

RICHTLIJN 2003/63/EG VAN DE COMMISSIE**van 25 juni 2003****tot wijziging van Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik****(Voor de EER relevante tekst)**

DE COMMISSIE VAN DE EUROPESE GEMEENSCHAPPEN,

Gelet op het Verdrag tot oprichting van de Europese Gemeenschap,

Gelet op Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 november 2001 tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik ⁽¹⁾, gewijzigd bij Richtlijn 2002/98/EG ⁽²⁾, en met name op artikel 120,

Overwegende hetgeen volgt:

- (1) Voor elk geneesmiddel voor menselijk gebruik dat in de Europese Gemeenschap in de handel wordt gebracht, moet door een bevoegde autoriteit een vergunning voor het in de handel brengen zijn afgegeven. Om een vergunning voor het in de handel brengen te kunnen verkrijgen moet een aanvraagdossier worden ingediend dat gegevens en bescheiden bevat in verband met de resultaten van proeven die op het desbetreffende geneesmiddel zijn uitgevoerd.
- (2) De gedetailleerde wetenschappelijke en technische eisen van bijlage I bij Richtlijn 2001/83/EG moeten worden aangepast teneinde rekening te houden met de vooruitgang van de wetenschap en van de techniek, en in het bijzonder met een omvangrijke reeks nieuwe eisen die uit recente wetgeving voortvloeien. De indeling en de inhoud van het aanvraagdossier van een vergunning voor het in de handel brengen moeten worden verbeterd om de beoordeling en een beter gebruik van bepaalde delen van het dossier die gemeenschappelijk zijn voor verschillende geneesmiddelen te vergemakkelijken.
- (3) In het kader van de International Conference on Harmonisation (ICH) is in 2000 overeenstemming bereikt over de vaststelling van een geharmoniseerde vorm en terminologie voor een gemeenschappelijk technisch document dat kan leiden tot een homogene organisatie en indeling van een aanvraagdossier van een vergunning voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor menselijk gebruik. Daarom moeten gestandaardiseerde eisen worden vastgesteld voor een dossier van een vergunning voor het in de handel brengen teneinde het gemeenschappelijk technisch document zo spoedig mogelijk ten uitvoer te leggen.
- (4) De gestandaardiseerde eisen voor het dossier van een vergunning voor het in de handel brengen (de geharmoniseerde vorm) zouden van toepassing moeten zijn op elk soort geneesmiddel voor menselijk gebruik, ongeacht de procedure volgens welke de vergunning voor het in de handel brengen wordt verleend. Sommige geneesmiddelen hebben echter zodanige specifieke kenmerken dat niet aan alle eisen kan worden voldaan. Voor deze bijzondere situaties moeten vereenvoudigde eisen voor de dossiers worden vastgesteld.
- (5) De veiligheid van biologische geneesmiddelen berust op de strenge controle van de grondstoffen. Richtlijn 2002/98/EG tot vaststelling van kwaliteits- en veiligheidsnormen voor het inzamelen, testen, bewerken, opslaan en distribueren van bloed en bloedbestanddelen van menselijke oorsprong en tot wijziging van Richtlijn 2001/83/EG bevat eisen voor de geschiktheid van menselijke donors en voor het testen van donaties die als grondstof dienen voor uit plasma bereide geneesmiddelen. Bij die richtlijn is artikel 109 van Richtlijn 2001/83/EG gewijzigd. Uit plasma bereide geneesmiddelen zijn per definitie biologische geneesmiddelen, die vervaardigd zijn op basis van de zorgvuldige behandeling van menselijk plasma als grondstof. Om er rekening mee te houden dat plasmamateriaal in de meeste gevallen voor verschillende geneesmiddelen wordt gebruikt, waardoor een aanzienlijk deel van het dossier van een vergunning voor het in de handel brengen gemeenschappelijk kan zijn met een groot aantal andere dossiers voor zeer verschillende uit plasma bereide geneesmiddelen, is het passend om een nieuw systeem in te stellen om de procedures voor de goedkeuring en voor latere wijzigingen van uit menselijk plasma bereide geneesmiddelen te vereenvoudigen. Daarom moet het concept van een plasmabasisdossier (Plasma Master File, PMF) worden ingevoerd, met name om het bundelen van de nationale expertise en, via de coördinatie door het EMEA, één enkele beoordeling mogelijk te maken. Een PMF moet fungeren als op zichzelf staand document, dat los staat van het dossier van de vergunning voor het in de handel brengen, en moet een geharmoniseerde controle mogelijk maken over de relevante informatie betreffende de bij de vervaardiging van uit plasma bereide geneesmiddelen gebruikte grondstof. Het PMF-systeem moet berusten op een beoordeling in twee stappen: eerst wordt het PMF op communautair niveau beoordeeld; met het resultaat van deze beoordeling, een certificaat van overeenstemming met de Gemeenschapswetgeving voor elk PMF, moet door alle nationale bevoegde autoriteiten rekening worden gehouden, waardoor wordt voorkomen dat ze later nieuwe beoordelingen uitvoeren; vervolgens vindt een beoordeling plaats van het dossier van het uit plasma bereide eindproduct dat

⁽¹⁾ PB L 311 van 28.11.2001, blz. 67.

⁽²⁾ PB L 33 van 8.2.2003, blz. 30.

het gewijzigde deel van het PMF omvat (de twee essentiële delen van de inhoud, de oorsprong van het plasma en de kwaliteit en veiligheid van het plasma). Dit moet de taak blijven van de bevoegde autoriteit die de vergunning voor het in de handel brengen van het uit plasma bereide geneesmiddel heeft verleend.

- (6) In het geval van vaccins voor menselijk gebruik kan eenzelfde antigeen in verschillende geneesmiddelen (vaccins) worden gebruikt, waardoor een wijziging van dat antigeen gevolgen kan hebben voor verschillende vaccins, die volgens verschillende procedures kunnen zijn toegelaten. Om de bestaande procedures voor de beoordeling van deze vaccins te vereenvoudigen, zowel bij de verlening van een eerste vergunning voor het in de handel brengen als bij latere wijzigingen van vergunningen door veranderingen van het fabricageprocedé en van de controle van afzonderlijke antigenen die in gecombineerde vaccins worden gebruikt, moet een nieuw systeem worden ingevoerd dat gebaseerd is op het concept van een vaccinantigeenbasisdossier (Vaccine Antigen Master File, VAMF). Dit VAMF zal het bundelen van de nationale expertise en, via de coördinatie door het EMEA, één enkele beoordeling van het desbetreffende vaccinantigeen mogelijk maken. Het VAMF moet fungeren als op zichzelf staand deel van het dossier van een vergunning voor het in de handel brengen en moet alle relevante biologische en chemische informatie bevatten over een specifiek antigeen dat een van de werkzame stoffen vormt van een of meer gecombineerde vaccins.
- (7) Het VAMF-systeem moet berusten op een beoordeling in twee stappen: eerst wordt het VAMF op communautair niveau beoordeeld; met het resultaat van deze beoordeling, een certificaat van overeenstemming met de Gemeenschapswetgeving voor elk VAMF, moet door alle nationale bevoegde autoriteiten rekening worden gehouden, waardoor wordt voorkomen dat ze later nieuwe beoordelingen uitvoeren; vervolgens wordt het dossier van het eindproduct (een gecombineerd vaccin) dat de informatie over het gewijzigde antigeen omvat beoordeeld door de bevoegde autoriteit die de vergunning voor het in de handel brengen van het gecombineerde vaccin heeft verleend.
- (8) Kruidengeneesmiddelen verschillen wezenlijk van gewone geneesmiddelen doordat zij inherent verbonden zijn met de zeer specifieke begrippen kruidensubstanties en kruidenpreparaten. Daarom moeten in het kader van de gestandaardiseerde eisen voor vergunningen voor het in de handel brengen, specifieke eisen voor kruidengeneesmiddelen worden vastgesteld.
- (9) De behandeling van diverse verworven en aangeboren pathologische aandoeningen bij de mens vraagt om aanpakken op basis van nieuwe, op de ontwikkeling van biotechnologische technieken gebaseerde concepten. Zo kunnen geneesmiddelen voor geavanceerde therapie op basis van procédés gericht op diverse door middel van genoverdracht geproduceerde biomoleculen (geneesmiddelen voor genterapie) en gemanipuleerde of behandelde cellen (geneesmiddelen voor celtherapie) als werkzame stoffen worden gebruikt.

- (10) Deze nieuwe complexe therapeutische producten vormen, voorzover zij hun belangrijkste werking bereiken met metabolische, fysiologische en immunologische middelen om fysiologische functies bij de mens te herstellen, te verbeteren of te wijzigen, een nieuwe categorie biologische geneesmiddelen in de zin van de artikelen 1 en 2 van Richtlijn 2001/83/EG. De algemene beginselen die al op deze producten van toepassing zijn, moeten uit wetenschappelijk en technisch oogpunt worden gespecificeerd en in het kader van de gestandaardiseerde eisen voor vergunningen voor het in de handel brengen moeten specifieke eisen worden vastgesteld.
- (11) Richtlijn 2001/83/EG moet dienovereenkomstig worden gewijzigd.
- (12) De in deze richtlijn vervatte maatregelen zijn in overeenstemming met het advies van het Permanent Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik,

HEEFT DE VOLGENDE RICHTLIJN VASTGESTELD:

Artikel 1

Richtlijn 2001/83/EG wordt als volgt gewijzigd:

- a) in artikel 22, tweede alinea, wordt „deel 4, rubriek G” vervangen door:
- „deel II, punt 6”;
- b) bijlage I wordt vervangen door de tekst van de bijlage bij deze richtlijn.

Artikel 2

De lidstaten doen de nodige wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen in werking treden om uiterlijk op 31 oktober 2003 aan deze richtlijn te voldoen. Zij stellen de Commissie daarvan onverwijld in kennis.

Wanneer de lidstaten deze bepalingen aannemen, wordt in die bepalingen naar deze richtlijn verwezen of wordt hiernaar verwezen bij de officiële bekendmaking van die bepalingen. De regels voor deze verwijzing worden vastgesteld door de lidstaten.

Deze richtlijn is van toepassing vanaf 1 juli 2003.

Artikel 3

Deze richtlijn treedt in werking op de derde dag volgende op die van haar bekendmaking in het *Publicatieblad van de Europese Unie*.

Gedaan te Brussel, 25 juni 2003.

Artikel 4

Deze richtlijn is gericht tot de lidstaten.

Voor de Commissie

Erkki LIIKANEN

Lid van de Commissie

BIJLAGE

Bijlage I bij Richtlijn 2001/83/EG komt als volgt te luiden:

„BIJLAGE I

**ANALYTISCHE, FARMACOLOGISCH-TOXICOLOGISCHE EN KLINISCHE NORMEN EN PROTOCOLLEN
VOOR DE CONTROLE VAN GENEESMIDDELEN**

INHOUDSOPGAVE

Inleiding en algemene beginselen	52
Deel I: Eisen voor gestandaardiseerde dossiers van vergunningen voor het in de handel brengen	53
1. Module 1: Administratieve informatie	53
1.1. Inhoudsopgave	53
1.2. Aanvraagformulier	53
1.3. Samenvatting van de kenmerken van het product, etikettering en bijsluiter	54
1.3.1. Samenvatting van de kenmerken van het product	54
1.3.2. Etikettering en bijsluiter	54
1.3.3. Model en monsters	54
1.3.4. Samenvattingen van de kenmerken van het product die al in de lidstaten zijn goedgekeurd	54
1.4. Informatie over de deskundigen	54
1.5. Specifieke eisen voor andere soorten aanvragen	55
1.6. Milieurisicobeoordeling	55
2. Module 2: Samenvattingen	55
2.1. Algemene inhoudsopgave	56
2.2. Inleiding	56
2.3. Algemene samenvatting betreffende de kwaliteit	56
2.4. Niet-klinisch overzicht	56
2.5. Klinisch overzicht	56
2.6. Niet-klinische samenvatting	57
2.7. Klinische samenvatting	57
3. Module 3: Chemische, farmaceutische en biologische informatie over geneesmiddelen die chemische en/of biologische werkzame stoffen bevatten	57
3.1. Vorm en indeling	57
3.2. Inhoud: basisbeginselen en eisen	60
3.2.1. Werkzame stoffen	61

3.2.1.1.	Algemene informatie en informatie over de grondstoffen en basismaterialen	61
3.2.1.2.	Fabricageprocédé van de werkzame stof(fen)	62
3.2.1.3.	Typering van de werkzame stoffen	63
3.2.1.4.	Controle van de werkzame stoffen	63
3.2.1.5.	Referentienormen of -materialen	63
3.2.1.6.	Verpakking en sluitsysteem van de werkzame stof	63
3.2.1.7.	Houdbaarheid van de werkzame stoffen	63
3.2.2.	Eindproduct	63
3.2.2.1.	Beschrijving en samenstelling van het eindproduct	63
3.2.2.2.	Farmaceutische ontwikkeling	64
3.2.2.3.	Fabricageprocédé van het eindproduct	65
3.2.2.4.	Controle van de hulpstoffen	66
3.2.2.5.	Controle van het eindproduct	66
3.2.2.6.	Referentienormen of -materialen	67
3.2.2.7.	Verpakking en sluitsysteem van het eindproduct	67
3.2.2.8.	Houdbaarheid van het eindproduct	67
4.	Module 4: Verslagen van niet-klinische onderzoeken	67
4.1.	Vorm en indeling	67
4.2.	Inhoud: basisbeginselen en eisen	68
4.2.1.	Farmacologie	69
4.2.2.	Farmacokinetiek	69
4.2.3.	Toxicologie	70
5.	Module 5: Verslagen van klinische onderzoeken	71
5.1.	Vorm en indeling	71
5.2.	Inhoud: basisbeginselen en eisen	72
5.2.1.	Biofarmaceutische onderzoeken	74
5.2.2.	Farmacokinetisch relevante onderzoeken waarbij menselijk biologisch materiaal is gebruikt ...	75
5.2.3.	Farmacokinetische onderzoeken bij mensen	75
5.2.4.	Farmacodynamische onderzoeken bij mensen	75
5.2.5.	Onderzoeken naar werkzaamheid en veiligheid	76
5.2.5.1.	Klinische onderzoeken met controlegroep die relevant zijn voor de in de aanvraag vermelde indicatie	76
5.2.5.2.	Klinische onderzoeken zonder controlegroep, analyses van gegevens van meer dan een onderzoek en overige klinische onderzoeken	76
5.2.6.	Ervaringen na het in de handel brengen	76
5.2.7.	Statussen en lijsten van individuele patiënten	76

Deel II: Specifieke dossiers en eisen voor vergunningen voor het in de handel brengen	77
1. Langdurig gebruik in de medische praktijk	77
2. In wezen gelijkwaardige geneesmiddelen	78
3. Aanvullende gegevens die in bijzondere situaties vereist zijn	78
4. Gelijkwaardige biologische geneesmiddelen	78
5. Combinatiegeneesmiddelen	79
6. Documentatie voor aanvragen in uitzonderlijke omstandigheden	79
7. Gemengde aanvragen	79
Deel III: Bijzondere geneesmiddelen	80
1. Biologische geneesmiddelen	80
1.1. Uit plasma bereide geneesmiddelen	80
1.2. Vaccins	82
2. Radiofarmaceutica en uitgangsstoffen	83
2.1. Radiofarmaceutica	83
2.2. Radiofarmaceutische uitgangsstoffen voor radioactieve labeling	84
3. Homeopathische geneesmiddelen	85
4. Kruidengeneesmiddelen	86
5. Weesgeneesmiddelen	87
Deel IV: Geneesmiddelen voor geavanceerde therapie	88
1. Geneesmiddelen voor genterapie (met menselijke en xenogene cellen)	88
1.1. Diversiteit van geneesmiddelen voor genterapie	88
1.2. Specifieke eisen ten aanzien van module 3	89
2. Geneesmiddelen voor somatische celtherapie (met menselijke en xenogene cellen)	90
3. Specifieke eisen voor geneesmiddelen voor genterapie en somatische celtherapie (met menselijke en xenogene cellen) ten aanzien van de modules 4 en 5	92
3.1. Module 4	92
3.2. Module 5	92
3.2.1. Humane farmacologische onderzoeken en onderzoeken naar werkzaamheid	93
3.2.2. Veiligheid	93
4. Specifieke verklaring over geneesmiddelen voor xenotransplantatie	94

Inleiding en algemene beginselen

- 1) De gegevens en bescheiden die krachtens artikel 8 en artikel 10, lid 1, bij een aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen worden gevoegd, worden ingediend in overeenstemming met de in deze bijlage beschreven eisen en volgen de richtsnoeren die de Commissie heeft gepubliceerd in *The rules governing medicinal products in the European Community*, deel 2B, Notice to applicants, Medicinal products for human use, Presentation and content of the dossier, Common Technical Document (CTD).
- 2) De gegevens en bescheiden worden in vijf modules ingediend: module 1 bevat administratieve gegevens die specifiek zijn voor de Europese Gemeenschap, module 2 bevat kwalitatieve, niet-klinische en klinische samenvattingen, module 3 bevat chemische, farmaceutische en biologische informatie, module 4 bevat verslagen van niet-klinische onderzoeken en module 5 bevat verslagen van klinische onderzoeken. Deze indeling komt overeen met een gemeenschappelijk model voor alle ICH⁽¹⁾-regio's (Europese Gemeenschap, Verenigde Staten, Japan). De vijf modules volgen strikt de vorm, de inhoud en de nummering die uitvoerig zijn beschreven in deel 2B van de bovengenoemde Notice to applicants.
- 3) De CTD-indeling van de Europese Gemeenschap is van toepassing op alle soorten aanvragen van een vergunning voor het in de handel brengen, ongeacht de toe te passen procedure (gecentraliseerde procedure, procedure inzake wederzijdse erkenning of nationale procedure) en ongeacht of het een volledige of een verkorte aanvraag betreft. Ook is de indeling van toepassing op alle soorten producten, met inbegrip van nieuwe chemische entiteiten (NCE's), radiofarmaceutica, plasmaderivaten, vaccins, kruidengeneesmiddelen enz.
- 4) Bij de samenstelling van het dossier voor een aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen houdt de aanvrager ook rekening met de wetenschappelijke richtsnoeren ten aanzien van de kwaliteit, de veiligheid en de werkzaamheid van geneesmiddelen voor menselijk gebruik die door het Comité voor farmaceutische specialiteiten zijn goedgekeurd en door het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling zijn gepubliceerd en met de overige farmaceutische richtsnoeren van de Gemeenschap die door de Commissie zijn gepubliceerd in de verschillende delen van *The rules governing medicinal products in the European Community*.
- 5) Op het kwalitatieve deel van het dossier (de chemische, farmaceutische en biologische informatie) zijn alle monografieën, met inbegrip van de algemene monografieën, en de algemene hoofdstukken van de Europese Farmacopee van toepassing.
- 6) Het fabricageprocédé moet voldoen aan de eisen van Richtlijn 91/356/EEG van de Commissie tot vastlegging van beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor toepassing bij de mens⁽²⁾, alsook aan de beginselen en richtsnoeren voor goede manieren van produceren die de Commissie in *The rules governing medicinal products in the European Community*, deel 4, heeft gepubliceerd.
- 7) Alle informatie die van belang is voor de beoordeling van het betrokken geneesmiddel wordt bij de aanvraag gevoegd, ongeacht of deze voor het geneesmiddel gunstig dan wel ongunstig is. In het bijzonder worden alle relevante bijzonderheden vermeld van alle onvolledige of gestaakte farmacologisch-toxicologische of klinische proeven of onderzoeken met betrekking tot het geneesmiddel en/of van volledige onderzoeken betreffende therapeutische indicaties waarop de aanvraag geen betrekking heeft.
- 8) Alle in de Europese Gemeenschap uitgevoerde klinische onderzoeken moeten voldoen aan de eisen van Richtlijn 2001/20/EG van het Europees Parlement en de Raad betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de lidstaten inzake de toepassing van goede klinische praktijken bij de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik⁽³⁾. Buiten de Europese Gemeenschap uitgevoerde klinische onderzoeken in verband met geneesmiddelen die bedoeld zijn om in de Europese Gemeenschap te worden gebruikt moeten, om bij de beoordeling van een aanvraag in aanmerking te worden genomen, ten aanzien van goede klinische praktijken en ethische beginselen zijn opgezet, uitgevoerd en beschreven op basis van beginselen die gelijkwaardig zijn aan de bepalingen van Richtlijn 2001/20/EG. Zij moeten bijvoorbeeld volgens de ethische beginselen van de Verklaring van Helsinki zijn uitgevoerd.

⁽¹⁾ International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use.

⁽²⁾ PB L 193 van 17.7.1991, blz. 30.

⁽³⁾ PB L 121 van 1.5.2001, blz. 34.

