito pelas obrigações previstas nas alíneas a) a g) do artigo 13.º;
- d) O incumprimento das disposições relativas às boas práticas de fabrico de medicamentos;
- e) O incumprimento das disposições relativas à utilização de tecidos e células de origem humana e sangue humano;
- f) O incumprimento das disposições relativas à biovigilância e hemovigilância;
- g) O incumprimento das disposições relativas à farmacovigilância;
- h) O incumprimento das disposições relativas à rastreabilidade.

2 - A autorização pode ainda ser revogada pelo INFARMED, I. P., a pedido do respetivo titular.

3 - A decisão de suspensão é notificada ao titular da autorização, acompanhada da respetiva fundamentação e da indicação de um prazo para o suprimento das deficiências que lhe deram origem.

4 - O incumprimento do disposto no número anterior, no termo do prazo fixado na decisão, determina a revogação da respetiva autorização.

5 - A revogação, acompanhada da respetiva fundamentação, é notificada ao titular da autorização.

6 - A suspensão ou revogação de uma autorização relativa a um medicamento implica sempre a proibição da sua utilização.

#### Artigo 21.º

##### **Regulamentação**

1 - O órgão máximo do INFARMED, I. P., aprova todos os regulamentos, diretrizes ou instruções que se revelem necessários à boa execução da portaria, incluindo, em particular, os tendentes à:

- a) Emissão de normas e orientações técnico-científicas a que deve obedecer a atividade de farmacovigilância aplicável aos medicamentos de terapia avançada sob isenção hospitalar;
- b) Definição dos procedimentos ou situações em que pode ser autorizada a apresentação de algum ou alguns documentos em língua diferente da língua

portuguesa, bem como do ou dos idiomas em que a referida documentação pode ser apresentada;

- c) Adequada regulamentação das normas constantes da presente portaria ou em legislação complementar.

2 - Os regulamentos adotados pelo órgão máximo do INFARMED, I. P., ao abrigo da presente portaria são publicados na 2.<sup>a</sup> série do Diário da República e na página eletrónica do INFARMED, I. P.

#### Artigo 22.º

#### **Entrada em vigor**

A presente portaria entra em vigor no primeiro dia do mês seguinte ao da sua publicação.

O Secretário de Estado da Saúde, *Manuel Ferreira Teixeira*, em 24 de junho de 2014.

## ANEXO

[a que se refere a alínea g) do n.º 1 e n.º 2 do artigo 3.º da Portaria n.º 138/2014]

Os elementos e documentos apensos ao pedido de autorização de fabrico e utilização dos medicamentos de terapia avançada sob isenção hospitalar devem ser apresentados em três partes, em conformidade com os requisitos constantes do presente anexo.

### **PARTE 1 - INFORMAÇÃO SOBRE O MEDICAMENTO, PRESCRIÇÃO E ADMINISTRAÇÃO**

1.1 - Nome das substâncias base, matérias-primas e produto acabado e respetivo mecanismo de ação esperado.

1.2 - Justificação da utilização terapêutica com base numa análise sucinta da relação risco-benefício esperada.

1.3 - Identificação do local de colheita das matérias-primas de origem humana, se aplicável.

1.4 - Identificação e curriculum vitae, datado e assinado, da pessoa responsável pelo cumprimento das obrigações do titular de autorização.

1.5 - Descrição de funções da pessoa referida no número anterior, conexas com a autorização.

1.6 - Identificação e curriculum vitae, datado e assinado, da(s) pessoa(s) responsável(eis) pelo fabrico e controlo de qualidade do medicamento.

1.7 - Lista de prescritores incluídos na autorização.

1.8 - Lista de profissionais de saúde responsáveis pela administração e respetivos locais onde o medicamento é administrado.

1.9 - Receita médica tipo para doente específico.

1.10 - Descrição do protocolo clínico inicial e de acompanhamento.

1.11 - Sistema de registo de dados de doentes.

1.12 - Rotulagem, incluindo o código rastreável ao doente e ao dador, a indicação de ser autólogo ou alogénico, temperatura e outros requisitos de armazenamento, data de fabrico e prazo de validade.

### **PARTE 2 - QUALIDADE**

A caracterização deverá permitir a avaliação do medicamento quanto à sua identidade, número de células, viabilidade, pureza e esterilidade e adequabilidade para exercer a função esperada.

2.1 - Identidade - Características físico-químicas e biológicas da substância ativa e ou produto final (origem, fenótipo, vetores virais, transgenes/sequências génicas funcionais, e demais aspetos relevantes conforme aplicáveis). Incluir descrição de outras moléculas biologicamente ativas (fatores de crescimento, hormonas, enzimas, etc) e elementos estruturais (matrizes, dispositivos médicos, etc) que façam parte da substância ativa e ou do produto acabado.

2.2 - Função - Caracterização da atividade biológica por métodos qualitativos ou preferencialmente quantitativos (ensaio de potência).

2.3 - Pureza (impurezas) - descrição das impurezas estimadas para a substância ativa e/ ou produto acabado incluindo descrição dos métodos analíticos aplicados:

2.3.1. - Impurezas de produto - designadamente, presença de outras células indesejáveis incluindo células não viáveis, produtos de degradação ou metabolitos de componentes estruturais por interação com as células;

2.3.2. - Impurezas de processo - nomeadamente, resíduos de reagentes biologicamente ativos, células feeder, vírus adventícios, micoplasma.

2.4 - Fabrico

2.4.1. - Processo

Descrição do processo de fabrico desde a colheita/receção da matéria-prima celular, incluindo outras matérias-primas, produtos intermédios e reagentes usados. Descrição com base em fluxograma com realce das etapas críticas objeto de controlo.

