

RICHTLIJNEN

RICHTLIJN 2009/120/EG VAN DE COMMISSIE

van 14 september 2009

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, wat geneesmiddelen voor geavanceerde therapie betreft

(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⁾, en met name op artikel 120,

Overwegende hetgeen volgt:

- (1) Geneesmiddelen voor menselijk gebruik mogen alleen in de handel worden gebracht als een bevoegde autoriteit hiervoor een vergunning heeft verleend op basis van een aanvraagdossier waarin de resultaten van de met het geneesmiddel uitgevoerde tests en proeven zijn opgenomen.
- (2) Bijlage I bij Richtlijn 2001/83/EG bevat uitvoerige wetenschappelijke en technische voorschriften voor tests met geneesmiddelen voor menselijk gebruik aan de hand waarvan de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel moeten worden beoordeeld. Deze uitvoerige wetenschappelijke en technische voorschriften moeten regelmatig aan de wetenschappelijke en technische vooruitgang worden aangepast.
- (3) Vanwege de wetenschappelijke en technische vooruitgang op het gebied van de geavanceerde therapieën, die in Verordening (EG) nr. 1394/2007 van het Europees Parlement en de Raad van 13 november 2007 betreffende geneesmiddelen voor geavanceerde therapie en tot wijziging van Richtlijn 2001/83/EG en Verordening (EG) nr. 726/2004 ⁽²⁾ tot uitdrukking is gekomen, moet bijlage I worden aangepast. De definities en uitvoerige wetenschappelijke en technische voorschriften voor geneesmiddelen voor genterapie en somatische celtherapie moeten worden geactualiseerd. Bovendien moeten er uitvoerige wetenschappelijke en technische voorschriften worden vastgesteld voor weefselmanipulatieproducten, geneesmiddelen voor geavanceerde therapie die hulpmiddelen bevatten en gecombineerde geneesmiddelen voor geavanceerde therapie.

- (4) 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

Deel IV van bijlage I bij Richtlijn 2001/83/EG wordt vervangen door de bijlage bij deze richtlijn.

Artikel 2

1. De lidstaten doen de nodige wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen in werking treden om uiterlijk op 5 april 2010 aan deze richtlijn te voldoen. Zij delen de Commissie de tekst van die bepalingen onverwijld mee, alsmede een tabel ter weergave van het verband tussen die bepalingen en deze richtlijn.

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

2. De lidstaten delen de Commissie de tekst van de belangrijkste bepalingen van intern recht mee die zij op het onder deze richtlijn vallende gebied vaststellen.

*Artikel 3*Deze richtlijn treedt in werking op de twintigste dag volgende op die van haar bekendmaking in het *Publicatieblad van de Europese Unie*.*Artikel 4*

Deze richtlijn is gericht tot de lidstaten.

Gedaan te Brussel, 14 september 2009.

Voor de Commissie
Günter VERHEUGEN
Vicevoorzitter

⁽¹⁾ PB L 311 van 28.11.2001, blz. 67.

⁽²⁾ PB L 324 van 10.12.2007, blz. 121.

BIJLAGE

„DEEL IV

GENEESMIDDELEN VOOR GEAVANCEERDE THERAPIE

1. INLEIDING

Aanvragen van vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie, zoals gedefinieerd in artikel 2, lid 1, onder a), van Verordening (EG) nr. 1394/2007, moeten ten aanzien van de vorm voldoen aan de eisen in deel I van deze bijlage (modules 1 tot en met 5).

De technische eisen voor biologische geneesmiddelen in deel I, modules 3, 4 en 5, van deze bijlage zijn van toepassing. In de specifieke eisen voor geneesmiddelen voor geavanceerde therapie in de punten 3, 4 en 5 van dit deel wordt uitgelegd op welke wijze de eisen in deel I op geneesmiddelen voor geavanceerde therapie moeten worden toegepast. Daarnaast zijn, waar nodig, aanvullende eisen vastgesteld met het oog op de specifieke eigenschappen van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie.

Vanwege de specifieke aard van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie kan, overeenkomstig de wetenschappelijke richtsnoeren ten aanzien van de kwaliteit, de veiligheid en de werkzaamheid van geneesmiddelen waarnaar in punt 4 van de „Inleiding en algemene beginselen” wordt verwezen, aan de hand van een risicoanalyse worden bepaald in hoeverre kwalitatieve, niet-klinische en klinische gegevens in de vergunningaanvraag moeten worden opgenomen.

De risicoanalyse kan de volledige ontwikkeling omvatten. Risicofactoren die in aanmerking kunnen worden genomen zijn: de oorsprong van de cellen (autoloog, allogeen, xenogeen), de proliferatie- en/of differentiatiecapaciteit, de mate waarin een immuunrespons kan worden opgewekt, het celmanipulatie-niveau, de combinatie van cellen met bioactieve moleculen of structurele materialen, de aard van de geneesmiddelen voor genterapie, de replicatiecapaciteit van in vivo gebruikte virussen of micro-organismen, de mate van integratie van nucleïnezuursequenties of genen in het genoom, de functionaliteit op lange termijn, het risico van oncogenese en de wijze van toediening of gebruik.