- 9) Niet-klinische (farmacologisch-toxicologische) onderzoeken moeten worden uitgevoerd overeenkomstig de bepalingen ten aanzien van goede laboratoriumpraktijken die zijn neergelegd in Richtlijn 87/18/EEG van de Raad betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake de toepassing van de beginselen van goede laboratoriumpraktijken en het toezicht op de toepassing ervan voor tests op chemische stoffen ⁽¹⁾ en in Richtlijn 88/320/EEG van de Raad inzake de inspectie en de verificatie van de goede laboratoriumpraktijken (GLP) ⁽²⁾.
- 10) De lidstaten zorgen ervoor dat alle dierproeven worden uitgevoerd in overeenstemming met Richtlijn 86/609/EEG van de Raad van 24 november 1986 inzake de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de lidstaten betreffende de bescherming van dieren die voor experimentele en andere wetenschappelijke doeleinden worden gebruikt.
- 11) Om toezicht te houden op de verhouding van voordelen en risico's worden alle nieuwe, niet in de oorspronkelijke aanvraag opgenomen gegevens en alle gegevens over de geneesmiddelenbewaking aan de bevoegde autoriteit verstrekt. Nadat een vergunning voor het in de handel brengen is verleend, worden alle veranderingen van de gegevens in het dossier overeenkomstig de eisen van de verordeningen (EG) nr. 1084/2003 ⁽³⁾ en (EG) nr. 1085/2003 ⁽⁴⁾ van de Commissie of, indien relevant, overeenkomstig nationale bepalingen, alsook overeenkomstig de eisen van deel 9 van de publicatie *The rules governing medicinal products in the European Community* van de Commissie, aan de bevoegde autoriteiten meegedeeld.

Deze bijlage bestaat uit vier delen:

- deel I beschrijft de eisen ten aanzien van de vorm van de aanvraag, de samenvatting van de kenmerken van het product, de etikettering, de bijsluiter en de indeling voor standaardaanvragen (de modules 1 tot en met 5);
- deel II beschrijft de uitzonderingen voor „specifieke aanvragen”, d.w.z. aanvragen betreffende langdurig gebruik in de medische praktijk, in wezen gelijkwaardige geneesmiddelen, combinatiegeneesmiddelen, gelijkwaardige biologische geneesmiddelen, uitzonderlijke omstandigheden en gemengde aanvragen (gedeeltelijk bibliografisch en gedeeltelijk eigen onderzoek);
- deel III betreft „bijzondere eisen voor aanvragen” voor biologische geneesmiddelen (plasmabasisdossier; vaccinantiebasisdossier), radiofarmaceutica, homeopathische geneesmiddelen, kruidengeneesmiddelen en weesgeneesmiddelen;
- deel IV betreft „geneesmiddelen voor geavanceerde therapie” en bevat specifieke eisen voor geneesmiddelen voor genterapie (met gebruikmaking van een menselijk autoloog of allogeen systeem, of een xenogeen systeem) en voor geneesmiddelen voor celtherapie van zowel menselijke als dierlijke oorsprong, alsook voor geneesmiddelen voor xenogene transplantatie.

DEEL I

EISEN VOOR GESTANDAARDISEERDE DOSSIERS VAN VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

1. MODULE 1: ADMINISTRATIEVE INFORMATIE

1.1. Inhoudsopgave

Er wordt een volledige inhoudsopgave opgenomen van de modules 1 tot en met 5 van het dossier voor een aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen.

1.2. Aanvraagformulier

Van het geneesmiddel waarvoor de aanvraag wordt ingediend, worden de naam en de naam/namen van de werkzame stof(fen) vermeld, alsook de farmaceutische vorm, de wijze van toediening, de dosering en de uiteindelijke aanbiedingsvorm, met inbegrip van de verpakking.

⁽¹⁾ PB L 15 van 17.1.1987, blz. 29.

⁽²⁾ PB L 145 van 11.6.1988, blz. 35.

⁽³⁾ Zie bladzijde 1 van dit Publicatieblad.

⁽⁴⁾ Zie bladzijde 24 van dit Publicatieblad.

Verder worden de naam en het adres van de aanvrager vermeld, alsook de naam en het adres van de fabrikanten en van de locaties die betrokken zijn bij de verschillende fabricagefasen (met inbegrip van de fabrikant van het eindproduct en de fabrikant(en) van de werkzame stof(fen)), alsook, in voorkomend geval, de naam en het adres van de importeur.

De aanvrager vermeldt ook het soort aanvraag en welke monsters eventueel zijn verstrekt.

Bij de administratieve gegevens voegt de aanvrager kopieën van de vergunning voor de vervaardiging, zoals gedefinieerd in artikel 40, alsmede een lijst van landen waar een vergunning is verleend, kopieën van alle samenvattingen van de kenmerken van het product overeenkomstig artikel 11, zoals die door de lidstaten zijn goedgekeurd, en een lijst van landen waar een aanvraag is ingediend.

Zoals op het aanvraagformulier is aangegeven, verstrekken de aanvragers onder meer bijzonderheden over het geneesmiddel waarvoor de aanvraag wordt ingediend, over de rechtsgrond van de aanvraag, over de voorgestelde houder van de vergunning voor het in de handel brengen en de fabrikant(en), over de status van weesgeneesmiddelen, over wetenschappelijk advies en over kindergeneeskundige ontwikkelingsprogramma's.

1.3. **Samenvatting van de kenmerken van het product, etikettering en bijsluiter**

1.3.1. *Samenvatting van de kenmerken van het product*

De aanvrager stelt een samenvatting van de kenmerken van het product overeenkomstig artikel 11 voor.

1.3.2. *Etikettering en bijsluiter*

De aanvrager stelt een tekst voor de etikettering van de primaire verpakking en de buitenverpakking, alsook voor de bijsluiter voor. Hierin worden alle verplichte elementen opgenomen die in titel V voor de etikettering van geneesmiddelen voor menselijk gebruik (artikel 63) en voor de bijsluiter (artikel 59) zijn vermeld.

1.3.3. *Model en monsters*

De aanvrager verstrekt monsters en/of modellen van de primaire verpakking, van de buitenverpakking, van de etikettering en van de bijsluiters voor het betrokken geneesmiddel.

1.3.4. *Samenvattingen van de kenmerken van het product die al in de lidstaten zijn goedgekeurd*

Bij de administratieve gegevens van het aanvraagformulier voegt de aanvrager in voorkomend geval kopieën van alle samenvattingen van de kenmerken van het product overeenkomstig de artikelen 11 en 21, zoals die door de lidstaten zijn goedgekeurd, en een lijst van landen waar een aanvraag is ingediend.

1.4. **Informatie over de deskundigen**

Overeenkomstig artikel 12, lid 2, moeten deskundigen uitvoerige verslagen verstrekken over hun bevindingen ten aanzien van de bescheiden en gegevens die het dossier van een vergunning voor het in de handel brengen vormen, en in het bijzonder ten aanzien van de modules 3, 4 en 5 (respectievelijk chemische, farmaceutische en biologische documentatie, niet-klinische documentatie en klinische documentatie). De deskundigen stellen de cruciale punten in verband met de kwaliteit van het geneesmiddel en het onderzoek dat bij mensen en dieren is uitgevoerd aan de orde, waarbij alle voor de beoordeling relevante gegevens worden vermeld.

Aan deze eisen wordt voldaan door een algemene samenvatting betreffende de kwaliteit, een niet-klinisch overzicht (gegevens van bij dieren uitgevoerd onderzoek) en een klinisch overzicht te verstrekken, die in module 2 van het dossier van de aanvraag worden gevoegd. In module 1 wordt een door de deskundigen ondertekende verklaring opgenomen en wordt beknopte informatie gegeven over hun diploma's, opleiding en werkervaring. De deskundigen moeten beschikken over passende technische kwalificaties of beroepskwalificaties. Beroepsmatige banden tussen de deskundige en de aanvrager moeten worden vermeld.

1.5. Specifieke eisen voor andere soorten aanvragen

In deel II van deze bijlage zijn specifieke eisen voor andere soorten aanvragen opgenomen.

1.6. Milieurisicobeoordeling

Indien van toepassing, bevatten aanvragen voor vergunningen voor het in de handel brengen een risicobeoordelingsoverzicht waarin de mogelijke risico's voor het milieu als gevolg van het gebruik en/of de verwijdering van het geneesmiddel worden beoordeeld en worden voorstellen voor passende etiketteringsbepalingen gedaan. Ook wordt aandacht besteed aan het milieurisico dat verbonden is aan het vrijkomen van geneesmiddelen die genetisch gemodificeerde organismen (GGO's) bevatten of daaruit bestaan in de zin van artikel 2 van Richtlijn 2001/18/EG van het Europees Parlement en de Raad inzake de doelbewuste introductie van genetisch gemodificeerde organismen in het milieu en tot intrekking van Richtlijn 90/220/EEG van de Raad⁽¹⁾.

Informatie over het milieurisico wordt als aanhangsel bij module 1 gevoegd.

De informatie wordt overeenkomstig Richtlijn 2001/18/EG weergegeven, waarbij rekening wordt gehouden met door de Commissie over de tenuitvoerlegging van die richtlijn gepubliceerde richtsnoeren.

De informatie bestaat uit:

- een inleiding;
- een kopie van elke schriftelijke toestemming om voor onderzoeks- en ontwikkelingsdoeleinden doelbewust GGO's in het milieu te introduceren, overeenkomstig deel B van Richtlijn 2001/18/EG;
- de uit hoofde van de bijlagen II tot en met IV bij Richtlijn 2001/18/EG vereiste informatie, met inbegrip van de detectie- en bepalingstechnieken en de unieke code van het GGO, plus alle aanvullende informatie over het GGO of het geneesmiddel die voor de beoordeling van het milieurisico van belang is;
- een milieurisicobeoordelingsrapport op grond van de in de bijlagen III en IV bij Richtlijn 2001/18/EG genoemde informatie en overeenkomstig bijlage II bij Richtlijn 2001/18/EG;
- een conclusie waarin, rekening houdend met de bovenstaande informatie en de milieurisicobeoordeling, een passende strategie voor risicobeheersing wordt voorgesteld met inbegrip van een plan voor toezicht na het in de handel brengen en bijzondere gegevens die in de samenvatting van de kenmerken van het product, de etikettering en de bijsluiters moeten worden opgenomen, voorzover relevant voor het GGO en voor het geneesmiddel;
- passende maatregelen om het publiek te informeren.

Tot slot worden een handtekening van de auteur met dagtekening, informatie over de diploma's, de opleiding en de werkervaring van de auteur en een verklaring over de band tussen de auteur en de aanvrager opgenomen.

2. MODULE 2: SAMENVATTINGEN

In deze module worden de in de modules 3, 4 en 5 van het dossier gepresenteerde chemische, farmaceutische en biologische gegevens, niet-klinische gegevens en klinische gegevens samengevat en worden de in artikel 12 van deze richtlijn beschreven verslagen en overzichten opgenomen.

Cruciale punten worden aan de orde gesteld en geanalyseerd. Er worden feitelijke samenvattingen met tabellen gegeven. Deze verslagen bevatten verwijzingen naar de tabellen of de informatie in de uitgebreide documentatie van module 3 (chemische, farmaceutische en biologische documentatie), module 4 (niet-klinische documentatie) en module 5 (klinische documentatie).

⁽¹⁾ PB L 106 van 17.4.2001, blz. 1.

De informatie in module 2 volgt de vorm, de inhoud en de nummering die in deel 2 van de Notice to Applicants zijn beschreven. De overzichten en samenvattingen moeten voldoen aan de onderstaande basisbeginselen en eisen:

2.1. **Algemene inhoudsopgave**

Module 2 bevat een inhoudsopgave van de wetenschappelijke documentatie die in de modules 2 tot en met 5 is opgenomen.

2.2. **Inleiding**

Er wordt informatie gegeven over de farmacologische klasse, de werkwijze en het voorgestelde klinische gebruik van het geneesmiddel waarvoor een vergunning voor het in de handel brengen wordt aangevraagd.

2.3. **Algemene samenvatting betreffende de kwaliteit**

In deze samenvatting wordt een overzicht gegeven van de chemische, farmaceutische en biologische informatie.

Belangrijke cruciale parameters en aangelegenheden in verband met kwalitatieve aspecten worden benadrukt en indien van de toepasselijke richtsnoeren is afgeweken, wordt dit gemotiveerd. Dit document volgt het onderzoeksterrein en de hoofdlijnen van de desbetreffende gedetailleerde gegevens van module 3.

2.4. **Niet-klinisch overzicht**

Er wordt een geïntegreerde en kritische beoordeling van de niet-klinische evaluatie van het geneesmiddel bij dieren/in vitro gegeven. Ook worden de controlestrategie en de afwijkingen van de toepasselijke richtsnoeren besproken en gemotiveerd.

Behalve bij biologische geneesmiddelen, wordt een beoordeling van de onzuiverheden en afbraakproducten met hun potentiële farmacologische en toxicologische effecten gegeven. Besproken wordt wat de gevolgen kunnen zijn van verschillen in chiraliteit, chemische vorm en onzuiverheidsprofielen tussen de bij het niet-klinische onderzoek gebruikte stof en het product dat in de handel wordt gebracht.

Bij biologische geneesmiddelen wordt beoordeeld in hoeverre het bij het niet-klinische en het klinische onderzoek gebruikte materiaal en het geneesmiddel dat in de handel wordt gebracht vergelijkbaar zijn.

Van nieuwe hulpstoffen wordt een specifieke veiligheidsbeoordeling gemaakt.

De met niet-klinisch onderzoek aangetoonde kenmerken van het geneesmiddel worden gedefinieerd en besproken wordt wat de gevolgen zijn van de bevindingen voor de veiligheid van het geneesmiddel voor het beoogde klinische gebruik bij mensen.

2.5. **Klinisch overzicht**

Het klinische overzicht geeft een kritische analyse van de klinische gegevens die in de klinische samenvatting en in module 5 zijn opgenomen. Er wordt ingegaan op de aanpak van de klinische ontwikkeling van het geneesmiddel, inclusief kritische opzet van het onderzoek, op beslissingen in verband met het onderzoek en op de onderzoeksresultaten.

Er wordt een beknopt overzicht gegeven van de klinische bevindingen, inclusief belangrijke beperkingen en een beoordeling van de voordelen en risico's op basis van de conclusies van het klinische onderzoek. Er wordt een interpretatie gegeven van de wijze waarop de bevindingen ten aanzien van de werkzaamheid en veiligheid de voorgestelde dosis- en doelgroepaanduidingen ondersteunen, alsook een beoordeling van de wijze waarop de samenvatting van de kenmerken van het product en andere methodes de voordelen optimaliseren en de risico's beheersen.

Vraagstukken in verband met de werkzaamheid of veiligheid die zich bij de ontwikkeling hebben voorgedaan en onopgeloste vraagstukken worden uiteengezet.

2.6. Niet-klinische samenvatting

De resultaten van de bij dieren/in vitro uitgevoerde farmacologische, farmacokinetische en toxicologische onderzoeken worden als feitelijke uitgeschreven samenvattingen en in tabelvorm in de volgende volgorde weergegeven:

- inleiding;
- farmacologische samenvatting (uitgeschreven);
- farmacologische samenvatting (tabel);
- farmacokinetische samenvatting (uitgeschreven);
- farmacokinetische samenvatting (tabel);
- toxicologische samenvatting (uitgeschreven);
- toxicologische samenvatting (tabel).

2.7. Klinische samenvatting

Er wordt een gedetailleerde, feitelijke samenvatting gegeven van de in module 5 opgenomen klinische informatie over het geneesmiddel. De resultaten van alle biofarmaceutische onderzoeken, van klinische farmacologische onderzoeken en van klinische onderzoeken naar de werkzaamheid en de veiligheid worden erin opgenomen. Een synopsis van de afzonderlijke onderzoeken is vereist.

De samengevatte klinische informatie wordt in de volgende volgorde weergegeven:

- samenvatting van het biofarmaceutische onderzoek en de betrokken analysemethoden;
- samenvatting van de klinische farmacologische onderzoeken;
- samenvatting van de klinische onderzoeken naar de werkzaamheid;
- samenvatting van de klinische onderzoeken naar de veiligheid;
- synopsissen van de afzonderlijke onderzoeken.

3. MODULE 3: CHEMISCHE, FARMACEUTISCHE EN BIOLOGISCHE INFORMATIE OVER GENEESMIDDELEN DIE CHEMISCHE EN/OF BIOLOGISCHE WERKZAME STOFFEN BEVATTEN

3.1. Vorm en indeling

De algemene structuur van module 3 is als volgt:

- inhoudsopgave;
- gegevens:
 - *werkzame stof*:
 - a l g e m e n e i n f o r m a t i e :
 - nomenclatuur;
 - structuur;
 - algemene eigenschappen;
 - f a b r i c a g e :
 - fabrikant(en);
 - beschrijving van het fabricageprocédé en van de procesbewaking;
 - controle van materialen;

- controle van cruciale stappen en tussenproducten;
- procesvalidatie en/of -evaluatie;
- ontwikkeling van het fabricageprocédé;

t y p e r i n g :

- opheldering van de structuur en van andere kenmerken;
- verontreinigingen;

c o n t r o l e v a n d e w e r k z a m e s t o f :

- specificatie;
- analyseprocedures;
- validatie van analyseprocedures;
- analyses van fabricagepartijen;
- motivering van specificatie;

r e f e r e n t i e n o r m e n o f - m a t e r i a l e n ;

s l u i t s y s t e e m v a n d e v e r p a k k i n g ;

h o u d b a a r h e i d :

- samenvatting en conclusies over de houdbaarheid;
- houdbaarheidsprotocol na goedkeuring en houdbaarheidsverbintenis;
- gegevens over de houdbaarheid;

— *e i n d p r o d u c t :*

b e s c h r i j v i n g e n s a m e n s t e l l i n g v a n h e t g e e n e s m i d d e l ;

f a r m a c e u t i s c h e o n t w i k k e l i n g :

- bestanddelen van het geneesmiddel:
 - werkzame stof;
 - hulpstoffen;
- geneesmiddel:
 - ontwikkeling van de formulering;
 - overmaten;
 - fysisch-chemische en biologische kenmerken;
- ontwikkeling van het fabricageprocédé;
- sluitsysteem van de verpakking;
- microbiologische eigenschappen;
- verenigbaarheid;

fabricage :

- fabrikant(en);
- formule van fabricagepartij;
- beschrijving van het fabricageprocédé en van de procesbewaking;
- controle van cruciale stappen en tussenproducten;
- procesvalidatie en/of -evaluatie;

controle van de hulpstoffen :

- specificaties;
- analyseprocedures;
- validatie van analyseprocedures;
- motivering van specificaties;
- hulpstoffen van menselijke of dierlijke oorsprong;
- nieuwe hulpstoffen;

controle van eindproduct :

- specificatie(s);
- analyseprocedures;
- validatie van analyseprocedures;
- analyses van fabricagepartijen;
- typering van verontreinigingen;
- motivering van specificatie(s);

referentienormen of -materialen ;

sluitsysteem van de verpakking ;

houdbaarheid :

- samenvatting en conclusie over de houdbaarheid;
- houdbaarheidsprotocol na goedkeuring en houdbaarheidsverbintenis;
- gegevens over de houdbaarheid;

— *aanhangsels:*

- faciliteiten en uitrusting (uitsluitend voor biologische geneesmiddelen);
- veiligheidsbeoordeling voor vreemd materiaal;
- hulpstoffen;

— *aanvullende informatie Europese Gemeenschap:*

- procesvalidatieschema voor het geneesmiddel;
- medische instrumenten;
- geschiktheidscertificaat of -certificaten;

- geneesmiddelen die materialen van dierlijke en/of menselijke oorsprong bevatten of in het fabricageprocédé waarvan deze worden gebruikt (TSE-procedure);
- literatuurverwijzingen.

3.2. Inhoud: basisbeginselen en eisen

- 1) De te verstrekken chemische, farmaceutische en biologische gegevens bevatten voor de werkzame stof(fen) en voor het eindproduct alle relevante informatie over de ontwikkeling, het fabricageprocédé, de typering en kenmerken, de verrichtingen en eisen betreffende de kwaliteitscontrole en de houdbaarheid, en bevatten een beschrijving van de samenstelling en de aanbiedingsvorm van het eindproduct.
- 2) Er worden twee belangrijke informatiereksen verstrekt, de ene betreffende de werkzame stof(fen) en de andere betreffende het eindproduct.
- 3) In deze module wordt bovendien uitvoerige informatie gegeven over de grondstoffen en basismaterialen die bij de verrichtingen voor de vervaardiging van de werkzame stof(fen) worden gebruikt en over de hulpstoffen die in de formulering van het eindproduct zijn opgenomen.
- 4) Alle procedures en methoden die worden toegepast om de werkzame stof en het eindproduct te vervaardigen en te controleren worden uitvoerig genoeg beschreven om bij op verzoek van de bevoegde autoriteit uitgevoerde controles te kunnen worden herhaald. Alle onderzoeksprocedures zijn in overeenstemming met de stand van de wetenschappelijke vooruitgang op dat moment en zijn gevalideerd. Er worden resultaten van validatieonderzoek verstrekt. Indien de onderzoeksprocedures in de Europese Farmacopee zijn opgenomen, wordt deze beschrijving vervangen door een passende gedetailleerde verwijzing naar een of meer monografieën en algemene hoofdstukken.
- 5) De monografieën van de Europese Farmacopee zijn toepasselijk voor alle daarin voorkomende substanties, preparaten en farmaceutische vormen. Voor de overige substanties kan elke lidstaat de naleving van zijn nationale farmacopee voorschrijven.