2.4.2. - Controlo de materiais

Descrição de matérias-primas, materiais de base, reagentes que participam no processo de fabrico e/ ou permanecem no produto final e respetiva qualificação conforme evidenciada pelos fornecedores, tais como:

a) Adequabilidade da dádiva humana de acordo com os requisitos legais em vigor, incluindo descrição dos testes aplicados aos dadores;

b) A adequação dos materiais biológicos e presença de impurezas residuais resultantes da natureza biológica destes materiais, em particular os testes de segurança viral e o certificado TSE dos materiais de origem animal;

c) Adequação dos componentes não celulares presentes em produtos combinados (dispositivos médicos, matrizes, fatores de crescimento) e interação com as células/tecidos. Incluir descrição dos testes aplicados.

2.4.3. - Descrição do sistema de controlo das etapas críticas do processo, se aplicável.

2.4.4. - Controlo do produto acabado, se aplicável

2.4.5. - Validação do processo assético.

2.5 - Caso o produto seja armazenado antes da administração ao doente, devem ser fornecidos os resultados da investigação sobre o período de conservação do produto nas condições de armazenamento propostas.

2.6 - Descrição da formulação do produto final se aplicável e do modo de administração.

## **2A - ANÁLISE DE RISCO**

Avaliação dos riscos relativos à utilização do medicamento com base em fatores de risco conhecidos, tais como transmissão/replacação de agentes patogénicos, indução de imunogenicidade, tumorigenicidade, mutagenicidade, perda de funcionalidade, entre outros. A análise de risco poderá determinar um programa analítico complementar que permita assegurar os aspetos de segurança revelados com a sua utilização.

## **2B - AVALIAÇÃO DE RISCO AMBIENTAL**

Caso o medicamento contenha organismos geneticamente modificados deverá ser incluída documentação que permita avaliar o impacto ambiental pela autoridade competente de acordo com as disposições do Decreto-Lei n.º 72/2003, de 10 de abril.

A informação é constituída por:

a) Uma introdução;

b) Uma cópia de quaisquer consentimentos escritos para a libertação deliberada no ambiente de organismos geneticamente modificados para efeitos de investigação e de

desenvolvimento, em conformidade com o capítulo II do Decreto-Lei n.º 72/2003, de 10 de abril;

c) A informação solicitada nos anexos II a IV do Decreto-Lei n.º 72/2003, de 10 de abril, incluindo os métodos de deteção e de identificação, bem como, o código único dos organismos geneticamente modificados, e qualquer informação adicional sobre os organismos geneticamente modificados ou o medicamento em causa para avaliar o risco ambiental;

d) Um relatório datado e assinado por pessoa qualificada sobre a avaliação do risco ambiental (ARA) preparado com base na informação especificada nos anexos III e IV do Decreto-Lei n.º 72/2003, de 10 de abril, e em conformidade com o anexo II do mesmo diploma;

e) Tendo em consideração a supracitada informação e a avaliação do risco ambiental, uma conclusão que proponha uma estratégia adequada de gestão do risco que inclua, no que toca ao organismo geneticamente modificado ou medicamento em causa, um plano de vigilância na utilização e a identificação de qualquer particularidade que deva constar na rotulagem;

f) Medidas adequadas para informação ao público.

## **2C - INSTALAÇÕES E EQUIPAMENTOS**

Descrição das instalações de fabrico com indicação das áreas classificadas, ar e respetivos diferenciais de pressão, de fluxos de pessoas, materiais limpos e sujos, produto, sistemas de desinfeção, assegurando o cumprimento dos requisitos de boas práticas de fabrico no que respeita à produção asséptica de medicamentos.

Descrição dos equipamentos críticos envolvidos no processo de fabrico como centrífugas, incubadoras, câmaras de fluxo laminar, separadores de células, entre outros.

## **PARTE 3 - SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA, RASTREABILIDADE E DE GESTÃO DO RISCO**

### **3.1 - Farmacovigilância:**

3.1.1. - Descrição das medidas previstas para assegurar o acompanhamento da eficácia e das reações adversas do medicamento (n.º 1 do artigo 14.º Regulamento (CE) n.º [1394/2007](#), de 13 de novembro de 2007).

3.1.2. - Descrição do protocolo clínico de seguimento de todos os doentes, de modo a garantir a recolha de toda a informação relacionada com a eficácia e com as reações adversas ocorridas ao longo do período de acompanhamento, especificando a duração mínima e a periodicidade desse acompanhamento. Este protocolo deve estar de acordo com o sistema de registo de dados do doente.

3.2 - Sistema de Rastreabilidade - sistema de registo que assegure a rastreabilidade ao nível do centro de colheita entre dador e produto, incluindo os respetivos materiais de base e matérias-primas e todas as substâncias que entram em contacto com as células ou tecidos ao longo do seu percurso desde a origem, passando pelo fabrico, embalagem, armazenagem e transporte, até à entrega ao local onde o produto é utilizado (n.º 1 do artigo 15.º do Regulamento (CE) n.º [1394/2007](#), de 13 de novembro de 2007) e, na sua utilização, entre doente e produto.

3.3 - Plano de gestão do risco (PGR) - Deverá conter a identificação, caracterização, prevenção ou minimização dos riscos relacionados com o medicamento, assim como a avaliação da eficácia das medidas implementadas para prevenir ou minimizar esses riscos, se aplicável.

Deverá ser apresentado se o INFARMED, I. P., o exigir, por haver um motivo de especial preocupação.