In de risicoanalyse kan ook aandacht worden besteed aan relevante niet-klinische en klinische gegevens die beschikbaar zijn of aan ervaring met gerelateerde andere geneesmiddelen voor geavanceerde therapie.

Iedere afwijking van de eisen in deze bijlage moet wetenschappelijk gemotiveerd worden in module 2 van het aanvraagdossier. Wanneer de hierboven beschreven risicoanalyse wordt uitgevoerd, moet deze ook in module 2 worden opgenomen en beschreven. Daarbij moet worden ingegaan op de toegepaste methoden, de aard van de vastgestelde risico's en de implicaties van de risicoanalyse voor het ontwikkelings- en beoordelingsprogramma, alsook op de eventuele afwijkingen van de eisen van deze bijlage op basis van de risicoanalyse.

2. DEFINITIES

Naast de definities in Verordening (EG) nr. 1394/2007 gelden voor de toepassing van deze bijlage ook de definities in de punten 2.1 en 2.2.

2.1. **Geneesmiddel voor genterapie**

Onder „geneesmiddelen voor genterapie” worden biologische geneesmiddelen met de volgende eigenschappen verstaan:

- a) het geneesmiddel bevat een werkzame stof die geheel of gedeeltelijk bestaat uit recombinant nucleïnezuur dat bij de mens wordt gebruikt of aan de mens wordt toegediend om een genetische sequentie te reguleren, te repareren, te vervangen, toe te voegen of te verwijderen;
- b) de therapeutische, profylactische of diagnostische werking van het geneesmiddel houdt rechtstreeks verband met de erin opgenomen recombinante nucleïnezuursequentie of met het genetische expressieproduct van die sequentie.

Vaccins tegen infectieziekten worden niet als geneesmiddelen voor genterapie beschouwd.

2.2. **Geneesmiddel voor somatische celtherapie**

Onder „geneesmiddelen voor somatische celtherapie” worden biologische geneesmiddelen met de volgende eigenschappen verstaan:

- a) het geneesmiddel bestaat geheel of gedeeltelijk uit cellen of weefsels die wezenlijk gemanipuleerd zijn, waarbij hun voor het beoogde klinische gebruik relevante biologische eigenschappen, fysiologische functies of structurele eigenschappen zijn gewijzigd, dan wel uit cellen of weefsels die niet bestemd zijn om bij de ontvanger voor dezelfde essentiële functie(s) te worden gebruikt als die waarvoor zij bij de donor dienden;

- b) het geneesmiddel wordt aangediend als hebbende eigenschappen om een ziekte te behandelen, te voorkomen of te diagnosticeren door het farmacologische, immunologische of metabolische effect van deze cellen of weefsels, of wordt daarvoor bij de mens gebruikt dan wel aan de mens toegediend.

Voor de toepassing van punt a) worden in het bijzonder de in bijlage I bij Verordening (EG) nr. 1394/2007 genoemde manipulaties niet als wezenlijke manipulaties beschouwd.

3. SPECIFIEKE EISEN TEN AANZIEN VAN MODULE 3

3.1. **Specifieke eisen voor alle geneesmiddelen voor geavanceerde therapie**

Er moet een beschrijving worden gegeven van het traceringsstelsel dat de houder van een vergunning voor het in de handel brengen van plan is op te zetten en bij te houden om te waarborgen dat elk individueel geneesmiddel en de grondstoffen en basismaterialen ervan, met inbegrip van alle stoffen die met de weefsels of cellen die het eventueel bevat in contact komen, kunnen worden getraceerd gedurende het hele proces van de keuze van de bron, de vervaardiging, het verpakken, de opslag, het vervoer en de aflevering bij het ziekenhuis, de instelling of de particuliere praktijk waar het wordt gebruikt.

Het traceringsstelsel moet complementair en verenigbaar zijn met de voorschriften in Richtlijn 2004/23/EG van het Europees Parlement en de Raad (*) ten aanzien van menselijke cellen en weefsels met uitzondering van bloedcellen, en in Richtlijn 2002/98/EG ten aanzien van menselijke bloedcellen.

3.2. **Specifieke eisen voor geneesmiddelen voor gentherapie**

3.2.1. *Inleiding: eindproduct, werkzame stof en grondstoffen*

3.2.1.1. Geneesmiddelen voor gentherapie die een of meer recombinante nucleïnezuursequenties of genetisch gemodificeerde micro-organismen of virussen bevatten

Het eindproduct bestaat uit een of meer nucleïnezuursequenties of genetisch gemodificeerde micro-organismen of virussen, geformuleerd in hun definitieve primaire verpakking voor het beoogde medische gebruik. Het eindproduct mag gecombineerd zijn met een medisch hulpmiddel of een actief implanteerbaar medisch hulpmiddel.