Indien echter een materiaal in de Europese Farmacopee of in de farmacopee van een lidstaat is bereid volgens een methode die verontreinigingen kan achterlaten die in de monografie van de farmacopee niet worden gecontroleerd, moeten deze verontreinigingen en hun maximale tolerantiewaarden worden vermeld en moet een geschikte testprocedure worden beschreven. In gevallen waarin een specificatie in een monografie van de Europese Farmacopee of in de nationale farmacopee van een lidstaat ontoereikend zou kunnen zijn om de kwaliteit van de stof te garanderen, kunnen de bevoegde autoriteiten adequatere specificaties van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen verlangen. De bevoegde autoriteiten brengen de voor de farmacopee in kwestie verantwoordelijke autoriteiten op de hoogte. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen verstrekt de autoriteiten van die farmacopee de bijzonderheden van de aangewezen ontoereikendheid alsmede de aangebrachte aanvullende specificaties.

Indien de analyseprocedures in de Europese Farmacopee zijn opgenomen, wordt deze beschrijving in elke relevante rubriek vervangen door een passende gedetailleerde verwijzing naar een of meer monografieën en algemene hoofdstukken.

- 6) Indien grondstoffen en basismaterialen, een of meer werkzame stoffen of een of meer hulpstoffen noch in de Europese Farmacopee noch in de farmacopee van een lidstaat worden beschreven, kan worden aanvaard dat de monografie van een farmacopee van een derde land wordt gevolgd. In dat geval legt de aanvrager een kopie van de monografie over, vergezeld van de validatie van de analyseprocedures in de monografie en, indien van toepassing, van een vertaling.
- 7) Indien over de werkzame stof en/of een basismateriaal en grondstof of een of meer hulpstoffen een monografie van de Europese Farmacopee is opgesteld, kan de aanvrager een geschiktheidscertificaat aanvragen dat, indien het door het Europees Directoraat voor de geneesmiddelenkwaliteit wordt verleend, in de desbetreffende rubriek van deze module wordt opgenomen. Deze goedkeuringscertificaten inzake de monografie van de Europese Farmacopee worden geacht de relevante gegevens van de in deze module beschreven corresponderende rubrieken te vervangen. De fabrikant geeft de aanvrager schriftelijk de verzekering dat het fabricageprocédé niet is gewijzigd sinds het verlenen van het goedkeuringscertificaat door het Europees Directoraat voor de geneesmiddelenkwaliteit.

- 8) Voor een duidelijk omschreven werkzame stof kan de fabrikant van de werkzame stof of de aanvrager ervoor zorgen dat de fabrikant van de werkzame stof:
- i) een gedetailleerde beschrijving van het fabricageprocédé,
 - ii) de kwaliteitscontrole tijdens de fabricage en
 - iii) de procesvalidatie

als basisdossier werkzame stof rechtstreeks, in een afzonderlijk document aan de bevoegde autoriteiten zendt.

In dat geval verstrekt de fabrikant de aanvrager alle gegevens die laatstgenoemde nodig kan hebben om de verantwoordelijkheid voor het geneesmiddel op zich te nemen. De fabrikant bevestigt de aanvrager schriftelijk dat hij waarborgt dat de verschillende fabricagepartijen een constante samenstelling zullen hebben en dat hij het fabricageprocédé of de specificaties niet zal wijzigen zonder de aanvrager hiervan op de hoogte te stellen. Documenten en gegevens ter ondersteuning van de aanvraag voor een dergelijke verandering worden aan de bevoegde autoriteiten verstrekt; deze documenten en gegevens worden ook aan de aanvrager verstrekt wanneer zij het open gedeelte van het basisdossier betreffen.

- 9) Specifieke maatregelen ter voorkoming van de overdracht van dierlijke spongiforme encefalopathieën (materiaal afkomstig van herkauwers): bij elke stap van het fabricageprocédé toont de aanvrager aan dat het gebruikte materiaal in overeenstemming is met de door de Commissie in het *Publicatieblad van de Europese Unie* gepubliceerde Richtsnoeren om het risico op de overdracht van dierlijke spongiforme encefalopathieën via geneesmiddelen tot een minimum te beperken en de aanpassingen ervan. Dat aan genoemde richtsnoeren wordt voldaan, kan worden aangetoond door (bij voorkeur) een door het Europees Directoraat voor de geneesmiddelenkwaliteit verleend geschiktheidscertificaat inzake de desbetreffende monografie van de Europese Farmacopee te verstrekken of door wetenschappelijke gegevens te verstrekken die dit bewijzen.
- 10) Voor vreemd materiaal wordt informatie verstrekt waarin het risico van de potentiële besmetting met vreemd materiaal wordt beoordeeld, ongeacht of dit niet-viraal of viraal is, overeenkomstig de desbetreffende richtsnoeren en de desbetreffende algemene monografie en het algemene hoofdstuk van de Europese Farmacopee.
- 11) Bijzondere apparatuur die mogelijk in een fase van het fabricageprocédé en bij de controleverrichtingen voor het geneesmiddel wordt gebruikt, wordt voldoende nauwkeurig beschreven.
- 12) Indien van toepassing en indien noodzakelijk, wordt een CE-markering verstrekt die uit hoofde van communautaire wetgeving inzake medische hulpmiddelen vereist is.

Aan de volgende elementen wordt bijzondere aandacht besteed:

3.2.1. *Werkzame stoffen*

3.2.1.1. Algemene informatie en informatie over de grondstoffen en basismaterialen

- a) Er wordt informatie gegeven over de nomenclatuur van de werkzame stof, waaronder de aanbevolen algemene internationale benaming (International Non-proprietary Name, INN), de naam in de Europese Farmacopee (indien van belang) en de chemische naam of namen.

De structuurformule, inclusief relatieve en absolute stereochemie, de molecuulformule en de relatieve molecuulmassa worden vermeld. Voor biotechnologische geneesmiddelen worden in voorkomend geval de schematische aminozuursequentie en de relatieve molecuulmassa vermeld.

Er wordt een lijst verstrekt van de fysisch-chemische kenmerken en andere relevante kenmerken van de werkzame stof, met inbegrip van de biologische activiteit van biologische geneesmiddelen.

- b) In deze bijlage worden onder „grondstoffen” verstaan alle materialen waaruit de werkzame stof wordt vervaardigd of geëxtraheerd.

Voor biologische geneesmiddelen worden onder „grondstoffen” verstaan alle substanties van biologische oorsprong, zoals micro-organismen, organen en weefsels van plantaardige of dierlijke oorsprong, cellen of vloeistoffen (met inbegrip van bloed of plasma) van menselijke of dierlijke oorsprong, en biotechnologische celpreparaten (celsubstraten, ongeacht of zij recombinant zijn of niet, met inbegrip van primaire cellen).

Een biologisch geneesmiddel is een geneesmiddel waarvan de werkzame stof een biologische substantie is. Een biologische substantie is een substantie die geproduceerd wordt door of geëxtraheerd wordt uit een biologische bron en waarvan de typering en de bepaling van de kwaliteit alleen kan plaatsvinden aan de hand van een combinatie van fysisch-chemisch-biologische proeven, gecombineerd met het productieprocédé en de beheersing ervan.

De volgende geneesmiddelen moeten als biologische geneesmiddelen worden beschouwd: immunologische geneesmiddelen en uit menselijk bloed of van menselijk plasma bereide geneesmiddelen, als gedefinieerd in respectievelijk punt 4 en punt 10 van artikel 1; geneesmiddelen waarop deel A van de bijlage bij Verordening (EEG) nr. 2309/93 betrekking heeft; geneesmiddelen voor geavanceerde therapie, als gedefinieerd in deel IV van deze bijlage. Alle andere substanties die voor de vervaardiging of extractie van de werkzame stof(fen) worden gebruikt maar waarvan deze werkzame stoffen niet rechtstreeks worden afgeleid, zoals reagentia, kweekmedia, serum van kalverfoetussen, additieven, buffers ten behoeve van chromatografie enz., worden „basismaterialen” genoemd.

3.2.1.2. Fabricageprocédé van de werkzame stof(fen)

- a) De beschrijving van het fabricageprocédé van de werkzame stof vormt de verplichting van de aanvrager voor de vervaardiging van de werkzame stof. Om het fabricageprocédé en de procesbewaking doeltreffend te beschrijven, wordt passende informatie verstrekt overeenkomstig de door het Bureau gepubliceerde richtsnoeren.
- b) Alle voor de vervaardiging van de werkzame stoffen benodigde materialen worden vermeld, met opgave van de fase waarin elk materiaal wordt gebruikt. Er wordt informatie gegeven over de kwaliteit en de controle van deze materialen. Ook wordt informatie gegeven waaruit blijkt dat de materialen voldoen aan normen die passen bij het beoogde gebruik ervan.

De basismaterialen worden vermeld en hun kwaliteit en de controle erop wordt eveneens gedocumenteerd.

Van elke fabrikant, met inbegrip van loonfabrikanten, worden de naam, het adres en de verantwoordelijkheid vermeld, en tevens worden alle bij de fabricage en de controles betrokken voorgestelde productielocaties en faciliteiten vermeld.

- c) Voor biologische geneesmiddelen gelden de volgende aanvullende eisen:

De herkomst en de bewerking van de grondstoffen wordt beschreven en gedocumenteerd.

Met betrekking tot de specifieke maatregelen ter voorkoming van de overdracht van dierlijke spongiforme encefalopathieën moet de aanvrager aantonen dat de werkzame stof in overeenstemming is met de door de Commissie in het Publicatieblad van de Europese Unie gepubliceerde Richtsnoeren om het risico op de overdracht van dierlijke spongiforme encefalopathieën via geneesmiddelen tot een minimum te beperken en de aanpassingen ervan.

Wanneer celbanken worden gebruikt, wordt aangetoond dat de celkarakteristieken bij de overgang naar het productieprocédé en daarna onveranderd zijn gebleven.

De entmaterialen, celbanken, serum- of plasmapools en andere materialen van biologische oorsprong en, indien mogelijk, de materialen waaruit deze zijn verkregen, worden onderzocht op vreemd materiaal.

Indien de aanwezigheid van mogelijk pathogeen vreemd materiaal onvermijdelijk is, mag het betrokken materiaal alleen worden gebruikt wanneer de verdere behandeling van het product de verwijdering en/of inactivering van dit materiaal waarborgt; dit moet worden aangetoond.

Indien mogelijk vindt de productie van vaccins plaats met behulp van een zaailotsysteem en op basis van bekende celbanken. Voor bacteriële en virale vaccins worden de kenmerken van het infectieuze materiaal bij het entmateriaal aangetoond. Daarnaast wordt voor levende vaccins de stabiliteit van de verzwakkingskarakteristieken bij het entmateriaal aangetoond; als dit niet afdoende kan gebeuren, worden de verzwakkingskarakteristieken ook tijdens de productiefase aangetoond.

Voor uit menselijk bloed of uit menselijk plasma bereide geneesmiddelen worden de herkomst en de criteria en procedures voor verzameling, vervoer en bewaring van de grondstof overeenkomstig deel III van deze bijlage beschreven en gedocumenteerd.

De fabricagefaciliteiten en -uitrusting worden beschreven.

- d) In voorkomend geval wordt informatie verstrekt over bij elke cruciale stap uitgevoerde controles en acceptatiecriteria, over de kwaliteit en de controle van tussenproducten en over procesvalidatie en/of beoordelingsonderzoeken.
- e) Indien de aanwezigheid van mogelijk pathogeen vreemd materiaal onvermijdelijk is, mag het betrokken materiaal alleen worden gebruikt wanneer de verdere behandeling van het product de verwijdering en/of inactivering van dit materiaal waarborgt; dit wordt aangetoond in de rubriek betreffende de virale veiligheidsbeoordeling.
- f) De belangrijke wijzigingen van het fabricageprocédé tijdens de ontwikkeling en/of de vervaardiging op de fabricagelocatie van de werkzame stof worden beschreven en besproken.

3.2.1.3. Typering van de werkzame stoffen

Er worden gegevens verstrekt waaruit de structuur en andere kenmerken van de werkzame stof(fen) blijken.

Ook wordt de structuur van de werkzame stof(fen) bevestigd op basis van fysisch-chemische en/of immunochemische en/of biologische methoden, en wordt informatie verstrekt over verontreinigingen.

3.2.1.4. Controle van de werkzame stoffen

Er wordt uitvoerige informatie gegeven over de specificaties die gebruikt worden voor de routinecontrole van de werkzame stoffen, alsook een motivering van de keuze voor deze specificaties, analysemethoden en hun validatie.

Ook worden de resultaten gegeven van controles van afzonderlijke partijen die tijdens de ontwikkeling zijn gefabriceerd.

3.2.1.5. Referentienormen of -materialen

De referentiepreparaten en -normen worden gedetailleerd aangeduid en beschreven. In voorkomend geval wordt chemisch en biologisch referentiemateriaal van de Europese Farmacopee gebruikt.

3.2.1.6. Verpakking en sluitsysteem van de werkzame stof

De verpakking en het sluitsysteem of de sluitsystemen worden beschreven, waarbij hun specificaties worden vermeld.

3.2.1.7. Houdbaarheid van de werkzame stoffen

- a) De soorten onderzoeken die zijn uitgevoerd, de gebruikte protocollen en de onderzoeksresultaten worden samengevat.
- b) De gedetailleerde resultaten van de houdbaarheidsonderzoeken, met inbegrip van informatie over de analyseprocedures die gebruikt zijn om de gegevens te verkrijgen en de validatie van deze procedures, worden in een passende vorm weergegeven.
- c) Het houdbaarheidsprotocol na goedkeuring en de houdbaarheidsverbintenis worden verstrekt.

3.2.2. Eindproduct

3.2.2.1. Beschrijving en samenstelling van het eindproduct

Het eindproduct en de samenstelling ervan worden beschreven. Deze informatie omvat een beschrijving van de farmaceutische vorm en samenstelling, met alle bestanddelen van het eindproduct, de hoeveelheden ervan per eenheid en de functie van de bestanddelen, van:

- de werkzame stof(fen),
- het bestanddeel of de bestanddelen van de hulpstoffen, ongeacht de aard ervan en de gebruikte hoeveelheid, met inbegrip van kleurstoffen, conserveermiddelen, hulpstoffen, stabilisatoren, verdikingsmiddelen, emulgatoren, smaak- en geurstoffen enz.,

- de bestanddelen van het omhulsel van het geneesmiddel die met het middel worden ingenomen of anderszins aan de patiënt worden toegediend (harde capsules, zachte capsules, capsules voor rectale toediening, dragees, met films omhulde dragees enz.).
- Deze gegevens worden aangevuld met alle relevante gegevens over het soort verpakking en, in voorkomend geval, over de wijze van sluiting, alsmede bijzonderheden omtrent instrumenten waarmee het geneesmiddel zal worden gebruikt of toegediend en die met het geneesmiddel zullen worden verstrekt.

Onder „algemeen gebruikelijke termen” ter aanduiding van de bestanddelen van geneesmiddelen worden, onverminderd de overige gegevens bedoeld in artikel 8, lid 3, onder c), verstaan:

- bij substanties die in de Europese Farmacopee of, indien dat niet het geval is, in de nationale farmacopee van een van de lidstaten voorkomen: de hoofdbenaming in de titel van de desbetreffende monografie, waarbij naar de betrokken farmacopee wordt verwezen,
- bij andere substanties: de door de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevolen algemene internationale benaming (INN) of, zo deze ontbreekt, de exacte wetenschappelijke benaming; substanties zonder algemene internationale benaming en zonder exacte wetenschappelijke benaming worden aangeduid met een verwijzing naar de herkomst en de wijze van verkrijging, zo nodig aangevuld met alle andere relevante bijzonderheden,
- bij kleurstoffen: het „E-nummer”, zoals dat aan deze stoffen is toegekend bij Richtlijn 78/25/EEG van de Raad van 12 december 1977 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen van de lidstaten inzake stoffen die kunnen worden toegevoegd aan geneesmiddelen om deze te kleuren ⁽¹⁾ en/of Richtlijn 94/36/EG van het Europees Parlement en de Raad van 30 juni 1994 inzake kleurstoffen die in levensmiddelen mogen worden gebruikt ⁽²⁾.

Ter aanduiding van de „kwantitatieve samenstelling” van de werkzame stof(fen) van de eindproducten wordt, naar gelang van de farmaceutische vorm, voor elke werkzame stof het gewicht of het aantal eenheden van biologische activiteit aangegeven, hetzij per doseringseenheid hetzij per gewichts- of volume-eenheid.

Werkzame stoffen die aanwezig zijn in de vorm van verbindingen of derivaten, worden kwantitatief aangeduid volgens hun totale gewicht, en indien nodig of relevant, volgens het gewicht van het werkzame deel of de werkzame delen van het molecule.

Voor geneesmiddelen die een werkzame stof bevatten waarvoor in een lidstaat voor het eerst een aanvraag om een vergunning voor het in de handel brengen wordt ingediend, wordt de kwantitatieve opgave van een werkzame stof die een zout of hydraat is, systematisch uitgedrukt in termen van het gewicht van het werkzame deel of de werkzame delen in het molecule. Voor alle geneesmiddelen waarvoor later in de lidstaten een vergunning wordt verleend, wordt de kwantitatieve samenstelling voor dezelfde werkzame stof op dezelfde wijze aangegeven.

Voor substanties die niet moleculair kunnen worden gedefinieerd, worden eenheden van biologische activiteit gebruikt. Indien de Wereldgezondheidsorganisatie een internationale eenheid van biologische activiteit heeft gedefinieerd, wordt deze gebruikt. Indien geen internationale eenheid is gedefinieerd, worden de eenheden van biologische activiteit zodanig uitgedrukt dat ondubbelzinnige informatie wordt verstrekt over de activiteit van de substanties door, in voorkomend geval, de eenheden van de Europese Farmacopee te gebruiken.

3.2.2.2. Farmaceutische ontwikkeling

In deze rubriek wordt informatie gegeven over onderzoeken die in de ontwikkelingsfase zijn uitgevoerd om vast te stellen dat de doseringsvorm, de formulering, het fabricageprocédé, het sluitsysteem van de verpakking, de microbiologische eigenschappen en de gebruiksaanwijzingen passend zijn voor het in het aanvraagdossier voor een vergunning voor het in de handel brengen vermelde beoogde gebruik.

In deze rubriek worden niet de overeenkomstig de specificaties uitgevoerde routinecontroles beschreven. De cruciale parameters van de formulering en de eigenschappen van het procédé die de reproduceerbaarheid van fabricagepartijen, de prestaties van het geneesmiddel en de kwaliteit van het geneesmiddel kunnen beïnvloeden, worden aangeduid en beschreven. Voor aanvullende ondersteunende gegevens wordt in voorkomend geval verwezen naar de desbetreffende rubrieken van module 4 (verslagen van niet-klinische onderzoeken) en module 5 (klinische onderzoeken) van het aanvraagdossier voor een vergunning voor het in de handel brengen.

⁽¹⁾ PB L 11 van 14.1.1978, blz. 18.

⁽²⁾ PB L 237 van 10.9.1994, blz. 13.

- a) Er wordt documentatie opgenomen over de verenigbaarheid van de werkzame stof met hulpstoffen en de van wezenlijk belang zijnde fysisch-chemische kenmerken van de werkzame stof die de prestaties van het eindproduct kunnen beïnvloeden of de onderlinge verenigbaarheid van verschillende werkzame stoffen in geval van combinatieproducten.
- b) Er wordt documentatie opgenomen over de keuze van de hulpstoffen, in het bijzonder in verband met de functies en de concentratie van de verschillende hulpstoffen.
- c) De ontwikkeling van het eindproduct wordt beschreven, waarbij rekening wordt gehouden met de voorgestelde wijze van toediening en het voorgestelde gebruik.
- d) Eventuele overmaten in de formulering(en) moeten worden gerechtvaardigd.
- e) Ten aanzien van de fysisch-chemische en biologische kenmerken wordt elke parameter die van belang is voor de prestatie van het eindproduct behandeld en gedocumenteerd.
- f) Er wordt informatie verstrekt over de selectie en de optimalisering van het fabricageprocédé en over verschillen tussen de fabricageprocédés die zijn gebruikt voor de vervaardiging van cruciale klinische fabricagepartijen en het procédé dat wordt gebruikt voor de vervaardiging van het voorgestelde eindproduct.
- g) Er wordt documentatie opgenomen over de geschiktheid van de voor opslag, verzending en gebruik van het eindproduct gebruikte verpakking en het sluitsysteem ervan. Mogelijk moet ook aandacht worden besteed aan een mogelijke interactie tussen het geneesmiddel en de verpakking.
- h) De microbiologische eigenschappen van de doseringsvorm in verband met niet-steriele en steriele producten moeten in overeenstemming zijn met de Europese Farmacopee en worden volgens de voorschriften ervan gedocumenteerd.
- i) Om passende en ondersteunende informatie voor de etikettering te verstrekken, wordt documentatie opgenomen over de verenigbaarheid van het eindproduct met oplosmiddelen voor reconstitutie of met toedieningshulpmiddelen.

