EUROPESE
COMMISSIE

Brussel, 26.4.2023
COM(2023) 192 final

ANNEXES 1 to 8

BIJLAGEN

bij

Voorstel voor een
RICHTLIJN VAN HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD

tot vaststelling van een code van de Unie betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik en tot intrekking van Richtlijn 2001/83/EG en Richtlijn 2009/35/EG

{COM(2023) 193 final} - {SEC(2023) 390 final} - {SWD(2023) 191 final} -
{SWD(2023) 192 final} - {SWD(2023) 193 final}

BIJLAGE I

GEGEVENS DIE IN DE AANVRAAG WORDEN VERMELD

1) Naam of bedrijfsnaam en woonplaats of maatschappelijke zetel van de aanvrager en, in voorkomend geval, van de fabrikant.

2) Naam van het geneesmiddel.

3) De kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van alle bestanddelen van het geneesmiddel, met vermelding van de door de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevolen internationale generieke benaming (INN) van het geneesmiddel, wanneer deze bestaat, of van de chemische naam.

4) Een milieurisicobeoordeling overeenkomstig de eisen van de artikelen 22 en 23.

5) Voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik die geheel of gedeeltelijk uit genetisch gemodificeerde organismen bestaan, een milieurisicobeoordeling waarin mogelijke gevaren voor de menselijke gezondheid, dieren en het milieu worden vastgesteld en getypeerd. De beoordeling wordt uitgevoerd overeenkomstig de in artikel 8 van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004] beschreven elementen en de eisen van bijlage II bij deze richtlijn, op basis van de beginselen van bijlage II bij Richtlijn 2001/18/EG van het Europees Parlement en de Raad[1], rekening houdend met de specifieke kenmerken van geneesmiddelen.

6) Beschrijving van de vervaardigingswijze.

7) Therapeutische indicaties, contra-indicaties en bijwerkingen.

8) Dosering, farmaceutische vorm, toedieningswijze en toedieningsweg en vermoedelijke houdbaarheid.

9) De redenen voor voorzorgs- en veiligheidsmaatregelen die bij de bewaring van het geneesmiddel, de toediening ervan aan de patiënt en de verwijdering van afvalproducten ervan moeten worden genomen, evenals de gegevens omtrent mogelijke risico's van het geneesmiddel voor het milieu.

10) Een beschrijving van de door de fabrikant toegepaste controlemethoden.

11) Een schriftelijke bevestiging dat de fabrikant van het geneesmiddel heeft gecontroleerd of de fabrikant van de werkzame stof de beginselen inzake goede productiepraktijken heeft nageleefd door audits uit te voeren, overeenkomstig artikel 160. De schriftelijke bevestiging omvat een vermelding van de datum van de audit en een verklaring dat het resultaat van de audit bevestigt dat bij de vervaardiging de beginselen inzake goede productiepraktijken zijn nageleefd.

12) De resultaten van:

    a) de farmaceutische (fysisch-chemische, biologische of microbiologische) tests;

    b) niet-klinische (toxicologische en farmacologische) tests;

    c) klinische proeven.

[1] Richtlijn 2001/18/EG van het Europees Parlement en de Raad van 12 maart 2001 inzake de doelbewuste introductie van genetisch gemodificeerde organismen in het milieu en tot intrekking van Richtlijn 90/220/EEG van de Raad (PB L 106 van 17.4.2001, blz. 1).

13) In voorkomend geval, bewijsmateriaal uit andere bronnen van klinische gegevens (klinische studies zonder interventie, registers).

14) Een samenvatting van het geneesmiddelenbewakingssysteem van de aanvrager, die de volgende elementen moet omvatten:

    a) een bewijs dat de aanvrager beschikt over een bevoegde persoon die verantwoordelijk is voor geneesmiddelenbewaking;

    b) de lidstaten waarvan de bevoegde persoon een ingezetene is en van waaruit hij of zij zijn of haar werkzaamheden verricht;

    c) de contactgegevens van de bevoegde persoon;

    d) een door de aanvrager ondertekende verklaring dat hij of zij over voldoende middelen beschikt om de in hoofdstuk VI vermelde taken en verantwoordelijkheden te vervullen;

    e) een verwijzing naar de locatie waar het basisdossier geneesmiddelenbewakingssysteem voor het geneesmiddel wordt bewaard.