De werkzame stof bestaat uit een of meer nucleïnezuursequenties of genetisch gemodificeerde micro-organismen of virussen.

3.2.1.2. Geneesmiddelen voor gentherapie die genetisch gemodificeerde cellen bevatten

Het eindproduct bestaat uit genetisch gemodificeerde cellen, geformuleerd in de definitieve primaire verpakking voor het beoogde medische gebruik. Het eindproduct mag gecombineerd zijn met een medisch hulpmiddel of een actief implanteerbaar medisch hulpmiddel.

De werkzame stof bestaat uit cellen die genetisch gemodificeerd zijn met een van de hierboven in punt 3.2.1.1 beschreven producten.

3.2.1.3. Bij geneesmiddelen die uit virussen of virale vectoren bestaan zijn de grondstoffen de bestanddelen waaruit de virale vector is verkregen, d.w.z. het uitgangsvirus of de uitgangsvector dan wel de plasmiden die worden gebruikt om de inpakcellen te transfecteren en de moedercelbank van de inpakcellen.

3.2.1.4. Bij geneesmiddelen die bestaan uit plasmiden, niet-virale vectoren en genetisch gemodificeerde micro-organismen die geen virussen of virale vectoren zijn, zijn de grondstoffen de bestanddelen die worden gebruikt om de producerende cel te genereren, d.w.z. het plasmide, de gastheerbacterie en de moedercelbank van recombinante microbiële cellen.

3.2.1.5. Bij genetisch gemodificeerde cellen moeten de grondstoffen de bestanddelen zijn die worden gebruikt om de genetisch gemodificeerde cellen te verkrijgen, d.w.z. de grondstoffen voor de productie van de vector, de vector en de menselijke of dierlijke cellen. De beginselen inzake goede praktijken bij het vervaardigen zijn van toepassing op het banksysteem dat voor de verdere productie van de vector wordt gebruikt.

3.2.2. *Specifieke eisen*

Naast de eisen in deel I, punten 3.2.1 en 3.2.2, van deze bijlage, gelden ook de volgende eisen:

- a) er moet informatie worden verstrekt over alle grondstoffen die voor de vervaardiging van de werkzame stof worden gebruikt, met inbegrip van producten die nodig zijn om menselijke of dierlijke cellen genetisch te modificeren en om de genetisch gemodificeerde cellen vervolgens eventueel te kweken en te conserveren, waarbij rekening moet worden gehouden met het mogelijk ontbreken van zuiveringsstappen;

- b) voor geneesmiddelen die een micro-organisme of een virus bevatten, moeten gegevens worden verstrekt over de genetische modificatie, de sequentieanalyse, de afzwakking van de virulentie, tropisme voor bepaalde weefsels en celtypen, de celcyclusafhankelijkheid van het micro-organisme of het virus, de pathogenese en de eigenschappen van de ouderstam;
- c) procesgerelateerde en productgerelateerde verontreinigingen moeten in de desbetreffende delen van het dossier worden beschreven; dit geldt in het bijzonder voor replicatiecompetente viruscontaminanten, wanneer het de bedoeling is dat de vector niet-replicatiecompetent is;
- d) voor plasmiden moeten de verschillende vormen gedurende de hele houdbaarheidsduur van het geneesmiddel worden gekwantificeerd;
- e) voor genetisch gemodificeerde cellen moeten de ceileigenschappen voor en na de genetische modificatie, alsook voor en na de eventuele invries- en opslagprocedures, worden getest.

Voor genetisch gemodificeerde cellen moeten, naast de specifieke eisen voor geneesmiddelen voor genterapie, ook de kwaliteitseisen voor geneesmiddelen voor somatische celtherapie en voor weefselmanipulatieproducten (zie punt 3.3) worden toegepast.

3.3. Specifieke eisen voor geneesmiddelen voor somatische celtherapie en voor weefselmanipulatieproducten

3.3.1. Inleiding: eindproduct, werkzame stof en grondstoffen

Het eindproduct bestaat uit de werkzame stof, geformuleerd in haar primaire verpakking voor het beoogde medische gebruik en, in het geval van gecombineerde geneesmiddelen voor geavanceerde therapie, in haar definitieve combinatie.

De werkzame stof is uit de gemanipuleerde cellen en/of weefsels samengesteld.

Aanvullende stoffen (bv. scaffolds, matrices, hulpmiddelen, biomaterialen, biomoleculen en/of andere bestanddelen) die gecombineerd zijn met gemanipuleerde cellen waarvan zij een integrerend deel uitmaken, worden als grondstoffen beschouwd, ongeacht of zij al dan niet van biologische oorsprong zijn.

Materialen die bij de vervaardiging van de werkzame stof worden gebruikt (bv. kweekmedia, groeifactoren) en niet bedoeld zijn om deel uit te maken van de werkzame stof, worden als basismaterialen beschouwd.