3.2.2.3. Fabricageprocédé van het eindproduct

- a) De krachtens artikel 8, lid 3, onder d), bij de aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen gevoegde beschrijving van de fabricagewijze geeft een adequate synopsis van de aard van de verrichte handelingen.

Hiertoe bevat de beschrijving ten minste het volgende:

- een vermelding van de verschillende fabricagestappen, met inbegrip van de procesbewaking en de daarbij geldende acceptatiecriteria, zodat beoordeeld kan worden of de voor de vervaardiging van de farmaceutische vorm gebruikte procédés niet kunnen leiden tot kwaliteitsverlies van de bestanddelen,
- in geval van continuproductie: alle bijzonderheden over de waarborgen voor de homogeniteit van het eindproduct,
- experimentele onderzoeken die, indien een niet-standaardfabricagemethode is toegepast of indien dit essentieel is voor het product, van het fabricageprocédé valideren,
- voor steriele geneesmiddelen: de bijzonderheden van de gebruikte sterilisatieprocédés en/of aseptische procedures,
- een gedetailleerde samenstelling van de fabricagepartij.

Van elke fabrikant, met inbegrip van toeleveranciers, worden de naam, het adres en de verantwoordelijkheid vermeld, en tevens worden alle voorgestelde productielocaties en faciliteiten vermeld die bij de fabricage en de controles zijn betrokken.

- b) Er worden gegevens verstrekt over de controles van tussenproducten die tijdens het fabricageprocédé kunnen worden verricht om de consistentie van het productieprocédé te waarborgen.

Deze controles zijn essentieel om te verifiëren dat het geneesmiddel met de formule overeenkomt wanneer de aanvrager bij wijze van uitzondering voor de controle van het eindproduct een analysemethode voorstelt die niet de kwantitatieve analyse van alle werkzame stoffen (of van alle bestanddelen van de hulpstof waarvoor dezelfde eisen gelden als voor de werkzame stoffen) omvat.

Hetzelfde geldt wanneer procesbewaking bepalend is voor de kwaliteitscontrole van het eindproduct, met name wanneer het geneesmiddel in belangrijke mate wordt bepaald door de wijze van vervaardiging.

- c) De validatieonderzoeken naar de cruciale stappen of de kritische kwantitatieve analyses die tijdens het fabricageprocédé zijn uitgevoerd, worden beschreven en gedocumenteerd en de resultaten ervan worden opgenomen.

3.2.2.4. Controle van de hulpstoffen

- a) Alle voor de fabricage van de hulpstoffen benodigde materialen worden vermeld, met opgave van de fase waarin elk materiaal wordt gebruikt. Er wordt informatie gegeven over de kwaliteit en de controle van deze materialen. Ook wordt informatie gegeven waaruit blijkt dat de materialen voldoen aan normen die passen bij het beoogde gebruik ervan.

De kleurstoffen moeten in alle gevallen voldoen aan de eisen van de Richtlijnen 78/25/EEG en/of 94/36/EG. Bovendien moeten de kleurstoffen voldoen aan de in Richtlijn 95/45/EG, als gewijzigd, vastgestelde zuiverheidseisen.

- b) Van elke hulpstof worden de specificaties en hun motiveringen vermeld. De analyseprocedures worden beschreven en naar behoren gevalideerd.
- c) Specifieke aandacht wordt besteed aan hulpstoffen van menselijke of dierlijke oorsprong.

Ten aanzien van specifieke maatregelen ter voorkoming van de overdracht van dierlijke spongiforme encefalopathieën toont de aanvrager ook voor hulpstoffen aan dat het geneesmiddel vervaardigd is in overeenstemming met de door de Commissie in het *Publicatieblad van de Europese Unie* gepubliceerde Richtsnoeren om het risico op de overdracht van dierlijke spongiforme encefalopathieën via geneesmiddelen tot een minimum te beperken en de aanpassingen ervan.

Dat aan genoemde richtsnoeren wordt voldaan, kan worden aangetoond door (bij voorkeur) een goedkeuringscertificaat inzake de desbetreffende monografie inzake overdraagbare spongiforme encefalopathieën van de Europese Farmacopee te verstrekken of door wetenschappelijke gegevens te verstrekken die dit bewijzen.

- d) Nieuwe hulpstoffen

Van hulpstoffen die voor de eerste keer in een geneesmiddel worden gebruikt of die via een nieuwe wijze van toediening worden gebruikt, worden alle bijzonderheden gegeven betreffende de fabricage, de typering en de controles, waarbij wordt verwezen naar niet-klinische en klinische ondersteunende gegevens over de veiligheid, overeenkomstig de eerder beschreven vorm voor werkzame stoffen.

Er wordt een document met de uitvoerige chemische, farmaceutische en biologische informatie ingediend. Deze informatie wordt weergegeven in de volgorde die is aangegeven in de rubriek van module 3 betreffende de werkzame stoffen.

De informatie over nieuwe hulpstoffen kan worden weergegeven als op zichzelf staand document in de in de vorige alinea's beschreven vorm. Indien de aanvrager niet de fabrikant is van de nieuwe hulpstof, wordt het genoemde op zichzelf staande document aan de aanvrager ter beschikking gesteld zodat hij dit kan indienen bij de bevoegde autoriteit.

In module 4 van het dossier wordt aanvullende informatie over onderzoeken naar de toxiciteit van de nieuwe hulpstof opgenomen.

Klinische onderzoeken worden beschreven in module 5.

3.2.2.5. Controle van het eindproduct

Voor de controle van het eindproduct worden onder een fabricagepartij van een geneesmiddel verstaan alle eenheden in een bepaalde farmaceutische vorm die zijn vervaardigd van dezelfde oorspronkelijke hoeveelheid materiaal en zijn onderworpen aan dezelfde reeks fabricage- en/of sterilisatiebewerkingen, of, in het geval van een continu productieproces, alle eenheden die in een bepaalde tijdsspanne zijn vervaardigd.

Tenzij hiervoor gegronde redenen aanwezig zijn, mogen de maximaal aanvaardbare afwijkingen van de werkzame stoffen in het eindproduct op het moment van de fabricage niet meer bedragen dan $\pm 5\%$.

Er wordt uitvoerige informatie gegeven over de specificaties, de keuze voor deze specificaties wordt gemotiveerd (op het moment van in de handel brengen en tijdens de houdbaarheidstermijn) en er wordt uitvoerige informatie gegeven over de analysemethoden en hun validatie.

3.2.2.6. Referentienormen of -materialen

De voor de controle van het eindproduct gebruikte referentiepreparaten en -normen worden aangeduid en uitvoerig beschreven, indien deze niet eerder in de rubriek betreffende de werkzame stof zijn opgenomen.

3.2.2.7. Verpakking en sluitsysteem van het eindproduct

De verpakking en het sluitsysteem worden beschreven, waarbij alle materialen van de primaire verpakking en hun specificaties worden vermeld. De specificaties omvatten een beschrijving en aanduiding. Methoden (met validatie) die niet in een farmacopee zijn opgenomen worden in voorkomend geval bijgesloten.

Voor niet-functionele materialen van de buitenverpakking volstaat een beknopte beschrijving. Over functionele materialen van de buitenverpakking wordt aanvullende informatie verstrekt.

3.2.2.8. Houdbaarheid van het eindproduct

- a) De soorten onderzoeken die zijn uitgevoerd, de gebruikte protocollen en de onderzoeksresultaten worden samengevat.
- b) De gedetailleerde resultaten van de houdbaarheidsonderzoeken, met inbegrip van informatie over de analyseprocedures die gebruikt zijn om de gegevens te verkrijgen en de validatie van deze procedures, worden in een passende vorm weergegeven; voor vaccins wordt, waar nodig, informatie over de cumulatieve houdbaarheid verstrekt.
- c) Het houdbaarheidsprotocol na goedkeuring en de houdbaarheidsverbintenis worden verstrekt.

4. MODULE 4: VERSLAGEN VAN NIET-KLINISCHE ONDERZOEKEN

4.1. **Vorm en indeling**

De algemene structuur van module 4 is als volgt:

- inhoudsopgave;
- verslagen van onderzoeken:
 - *farmacologie*:
 - primaire farmacodynamiek;
 - secundaire farmacodynamiek;
 - veiligheidsfarmacologie;
 - farmacodynamische interacties;
 - *farmacokinetiek*:
 - analysemethoden en validatieverslagen;
 - absorptie;
 - distributie;
 - metabolisme;
 - excretie;
 - farmacokinetische interacties (niet-klinisch);
 - andere farmacokinetische onderzoeken;

- *toxicologie*:
 - toxiciteit bij eenmalige toediening;
 - toxiciteit bij herhaalde toediening;
 - genotoxiciteit:
 - in vitro;
 - in vivo (met inbegrip van ondersteunende toxicokinetische beoordelingen);
 - carcinogeniciteit:
 - langetermijnonderzoeken;
 - korte- of middellangetermijnonderzoeken;
 - overige onderzoeken;
 - voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteit:
 - vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling;
 - embryonale en foetale ontwikkeling;
 - prenatale en postnatale ontwikkeling;
 - onderzoeken waarbij de nakomelingen (jonge dieren) geneesmiddelen toegediend krijgen en/of nader worden beoordeeld;
 - lokale tolerantie;
- *overige toxicologische onderzoeken*:
 - antigeniciteit;
 - immunotoxiciteit;
 - mechanistische onderzoeken;
 - verslaving;
 - metabolieten;
 - verontreinigingen;
 - overige;
- literatuurverwijzingen.

4.2. **Inhoud: basisbeginselen en eisen**

Aan de volgende elementen wordt bijzondere aandacht besteed:

- 1) Uit het farmacologische en toxicologische onderzoek moet het volgende blijken:
 - a) de mogelijke toxiciteit van het product en eventuele gevaarlijke of ongewenste toxische effecten die bij de voorgestelde gebruiksvoorwaarden bij de mens kunnen optreden; bij de beoordeling hiervan wordt rekening gehouden met de betrokken pathologische aandoening;
 - b) de farmacologische eigenschappen van het product, in verband met het voorgestelde gebruik bij de mens in kwalitatief en kwantitatief opzicht. Alle resultaten moeten betrouwbaar zijn en algemene geldigheid bezitten. Voorzover zulks zinvol is, worden bij het uitwerken van de methoden van onderzoek en bij de evaluatie van de resultaten wiskundige en statistische methoden gebruikt.

Bovendien is het noodzakelijk de klinische informatie te verstrekken omtrent het mogelijke therapeutische en toxicologische potentieel van het product.

- 2) Voor biologische geneesmiddelen, zoals immunologische geneesmiddelen en uit menselijk bloed of menselijk plasma bereide geneesmiddelen, kan het nodig zijn de in deze module vermelde eisen voor bepaalde producten aan te passen; de aanvrager moet dan ook een motivering geven voor het uitgevoerde onderzoeksprogramma.

Bij de vaststelling van het onderzoeksprogramma wordt rekening gehouden met het volgende:

alle onderzoeken waarbij herhaalde toediening van het product nodig is, worden zodanig opgezet dat rekening wordt gehouden met de mogelijke inductie van en storing door antilichamen;

bestudering van de voortplantingsfunctie, van embryonale/foetale en perinatale toxiciteit, van het mutagene potentieel en van het carcinogene potentieel wordt overwogen. Wanneer de verdachte stof niet een werkzame stof, maar een ander bestanddeel is, kan het onderzoek worden vervangen door validatie van de verwijdering van deze stof.

- 3) Van een voor het eerst op farmaceutisch gebied gebruikte hulpstof worden de toxicologische en farmacokinetische eigenschappen bestudeerd.
- 4) Wanneer een mogelijkheid bestaat dat het geneesmiddel tijdens de opslag in aanzienlijke mate wordt afgebroken, wordt rekening gehouden met de toxicologische eigenschappen van afbraakproducten.

4.2.1. *Farmacologie*

Op tweeërlei wijze wordt farmacologisch onderzoek verricht.

- Ten eerste worden de werkingen in verband met het voorgestelde therapeutische gebruik doeltreffend onderzocht en beschreven. Waar mogelijk worden erkende en gevalideerde kwantitatieve analyses toegepast, zowel in vivo als in vitro. Nieuwe onderzoekstechnieken worden zodanig beschreven dat zij reproduceerbaar zijn. De resultaten worden kwantitatief uitgedrukt waarbij bijvoorbeeld dosis-effectcurves, tijd-effectcurves en dergelijke worden gebruikt. Waar mogelijk worden de gegevens vergeleken met gegevens over een of meer substanties met een gelijkwaardige therapeutische werking.
- Ten tweede onderzoekt de aanvrager de mogelijke ongewenste farmacodynamische effecten van de substantie op fysiologische functies. Deze onderzoeken worden uitgevoerd bij blootstelling aan het verwachte therapeutische bereik en meer. De onderzoekstechnieken worden, tenzij het standaardprocedures betreft, zodanig beschreven dat zij reproduceerbaar zijn en de onderzoeker toont hun validiteit aan. Elke vermoede wijziging van de reacties als gevolg van de herhaalde toediening van de substantie wordt onderzocht.

In verband met de farmacodynamische interactie van geneesmiddelen kunnen combinaties van werkzame stoffen op grond van hetzij farmacologische premissen hetzij indicaties van de therapeutische werking worden onderzocht. In het eerste geval worden bij het farmacodynamische onderzoek de interacties aangetoond die de combinatie waardevol maken voor therapeutisch gebruik. In het tweede geval, waarin met therapeutisch onderzoek wordt gestreefd naar wetenschappelijke rechtvaardiging van de combinatie, wordt nagegaan of de van de combinatie verwachte effecten kunnen worden aangetoond bij dieren en wordt ten minste het belang van eventuele neveneffecten onderzocht.

4.2.2. *Farmacokinetiek*

Farmacokinetiek is het onderzoek naar de veranderingen die de werkzame stof en de metabolieten ervan in het organisme ondergaan. Zij omvat het onderzoek naar absorptie, distributie, metabolisme (biologische omzetting) en excretie van deze substanties.

De bestudering van deze verschillende fasen kan hoofdzakelijk geschieden met fysische, met chemische of mogelijk met biologische methoden, en door waarneming van de feitelijke farmacodynamische werking van de substantie zelf.

De gegevens betreffende de distributie en de eliminatie zijn noodzakelijk in alle gevallen waarbij deze gegevens onmisbaar zijn om de dosering bij de mens te bepalen, voor chemotherapeutische substanties (antibiotica enz.) en voor substanties waarvan het gebruik op niet-farmacodynamische effecten berust (talrijke middelen voor het stellen van de diagnose enz.).

Ook kunnen onderzoeken in vitro worden uitgevoerd met als voordeel dat menselijk materiaal wordt gebruikt ter vergelijking met dierlijk materiaal (eiwitbinding, metabolisme, interactie tussen geneesmiddelen).

Alle farmacologisch werkzame stoffen worden farmacokinetisch onderzocht. Bij nieuwe combinaties van reeds bekende en overeenkomstig deze richtlijn bestudeerde substanties kan het farmacokinetische onderzoek achterwege blijven indien het toxicologische onderzoek en het klinische onderzoek dit rechtvaardigen.

De opzet van het farmacokinetische programma moet vergelijking en extrapolatie van gegevens over dieren en mensen mogelijk maken.

4.2.3. Toxicologie

a) Toxiciteit bij eenmalige toediening

Onder onderzoek naar toxiciteit bij eenmalige toediening wordt verstaan een kwalitatieve en kwantitatieve bestudering van de toxiciteitsverschijnselen die zich kunnen voordoen na eenmalige toediening van de werkzame stof(fen) van het geneesmiddel in de mengverhouding en de fysisch-chemische toestand waarin zij in het geneesmiddel aanwezig zijn.

Het onderzoek naar toxiciteit bij eenmalige toediening wordt overeenkomstig de door het Bureau gepubliceerde desbetreffende richtsnoeren uitgevoerd.

b) Toxiciteit bij herhaalde toediening

Het onderzoek naar de toxiciteit bij herhaalde toediening heeft ten doel de fysiologische en/of anatomisch-pathologische veranderingen bij herhaalde toediening van de onderzochte werkzame stof of combinaties van werkzame stoffen vast te stellen en te bepalen hoe deze veranderingen in verband staan met de dosering.

Over het algemeen is het wenselijk twee onderzoeken uit te voeren: een kortetermijnonderzoek dat twee tot vier weken beslaat en een langetermijnonderzoek. De duur van het langetermijnonderzoek is afhankelijk van de voorwaarden voor klinisch gebruik. Dit heeft ten doel de mogelijke bijwerkingen te beschrijven waarin in klinische onderzoeken aandacht moet worden besteed. De duur is vastgelegd in de desbetreffende richtsnoeren die het Bureau heeft gepubliceerd.

c) Genotoxiciteit

Het onderzoek naar het mutagene en clastogene potentieel heeft ten doel vast te stellen of een substantie wijzigingen in het genetische materiaal van individuen of cellen kan veroorzaken. Mutagene substanties kunnen een gezondheidsrisico inhouden omdat blootstelling aan een mutagen een mutatie van de genetische identiteit tot gevolg kan hebben, met de mogelijkheid van geërfde aandoeningen en het risico van somatische mutaties, inclusief die welke kanker veroorzaken. Dit onderzoek is voor elke nieuwe substantie verplicht.

d) Carcinogeniciteit

In de volgende gevallen wordt normaliter onderzoek naar de carcinogene werking gedaan:

1. Dit onderzoek is verplicht voor geneesmiddelen waarvan het verwachte klinische gebruik een langdurige periode van het leven van de patiënt beslaat (hetzij door voortdurend gebruik of door herhaald gebruik met tussenpozen).
2. Dit onderzoek wordt aanbevolen voor geneesmiddelen waarvan een carcinogeen potentieel wordt gevreesd, bijvoorbeeld op grond van geneesmiddelen van dezelfde klasse of met een gelijkwaardige structuur, of op grond van bewijsmateriaal van onderzoeken naar de toxiciteit bij herhaalde toediening.
3. Onderzoeken met duidelijk genotoxische verbindingen zijn niet nodig, aangezien deze geacht worden interspecifieke carcinogenen te zijn, die een gevaar voor de mens inhouden. Indien een dergelijk geneesmiddel bedoeld is om chronisch aan mensen te worden toegediend, kan een chronisch onderzoek nodig zijn om vroegtijdig gezwelverwekkende effecten vast te stellen.

e) Voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteit

Er wordt passend onderzoek gedaan naar de mogelijke schadelijke gevolgen voor de voortplantingsfunctie van man of vrouw en voor de nakomelingen.

Dit onderzoek omvat de bestudering van de effecten voor de voortplantingsfunctie van volwassen mannen en vrouwen, de bestudering van de toxische en de teratogene effecten in alle ontwikkelingsstadia van de conceptie tot de seksuele rijpheid en de bestudering van latente effecten indien het geneesmiddel in kwestie tijdens de zwangerschap aan vrouwen is toegediend.

Het achterwege laten van dit onderzoek moet afdoende worden gemotiveerd.

Afhankelijk van het vermelde gebruik van het geneesmiddel kunnen aanvullende ontwikkelingsonderzoeken gerechtvaardigd zijn indien het geneesmiddel wordt toegediend aan de nakomelingen.

Normaliter wordt onderzoek naar embryonale en foetale toxiciteit uitgevoerd bij twee zoogdiersoorten, waarvan één geen knaagdiersoort is. Peri- en postnataal onderzoek wordt bij ten minste één soort uitgevoerd. Wanneer bekend is dat het metabolisme van een geneesmiddel bij bepaalde soorten te vergelijken is met dat bij de mens, is het wenselijk in elk geval deze soort te gebruiken. Tevens is het wenselijk dat een van de soorten dezelfde is als bij het onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde toediening.

Bij de vaststelling van de opzet van het onderzoek wordt rekening gehouden met de stand van de wetenschap ten tijde van de indiening van de aanvraag.

f) Lokale tolerantie

Het onderzoek naar lokale tolerantie heeft ten doel na te gaan of geneesmiddelen (zowel werkzame stoffen als hulpstoffen) worden getolereerd op plaatsen in het lichaam die er na toediening bij klinisch gebruik mee in contact kunnen komen. De onderzoekstrategie moet zodanig zijn dat mechanische effecten van toediening of de zuiver fysisch-chemische werking van het product kunnen worden onderscheiden van de toxicologische of farmacodynamische effecten.

Het onderzoek naar lokale tolerantie wordt uitgevoerd met het preparaat dat voor menselijk gebruik wordt ontwikkeld, waarbij de controlegroep(en) het vehiculum en/of de hulpstoffen krijgen toegediend. Zo nodig worden positieve controles/referentiesubstanties toegepast.

De opzet van de onderzoeken naar lokale tolerantie (keuze van de soorten, duur, frequentie en wijze van toediening, doseringen) hangt af van het te onderzoeken probleem en de voorgestelde toedieningsvoorwaarden bij klinisch gebruik. In voorkomend geval wordt de omkeerbaarheid van lokale verwondingen onderzocht.

Dierproeven mogen worden vervangen door gevalideerde onderzoeken in vitro mits de onderzoeksresultaten een vergelijkbare kwaliteit en bruikbaarheid voor de veiligheidsbeoordeling hebben.