15) Het risicomanagementplan waarin een beschrijving van het risicomanagementsysteem wordt gegeven en dat door de aanvrager voor het betrokken geneesmiddel zal worden ingevoerd, vergezeld van een samenvatting daarvan.

16) Een verklaring dat de klinische proeven die buiten de Europese Unie zijn uitgevoerd, aan de ethische eisen van Verordening (EU) nr. 536/2014 voldoen.

17) Een samenvatting van de productkenmerken overeenkomstig artikel 62, een model van de buitenverpakking waarop de in bijlage IV bedoelde gegevens zijn vermeld en van de primaire verpakking van het geneesmiddel waarop de in artikel 66 bedoelde gegevens zijn vermeld, en de bijsluiter overeenkomstig artikel 64.

18) Een document waaruit blijkt dat de fabrikant in zijn land een vergunning is verleend om geneesmiddelen te vervaardigen.

19) Kopieën van de volgende documenten:

    a) van elke in een andere lidstaat of in een derde land verkregen vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel, een samenvatting van de veiligheidsgegevens met inbegrip van de gegevens in periodieke veiligheidsverslagen, indien beschikbaar, en meldingen van vermoedelijke bijwerkingen, evenals een lijst van de lidstaten waar een overeenkomstig deze richtlijn ingediende aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen in behandeling is;

    b) de samenvatting van de productkenmerken die overeenkomstig artikel 62 door de aanvrager is voorgelegd, respectievelijk overeenkomstig artikel 43 door de bevoegde autoriteiten van de lidstaat is goedgekeurd en van de bijsluiter die overeenkomstig artikel 64 is voorgelegd of door de bevoegde autoriteiten van de lidstaat overeenkomstig artikel 76 is goedgekeurd;

    c) bijzonderheden omtrent elk in de Unie of in een derde land genomen besluit waarbij een vergunning voor het in de handel brengen is geweigerd en de redenen voor deze besluiten.

20) Een kopie van een aanwijzing van het geneesmiddel als weesgeneesmiddel in de zin van artikel 63 van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004], vergezeld van een kopie van het desbetreffende advies van het Bureau.

21) Wanneer de aanvraag betrekking heeft op een antimicrobieel geneesmiddel, moet de aanvraag ook het volgende bevatten:

   a) een beheerplan voor antimicrobiële stoffen waarin met name het volgende wordt beschreven:

      i) gegevens over risicobeperkende maatregelen om de ontwikkeling van resistentie tegen antimicrobiële stoffen in verband met het gebruik, het voorschrijven en het toedienen van het geneesmiddel te beperken;

      ii) op welke wijze de houder van de vergunning voor het in de handel brengen van plan is om de resistentie tegen het antimicrobiële geneesmiddel te monitoren en daarover verslag uit te brengen aan de bevoegde autoriteit;

   b) een beschrijving van de speciale informatie-eisen zoals geschetst in artikel 58;

   c) gegevens over de verpakkingsgrootte die overeenstemt met de gebruikelijke dosering en duur van de behandeling.

22) Wanneer een aanvraag betrekking heeft op de vergunning voor het in de handel brengen van een radionuclidegenerator, moet deze, naast de eisen van de artikelen 6 en 9, ook het volgende bevatten:

   a) een algemene beschrijving van het systeem samen met een gedetailleerde beschrijving van de bestanddelen ervan die van invloed kunnen zijn op de samenstelling of de kwaliteit van het dochter-nuclidepreparaat, en

   b) kwalitatieve en kwantitatieve gegevens van het eluaat of van het sublimaat.

23) Certificaten inzake goede productiepraktijken.