3.3.2. Specifieke eisen

Naast de eisen in deel I, punten 3.2.1 en 3.2.2, van deze bijlage, gelden ook de volgende eisen:

3.3.2.1. Grondstoffen:

- a) er moet beknopte informatie worden gegeven over het doneren, verkrijgen en testen van de als grondstof gebruikte menselijke weefsels en cellen overeenkomstig Richtlijn 2004/23/EG. Als niet-gezonde cellen of weefsels (bv. kankerweefsel) als grondstof zijn gebruikt, moet dit gebruik gemotiveerd worden;
- b) als allogene celpopulaties zijn samengevoegd, moeten de poolingstrategieën worden beschreven, alsook de maatregelen waarmee de traceerbaarheid wordt verzekerd;
- c) aan de potentiële variabiliteit die door de menselijke of dierlijke weefsels en cellen ontstaat moet aandacht worden besteed in het kader van de validering van het vervaardigingsproces, de typering van de werkzame stof en het eindproduct, de ontwikkeling van analyses, de vaststelling van specificaties en de stabiliteit;
- d) voor geneesmiddelen op basis van xenogene cellen moet informatie worden verstrekt over de bron van de dieren (geografische oorsprong, veehouderij, leeftijd), specifieke aanvaardingscriteria, preventie- en controlemaatregelen voor infecties bij de bron- of donordieren, het testen van de dieren op infectieus materiaal, met inbegrip van verticaal overgedragen micro-organismen en virussen en bewijzen voor de geschiktheid van de dierfaciliteiten;
- e) voor geneesmiddelen op basis van cellen van genetisch gemodificeerde dieren moeten de specifieke eigenschappen van de cellen in verband met de genetische modificatie worden beschreven. De methode waarmee het transgene dier is ontstaan moet uitvoerig worden beschreven en het dier moet worden getypeerd;
- f) de technische eisen in punt 3.2 zijn van toepassing op de genetische modificatie van de cellen;

g) de testregeling voor eventuele aanvullende stoffen (scaffolds, matrices, hulpmiddelen, biomaterialen, biomoleculen of andere bestanddelen) die met gemanipuleerde cellen worden gecombineerd of daarvan een integreerend deel uitmaken, moet worden beschreven en gemotiveerd;

h) voor scaffolds, matrices en hulpmiddelen die onder de definitie van een medisch hulpmiddel of een actief implanteerbaar medisch hulpmiddel vallen, moet de in punt 3.4 bedoelde informatie worden verstrekt met het oog op de beoordeling van het gecombineerde geneesmiddel voor geavanceerde therapie.

3.3.2.2. Vervaardigingsproces:

a) het vervaardigingsproces moet worden gevalideerd om te zorgen voor charge- en procesconsistentie, functionele integriteit van de cellen tijdens de vervaardiging en het vervoer en tot het moment van toepassing of toediening en een goede differentiatietoestand;

b) als cellen rechtstreeks in of op een matrix, scaffold of hulpmiddel worden gekweekt, moet informatie worden gegeven over de validering van het celkweekproces ten aanzien van de celtengroei, de functie en de integriteit van de combinatie.

3.3.2.3. Typering en controlestrategie:

a) er moet relevante informatie worden gegeven over de typering van de celpopulatie of het celmengsel wat betreft identiteit, zuiverheid (bv. vreemd microbiel materiaal en cellulaire contaminanten), levensvatbaarheid, werkzaamheid, karyologie, tumorigeniteit en geschiktheid voor het beoogde medische gebruik. De genetische stabiliteit van de cellen moet worden aangetoond;

b) er moet kwalitatieve en zo mogelijk ook kwantitatieve informatie worden gegeven over proces- en productgerelateerde verontreinigingen en over eventueel materiaal dat tijdens de vervaardiging afbraakproducten zou kunnen introduceren. Het determinatieniveau voor verontreinigingen moet worden gemotiveerd;

c) als bepaalde vrijgavetests niet op de werkzame stof of het eindproduct, maar alleen op belangrijke tussenproducten kunnen worden uitgevoerd en/of als alleen tests tijdens het proces kunnen worden uitgevoerd, moet dit worden gemotiveerd;

d) wanneer een geneesmiddel op basis van cellen biologisch actieve moleculen (zoals groeifactoren en cytokinen) bevat, moeten hun effect en de interactie met de andere bestanddelen van de werkzame stof worden getypeerd;

e) wanneer een driedimensionale structuur deel uitmaakt van de beoogde functie, moet bij de typering van deze geneesmiddelen op basis van cellen ook aandacht worden besteed aan de differentiatietoestand, de structurele en functionele organisatie van de cellen en de eventueel gegenereerde extracellulaire matrix. Zo nodig moet de fysisch-chemische typering worden aangevuld met niet-klinisch onderzoek.

3.3.2.4. Hulpstoffen

Op hulpstoffen die in geneesmiddelen op basis van cellen of weefsels worden gebruikt (bv. de bestanddelen van het transportmedium) zijn de eisen voor nieuwe hulpstoffen in deel I van deze bijlage van toepassing, tenzij er gegevens over de interacties tussen de cellen of weefsels en de hulpstoffen zijn.