Van chemische stoffen die (bv. dermaal, rectaal of vaginaal) op de huid worden aangebracht wordt het sensibiliserend potentieel beoordeeld met ten minste een van de momenteel beschikbare testmethoden (de proef met cavia's of de *local lymph node assay*).

5. MODULE 5: VERSLAGEN VAN KLINISCHE ONDERZOEKEN

5.1. **Vorm en indeling**

De algemene structuur van module 5 is als volgt:

- inhoudsopgave van de verslagen van klinische onderzoeken;
- tabel van alle klinische onderzoeken;
- verslagen van klinische onderzoeken:
 - *biofarmaceutische onderzoeken*:
 - onderzoeken naar biologische beschikbaarheid;
 - vergelijkende onderzoeken naar biologische beschikbaarheid en biologische equivalentie;
 - onderzoeken naar de correlatie tussen in vitro en in vivo;
 - onderzoeken naar bioanalytische en analytische methoden;

- *farmacokinetisch relevante onderzoeken waarbij menselijk biologisch materiaal is gebruikt:*
 - onderzoeken naar de plasma-eiwitbinding;
 - onderzoeken naar levermetabolisme en interactie;
 - onderzoeken waarbij overig menselijk biologisch materiaal is gebruikt;
- *farmacokinetische onderzoeken bij mensen:*
 - farmacokinetische onderzoeken en onderzoeken naar primaire verdraagbaarheid bij gezonde personen;
 - farmacokinetische onderzoeken en onderzoeken naar primaire verdraagbaarheid bij patiënten;
 - farmacokinetische onderzoeken naar intrinsieke factoren;
 - farmacokinetische onderzoeken naar extrinsieke factoren;
 - farmacokinetische onderzoeken bij populaties;
- *farmacodynamische onderzoeken bij mensen:*
 - farmacodynamische en farmacokinetisch/farmacodynamische onderzoeken bij gezonde personen;
 - farmacodynamische en farmacokinetisch/farmacodynamische onderzoeken bij patiënten;
- *onderzoeken naar werkzaamheid en veiligheid:*
 - klinische onderzoeken met controlegroep die relevant zijn voor de in de aanvraag vermelde indicatie;
 - klinische onderzoeken zonder controlegroep;
 - analyses van gegevens van meer dan een onderzoek, inclusief eventuele formele geïntegreerde analyses, meta-analyses en overkoepelende analyses;
 - overige onderzoeken;
- *ervaringen na het in de handel brengen;*
- literatuurverwijzingen.

5.2. Inhoud: basisbeginselen en eisen

Aan de volgende elementen wordt bijzondere aandacht besteed:

- a) De krachtens artikel 8, lid 3, onder i), en artikel 10, lid 1, over te leggen klinische gegevens moeten een voldoende gefundeerd en wetenschappelijk verantwoord oordeel mogelijk maken over de vraag of het geneesmiddel voldoet aan de criteria voor het verlenen van een vergunning voor het in de handel brengen. Een eerste vereiste is dan ook dat de resultaten van alle uitgevoerde klinische onderzoeken, zowel de positieve als de negatieve, worden overgelegd.
- b) Klinisch onderzoek wordt altijd voorafgegaan door adequaat farmacologisch en toxicologisch onderzoek, dat in overeenstemming met de eisen van module 4 van deze bijlage bij dieren is uitgevoerd. De onderzoeker neemt kennis van de conclusies van het farmacologische en toxicologische onderzoek en de aanvrager stelt hem dan ook ten minste het onderzoekersdossier ter beschikking, waarin alle relevante informatie is opgenomen die voor het begin van een klinisch onderzoek bekend is, met inbegrip van chemische, farmaceutische en biologische gegevens, toxicologische, farmacokinetische en farmacodynamische gegevens bij dieren en de resultaten van eerder uitgevoerd klinisch onderzoek, alsmede afdoende gegevens om de aard, de omvang en de duur van het voorgestelde onderzoek te motiveren; op verzoek wordt het volledige farmacologische en toxicologische rapport ter beschikking gesteld. Voor materiaal van menselijke of dierlijke oorsprong worden alle beschikbare middelen gebruikt om ervoor te zorgen dat voor het begin van het onderzoek geen infectieus materiaal wordt overgedragen.

- c) De houders van een vergunning voor het in de handel brengen moeten ervoor zorgen dat andere essentiële documenten betreffende klinisch onderzoek (inclusief statussen) dan het medische dossier van de betrokken persoon door de eigenaars van de gegevens worden bewaard:
- gedurende ten minste 15 jaar na de voltooiing of stopzetting van het onderzoek;
 - of gedurende ten minste twee jaar na het verlenen van de laatste vergunning voor het in de handel brengen in de Europese Gemeenschap en wanneer in de Europese Gemeenschap geen aanvragen van een vergunning voor het in de handel brengen in behandeling zijn of worden overwogen;
 - of gedurende ten minste twee jaar na de formele stopzetting van de klinische ontwikkeling van het onderzochte geneesmiddel.

Het medische dossier van de betrokken persoon moet overeenkomstig de toepasselijke wetgeving en overeenkomstig de door het ziekenhuis, de instelling of de particuliere praktijk toegestane maximumtermijn worden bewaard.

De documenten kunnen echter langer worden bewaard indien de toepasselijke regelgeving dit vereist of indien dit met de opdrachtgever is overeengekomen. De opdrachtgever is ervoor verantwoordelijk dat het ziekenhuis, de instelling of de praktijk ervan in kennis worden gesteld wanneer deze documenten niet meer bewaard hoeven te worden.

De opdrachtgever of andere eigenaar van de gegevens bewaart alle andere documentatie over het onderzoek zolang het geneesmiddel is toegelaten. Deze documentatie omvat: het protocol, met inbegrip van de beweegredenen, de doelstellingen en de statistische opzet en methodologie van het onderzoek, alsmede de omstandigheden waaronder het is uitgevoerd en beheerd, en bijzonderheden omtrent het bij het onderzoek gebruikte product, het geneesmiddel dat als referentie werd gebruikt en/of de placebo; de standaardwerkvoorschriften; alle schriftelijke adviezen over het protocol en de procedures; het onderzoekersdossier; statussen voor alle proefpersonen; het eindrapport; indien beschikbaar, het auditcertificaat of de auditcertificaten. De opdrachtgever of de latere eigenaar bewaart het eindrapport gedurende vijf jaar nadat het geneesmiddel niet meer is toegelaten.

Voor in de Europese Gemeenschap uitgevoerde onderzoeken neemt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen bovendien alle aanvullende maatregelen die nodig zijn om de documentatie overeenkomstig Richtlijn 2001/20/EG en de uitvoerige richtsnoeren te archiveren.

Elke verandering in het eigendomsrecht van de gegevens wordt gedocumenteerd.

Alle gegevens en documenten worden op verzoek aan de bevoegde autoriteiten ter beschikking gesteld.

- d) De gegevens over elk klinisch onderzoek moeten voldoende gedetailleerd zijn om een objectief oordeel mogelijk te maken:
- het protocol, met inbegrip van de beweegredenen, de doelstellingen en de statistische opzet en methodologie van het onderzoek, alsmede de omstandigheden waaronder het is uitgevoerd en beheerd, en bijzonderheden omtrent het onderzochte geneesmiddel;
 - indien beschikbaar, het auditcertificaat of de auditcertificaten;
 - de lijst van onderzoekers, waarbij elke onderzoeker zijn naam, adres, aanstellingen, kwalificaties en klinische taken vermeldt, aangeeft waar het onderzoek werd uitgevoerd en de informatie van elke patiënt, met inbegrip van de statussen van elke proefpersoon, individueel verzamelt;
 - het eindrapport, ondertekend door de onderzoeker, en in geval van een in verschillende centra uitgevoerd onderzoek, door alle onderzoekers of door de coördinerende (hoofd)onderzoeker.

- e) Bovengenoemde gegevens over klinische onderzoeken worden naar de bevoegde autoriteiten gezonden. In overleg met de bevoegde autoriteiten kan de aanvrager echter een deel van deze informatie weglaten. Op verzoek wordt onmiddellijk de volledige documentatie verstrekt.

De onderzoeker doet in zijn conclusies over de onderzoekresultaten een uitspraak over de veiligheid bij normaal gebruik, de verdraagbaarheid en de werkzaamheid van het product en vermeldt alle nuttige informatie over indicaties en contra-indicaties, dosering, gemiddelde duur van de behandeling, alsmede eventuele bijzondere voorzorgen bij het gebruik en klinische symptomen bij overdosering. Bij rapportage van de resultaten van een in verschillende centra uitgevoerd onderzoek doet de hoofdonderzoeker in zijn conclusies namens alle centra een uitspraak over de veiligheid en de werkzaamheid van het onderzochte geneesmiddel.

- f) De klinische bevindingen worden voor elk onderzoek samengevat, waarbij de volgende elementen worden vermeld:
- 1) het aantal behandelde personen en het geslacht van deze personen;
 - 2) de wijze van selectie en de leeftijdsverdeling van de bij het onderzoek betrokken groepen patiënten en de vergelijkingsproeven;
 - 3) het aantal patiënten wier deelname aan het onderzoek voortijdig is gestaakt en de redenen hiervoor;
 - 4) wanneer onderzoeken met controlegroep volgens de hierboven genoemde voorwaarden zijn uitgevoerd, een mededeling of de controlegroep:
 - niet aan enige behandeling onderworpen is geweest;
 - een placebo heeft ontvangen;
 - een ander geneesmiddel heeft ontvangen waarvan de werking bekend is;
 - een andere behandeling dan therapie met geneesmiddelen heeft gekregen;
 - 5) de frequentie van de waargenomen bijwerkingen;
 - 6) bijzonderheden over patiënten met een verhoogd risico (bejaarden, kinderen, zwangere of menstruerende vrouwen) of waarvan de fysiologische of pathologische toestand in aanmerking moet worden genomen;
 - 7) parameters of beoordelingscriteria voor de werkzaamheid en de resultaten, uitgedrukt in deze parameters;
 - 8) een statistische beoordeling van de resultaten, indien de opzet van het onderzoek en de variabiliteit hiertoe nopen.
- g) Bovendien vermeldt de onderzoeker steeds de gedane waarnemingen ten aanzien van:
- 1) eventuele verschijnselen van gewenning, verslaving of ontwenning;
 - 2) de geconstateerde interacties met gelijktijdig toegediende andere geneesmiddelen;
 - 3) de criteria op grond waarvan sommige patiënten van het onderzoek zijn uitgesloten;
 - 4) eventuele sterfgevallen die zich tijdens het onderzoek of gedurende de controleperiode daarna hebben voorgedaan.
- h) Voor een nieuwe combinatie van geneeskrachtige substanties worden dezelfde gegevens verstrekt als voor nieuwe geneesmiddelen en van die combinatie worden de veiligheid en de werkzaamheid aangetoond.
- i) Wanneer gegevens geheel of gedeeltelijk ontbreken, worden de redenen hiervoor gegeven. Als in de loop van het onderzoek onvoorziene resultaten aan het licht komen, wordt nader preklinisch, toxicologisch en farmacologisch onderzoek uitgevoerd en bestudeerd.
- j) Als het geneesmiddel is bestemd voor langdurige toediening, worden gegevens vermeld over eventuele wijziging van de farmacologische werking na herhaalde toediening en over de vaststelling van de dosering op lange termijn.

5.2.1. *Biofarmaceutische onderzoeken*

Er worden verslagen verstrekt van onderzoeken naar biologische beschikbaarheid, vergelijkende onderzoeken naar biologische beschikbaarheid, onderzoeken naar biologische equivalentie, onderzoeken naar de correlatie tussen in vitro en in vivo, en bioanalytische en analytische methoden.

Bovendien wordt de biologische beschikbaarheid onderzocht wanneer dit nodig is om biologische equivalentie aan te tonen voor de geneesmiddelen die worden genoemd in artikel 10, lid 1, onder a).

5.2.2. *Farmacokinetisch relevante onderzoeken waarbij menselijk biologisch materiaal is gebruikt*

In deze bijlage worden onder „menselijk biologisch materiaal” verstaan alle eiwitten, cellen, weefsels en verwante materialen die uit menselijk materiaal zijn bereid en die in vitro of ex vivo worden gebruikt om de farmacokinetische kenmerken van geneeskrachtige substanties te beoordelen.

In deze rubriek worden verslagen verstrekt van onderzoeken naar de plasma-eiwitbinding, onderzoeken naar levermetabolisme en de interactie van werkzame stoffen en onderzoeken waarvoor overig menselijk biologisch materiaal is gebruikt.

5.2.3. *Farmacokinetische onderzoeken bij mensen*

a) De volgende farmacokinetische kenmerken worden beschreven:

- absorptie (snelheid en mate),
- verdeling,
- metabolisme,
- uitscheiding.

Klinisch significante kenmerken, zoals de gevolgen van de kinetische gegevens voor het doseringsschema, vooral voor risicopatiënten, en verschillen tussen de mens en de bij het preklinische onderzoek gebruikte diersoorten, worden beschreven.

Naast de gebruikelijke op multiële bemonstering gebaseerde farmacokinetische onderzoeken, kunnen ook farmacokinetische analyses van populaties op basis van schaars bemonsteren (sparse sampling) informatie geven over de bijdragen van intrinsieke en extrinsieke factoren aan de variabiliteit in de relatie tussen de dosering en de farmacokinetische respons. Er worden verslagen verstrekt van farmacokinetische onderzoeken en onderzoeken naar primaire verdraagbaarheid bij gezonde personen en bij patiënten, van farmacokinetische onderzoeken om de effecten van intrinsieke en extrinsieke factoren te beoordelen en van farmacokinetische onderzoeken bij populaties.

b) Als het geneesmiddel normaliter samen met andere geneesmiddelen wordt toegediend, worden gegevens vermeld van onderzoek naar gelijktijdige toediening, dat is uitgevoerd om een mogelijke verandering van de farmacologische werking aan te tonen.

Er wordt onderzoek gedaan naar de farmacokinetische interacties tussen de werkzame stof en andere geneesmiddelen of substanties.

5.2.4. *Farmacodynamische onderzoeken bij mensen*

a) De farmacodynamische werking die is gecorreleerd met de werkzaamheid, wordt aangetoond met inbegrip van:

- de dosis/respons-relatie en het tijdsverloop hiervan,
- een rechtvaardiging van de dosering en de wijze van toediening,
- indien mogelijk, de werkingswijze.

De farmacodynamische werking die niet is gecorreleerd met de werkzaamheid, wordt beschreven.

Het aantonen van farmacodynamische effecten bij de mens is op zichzelf niet voldoende om conclusies omtrent een mogelijke therapeutische werking te rechtvaardigen.

- b) Als het geneesmiddel normaliter samen met andere geneesmiddelen wordt toegediend, worden gegevens vermeld van onderzoek naar gelijktijdige toediening, dat is uitgevoerd om een mogelijke verandering van de farmacologische werking aan te tonen.

Er wordt onderzoek gedaan naar de farmacodynamische interacties tussen de werkzame stof en andere geneesmiddelen of substanties.

5.2.5. *Onderzoeken naar werkzaamheid en veiligheid*

5.2.5.1. *Klinische onderzoeken met controlegroep die relevant zijn voor de in de aanvraag vermelde indicatie*

In het algemeen wordt klinisch onderzoek uitgevoerd met controlegroepen, indien mogelijk met aselechte indeling en in voorkomend geval versus een bestaand geneesmiddel waarvan de therapeutische waarde is aangetoond; voor een andere opzet wordt een motivering gegeven. De behandeling van de controlegroepen zal van geval tot geval variëren en zal mede worden bepaald door ethische overwegingen en door het therapeutische gebied; zo kan het in bepaalde gevallen passender zijn de werkzaamheid van een nieuw geneesmiddel te vergelijken met die van een bestaand geneesmiddel waarvan de therapeutische waarde is aangetoond, dan deze te vergelijken met de werking van een placebo.

- 1) Er worden, vooral bij onderzoeken waarin de werking van het product niet objectief kan worden gemeten, zo veel mogelijk maatregelen genomen om vertekening te voorkomen, zoals methoden voor aselechte indeling en blind onderzoek.
- 2) Het protocol van het onderzoek bevat een uitvoerige beschrijving van de te gebruiken statistische methoden, alsmede een vermelding van het aantal patiënten en de redenen waarom zij in het onderzoek zijn opgenomen (met inbegrip van berekeningen van de statistische waarde van het onderzoek), het te gebruiken significantieniveau en een beschrijving van de statistische eenheid. Maatregelen om vertekening te vermijden, in het bijzonder de methoden voor de aselechte indeling, worden gedocumenteerd. Het betrekken van een groot aantal proefpersonen bij een onderzoek mag niet worden beschouwd als een adequate vervanging van een onderzoek met een deugdelijke controleopzet.

De gegevens over veiligheid worden, rekening houdend met de door de Commissie gepubliceerde richtsnoeren, bestudeerd, waarbij bijzondere aandacht is voor de voorvallen die tot wijziging van de dosering hebben geleid of bijkomende medicatie noodzakelijk hebben gemaakt, ernstige ongewenste voorvallen, voorvallen die tot intrekking hebben geleid, en sterfgevallen. Patiënten of groepen patiënten met een verhoogd risico worden vermeld en bijzondere aandacht wordt besteed aan mogelijk kwetsbare patiënten die in kleine aantallen aanwezig kunnen zijn, bv. kinderen, zwangere vrouwen, ouderen met een zwakke gezondheid, mensen met een duidelijke afwijking op het gebied van metabolisme of excretie enz. De gevolgen van de veiligheidsbeoordeling voor de mogelijke toepassingen van het geneesmiddel worden beschreven.

5.2.5.2. *Klinische onderzoeken zonder controlegroep, analyses van gegevens van meer dan een onderzoek en overige klinische onderzoeken*

De verslagen van deze onderzoeken worden verstrekt.

5.2.6. *Ervaringen na het in de handel brengen*

Als het geneesmiddel al in derde landen is toegelaten, wordt informatie verstrekt over bijwerkingen van het betrokken geneesmiddel en van geneesmiddelen die dezelfde werkzame stof(fen) bevatten, indien mogelijk gerelateerd aan de gebruikte hoeveelheid.

5.2.7. *Statussen en lijsten van individuele patiënten*

Statussen en lijsten van individuele patiëntgegevens die overeenkomstig de door het Bureau gepubliceerde desbetreffende richtsnoeren zijn ingediend, worden in dezelfde volgorde als de verslagen van de klinische onderzoeken verstrekt en gepresenteerd en geïndiceerd naar onderzoek.

DEEL II

SPECIEFIEKE DOSSIERS EN EISEN VOOR VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sommige geneesmiddelen hebben zodanige specifieke kenmerken dat alle eisen voor dossiers van aanvragen van een vergunning voor het in de handel brengen die in deel I van deze bijlage zijn opgenomen, moeten worden aangepast. In deze bijzondere situaties gelden passende aangepaste eisen voor de dossiers.

1. LANGDURIG GEBRUIK IN DE MEDISCHE PRAKTIJK

Voor geneesmiddelen waarvan de werkzame stoffen „reeds lang in de medische praktijk worden gebruikt”, als bedoeld in artikel 10, lid 1, onder a), punt ii), en een erkende werkzaamheid alsmede een aanvaardbaar veiligheidsniveau bieden, gelden de volgende specifieke regels:

De aanvrager verstrekt de modules 1, 2 en 3 overeenkomstig deel I van deze bijlage.

Voor de modules 4 en 5 wordt in een gedetailleerde wetenschappelijke bibliografie aandacht aan niet-klinische en klinische kenmerken besteed.

De volgende specifieke voorschriften gelden voor het aantonen van langdurig gebruik in de medische praktijk:

a) Om vast te stellen dat bestanddelen van geneesmiddelen reeds lang in de medische praktijk worden gebruikt, wordt rekening gehouden met de volgende factoren:

- de periode dat een substantie is gebruikt,
- kwantitatieve aspecten van het gebruik van de substantie,
- de mate van wetenschappelijke belangstelling voor het gebruik van de substantie (zoals die tot uiting komt in de gepubliceerde wetenschappelijke literatuur) en
- de samenhang in de wetenschappelijke beoordeling.