BIJLAGE II

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

INHOUDSOPGAVE

Inleiding en algemene beginselen

Deel I: eisen voor gestandaardiseerde dossiers van vergunningen voor het in de handel brengen

1. Module 1: administratieve informatie

1.1. Inhoudsopgave

1.2. Aanvraagformulier

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

1.3.1. Samenvatting van de kenmerken van het product

1.3.2. Etikettering en bijsluiter

1.3.3. Model en monsters

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

1.4. Informatie over de deskundigen

1.5. Specifieke eisen voor andere soorten aanvragen

1.6. Milieurisicobeoordeling

2. Module 2: samenvattingen

2.1. Algemene inhoudsopgave

2.2. Inleiding

2.3. Algemene samenvatting betreffende de kwaliteit

2.4. Niet-klinisch overzicht

2.5. Klinisch overzicht

2.6. Niet-klinische samenvatting

2.7. Klinische samenvatting

3. Module 3: chemische, farmaceutische en biologische informatie over geneesmiddelen die chemische en/of biologische werkzame stoffen bevatten

3.1. Vorm en indeling

3.2. Inhoud: basisbeginselen en eisen

3.2.1. Werkzame stof(fen)

3.2.1.1. Algemene informatie en informatie over de grondstoffen en basismaterialen

3.2.1.2. Fabricageprocédé van de werkzame stof(fen)

3.2.1.3. Typering van de werkzame stoffen

3.2.1.4. Controle van de werkzame stoffen

3.2.1.5. Referentienormen of -materialen

3.2.1.6. Verpakking en sluitsysteem van de werkzame stof

3.2.1.7. Houdbaarheid van de werkzame stoffen

3.2.2. Eindproduct

3.2.2.1. Beschrijving en samenstelling van het eindproduct

3.2.2.2. Ontwikkeling van geneesmiddelen

3.2.2.3. Fabricageprocédé van het eindproduct

3.2.2.4. Controle van de hulpstoffen

3.2.2.5. Controle van het eindproduct

3.2.2.6. Referentienormen of -materialen

3.2.2.7. Verpakking en sluitsysteem van het eindproduct

3.2.2.8. Houdbaarheid van het eindproduct

4. Module 4: verslagen van niet-klinische onderzoeken

4.1. Vorm en indeling

4.2. Inhoud: basisbeginselen en eisen

4.2.1. Farmacologie

4.2.2. Farmacokinetiek

4.2.3. Toxicologie

5. Module 5: verslagen van klinische onderzoeken

5.1. Vorm en indeling

5.2. Inhoud: basisbeginselen en eisen

5.2.1. Biofarmaceutische onderzoeken

5.2.2. Farmacokinetisch relevante onderzoeken waarbij menselijk biologisch materiaal is gebruikt

5.2.3. Farmacokinetische onderzoeken bij mensen

5.2.4. Farmacodynamische onderzoeken bij mensen

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

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

5.2.6. Ervaringen na het in de handel brengen

5.2.7. Statussen en lijsten van individuele patiënten

Deel II: specifieke dossiers en eisen voor vergunningen voor het in de handel brengen

1. Langdurig gebruik in de medische praktijk
2. In wezen gelijkwaardige geneesmiddelen
3. Aanvullende gegevens die in bijzondere situaties vereist zijn
4. Gelijkwaardige biologische geneesmiddelen
5. Combinatiegeneesmiddelen
6. Documentatie voor aanvragen in uitzonderlijke omstandigheden
7. Gemengde aanvragen

Deel III: bijzondere geneesmiddelen

1. Biologische geneesmiddelen
1.1. Uit plasma bereide geneesmiddelen
1.2. Vaccins
2. Radiofarmaceutica en uitgangsstoffen
2.1. Radiofarmaceutica
2.2. Radiofarmaceutische uitgangsstoffen voor radioactieve labeling
3. Homeopathische geneesmiddelen
4. Kruidengeneesmiddelen
5. Weesgeneesmiddelen

Deel IV: geneesmiddelen voor geavanceerde therapie

1. Inleiding
2. Definities
2.1. Geneesmiddel voor gentherapie
2.2. Geneesmiddel voor somatische celtherapie
3. Specifieke eisen ten aanzien van module 3
3.1. Specifieke eisen voor alle geneesmiddelen voor geavanceerde therapie
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
3.2.1.2. Geneesmiddelen voor gentherapie die genetisch gemodificeerde cellen bevatten
3.2.2. Specifieke eisen
3.3. Specifieke eisen voor geneesmiddelen voor somatische celtherapie en voor weefselmanipulatieproducten