3.3.2.5. Ontwikkelingsstudies

In de beschrijving van het ontwikkelingsprogramma moet de keuze van de materialen en processen aan de orde komen. Met name moet de integriteit van de celpopulatie in de definitieve formulering worden besproken.

3.3.2.6. Referentiemateriaal

Er moet een referentiestandaard worden gedocumenteerd en getypeerd die relevant en specifiek is voor de werkzame stof en/of het eindproduct.

3.4. Specifieke eisen voor geneesmiddelen voor geavanceerde therapie die hulpmiddelen bevatten

3.4.1. Geneesmiddelen voor geavanceerde therapie die hulpmiddelen bevatten, als bedoeld in artikel 7 van Verordening (EG) nr. 1394/2007

Er moet een beschrijving worden gegeven van de fysieke eigenschappen en prestaties van het geneesmiddel en van de methoden voor het ontwerpen van het geneesmiddel.

Ook moet de interactie tussen en de verenigbaarheid van de genen, cellen en/of weefsels en de structurele bestanddelen worden beschreven.

3.4.2. *Gecombineerde geneesmiddelen voor geavanceerde therapie, als gedefinieerd in artikel 2, lid 1, onder d), van Verordening (EG) nr. 1394/2007*

Op het uit cellen of weefsels bestaande gedeelte van gecombineerde geneesmiddelen voor geavanceerde therapie zijn de specifieke eisen voor geneesmiddelen voor somatische celtherapie en voor weefselmanipulatieproducten in punt 3.3 van toepassing en in het geval van genetisch gemodificeerde cellen de specifieke eisen voor geneesmiddelen voor genterapie in punt 3.2.

Het medische hulpmiddel of actieve implanteerbare medische hulpmiddel mag een integrerend deel van de werkzame stof vormen. Wanneer het medische hulpmiddel of actieve implanteerbare medische hulpmiddel op het moment van vervaardiging, toepassing of toediening van het eindproduct met de cellen wordt gecombineerd, worden de cellen als integrerend deel van het eindproduct beschouwd.

Over het medische hulpmiddel of actieve implanteerbare medische hulpmiddel (dat een integrerend deel van de werkzame stof of het eindproduct vormt) moet alle informatie worden verstrekt die relevant is voor de beoordeling van het gecombineerde geneesmiddel voor geavanceerde therapie. Deze informatie omvat:

- a) informatie over de keuze en de beoogde functie van het medische hulpmiddel of actieve implanteerbare medische hulpmiddel en bewijzen voor de verenigbaarheid van het hulpmiddel met andere bestanddelen van het geneesmiddel;
- b) bewijzen voor de conformiteit van het medische hulpmiddel met de essentiële eisen in bijlage I bij Richtlijn 93/42/EEG van de Raad (**) of van het actieve implanteerbare medische hulpmiddel met de essentiële eisen in bijlage I bij Richtlijn 90/385/EEG van de Raad (***);
- c) in voorkomend geval bewijzen dat het medische hulpmiddel of actieve implanteerbare medische hulpmiddel aan de BSE/TSE-voorschriften in Richtlijn 2003/32/EG van de Commissie (****) voldoet;
- d) indien beschikbaar, de resultaten van beoordelingen van het medische hulpmiddel of actieve implanteerbare medische hulpmiddel door een aangemelde instantie overeenkomstig Richtlijn 93/42/EEG of Richtlijn 90/385/EEG.

Op verzoek van de bevoegde autoriteit die de aanvraag beoordeelt, verstrekt de aangemelde instantie die de onder d) bedoelde beoordeling heeft uitgevoerd gegevens over de resultaten van de beoordeling overeenkomstig Richtlijn 93/42/EEG of 90/385/EEG. Het kan hierbij gaan om gegevens en bescheiden die in de betreffende conformiteitsbeoordelingsaanvraag zijn opgenomen, wanneer die nodig zijn voor de beoordeling van het gecombineerde geneesmiddel voor geavanceerde therapie als geheel.

4. SPECIFIEKE EISEN TEN AANZIEN VAN MODULE 4

4.1. **Specifieke eisen voor alle geneesmiddelen voor geavanceerde therapie**

De eisen in deel I, module 4, van deze bijlage betreffende farmacologische en toxicologische tests van geneesmiddelen zijn niet altijd geschikt doordat geneesmiddelen voor geavanceerde therapie unieke en uiteenlopende structurele en biologische eigenschappen hebben. In de onderstaande technische eisen in de punten 4.1, 4.2 en 4.3 wordt uitgelegd op welke wijze de eisen in deel I van deze bijlage op geneesmiddelen voor geavanceerde therapie moeten worden toegepast. Waar nodig zijn aanvullende eisen vastgesteld met het oog op de specifieke eigenschappen van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie.