De periode die nodig is om te kunnen vaststellen dat een substantie reeds lang in de medische praktijk wordt gebruikt, kan derhalve van geval tot geval verschillen. Deze kan echter in geen geval korter zijn dan één decennium, gerekend vanaf het eerste systematische en gedocumenteerde gebruik van de substantie als geneesmiddel in de Gemeenschap.

b) De door de aanvrager verstrekte documentatie bestrijkt alle aspecten van de beoordeling van de veiligheid en/of de werkzaamheid en bevat (een verwijzing naar) een overzicht van de relevante literatuur, waarbij rekening wordt gehouden met onderzoek voor en na het in de handel brengen en met de gepubliceerde wetenschappelijke literatuur over de opgedane ervaring in de vorm van epidemiologisch onderzoek en met name vergelijkend epidemiologisch onderzoek. Alle documentatie wordt vermeld, ongeacht of deze positief of negatief is. Met betrekking tot de bepalingen inzake „langdurig gebruik in de medische praktijk” is het met name noodzakelijk te verduidelijken dat „bibliografische verwijzingen” naar andere bronnen van bewijsmateriaal (onderzoek na het in de handel brengen, epidemiologisch onderzoek, enz.) en niet alleen gegevens betreffende proeven en onderzoeken kunnen dienen als geldig bewijsmiddel voor de veiligheid en de werkzaamheid van een geneesmiddel, indien in de aanvraag op bevredigende wijze het gebruik van deze informatiebronnen wordt toegelicht en gerechtvaardigd.

c) Bijzondere aandacht wordt besteed aan eventuele ontbrekende informatie en gemotiveerd wordt waarom ondanks het ontbreken van bepaalde onderzoekresultaten een aanvaardbaar niveau van veiligheid en/of werkzaamheid kan worden aangetoond.

d) In de niet-klinische en/of klinische overzichten wordt uiteengezet wat de relevantie is van eventuele ingediende gegevens die betrekking hebben op een ander product dan hetgeen in de handel zal worden gebracht. Beoordeeld wordt of het onderzochte geneesmiddel ondanks de bestaande verschillen als gelijkwaardig kan worden beschouwd met het product waarvoor een vergunning voor het in de handel brengen wordt aangevraagd.

e) Ervaring na het in de handel brengen met andere producten die dezelfde bestanddelen bevatten is bijzonder belangrijk en de aanvrager houdt uitdrukkelijk rekening met dit aspect.

2. IN WEZEN GELIJKWAARDIGE GENEESMIDDELEN

- a) Aanvragen op basis van artikel 10, lid 1, onder a), punt i) (in wezen gelijkwaardige geneesmiddelen) bevatten alleen de in de modules 1, 2 en 3 van deel I van deze bijlage beschreven gegevens op voorwaarde dat de aanvrager beschikt over toestemming van de houder van de oorspronkelijke vergunning voor het in de handel brengen om te verwijzen naar de inhoud van diens modules 4 en 5.
- b) Aanvragen op basis van artikel 10, lid 1, onder a), punt iii) (in wezen gelijkwaardige geneesmiddelen d.w.z. generieke geneesmiddelen) bevatten de in de modules 1, 2 en 3 van deel I van deze bijlage beschreven gegevens alsook gegevens die de biologische beschikbaarheid en de biologische equivalentie met het oorspronkelijke geneesmiddel aantonen, op voorwaarde dat het oorspronkelijke geneesmiddel geen biologisch geneesmiddel is (zie deel II, punt 4, gelijkwaardige biologische geneesmiddelen).

In de niet-klinische en klinische overzichten en samenvattingen voor deze geneesmiddelen wordt in het bijzonder aandacht aan de volgende elementen besteed:

- de gronden waarop het geneesmiddel in wezen gelijkwaardig wordt geacht;
- een samenvatting van de verontreinigingen die voorkomen in fabricagepartijen van de werkzame stof(fen) en van het eindproduct (en in voorkomend geval de ontledingsproducten die bij opslag ontstaan) als voorgesteld voor gebruik in de in de handel te brengen geneesmiddelen, met een beoordeling van deze verontreinigingen;
- een beoordeling van de onderzoeken naar de biologische equivalentie of een motivering waarom geen onderzoeken zijn uitgevoerd overeenkomstig de richtsnoeren voor „onderzoek naar biologische beschikbaarheid en biologische equivalentie”;
- een bijwerking van de gepubliceerde literatuur die voor de substantie en voor de aanvraag van belang is. Het kan aanvaardbaar zijn dat voor dit doeleinde artikelen in „peer review” vaktijdschriften worden geannoteerd;
- elke aanspraak in de samenvatting van de kenmerken van het product die niet bekend is van of is afgeleid van de kenmerken van het geneesmiddel en/of de therapeutische categorie ervan wordt in de niet-klinische of klinische overzichten en samenvattingen besproken en onderbouwd met gepubliceerde literatuur en/of aanvullende onderzoeken;
- indien van toepassing moet de aanvrager, wanneer deze aanspraak maakt op gelijkwaardigheid in wezen, aanvullende gegevens verstrekken teneinde het bewijs te leveren van de gelijkwaardigheid van de veiligheids- en werkzaamheidskenmerken van de andere zouten, esters of derivaten van een werkzame stof waarvoor een vergunning is verleend.

3. AANVULLENDE GEGEVENS DIE IN BIJZONDERE SITUATIES VEREIST ZIJN

Indien de werkzame stof van een in wezen gelijkwaardig geneesmiddel hetzelfde therapeutische deel bevat als het oorspronkelijke toegelaten geneesmiddel in combinatie met een ander zout of ester complex of derivaat, wordt aangetoond dat in de farmacokinetiek van het deel, in de farmacodynamiek en/of in de toxiciteit geen wijziging optreedt die het veiligheids- en werkzaamheidsprofiel kan veranderen. Indien dit niet wordt aangetoond, wordt deze combinatie als een nieuwe werkzame stof beschouwd.

Indien een geneesmiddel bestemd is voor een ander therapeutisch gebruik, in een andere farmaceutische vorm wordt aangeboden of bestemd is om op een andere wijze dan wel in andere doses of met een andere dosering te worden toegediend, worden de resultaten van passende toxicologische, farmacologische en/of klinische proeven verstrekt.

4. GELIJKWAARDIGE BIOLOGISCHE GENEESMIDDELEN

De bepalingen van artikel 10, lid 1, onder a), punt iii), kunnen ontoereikend zijn in het geval van biologische geneesmiddelen. Indien op grond van de voor in wezen gelijkwaardige geneesmiddelen (generieke geneesmiddelen) vereiste informatie de gelijkwaardigheid van twee biologische geneesmiddelen niet kan worden aangetoond, worden hiervoor aanvullende gegevens, in het bijzonder het toxicologische en klinische profiel, verstrekt.

Indien een onafhankelijke aanvrager onder verwijzing naar een in de Gemeenschap toegelaten oorspronkelijk geneesmiddel na het verstrijken van de periode van gegevensbescherming een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen indient voor een biologisch geneesmiddel, als gedefinieerd in deel I, punt 3.2, van deze bijlage, wordt de volgende aanpak toegepast.

- De te verstrekken informatie blijft niet beperkt tot de modules 1, 2 en 3 (chemische, farmaceutische en biologische gegevens), aangevuld met gegevens over de biologische equivalentie en de biologische beschikbaarheid. Per geval wordt overeenkomstig de relevante wetenschappelijke richtsnoeren vastgesteld welke en hoeveel aanvullende gegevens (d.w.z. toxicologische en overige niet-klinische en passende klinische gegevens) moeten worden verstrekt.
- Vanwege de diversiteit van biologische geneesmiddelen stelt de bevoegde autoriteit, rekening houdend met de specifieke kenmerken van elk afzonderlijk geneesmiddel, vast welke gespecificeerde onderzoeken, als bedoeld in de modules 4 en 5, vereist zijn.

De toe te passen algemene beginselen worden behandeld in door het Bureau gepubliceerde richtsnoeren, waarin rekening wordt gehouden met de kenmerken van het betrokken biologische geneesmiddel. Indien het oorspronkelijke toegelaten geneesmiddel meer dan een indicatie heeft, worden de werkzaamheid en veiligheid van het volgens de aanvrager gelijkwaardige geneesmiddel voor elke in de aanvraag vermelde indicatie afzonderlijk gemotiveerd of zo nodig aangetoond.

5. COMBINATIEGENEESMIDDELEN

Aanvragen op basis van artikel 10, lid 1, onder b), betreffen nieuwe geneesmiddelen die uit ten minste twee werkzame stoffen bestaan en die niet eerder als combinatiegeneesmiddel zijn toegelaten.

Voor deze aanvragen wordt een volledig dossier (modules 1 tot en met 5) voor het combinatiegeneesmiddel verstrekt. In voorkomend geval wordt informatie verstrekt over de fabricagelocaties en de veiligheidsbeoordeling voor vreemd materiaal.

6. DOCUMENTATIE VOOR AANVRAGEN IN UITZONDERLIJKE OMSTANDIGHEDEN

Wanneer de aanvrager kan aantonen dat hij geen volledige gegevens over de werkzaamheid en de veiligheid bij normaal gebruik kan verschaffen omdat:

- de indicaties waarvoor het product is bedoeld zo zelden voorkomen dat niet redelijkerwijs kan worden verwacht dat de aanvrager volledige gegevens verstrekt, of
- volledige gegevens vanwege de stand van de wetenschappelijke kennis op dat moment niet kunnen worden verstrekt, of
- het verzamelen van deze informatie zou indruisen tegen algemeen aanvaarde beginselen van de medische ethiek,

kunnen, overeenkomstig artikel 22, specifieke verplichtingen aan een vergunning voor het in de handel brengen worden verbonden.

Deze verplichtingen kunnen het volgende omvatten:

- de aanvrager moet binnen een door de bevoegde autoriteit vastgestelde termijn een gespecificeerd onderzoeksprogramma voltooiën; op basis van de resultaten van dit programma wordt het baten/risico-profiel opnieuw beoordeeld;
- het geneesmiddel mag alleen op medisch recept worden verstrekt en mag in bepaalde gevallen alleen onder streng medisch toezicht, eventueel in een ziekenhuis en in geval van radiofarmaceutica door een bevoegd persoon, worden toegediend;
- in de bijsluiter en in alle overige medische informatie moet de arts erop worden gewezen dat over het geneesmiddel in bepaalde, gespecificeerde opzichten nog onvoldoende gegevens beschikbaar zijn.

7. GEMENGDE AANVRAGEN

Onder „gemengde aanvragen” worden verstaan aanvraagdossiers van vergunningen voor het in de handel brengen waarin module 4 en/of module 5 bestaat uit een combinatie van enerzijds verslagen van door de aanvrager uitgevoerde beperkte niet-klinische en/of klinische onderzoeken en anderzijds bibliografische verwijzingen. De overige module of modules komen overeen met de in deel I van deze bijlage beschreven structuur. De bevoegde autoriteit aanvaardt per geval de door de aanvrager voorgestelde vorm.

DEEL III

BIJZONDERE GENEESMIDDELEN

Dit deel bevat specifieke eisen in verband met de aard van bepaalde geneesmiddelen.

1. BIOLOGISCHE GENEESMIDDELEN

1.1. **Uit plasma bereide geneesmiddelen**

Voor uit menselijk bloed of menselijk plasma bereide geneesmiddelen kunnen, in afwijking van de bepalingen van module 3, de in „Informatie over de grondstoffen en basismaterialen” vermelde dossiereisen voor uit menselijk bloed of menselijk plasma bereide grondstoffen worden vervangen door een overeenkomstig dit deel gecertificeerd plasmabasisdossier.

a) **B e g i n s e l e n**

Voor de toepassing van deze bijlage:

- wordt onder „plasmabasisdossier” verstaan een op zichzelf staand dossier, dat separaat is van het dossier van een vergunning voor het in de handel brengen, en dat alle relevante, gedetailleerde informatie bevat over het volledige menselijke plasma dat wordt gebruikt als grondstof en/of basismateriaal voor de vervaardiging van sub- of halfproducten, bestanddelen van hulpstoffen en werkzame stoffen die deel uitmaken van de geneesmiddelen of medische hulpmiddelen die bedoeld zijn in Richtlijn 2000/70/EG van het Europees Parlement en de Raad van 16 november 2000 tot wijziging, voor wat medische hulpmiddelen betreft die stabiele derivaten van menselijk bloed of menselijk plasma bevatten, van Richtlijn 93/42/EEG van de Raad ⁽¹⁾;
- wordt door alle centra of instellingen die menselijk plasma fractioneren of verwerken de reeks relevante gedetailleerde informatie opgesteld en voortdurend bijgewerkt waarnaar in het plasmabasisdossier wordt verwezen;
- dient de aanvrager of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen het plasmabasisdossier bij het Bureau of de bevoegde autoriteit in. Indien de aanvrager of de houder van een vergunning voor het in de handel brengen niet de houder van het plasmabasisdossier is, wordt het plasmabasisdossier aan de aanvrager of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen ter beschikking gesteld zodat hij dit bij de bevoegde autoriteit kan indienen. De aanvrager of houder van de vergunning voor het in de handel brengen neemt in alle gevallen de verantwoordelijkheid voor het geneesmiddel op zich;
- wacht de bevoegde autoriteit die de vergunning voor het in de handel brengen beoordeelt, tot het Bureau het certificaat heeft afgegeven alvorens een besluit over de aanvraag te nemen;
- verwijst elk dossier van een vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel dat een uit menselijk plasma bereid bestanddeel bevat naar het plasmabasisdossier van het als grondstof of basismateriaal gebruikte plasma.

b) **I n h o u d**

Overeenkomstig artikel 109, zoals gewijzigd bij Richtlijn 2002/98/EG, dat verwijst naar de eisen voor donors en het testen van donaties, bevat het plasmabasisdossier informatie over het als grondstof of basismateriaal gebruikte plasma, in het bijzonder over:

⁽¹⁾ PB L 313 van 13.12.2000, blz. 22.

- 1) de oorsprong van het plasma:
 - i) informatie over de centra of instellingen waar het bloed of het plasma wordt afgenomen, alsook over de inspectie en de erkenning ervan, en epidemiologische gegevens over door bloed overdraagbare infecties;
 - ii) informatie over de centra of instellingen waar de donaties en de plasmapools worden gecontroleerd, alsook over de inspectie en de erkenning ervan;
 - iii) de selectie- en uitsluitingscriteria voor donoren van bloed of plasma;
 - iv) het bestaande systeem dat het mogelijk maakt de weg die elke donatie heeft gevolgd van de instelling waar het bloed of het plasma is verzameld tot het eindproduct en vice versa te traceren;
- 2) de kwaliteit en de veiligheid van het plasma:
 - i) de naleving van de monografieën van de Europese Farmacopee;
 - ii) de controle van donaties en pools van bloed en plasma op infectieus materiaal, alsook informatie over de controlemethoden en, in het geval van plasmacollecties, validatiegegevens over de gebruikte tests;
 - iii) de technische kenmerken van de zakken voor de verzameling van bloed of plasma, alsook informatie over de als anticoagulans gebruikte oplossingen;
 - iv) de omstandigheden waaronder het plasma wordt bewaard en vervoerd;
 - v) de procedures voor inventarisatieperiodes (inventory holds) en/of quarantaineperiodes;
 - vi) de typering van de plasmapool;
- 3) het bestaande systeem tussen de fabrikant van het uit plasma bereide geneesmiddel en/of het centrum of de instantie die het plasma fractioneert of verwerkt enerzijds en de centra of instellingen die het bloed of het plasma verzamelen en controleren anderzijds, waarin de voorwaarden van hun interactie en hun overeengekomen specificaties zijn gedefinieerd.

Bovendien wordt in het plasmabasisdossier een lijst opgenomen van de geneesmiddelen waarvoor het basisdossier geldt, met de vermelding of een vergunning voor het in de handel brengen is verleend of dat de procedure van de verlening van een dergelijke vergunning nog loopt, met inbegrip van de geneesmiddelen die bedoeld zijn in artikel 2 van Richtlijn 2001/20/EEG van het Europees Parlement en de Raad betreffende de toepassing van goede klinische praktijken bij de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik.

c) Beoordelingen en certificering

- Voor geneesmiddelen waarvoor nog geen vergunning is verleend, dient de aanvrager van een vergunning voor het in de handel brengen bij de bevoegde autoriteit een volledig dossier in, dat vergezeld gaat van een separaat plasmabasisdossier wanneer nog niet zo een dossier bestaat.
- Het plasmabasisdossier wordt door het Bureau wetenschappelijk en technisch beoordeeld. Indien de beoordeling positief is, wordt voor het plasmabasisdossier een certificaat van overeenstemming met de Gemeenschapswetgeving verstrekt, waarbij het beoordelingsverslag wordt gevoegd. Het certificaat is in de hele Gemeenschap geldig.
- Het plasmabasisdossier wordt jaarlijks bijgewerkt en opnieuw gecertificeerd.

- Voor latere wijzigingen in de voorwaarden van het plasmabasisdossier wordt de beoordelingsprocedure gevolgd van Verordening (EG) nr. 542/95 ⁽¹⁾ van de Commissie betreffende het onderzoek van wijzigingen in de voorwaarden van een vergunning om een geneesmiddel in de handel te brengen die binnen het toepassingsgebied van Verordening (EEG) nr. 2309/93 van de Raad (tot vaststelling van communautaire procedures voor het verlenen van vergunningen voor en het toezicht op geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik en tot oprichting van een Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling ⁽²⁾) valt. De voorwaarden voor de beoordeling van deze wijzigingen zijn vastgelegd bij Verordening (EG) nr. 1085/2003 van de Commissie.
- Als tweede stap volgend op het in het eerste, tweede, derde en vierde streepje bepaalde houdt de bevoegde autoriteit die de vergunning voor het in de handel brengen zal verlenen of heeft verleend, rekening met de gevolgen van de certificering, de hercertificering of de wijziging van het plasmabasisdossier voor het geneesmiddel of de geneesmiddelen in kwestie.
- Indien een plasmabasisdossier uitsluitend overeenkomt met uit bloed of plasma bereide geneesmiddelen waarvan de vergunning voor het in de handel brengen tot één lidstaat is beperkt, wordt de wetenschappelijke en technische beoordeling van dat basisdossier, in afwijking van de bepalingen in het tweede streepje, door de nationale bevoegde autoriteit van die lidstaat uitgevoerd.

1.2. Vaccins

Voor vaccins voor menselijk gebruik gelden, in afwijking van de bepalingen van module 3 inzake „werkzame stoffen”, de volgende eisen indien ze op het gebruik van een systeem van vaccinantiegenbasisdossiers zijn gebaseerd.

Het aanvraagdossier van een vergunning voor het in de handel brengen van een vaccin bevat, met uitzondering van influenzavaccins voor mensen, een vaccinantiegenbasisdossier voor elk vaccinantiegen dat een werkzame stof van het vaccin is.

a) B e g i n s e l e n

Voor de toepassing van deze bijlage:

- wordt onder „vaccinantiegenbasisdossier” verstaan een op zichzelf staand deel van het aanvraagdossier van een vergunning voor het in de handel brengen van een vaccin, dat alle relevante biologische, farmaceutische en chemische informatie bevat over de werkzame stoffen die deel van het geneesmiddel uitmaken. Het op zichzelf staande deel mag gemeenschappelijk zijn voor een of meer monovalente en/of gecombineerde vaccins die door dezelfde aanvrager of houder van een vergunning voor het in de handel brengen worden ingediend;
- kan een vaccin een of verschillende afzonderlijke vaccinantigenen bevatten. Een vaccin bevat evenveel werkzame stoffen als vaccinantigenen;
- bevat een gecombineerd vaccin ten minst twee afzonderlijke vaccinantigenen die bedoeld zijn om een of meer infectieziekten te voorkomen;
- wordt onder „monovalent vaccin” verstaan een vaccin dat één vaccinantiegen bevat dat bedoeld is om één infectieziekte te voorkomen.

b) I n h o u d

Het vaccinantiegenbasisdossier bevat de volgende informatie die is afgeleid uit het gedeelte over werkzame stoffen van module 3 (kwalitatieve gegevens), zoals beschreven in deel I van deze bijlage:

werkzame stof:

1. algemene informatie, inclusief de naleving van de relevante monografie(ën) van de Europese Farmacopee;
2. informatie over de vervaardiging van de werkzame stof: deze rubriek betreft het fabricageprocédé, informatie over de grondstoffen en basismaterialen, specifieke maatregelen in verband met overdraagbare spongiforme encefalopathieën (TSE's) en de veiligheidsbeoordeling voor vreemd materiaal en de faciliteiten en uitrusting;

⁽¹⁾ PB L 55 van 13.3.1995, blz. 15.

⁽²⁾ PB L 214 van 24.8.1993, blz. 1.

3. typering van de werkzame stof;
4. kwaliteitscontrole van de werkzame stof;
5. referentienorm en -materialen;
6. verpakking en sluitsysteem van de werkzame stof;
7. houdbaarheid van de werkzame stof.

c) **Beoordeling en certificering**

- Voor nieuwe vaccins die een nieuw vaccinantigeen bevatten dient de aanvrager bij een bevoegde autoriteit een volledig aanvraagdossier voor een vergunning voor het in de handel brengen in, met inbegrip van alle vaccinantigeenbasisdossiers die overeenkomen met elk afzonderlijk vaccinantigeen dat deel uitmaakt van het nieuwe vaccin, wanneer voor het afzonderlijke vaccinantigeen nog geen basisdossier bestaat. Elk vaccinantigeenbasisdossier wordt door het Bureau wetenschappelijk en technisch beoordeeld. Indien de beoordeling positief is, wordt voor elk vaccinantigeenbasisdossier een certificaat van overeenstemming met de Gemeenschapswetgeving verstrekt, waarbij het beoordelingsverslag wordt gevoegd. Het certificaat is in de hele Gemeenschap geldig.
- De bepalingen van het eerste streepje gelden ook voor vaccins die bestaan uit een nieuwe combinatie van vaccinantigenen, ongeacht of een of meer van deze vaccinantigenen deel uitmaken van reeds in de Gemeenschap toegelaten vaccins of niet.
- Wijzigingen van de inhoud van een vaccinantigeenbasisdossier voor een in de Gemeenschap toegelaten vaccin worden door het Bureau wetenschappelijk en technisch beoordeeld overeenkomstig de procedure die is vastgelegd in Verordening (EG) nr. 1085/2003 van de Commissie. Indien de beoordeling positief is, verstrekt het Bureau een certificaat van overeenstemming met de Gemeenschapswetgeving voor het vaccinantigeenbasisdossier. Dit certificaat is in de hele Gemeenschap geldig.
- Indien een vaccinantigeenbasisdossier uitsluitend overeenkomt met een vaccin waarvoor een vergunning voor het in de handel brengen geldt die niet volgens een communautaire procedure is of zal worden verleend, wordt, op voorwaarde dat het toegelaten vaccin vaccinantigenen bevat die niet volgens een communautaire procedure zijn beoordeeld, de wetenschappelijke en technische beoordeling van het vaccinantigeenbasisdossier en de latere wijzigingen ervan, in afwijking van de bepalingen van het eerste, tweede en derde streepje, uitgevoerd door de nationale bevoegde autoriteit die de vergunning voor het in de handel brengen heeft verleend.
- Als tweede stap volgend op het in het eerste, tweede, derde en vierde streepje bepaalde houdt de bevoegde autoriteit die de vergunning voor het in de handel brengen zal verlenen of heeft verleend, rekening met de gevolgen van de certificering, de hercertificering of de wijziging van het vaccinantigeenbasisdossier voor het geneesmiddel of de geneesmiddelen in kwestie.

2. **RADIOFARMACEUTICA EN UITGANGSSTOFFEN**

2.1. **Radiofarmaceutica**

Voor de toepassing van dit hoofdstuk wordt voor aanvragen op basis van artikel 6, lid 2, en artikel 9 een volledig dossier ingediend waarin de volgende specifieke bijzonderheden zijn opgenomen:

Module 3

- a) In de context van een radiofarmaceutische kit, waarbij radioactieve labeling plaatsvindt na levering door de fabrikant, wordt onder „de werkzame stof” verstaan, dat deel van de formulering dat is bedoeld om de radionuclide te dragen of daaraan te binden. De beschrijving van de wijze van vervaardiging van radiofarmaceutische kits bevat details over de vervaardiging van de kit en details van de aanbevolen uiteindelijke handelwijze om het radioactieve geneesmiddel te produceren. De noodzakelijke specificaties van de radionuclide worden beschreven, in voorkomend geval overeenkomstig de algemene monografie of de specifieke monografieën van de Europese Farmacopee. Daarnaast worden de stoffen die essentieel zijn voor de radioactieve labeling beschreven. De structuur van de stof waarvoor radioactieve labeling heeft plaatsgevonden, wordt ook beschreven.

Bij radionucliden worden de betrokken nucleaire reacties besproken.

Bij een generator worden zowel de moeder- als de dochterradiationuclide als werkzame stof beschouwd.

- b) Er worden bijzonderheden verstrekt omtrent de aard van de radionuclide, de identiteit van de isotoop, mogelijke verontreinigingen, de drager, het gebruik en de specifieke activiteit.
- c) Onder grondstoffen vallen ook de te bestralen materialen.
- d) Er wordt aandacht besteed aan chemische en radiochemische zuiverheid en de relatie ervan met de biologische distributie.
- e) De zuiverheid van de radionucliden, de radiochemische zuiverheid en de specifieke activiteit worden beschreven.
- f) Voor generatoren worden bijzonderheden verstrekt omtrent de controle van de moeder- en dochterradiationucliden. Bij generator-eluatens worden gegevens verstrekt over de controle van de moeder- en dochterradiationucliden en andere bestanddelen van het generatorsysteem.
- g) De eis dat het gehalte aan werkzame stoffen wordt uitgedrukt in het gewicht van de werkzame delen, is alleen voor radiofarmaceutische kits van toepassing. Voor radionucliden wordt de radioactiviteit uitgedrukt in becquerel op een bepaalde datum en indien nodig op een bepaald tijdstip, met vermelding van de tijdzone. Tevens wordt de aard van de straling vermeld.
- h) Voor kits worden in de specificaties van het eindproduct controles van de werking van producten na radioactieve labeling opgenomen. Daarbij wordt de radiochemische zuiverheid en de zuiverheid van de radionucliden van de radioactief gelabelde stof afdoende gecontroleerd. Alle materialen die voor de radioactieve labeling essentieel zijn, worden kwalitatief en kwantitatief bepaald.
- i) Voor radionuclidegeneratoren, radionuclidekits en radioactief gelabelde producten wordt informatie over de houdbaarheid verstrekt. De houdbaarheid tijdens het gebruik van radiofarmaceutica in verpakkingen met meer dan één dosis wordt gedocumenteerd.

Module 4

Aangenomen wordt dat toxiciteit kan samenhangen met een stralingsdosis. Bij diagnose is dit een gevolg van het gebruik van radiofarmaceutica en bij therapie is dit de gewenste eigenschap. Bij de beoordeling van de veiligheid en de werkzaamheid van radiofarmaceutica wordt dan ook aandacht besteed aan de eisen die aan geneesmiddelen worden gesteld en aan stralingsdosimetrieaspecten. De blootstelling van organen of weefsels aan straling wordt gedocumenteerd. Er worden ramingen opgesteld van de geabsorbeerde stralingsdosis volgens een gespecificeerd internationaal erkend systeem via een bepaalde toedieningsweg.

Module 5

De resultaten van klinische proeven worden in voorkomend geval in de klinische overzichten opgenomen; het ontbreken van deze resultaten wordt gemotiveerd.

2.2. **Radiofarmaceutische uitgangsstoffen voor radioactieve labeling**

In het specifieke geval van een radiofarmaceutische uitgangsstof die uitsluitend voor radioactieve labeling is bestemd, is het hoofddoel informatie te geven over de mogelijke gevolgen van weinig efficiënte radioactieve labeling of van de in vivo dissociatie van het radioactief gelabelde conjugaat, d.w.z. vraagstukken in verband met de effecten van de vrije radionuclide voor de patiënt. Bovendien wordt relevante informatie gegeven over de beroepsrisico's, d.w.z. de blootstelling van het ziekenhuispersoneel en van het milieu aan straling.

In het bijzonder wordt in voorkomend geval de volgende informatie gegeven:

Module 3

Module 3 is in voorkomend geval van toepassing op de registratie van radiofarmaceutische uitgangsstoffen, zoals hierboven onder a) tot en met i) gedefinieerd.

Module 4

De resultaten worden verstrekt van onderzoeken naar de toxiciteit bij eenmalige toediening en bij herhaalde toediening die zijn uitgevoerd overeenkomstig de bepalingen ten aanzien van goede laboratoriumpraktijken van de Richtlijnen 87/18/EEG en 88/320/EEG van de Raad; het ontbreken van deze resultaten wordt gemotiveerd.

Onderzoeken naar de mutageniciteit van de radionuclide worden in dit bijzondere geval niet nuttig geacht.

Er wordt informatie gegeven over de chemische toxiciteit en over de dispositie van de relevante „koude” nuclide.

Module 5

Klinische informatie die afkomstig is van klinische onderzoeken naar de uitgangsstof zelf wordt niet relevant geacht in het specifieke geval van een radiofarmaceutische uitgangsstof die uitsluitend voor radioactieve labeling is bestemd.

Er wordt echter wel informatie gegeven waaruit de klinische bruikbaarheid van de radiofarmaceutische uitgangsstof blijkt wanneer deze wordt gebonden aan relevante transportmoleculen.

3. HOMEOPATISCHE GENEESMIDDELEN

Dit hoofdstuk bevat specifieke bepalingen over de toepassing van de modules 3 en 4 op homeopathische geneesmiddelen, als gedefinieerd in artikel 1, lid 5.

Module 3

Module 3 is van toepassing op de documenten die overeenkomstig artikel 15 worden ingediend bij de vereenvoudigde registratie van de in artikel 14, lid 1, bedoelde homeopathische geneesmiddelen en op de documenten voor de toelating van andere homeopathische geneesmiddelen, als bedoeld in artikel 16, lid 1, behoudens de volgende wijzigingen.

a) Terminologie

De Latijnse naam van de homeopathische grondstof die in het aanvraagdossier voor een vergunning voor het in de handel brengen is beschreven moet overeenkomen met de Latijnse titel van de Europese Farmacopee of, bij ontstentenis daarvan, een officiële farmacopee van een lidstaat. In voorkomend geval worden de in elke lidstaat gebruikte traditionele naam of namen vermeld.

b) Controle van de grondstoffen

De bij de aanvraag gevoegde gegevens en documenten over grondstoffen, dat wil zeggen alle gebruikte materialen, met inbegrip van basismaterialen en tussenproducten tot aan de uiteindelijke verdunde oplossing die in het eindproduct worden opgenomen, worden aangevuld met aanvullende gegevens over de homeopathische grondstof.

De algemene kwaliteitseisen gelden voor alle grondstoffen en basismaterialen alsook voor tussenstappen in het fabricageprocédé dat leidt tot de uiteindelijke verdunde oplossing die in het eindproduct wordt opgenomen. Indien mogelijk is een kwantitatieve analyse vereist indien toxische bestanddelen aanwezig zijn en indien de kwaliteit van de uiteindelijke verdunde oplossing die in het product wordt opgenomen door de hoge verdunningsgraad niet kan worden gecontroleerd. Elke stap van het fabricageprocédé, van de grondstof tot de uiteindelijke verdunde oplossing die in het eindproduct wordt opgenomen, wordt volledig beschreven.

Indien sprake is van verdunningen, vindt de verdunning plaats volgens de homeopathische fabricagemethoden die zijn vastgelegd in de desbetreffende monografie van de Europese Farmacopee of anders in een officiële farmacopee van een lidstaat.

c) Controle van het eindproduct

De algemene kwaliteitseisen zijn van toepassing op homeopathische eindproducten; elke uitzondering wordt door de aanvrager afdoende gemotiveerd.

Alle toxicologisch relevante bestanddelen worden vastgesteld en kwantitatief geanalyseerd. Indien gemotiveerd kan worden dat vaststelling en/of kwantitatieve analyse van alle toxicologisch relevante bestanddelen niet mogelijk is, bijvoorbeeld door de oplossing ervan in het eindproduct, wordt de kwaliteit aangetoond door volledige validatie van het fabricage- en verdunprocédé.

d) Houdbaarheidsproeven

De houdbaarheid van het eindproduct moet worden aangetoond. De houdbaarheidsgegevens van homeopathische grondstoffen kunnen over het algemeen ook worden aangehouden voor de eruit verkregen verdunningen en poeders. Indien door de verdunningsgraad de werkzame stof niet kan worden vastgesteld of kwantitatief kan worden geanalyseerd, kunnen de houdbaarheidsgegevens van de farmaceutische vorm in aanmerking worden genomen.

Module 4

Module 4 is van toepassing op de vereenvoudigde registratie van de in artikel 14, lid 1, bedoelde homeopathische geneesmiddelen, behoudens de volgende specificaties.

Eventuele ontbrekende informatie moet worden gemotiveerd, bijvoorbeeld moet worden gemotiveerd waarom ondanks het ontbreken van bepaalde onderzoekresultaten een aanvaardbaar veiligheidsniveau kan worden aangetoond.

4. KRUIDENGENEESMIDDELEN

Voor aanvragen voor kruidengeneesmiddelen wordt een volledig dossier ingediend waarin de volgende specifieke bijzonderheden zijn opgenomen.

Module 3

Module 3, met inbegrip van de naleving van de monografie(ën) van de Europese Farmacopee, is van toepassing op de toelating van kruidengeneesmiddelen. Er wordt rekening gehouden met de stand van de wetenschap ten tijde van de indiening van de aanvraag.

De volgende specifieke aspecten voor kruidengeneesmiddelen worden in aanmerking genomen:

1) *Kruidensubstanties en kruidenpreparaten*

In deze bijlage worden de termen „kruidensubstanties en kruidenpreparaten” beschouwd als equivalent aan de termen „herbal drugs and herbal drug preparations”, zoals gedefinieerd in de Europese Farmacopee.

In de rubriek betreffende de nomenclatuur van de kruidensubstantie worden de binominale wetenschappelijke naam van de plant (geslacht, soort, variëteit en auteur) en (in voorkomend geval) het chemotype vermeld, alsook de delen van de planten, de definitie van de kruidensubstantie, de overige namen (synoniemen die in andere farmacopees zijn vermeld) en de laboratoriumcode.

In de rubriek betreffende de nomenclatuur van het kruidenpreparaat worden de binominale wetenschappelijke naam van de plant (geslacht, soort, variëteit en auteur) en (in voorkomend geval) het chemotype vermeld, alsook de delen van de planten, de definitie van het kruidenpreparaat, de verhouding kruidensubstantie/kruidenpreparaat, de extractiemiddelen, de overige namen (synoniemen die in andere farmacopees zijn vermeld) en de laboratoriumcode.

In de rubriek betreffende de structuur worden voor de kruidensubstanties en, in voorkomend geval, voor de kruidenpreparaten de fysieke vorm, een beschrijving van de bestanddelen met bekende therapeutische werking of markers (de molecuulformule, de relatieve molecuulmassa, de structuurformule, inclusief relatieve en absolute stereochemie, de molecuulformule en de relatieve molecuulmassa) en andere bestanddelen vermeld.

In de rubriek betreffende de fabrikant van de kruidensubstantie worden in voorkomend geval de naam, het adres en de verantwoordelijkheid van elke leverancier, inclusief toeleveranciers, vermeld, alsook elke voorgestelde locatie of faciliteit die bij de productie of verzameling en bij de controle van de kruidensubstantie betrokken is.

In de rubriek betreffende de fabrikant van het kruidenpreparaat worden in voorkomend geval de naam, het adres en de verantwoordelijkheid van elke fabrikant, inclusief toeleveranciers, vermeld, alsook elke voorgestelde fabricagelocatie of faciliteit die bij de vervaardiging en de controle van het kruidenpreparaat betrokken is.

In de rubriek betreffende de beschrijving van het fabricageprocédé en van de procesbewaking wordt voor kruidensubstanties een adequate beschrijving gegeven van de productie en de verzameling van de planten, met vermelding van de geografische oorsprong van de geneeskrachtige planten en van de omstandigheden waaronder deze worden gekweekt, geoogst, gedroogd en bewaard.

In de rubriek betreffende de beschrijving van het fabricageprocédé en van de procesbewaking wordt voor kruidenpreparaten een adequate beschrijving gegeven van het fabricageprocédé van het kruidenpreparaat, waarbij de verwerking, de oplosmiddelen en reagentia, de zuiveringsfasen en de normalisatie worden beschreven.

In de rubriek betreffende de ontwikkeling van het fabricageprocédé wordt een beknopte samenvatting gegeven waarin de ontwikkeling van de kruidensubstanties en, in voorkomend geval, van de kruidenpreparaten wordt beschreven, waarbij rekening wordt gehouden met de voorgestelde wijze van toediening en het voorgestelde gebruik. In voorkomend geval worden de resultaten besproken van vergelijkingen tussen de fytochemische samenstelling van de kruidensubstanties en, in voorkomend geval, van de kruidenpreparaten die in de ondersteunende bibliografische gegevens zijn gebruikt enerzijds, en van de kruidensubstanties en, in voorkomend geval, de kruidenpreparaten die als werkzame stof voorkomen in het kruidengeneesmiddel waarop de aanvraag betrekking heeft anderzijds.

In de rubriek betreffende de toelichting van de structuur en van andere kenmerken van de kruidensubstantie wordt informatie gegeven over de botanische, macroscopische, microscopische en fytochemische typering en zo nodig over de biologische activiteit.

In de rubriek betreffende de toelichting van de structuur en van andere kenmerken van het kruidenpreparaat wordt informatie gegeven over de fytochemische en de fysisch-chemische typering en zo nodig over de biologische activiteit.

De specificaties van de kruidensubstanties en, in voorkomend geval, van de kruidenpreparaten, worden verstrekt.

De analyseprocedures die voor de controle van de kruidensubstanties en, in voorkomend geval, van de kruidenpreparaten worden gebruikt, worden verstrekt.

In de rubriek betreffende de validatie van analyseprocedures wordt informatie gegeven over de analytische validatie, inclusief experimentele gegevens over de analyseprocedures, die voor de controle van de kruidensubstanties en, in voorkomend geval, van de kruidenpreparaten worden gebruikt.

In de rubriek betreffende analyses van fabricagepartijen worden de fabricagepartijen beschreven en de resultaten van analyses van fabricagepartijen opgenomen voor de kruidensubstanties en, in voorkomend geval, voor de kruidenpreparaten, inclusief in een farmacopee opgenomen substanties.

Er wordt een motivering van de specificaties van de kruidensubstanties en, in voorkomend geval, van de kruidenpreparaten verstrekt.

Er wordt informatie gegeven over de referentienormen of -materialen die voor de controle van de kruidensubstanties en, in voorkomend geval, van de kruidenpreparaten worden gebruikt.

Indien over de kruidensubstantie of het kruidenpreparaat een monografie is opgesteld, kan de aanvrager een goedkeuringscertificaat aanvragen dat door het Europees Directoraat voor de geneesmiddelenkwaliteit is verleend.

2) Kruidengeneesmiddelen

In de rubriek betreffende de ontwikkeling van de formulering wordt een beknopte samenvatting gegeven waarin de ontwikkeling van het kruidengeneesmiddel wordt beschreven, waarbij rekening wordt gehouden met de voorgestelde wijze van toediening en het voorgestelde gebruik. In voorkomend geval worden de resultaten besproken van vergelijkingen tussen de fytochemische samenstelling van de producten die in ondersteunende bibliografische gegevens zijn gebruikt en van het kruidengeneesmiddel waarop de aanvraag betrekking heeft.

5. WEESGENEESMIDDELEN

- Voor weesgeneesmiddelen in de zin van Verordening (EG) nr. 141/2000 kunnen de algemene bepalingen van deel II, punt 6 (uitzonderlijke omstandigheden), worden toegepast. De aanvrager motiveert dan in de niet-klinische en klinische samenvattingen waarom het niet mogelijk is de volledige informatie te verstrekken en motiveert de verhouding voordelen/risico's voor het betrokken weesgeneesmiddel.
- Wanneer een aanvrager van een vergunning voor het in de handel brengen van een weesgeneesmiddel zich beroept op de bepalingen van artikel 10, lid 1, onder a), punt ii), en deel II, punt 1, van deze bijlage (langdurig gebruik in de medische praktijk), kan het systematische en gedocumenteerde gebruik van de desbetreffende substantie — bij wijze van afwijking — verwijzen naar het gebruik van die substantie in overeenstemming met de bepalingen van artikel 5 van deze richtlijn.

DEEL IV

GENEESMIDDELEN VOOR GEAVANCEERDE THERAPIE

Geneesmiddelen voor geavanceerde therapie zijn gebaseerd op fabricageprocédés die gericht zijn op diverse door middel van genoverdracht geproduceerde biomoleculen en/of biologisch geavanceerde therapeutische gemodificeerde cellen als werkzame stoffen of delen van werkzame stoffen.

Aanvraagdossiers voor een vergunning voor het in de handel brengen van deze geneesmiddelen moeten voldoen aan de eisen van Deel I van deze bijlage ten aanzien van de vorm.

De modules 1 tot en met 5 zijn van toepassing. In verband met de doelbewuste introductie van genetisch gemodificeerde organismen in het milieu wordt aandacht besteed aan de persistentie van de genetisch gemodificeerde organismen in de ontvanger en aan de mogelijke replicatie en/of modificatie van de genetisch gemodificeerde organismen wanneer deze in het milieu worden geïntroduceerd. De informatie over het milieurisico moet in de bijlage bij module 1 worden opgenomen.

1. GENEESMIDDELEN VOOR GENTHERAPIE (MET MENSELIJKE EN XENOGENE CELLEN)

In deze bijlage wordt onder „geneesmiddel voor gentherapie” verstaan een geneesmiddel dat is verkregen door een reeks fabricageprocédés die gericht is op de in vivo of ex vivo overdracht van een profylactisch, diagnostisch of therapeutisch gen (een stukje nucleïnezuur) naar menselijke of dierlijke cellen en de erop volgende expressie in vivo. Bij de genoverdracht vindt de expressie plaats met behulp van een toedieningssysteem, een zogeheten „vector”, dat een virale of niet-virale oorsprong kan hebben. De vector kan ook in een menselijke of dierlijke cel worden opgenomen.

1.1. Diversiteit van geneesmiddelen voor gentherapie**a) Geneesmiddelen voor gentherapie die op allogene of xenogene cellen zijn gebaseerd**

De vector is tevoren bereid en wordt bewaard totdat deze in de gastcellen wordt opgenomen.

De cellen zijn eerder verkregen en kunnen als een celbank (bankverzameling of bank ontstaan door verwerving van primaire cellen) met een beperkte levensvatbaarheid worden verwerkt.

De door de vector genetisch gemodificeerde cellen vormen een werkzame stof.

Aanvullende stappen kunnen worden uitgevoerd om het eindproduct te verkrijgen. Een dergelijk geneesmiddel is per definitie bestemd om aan een bepaald aantal patiënten te worden toegediend.

b) Geneesmiddelen voor gentherapie die autologe menselijke cellen gebruiken

De werkzame stof is een partij tevoren bereide vectoren die wordt bewaard totdat deze wordt overgedragen naar de autologe cellen.