De beweegredenen voor de niet-klinische ontwikkeling en de criteria die zijn toegepast om relevante soorten en modellen (in vitro en in vivo) te kiezen, moeten in het niet-klinische overzicht worden besproken en gemotiveerd. De gekozen diersmodellen mogen ook dieren met een verminderde immuniteit, knock-outdieren, gehumaniseerde dieren of transgene dieren omvatten. Het gebruik van homologe modellen (bv. analyse van muis-cellen in muizen) of ziektenaootingsmodellen moet worden overwogen, met name bij immunogeniteits- en immunotoxiciteitsonderzoek.

Naast uit hoofde van deel I vereiste informatie moet ook informatie worden gegeven over de veiligheid, geschiktheid en biocompatibiliteit van alle structurele bestanddelen (zoals matrices, scaffolds en hulpmiddelen) en van de eventuele aanvullende stoffen (zoals cellulaire producten, biomoleculen, biomaterialen en chemische stoffen) die in het eindproduct aanwezig zijn. Er moet rekening worden gehouden met de fysische, mechanische, chemische en biologische eigenschappen daarvan.

4.2. Specifieke eisen voor geneesmiddelen voor genterapie

Om de reikwijdte en de aard te bepalen van het niet-klinische onderzoek dat nodig is om het passende niveau van niet-klinische veiligheidsgegevens vast te stellen, moet rekening worden gehouden met het ontwerp en de aard van het geneesmiddel voor genterapie.

4.2.1. *Farmacologie:*

- a) er moet onderzoek, in vitro en in vivo, naar werkingen in verband met het voorgestelde therapeutische gebruik worden verstrekt (d.w.z. farmacodynamische studies om het concept te bewijzen) waarbij relevante modellen en diersoorten worden gebruikt en dat is opgezet om aan te tonen dat de nucleïnezuursequentie het beoogde target (doelwitorgaan of cellen) bereikt en haar beoogde functie vervult (niveau van expressie en functionele activiteit). De duur van de functie van de nucleïnezuursequentie en het voorgestelde doseringsschema in het klinische onderzoek moeten worden vermeld;
- b) targetselectiviteit: wanneer het geneesmiddel voor genterapie bedoeld is voor een selectieve of tot het doelwit beperkte functionaliteit, moet onderzoek worden verstrekt waaruit de specificiteit en de duur van de functionaliteit en de activiteit in de doelwitcellen en weefsels blijken.

4.2.2. *Farmacokinetica:*

- a) de biodistributiestudies moeten onderzoek naar persistentie, klaring en mobilisatie omvatten. In deze studies moet ook het risico van kiembaantransmissie aan de orde komen;
- b) bij de milieurisicobeoordeling moet onderzoek worden gevoegd betreffende excretie en het risico van transmissie naar derden, tenzij in de aanvraag op grond van het type geneesmiddel afdoende is gemotiveerd dat dit niet noodzakelijk is.

4.2.3. *Toxicologie:*

- a) de toxiciteit van het uiteindelijke geneesmiddel voor genterapie moet worden beoordeeld. Bovendien moet, afhankelijk van het type geneesmiddel, rekening worden gehouden met afzonderlijke tests van de werkzame stof en de hulpstoffen en moet de in-vivo-werking van producten die gerelateerd zijn aan de uitgedrukte nucleïnezuursequentie maar niet voor de fysiologische functie bedoeld zijn, worden geëvalueerd;
- b) studies naar toxiciteit bij eenmalige toediening mogen worden gecombineerd met veiligheidsfarmacologische en farmacokinetische studies, bv. in verband met persistentie;
- c) wanneer het geneesmiddel bedoeld is voor herhaald gebruik bij mensen, moeten studies naar toxiciteit bij herhaalde toediening worden verstrekt. De toedieningswijze en het toedieningsschema moeten de geplande klinische dosering dicht benaderen. Wanneer eenmalig gebruik kan leiden tot langdurige functionaliteit van de nucleïnezuursequentie bij mensen, moeten studies naar toxiciteit bij herhaalde toediening worden overwogen. De studies kunnen, afhankelijk van de persistentie van het geneesmiddel voor genterapie en de verwachte potentiële risico's, een langere looptijd hebben dan gebruikelijk is bij toxiciteitsstudies. De duur van het onderzoek moet worden gemotiveerd;
- d) de genotoxiciteit moet worden onderzocht. Standaardstudies naar genotoxiciteit moeten echter alleen worden uitgevoerd wanneer deze nodig zijn om een specifieke verontreiniging of een onderdeel van het toedieningssysteem te onderzoeken;
- e) de carcinogeniteit moet worden onderzocht. Standaardlevensduurstudies naar carcinogeniteit bij knaagdieren zijn niet vereist. Wel moet, afhankelijk van het type geneesmiddel, in relevante in-vivo- of in-vitromodellen het tumorigene potentieel worden beoordeeld;
- f) voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteit: er moeten studies naar de effecten op de vruchtbaarheid en de algemene voortplantingsfunctie worden verstrekt. Ook moeten er embryofoetale en perinatale toxiciteitsstudies en kiembaantransmissiestudies worden verstrekt, tenzij in de aanvraag op grond van het type geneesmiddel afdoende is gemotiveerd dat dit niet noodzakelijk is;
- g) aanvullende toxiciteitsstudies:
 - onderzoek naar integratie: voor alle geneesmiddelen voor genterapie moeten integratiestudies worden verstrekt, tenzij het ontbreken van deze studies wetenschappelijk is gemotiveerd, bv. omdat er geen nucleïnezuursequenties tot de celkern doordringen. Voor geneesmiddelen voor genterapie waarvan verwacht wordt dat zij niet tot integratie in staat zijn, moeten wel integratiestudies worden uitgevoerd als de biodistributiegegevens erop wijzen dat het risico van kiembaantransmissie bestaat;
 - immunogeniteit en immunotoxiciteit: De potentiële immunogene en immunotoxische werking moet worden onderzocht.

4.3. Specifieke eisen voor geneesmiddelen voor somatische celtherapie en voor weefselmanipulatieproducten

4.3.1. *Farmacologie:*

- a) de primaire farmacologische studies moeten toereikend zijn om het concept te bewijzen. De interactie van geneesmiddelen op basis van cellen met het omliggende weefsel moet worden onderzocht;

- b) de hoeveelheid van het product die nodig is om het gewenste effect te bereiken/de werkzame dosis moet worden bepaald, alsook, afhankelijk van het type geneesmiddel, de doseringsfrequentie;
- c) er moet rekening worden gehouden met secundaire farmacologische studies om potentiële andere fysiologische effecten te beoordelen die geen verband houden met de gewenste therapeutische werking van het geneesmiddel voor somatische celtherapie, van het weefselmanipulatieproduct of van aanvullende stoffen, omdat naast de betrokken proteïne(n) ook biologisch actieve moleculen kunnen worden afgescheiden of omdat de betrokken proteïne(n) op ongewenste plaatsen kunnen inwerken.

4.3.2. *Farmacokinetica:*

- a) er zijn geen conventionele farmacokinetische studies vereist om de absorptie, de distributie, het metabolisme en de excretie te onderzoeken. Parameters als de levensvatbaarheid, levensduur, distributie, groei, differentiatie en migratie moeten echter wel worden onderzocht, tenzij in de aanvraag op grond van het type geneesmiddel afdoende is gemotiveerd dat dit niet noodzakelijk is;
- b) voor geneesmiddelen voor somatische celtherapie en weefselmanipulatieproducten die systemisch actieve biomoleculen produceren, moeten de distributie, de tijdsduur en het expressieniveau van deze moleculen worden onderzocht.

4.3.3. *Toxicologie:*

- a) de toxiciteit van het eindproduct moet worden beoordeeld. Er moet rekening worden gehouden met afzonderlijke tests van de werkzame stof(fen), hulpstoffen, aanvullende stoffen en eventuele procesgerelateerde verontreinigingen;
- b) de waarnemingsduur kan langer zijn dan gebruikelijk is bij toxiciteitsstudies en er moet rekening worden gehouden met de verwachte levensduur van het geneesmiddel, in combinatie met het farmacodynamische en farmacokinetische profiel ervan. De duur van het onderzoek moet worden gemotiveerd;
- c) conventionele carcinogeniteits- en genotoxiciteitsstudies zijn niet vereist, behalve ten aanzien van het tumorigene potentieel van het geneesmiddel;
- d) de potentiële immunogene en immunotoxische werking moet worden onderzocht;
- e) voor geneesmiddelen op basis van cellen die dierlijke cellen bevatten, moet aandacht worden besteed aan de daaraan verbonden specifieke veiligheidsrisico's, zoals de overdracht van xenogene pathogenen naar mensen.

5. SPECIFIEKE EISEN TEN AANZIEN VAN MODULE 5

5.1. **Specifieke eisen voor alle geneesmiddelen voor geavanceerde therapie**

5.1.1. De specifieke eisen in dit gedeelte van deel IV vormen een aanvulling op die in deel I, module 5, van deze bijlage.

5.1.2. Wanneer de klinische toepassing van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie specifieke bijkomende therapie en chirurgische ingrepen vereist, moet de hele therapeutische procedure worden onderzocht en beschreven. Er moet informatie worden gegeven over de standaardisatie en optimalisatie van deze ingrepen tijdens de klinische ontwikkeling.

Wanneer bij chirurgische ingrepen voor de toepassing, implantatie of toediening van het geneesmiddel voor geavanceerde therapie medische hulpmiddelen worden gebruikt die de werkzaamheid of veiligheid van het geneesmiddel voor geavanceerde therapie kunnen beïnvloeden, moet informatie over die hulpmiddelen worden verstrekt.

Als de toepassing, implantatie, toediening of vervolghandelingen specifieke deskundigheid vereisen, moet deze worden gespecificeerd. Zo nodig moet een opleidingsplan voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verstrekt voor de procedures voor het gebruik, de toepassing, de implantatie of de toediening van deze geneesmiddelen.