Aanvullende stappen kunnen worden uitgevoerd om het eindproduct te verkrijgen.

Deze producten worden bereid uit cellen die afkomstig zijn van een individuele patiënt. De cellen worden dan genetisch gemodificeerd met gebruikmaking van een tevoren bereide vector die het juiste gen bevat en die de werkzame stof vormt. Het preparaat wordt opnieuw bij de patiënt ingebracht en is per definitie voor één patiënt bestemd. Het gehele fabricageprocédé, van het verzamelen van de cellen bij de patiënt tot het opnieuw inbrengen bij de patiënt, moet als één ingreep worden beschouwd.

c) Toediening van tevoren bereide vectoren waarin (profylactisch, diagnostisch of therapeutisch) genetisch materiaal is ingebracht

De werkzame stof is een partij tevoren bereide vectoren.

Aanvullende stappen kunnen worden uitgevoerd om het eindproduct te verkrijgen. Dit type geneesmiddel is bestemd om aan diverse patiënten te worden toegediend.

De overdracht van genetisch materiaal kan plaatsvinden door rechtstreekse inbrenging van de tevoren bereide vector bij de ontvangers.

1.2. Specifieke eisen ten aanzien van module 3

Geneesmiddelen voor genterapie omvatten:

- naakt nucleïnezuur;
- gecomplexeerd nucleïnezuur of niet-virale vectoren;
- virale vectoren;
- genetisch gemodificeerde cellen.

Evenals bij andere geneesmiddelen kunnen drie hoofdelementen van het fabricageprocédé worden onderscheiden:

- grondstoffen: materialen waarvan de werkzame stof wordt vervaardigd, zoals het betrokken gen, plasmiden die voor de expressie worden gebruikt, celbanken en virusvoorraden of niet-virale vector;
- werkzame stof: recombinante vector, virus, naakte of complexe plasmiden, virusproducerende cellen, in vitro genetisch gemodificeerde cellen;
- eindproduct: de werkzame stof geformuleerd in haar definitieve primaire verpakking voor het beoogde medische gebruik. Afhankelijk van het soort geneesmiddel voor genterapie, kan door de wijze van toediening en de gebruiksvoorwaarden een ex vivo behandeling van de cellen van de patiënt noodzakelijk zijn (zie punt 1.1, onder b)).

Aan de volgende elementen wordt bijzondere aandacht besteed:

- a) Er wordt informatie gegeven over de relevante kenmerken van het geneesmiddel voor genterapie, inclusief de expressie ervan in de beoogde celpopulatie. Er wordt informatie gegeven over de bron, de bouw, de typering en de verificatie van de coderende gensequentie, inclusief de integriteit en de stabiliteit ervan. Behalve het therapeutische gen, wordt de volledige sequentie van andere genen, regulerende elementen en de vectorbackbone gegeven.
- b) Er wordt informatie gegeven over de typering van de vector die voor de overdracht en expressie van het gen wordt gebruikt. Deze informatie omvat de fysisch-chemische typering en/of de biologisch/immunologische typering.

Voor geneesmiddelen die micro-organismen, zoals bacteriën of virussen, gebruiken om genoverdracht te bevorderen (biologische genoverdracht), worden gegevens verstrekt over de pathogenese van de ouderstam en over het tropisme ervan voor specifieke weefsels en soorten cellen alsook over de celcyclusafhankelijkheid van de interactie.

Voor geneesmiddelen die niet-biologische middelen gebruiken om genoverdracht te bevorderen, worden de fysisch-chemische eigenschappen vermeld van de bestanddelen afzonderlijk en in combinatie.

- c) De beginselen voor celbanken of voor de vorming en typering van zaailoten zijn in voorkomend geval van toepassing op geneesmiddelen voor genoverdracht.
- d) Van de cellen die als gastheer van de recombinante vector optreden, wordt de herkomst vermeld.

Van de menselijke bronnen worden eigenschappen zoals leeftijd, geslacht, resultaten van microbiologische en virale proeven, uitsluitingscriteria en land van oorsprong gedocumenteerd.

Voor cellen van dierlijke oorsprong wordt uitvoerige informatie gegeven over de volgende elementen:

- herkomst van de dieren;
- veehouderij en verzorging van de dieren;
- transgene dieren (ontwikkelingsmethoden, typering van de transgene cellen, aard van het ingebrachte gen);
- maatregelen om infecties bij de bron- of donordieren te voorkomen en deze dieren daarop te controleren;
- controle op infectieus materiaal;
- faciliteiten;
- controle van de grondstoffen en van de basismaterialen.

De methode voor het verzamelen van cellen wordt beschreven, inclusief locatie, soort weefsel, werkwijze, vervoer, opslag en traceerbaarheid, evenals de bij het verzamelproces uitgevoerde controles.

- e) De beoordeling van de virale veiligheid en de traceerbaarheid van de producten van de donor tot het eindproduct vormen een essentieel onderdeel van de te verstrekken documentatie. Zo moet worden uitgesloten dat replicatiecompetente virussen aanwezig zijn in voorraden van niet-replicatiecompetente virale vectoren.

2. GENEESMIDDELEN VOOR SOMATISCHE CELTHERAPIE (MET MENSELIJKE EN XENOGENE CELLEN)

In deze bijlage wordt onder „geneesmiddelen voor somatische celtherapie” verstaan het gebruik bij mensen van autologe (van de patiënt zelf afkomstige), allogene (van een andere mens afkomstige) of xenogene (van dieren afkomstige) somatische levende cellen, waarvan de biologische eigenschappen door de manipulatie ervan zijn gewijzigd om een therapeutische, diagnostische of preventieve werking te bereiken met metabolische, farmacologische en immunologische middelen. Onder deze manipulatie vallen de expansie of activering van autologe celpopulaties ex vivo (bv. adoptieve immunotherapie) en het gebruik van allogene en xenogene cellen gekoppeld aan medische hulpmiddelen die ex vivo of in vivo worden gebruikt (bv. microcapsules, intrinsieke matrixdragers (scaffolds), al dan niet biologisch afbreekbaar).

Specifieke eisen voor geneesmiddelen voor celtherapie ten aanzien van module 3

Geneesmiddelen voor somatische celtherapie omvatten:

- cellen die worden gemanipuleerd om hun immunologische, metabolische of andere functionele eigenschappen in kwalitatief of kwantitatief opzicht te modificeren;
- cellen die worden geordend, geselecteerd en gemanipuleerd en vervolgens een fabricageprocédé ondergaan om het eindproduct te verkrijgen;
- cellen die worden gemanipuleerd en met niet-cellulaire bestanddelen (bv. biologische of inerte matrices of medische hulpmiddelen) worden samengevoegd en de voornaamste beoogde werking in het eindproduct bewerkstelligen;
- derivaten van autologe cellen die onder specifieke kweekomstandigheden in vitro tot expressie worden gebracht;
- cellen die genetisch worden gemodificeerd of anderszins worden gemanipuleerd om homologe of niet-homologe functionele eigenschappen tot expressie te brengen die daarvoor niet tot expressie kwamen.

Het gehele fabricageprocédé, van het verzamelen van de cellen bij de patiënt (autologe situatie) tot het opnieuw inbrengen bij de patiënt, moet als één ingreep worden beschouwd.

Evenals bij andere geneesmiddelen worden drie elementen van het fabricageprocédé onderscheiden:

- grondstoffen: materialen waarvan de werkzame stof wordt vervaardigd, dat wil zeggen organen, weefsels, lichaamsvloeistoffen of cellen;
- werkzame stof: gemanipuleerde cellen, cellulaire lysaten, prolifererende cellen en cellen die in combinatie met inerte matrices en medische hulpmiddelen worden gebruikt;
- eindproduct: de werkzame stof geformuleerd in haar definitieve primaire verpakking voor het beoogde medische gebruik.

a) Algemene informatie over de werkzame stoffen

De werkzame stoffen van geneesmiddelen voor celtherapie bestaan uit cellen die als gevolg van een in vitro behandeling profylactische, diagnostische of therapeutische eigenschappen hebben die afwijken van de oorspronkelijke fysiologische en biologische eigenschappen.

In deze rubriek wordt de aard van de cellen en de kweek beschreven. De weefsels, organen of biologische vloeistoffen waaruit de cellen zijn afgeleid en de autologe, allogene of xenogene aard van de donatie en de geografische oorsprong ervan worden gedocumenteerd. De verzameling van de cellen, de monsterneming en de opslag voorafgaand aan de verdere verwerking worden uitvoerig beschreven. Bij allogene cellen wordt bijzondere aandacht besteed aan de eerste fase van het proces, die de selectie van de donors omvat. De aard van de uitgevoerde manipulatie en de fysiologische functie van de cellen die als werkzame stof worden gebruikt, worden vermeld.

b) Informatie over de grondstoffen van de werkzame stoffen

1. Menselijke somatische cellen

Geneesmiddelen voor celtherapie met menselijke somatische cellen bestaan uit een gedefinieerd aantal levensvatbare cellen (pool), die zijn afgeleid van een fabricageprocédé dat hetzij begint op het niveau van organen of weefsels die van een mens afkomstig zijn, hetzij begint op het niveau van een duidelijk gedefinieerd celbanksysteem waarbij de celpool op continue cellijnen is gebaseerd. In dit hoofdstuk wordt onder „werkzame stof” verstaan de kweekpool van menselijke cellen en wordt onder „eindproduct” verstaan de kweekpool van menselijke cellen zoals geformuleerd voor het beoogde medische gebruik.

De grondstoffen en elke stap van het fabricageprocédé worden uitvoerig gedocumenteerd, met inbegrip van de aspecten van de virale veiligheid.

1) Organen, weefsels, lichaamsvloeistoffen en cellen van menselijke oorsprong

Van de menselijke bronnen worden eigenschappen zoals leeftijd, geslacht, microbiologische status, uitsluitingscriteria en land van oorsprong gedocumenteerd.

De monsterneming wordt beschreven, inclusief locatie, soort monsterneming, werkwijze, pooling, vervoer en traceerbaarheid, evenals de bij de monsterneming uitgevoerde controles.

2) Celbanksystemen

De in deel I beschreven relevante eisen zijn van toepassing op de voorbereiding en de kwaliteitscontrole van celbanksystemen. Dit kan voornamelijk gelden voor allogene of xenogene cellen.

3) Hulpmaterialen of medische hulpmiddelen

Er wordt informatie verstrekt over het eventuele gebruik van basismaterialen (bv. cytokinen, groeifactoren, kweekmedia) of van mogelijke hulpproducten en medische hulpmiddelen, bijvoorbeeld hulpmiddelen voor het ordenen van cellen, biocompatibele polymeren, matrix, vezels, beads betreffende de biocompatibiliteit, de functionaliteit en het risico op infectieus materiaal.

2. Dierlijke (xenogene) somatische cellen

Over de volgende elementen wordt uitvoerige informatie gegeven:

- herkomst van de dieren;
- veehouderij en verzorging van de dieren;
- genetisch gemodificeerde dieren (ontwikkelingsmethoden, typering van de transgene cellen, aard van het ingebrachte of uitgeschakelde (knock-out) gen);
- maatregelen om infecties bij de bron- of donordieren te voorkomen en deze dieren daarop te controleren;
- controle op infectieus materiaal, met inbegrip van verticaal overgedragen micro-organismen (tevens endogene retrovirussen);
- faciliteiten;
- celbanksystemen;
- controle van de grondstoffen en van de basismaterialen.

a) Informatie over het fabricageprocédé van de werkzame stoffen en van het eindproduct

De verschillende stappen van het fabricageprocédé, zoals de dissociatie van het orgaan of het weefsel, de selectie van de betrokken celpopulatie, in vitro celkweek en celtransformatie door middel van fysisch-chemische middelen of door middel van genoverdracht, worden gedocumenteerd.

b) Typering van de werkzame stoffen

Alle informatie die relevant is voor de typering van de betrokken celpopulatie wordt verstrekt, namelijk de identiteit (diersoort van oorsprong, cytogenetische bandering, morfologische analyse), de zuiverheid (vreemd microbiel materiaal en cellulaire contaminanten), de werkzaamheid (gedefinieerde biologische activiteit), en de geschiktheid (karyologische en tumorigeniciteitscontroles) voor het beoogde gebruik in de medische praktijk.

c) Farmaceutische ontwikkeling van het eindproduct

Behalve over de specifieke toedieningsmethode (intraveneus infuus, lokale injectie, transplantatie-chirurgie), wordt ook informatie gegeven over de biocompatibiliteit en de duurzaamheid van mogelijk gebruikte medische hulpmiddelen (biocompatibele polymeren matrix, vezels, *beads*).

d) Traceerbaarheid

Er wordt een uitvoerig stroomschema verstrekt dat de traceerbaarheid van de producten waarborgt van de donor tot het eindproduct.

3. SPECIFIEKE EISEN VOOR GENEESMIDDELEN VOOR GENTHERAPIE EN SOMATISCHE CELTHERAPIE (MET MENSELIJKE EN XENOGENE CELLEN) TEN AANZIEN VAN MODULES 4 EN 5

3.1. **Module 4**

Erkend wordt dat de gewone eisen van module 4 voor niet-klinisch onderzoek van geneesmiddelen niet altijd geschikt zijn voor geneesmiddelen voor gentherapie en somatische celtherapie, doordat deze geneesmiddelen unieke en uiteenlopende structurele en biologische eigenschappen hebben, zoals een hoge mate van soortspecificiteit, persoonspecificiteit, immunologische belemmeringen en verschillen in pleiotrope effecten.

De beweegredenen voor de niet-klinische ontwikkeling en de criteria die zijn toegepast om relevante soorten en modellen te kiezen worden afdoende behandeld in module 2.

Het kan nodig zijn nieuwe diermodellen te identificeren of te ontwikkelen om bij te dragen aan de extrapolatie van specifieke bevindingen over functionele eindpunten en toxiciteit naar de in vivo activiteit van de producten bij de mens. Er wordt een wetenschappelijke rechtvaardiging gegeven voor het gebruik van deze diermodellen voor ziekten ter bevestiging van de veiligheid en van het bewijs van het concept van de werkzaamheid.

3.2. **Module 5**

De werkzaamheid van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie wordt aangetoond overeenkomstig de beschrijving van module 5. Voor sommige producten en voor sommige therapeutische indicaties kan het echter niet mogelijk zijn conventioneel klinisch onderzoek uit te voeren. Elke afwijking van de bestaande richtsnoeren wordt in module 2 gemotiveerd.

De klinische ontwikkeling van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie heeft door de complexe en labiele aard van de werkzame stoffen enkele bijzondere kenmerken. Aanvullende overwegingen zijn nodig vanwege aspecten die verband houden met de levensvatbaarheid, de proliferatie, de migratie en de differentiatie van de cellen (somatische celtherapie), vanwege de bijzondere klinische omstandigheden waarin de producten worden gebruikt of vanwege de bijzondere werkingswijze door genexpressie (somatische gentherapie).

De bijzondere risico's van dergelijke producten als gevolg van de potentiële besmetting met infectieus materiaal worden in de aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie behandeld. Bijzondere nadruk wordt gelegd op de beginfasen van de ontwikkeling, inclusief de keuze van de donoren in het geval van geneesmiddelen voor celtherapie, enerzijds, en op de therapeutische ingreep als geheel, inclusief de juiste behandeling en toediening van het product, anderzijds.

Module 5 van de aanvraag bevat bovendien in voorkomend geval gegevens over de maatregelen voor toezicht op en controle van de functies en de ontwikkeling van levende cellen in de ontvanger, om de overdracht van infectieus materiaal aan de ontvanger te voorkomen en om elk potentieel risico voor de volksgezondheid te minimaliseren.

3.2.1. *Humane farmacologische onderzoeken en onderzoeken naar werkzaamheid*

Humane farmacologische onderzoeken geven informatie over de verwachte werkingswijze, de op grond van gerechtvaardigde eindpunten verwachte werkzaamheid, de biologische distributie, de adequate dosis, het tijdschema en de wijze van toediening of gebruikswijze die wenselijk is voor onderzoeken naar werkzaamheid.

Conventioneel farmacokinetisch onderzoek kan voor sommige geneesmiddelen voor geavanceerde therapie niet relevant zijn. Soms kan geen onderzoek bij gezonde vrijwilligers worden uitgevoerd en zijn de dosis en de kinetiek in de klinische onderzoeken moeilijk vast te stellen. Het is echter noodzakelijk de distributie en het in vivo gedrag van het product te bestuderen, inclusief de celproliferatie en de langetermijnfunctie, alsook de mate, de distributie van het genproduct en de duur van de gewenste genexpressie. Er worden passende controles uitgevoerd, en zo nodig ontwikkeld, om de celproducten of cellen te traceren die het gewenste gen in het menselijk lichaam tot expressie brengen en om toezicht te houden op de functie van de cellen die zijn toegediend of getransfecteerd.

De beoordeling van de werkzaamheid en van de veiligheid van een geneesmiddel voor geavanceerde therapie bevat een nauwkeurige beschrijving en een evaluatie van de therapeutische procedure als geheel, inclusief bijzondere wijzen van toediening (zoals de transfectie van cellen ex vivo, in vitro manipulatie of het gebruik van interventietechnieken), en een onderzoek van de mogelijke combinatietherapieën (inclusief immunosuppressieve, antivirale en cytotoxische behandeling).

De hele procedure wordt gecontroleerd in klinische onderzoeken en in de productinformatie beschreven.

3.2.2. *Veiligheid*

Er wordt aandacht besteed aan veiligheidsvraagstukken als gevolg van een immuunrespons tegen de geneesmiddelen of tegen de eiwitten die tot expressie komen, afstoting, immunosuppressie en een defect van de immuno-isolatiesystemen.

Bepaalde geavanceerde geneesmiddelen voor genterapie en somatische celtherapie (bv. geneesmiddelen voor xenogene celtherapie en bepaalde geneesmiddelen voor genoverdracht) kunnen replicatiecompetente deeltjes en/of infectieus materiaal bevatten. De patiënt kan onder toezicht moeten staan in verband met de ontwikkeling van mogelijke infecties en/of de pathologische complicaties ervan in de fases voor en/of na de goedkeuring; het kan noodzakelijk zijn dit toezicht uit te breiden tot de personen die met de patiënt in aanraking komen, inclusief beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Bij het gebruik van bepaalde geneesmiddelen voor somatische celtherapie en van bepaalde geneesmiddelen voor genoverdracht kan het risico van besmetting met potentieel overdraagbaar materiaal niet volledig worden uitgesloten. Dit risico kan echter wel worden geminimaliseerd door passende maatregelen te treffen, als beschreven in module 3.

De in het productieproces opgenomen maatregelen worden aangevuld met begeleide controlemethoden, kwaliteitscontroleprocedures en passende toezichtmethoden, die in module 5 worden beschreven.

Het kan noodzakelijk zijn het gebruik van bepaalde geavanceerde geneesmiddelen voor somatische celtherapie tijdelijk of permanent te beperken tot instellingen die over aantoonbare deskundigheid en faciliteiten beschikken om een specifieke follow-up van de veiligheid van de patiënten te waarborgen. Een soortgelijke aanpak kan relevant zijn voor bepaalde geneesmiddelen voor genterapie waaraan een potentieel risico van replicatiecompetent infectieus materiaal verbonden is.

Ook wordt in de aanvraag in voorkomend geval aandacht besteed aan aspecten van toezicht op lange termijn in verband met de ontwikkeling van late complicaties.

In voorkomend geval dient de aanvrager een gedetailleerd risicobeheersingsplan in betreffende de klinische gegevens en de laboratoriumgegevens van de patiënt, de naar voren komende epidemiologische gegevens en, in voorkomend geval, de gegevens van archieven van weefselmonsters van de donor en van de ontvanger. Een dergelijk systeem is nodig om de traceerbaarheid van het geneesmiddel en een snelle reactie op verdachte patronen van ongewenste voorvallen te waarborgen.

4. SPECIFIEKE VERKLARING OVER GENEESMIDDELEN VOOR XENOTRANSPLANTATIE

In deze bijlage wordt onder „xenotransplantatie” verstaan elke procedure die de transplantatie, implantatie of infusie in een menselijke ontvanger omvat van hetzij levende weefsels of organen die van dieren afkomstig zijn, hetzij menselijke lichaamsvloeistoffen, cellen, weefsels of organen die ex vivo in aanraking zijn gekomen met levende dierlijke cellen, weefsels of organen.

Aan de grondstoffen wordt specifieke aandacht besteed.

Hierbij wordt over de volgende elementen uitvoerige informatie gegeven volgens specifieke richtsnoeren:

- herkomst van de dieren;
 - veehouderij en verzorging van de dieren;
 - genetisch gemodificeerde dieren (ontwikkelingsmethoden, typering van de transgene cellen, aard van het ingebrachte of uitgeschakelde (knock-out) gen);
 - maatregelen om infecties bij de bron- of donordieren te voorkomen en deze dieren daarop te controleren;
 - controle op infectieus materiaal;
 - faciliteiten;
 - controle van de grondstoffen en van de basismaterialen;
 - traceerbaarheid.”
-