5.1.3. Omdat door de aard van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie het vervaardigingsproces tijdens de klinische ontwikkeling kan veranderen, kunnen aanvullende studies nodig zijn om de vergelijkbaarheid aan te tonen.

5.1.4. Tijdens de klinische ontwikkeling moet aandacht worden besteed aan de risico's als gevolg van potentieel infectieus materiaal of het gebruik van dierlijk materiaal en de maatregelen die zijn genomen om deze risico's te beperken.

5.1.5. De keuze van de dosering en het gebruiksschema moeten worden vastgesteld met dosisbepalingsstudies.

- 5.1.6. De werkzaamheid bij de voorgestelde indicaties moet worden ondersteund door relevante resultaten van klinische studies met klinisch relevante eindpunten voor het beoogde gebruik. In bepaalde klinische omstandigheden kunnen bewijzen voor de werkzaamheid op lange termijn noodzakelijk zijn. De strategie voor de beoordeling van de werkzaamheid op lange termijn moet worden verstrekt.
- 5.1.7. In het risicobeheersingsplan moet een strategie voor de follow-up van de veiligheid en werkzaamheid op lange termijn worden opgenomen.
- 5.1.8. In het geval van gecombineerde geneesmiddelen voor geavanceerde therapie moeten de veiligheids- en werkzaamheidsstudies worden opgezet voor en uitgevoerd met het gecombineerde geneesmiddel als geheel.
- 5.2. **Specifieke eisen voor geneesmiddelen voor gentherapie**
- 5.2.1. *Farmacokinetische studies bij de mens*
Farmacokinetische studies bij de mens moeten de volgende aspecten omvatten:
- a) studies naar de excretie van geneesmiddelen voor gentherapie;
 - b) biodistributiestudies;
 - c) farmacokinetische studies betreffende het geneesmiddel en de genexpressiegedeelten (bv. proteïnen die tot expressie komen of genomische handtekeningen).
- 5.2.2. *Farmacodynamische studies bij de mens*
In farmacodynamische studies bij de mens moet aandacht worden besteed aan de expressie en de functie van de nucleïnezuursequentie na toediening van het geneesmiddel voor gentherapie.
- 5.2.3. *Veiligheidsstudies*
In veiligheidsstudies moet worden aandacht besteed aan de volgende aspecten:
- a) emergentie van replicatiecompetente vector;
 - b) emergentie van nieuwe stammen;
 - c) herschikking van bestaande genoomsequenties;
 - d) neoplastische proliferatie door insertionele mutagenese.
- 5.3. **Specifieke eisen voor geneesmiddelen voor somatische celtherapie**
- 5.3.1. *Geneesmiddelen voor somatische celtherapie waarbij de werking gebaseerd is op de productie van een of meer gedefinieerde actieve biomoleculen*
Voor geneesmiddelen waarbij de werking gebaseerd is op de productie van een of meer gedefinieerde actieve biomoleculen moet zo mogelijk aandacht worden besteed aan het farmacokinetische profiel van die moleculen (met name de distributie, de expressieduur en het expressieniveau).
- 5.3.2. *Biodistributie, persistentie en het aanslaan op lange termijn van de bestanddelen van het geneesmiddel voor somatische celtherapie*
Tijdens de klinische ontwikkeling moet aandacht worden besteed aan de biodistributie, de persistentie en het aanslaan op lange termijn van de bestanddelen van het geneesmiddel voor somatische celtherapie.
- 5.3.3. *Veiligheidsstudies*
In veiligheidsstudies moet aandacht worden besteed aan de volgende aspecten:
- a) de distributie en het aanslaan na toediening;
 - b) ectopisch aanslaan;
 - c) oncogene transformatie en getrouwheid van de cyto- of histogenese.

5.4. Specifieke eisen voor weefselmanipulatieproducten

5.4.1. *Farmacokinetische studies*

Wanneer conventionele farmacokinetische studies niet relevant zijn voor weefselmanipulatieproducten, moet tijdens de klinische ontwikkeling aandacht worden besteed aan de biodistributie, de persistentie en de afbraak van de bestanddelen van de weefselmanipulatieproducten.

5.4.2. *Farmacodynamische studies*

De farmacodynamische studies moeten opgezet zijn voor en toegesneden zijn op de specifieke eigenschappen van weefselmanipulatieproducten. Er moeten gegevens worden verstrekt waaruit blijkt dat het concept is bewezen en dat door de kinetiek van het geneesmiddel de beoogde regeneratie, reparatie of vervanging kan worden bewerkstelligd. Er moet rekening worden gehouden met geschikte farmacodynamische markers, die verband houden met de beoogde functie(s) en structuur.

5.4.3. *Veiligheidsstudies*

Punt 5.3.3 is van toepassing.

(*) PB L 102 van 7.4.2004, blz. 48.

(**) PB L 169 van 12.7.1993, blz. 1.

(***) PB L 189 van 20.7.1990, blz. 17.

(****) PB L 105 van 26.4.2003, blz. 18.