3.3.1. Inleiding: eindproduct, werkzame stof en grondstoffen

3.3.2. Specifieke eisen

3.3.2.1. Grondstoffen

3.3.2.2. Vervaardigingsproces

3.3.2.3. Typering en controlestrategie

3.3.2.4. Hulpstoffen

3.3.2.5. Ontwikkelingsonderzoeken

3.3.2.6. Referentiemateriaal

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

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

4. Specifieke eisen ten aanzien van module 4

4.1. Specifieke eisen voor alle geneesmiddelen voor geavanceerde therapie

4.2. Specifieke eisen voor geneesmiddelen voor gentherapie

4.2.1. Farmacologie

4.2.2. Farmacokinetica

4.2.3. Toxicologie

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

4.3.1. Farmacologie

4.3.2. Farmacokinetica

4.3.3. Toxicologie

5. Specifieke eisen ten aanzien van module 5

5.1. Specifieke eisen voor alle geneesmiddelen voor geavanceerde therapie

5.2. Specifieke eisen voor geneesmiddelen voor gentherapie

5.2.1. Farmacokinetische studies bij mensen

5.2.2. Farmacodynamische studies bij mensen

5.2.3. Veiligheidsstudies

5.3. Specifieke eisen voor geneesmiddelen voor somatische celtherapie

5.3.1. Geneesmiddelen voor somatische celtherapie waarbij de werking is gebaseerd op de productie van een of meer gedefinieerde actieve biomoleculen

5.3.2. Biodistributie, persistentie en het aanslaan op lange termijn van de bestanddelen van het geneesmiddel voor somatische celtherapie

5.3.3. Veiligheidsstudies

5.4. Specifieke eisen voor weefselmanipulatieproducten
5.4.1. Farmacokinetische studies
5.4.2. Farmacodynamische studies
5.4.3. Veiligheidsstudies

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 documenten 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([2])-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. Deze indeling is ook 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.

[2] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use.

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([3]), 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 farmaco-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([4]). 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.

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([5]) en in Richtlijn 88/320/EEG van de Raad inzake de inspectie en de verificatie van de goede laboratoriumpraktijken (GLP)([6]).

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

---

3 PB L 193 van 17.7.1991, blz. 30.
4 PB L 121 van 1.5.2001, blz. 34.
5 PB L 15 van 17.1.1987, blz. 29.
6 PB L 145 van 11.6.1988, blz. 35.

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 Verordening (EG) nr. 1084/2003([7]) van de Commissie en Verordening (EG) nr. 1085/2003([8]) 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 modulen 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; vaccinantigeenbasisdossier), radiofarmaceutica, homeopathische geneesmiddelen, kruidengeneesmiddelen en weesgeneesmiddelen.

— Deel IV betreft "geneesmiddelen voor geavanceerde therapie" en bevat specifieke eisen voor geneesmiddelen voor gentherapie (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

[7] Zie bladzijde 1 van dit Publicatieblad.
[8] Zie bladzijde 1 van dit Publicatieblad.

1.1. Inhoudsopgave

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

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 ([9]).

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 uitvoering 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 bijsluiter moeten worden opgenomen, voor zover relevant voor het ggo en voor het geneesmiddel;

9 PB L 106 van 17.4.2001, blz. 1.

— 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.

Er worden cruciale punten 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).

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 zijn opgenomen.

2.2. Inleiding

Er wordt informatie gegeven over de farmacologische klasse, de werkingswijze 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. Er is een synopsis van de afzonderlijke studies 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*:

Algemene informatie:

— nomenclatuur;

— structuur;

— algemene eigenschappen;

fabricage:

— fabrikant(en);

— beschrijving van het fabricageprocedé en van de procesbewaking;

— controle van materialen;

— controle van cruciale stappen en tussenproducten;

— procesvalidatie en/of -evaluatie;

— ontwikkeling van het fabricageprocédé;

typering:

— opheldering van de structuur en van andere kenmerken;

— verontreinigingen;

controle van de werkzame stof:

— specificatie;

— analyseprocedures;

— validatie van analyseprocedures;

— analyses van fabricagepartijen;

— motivering van specificatie;

referentienormen of -materialen;

sluitsysteem van de verpakking;

houdbaarheid

— samenvatting en conclusies over de houdbaarheid

— houdbaarheidsprotocol na goedkeuring en houdbaarheidsverbintenis

— houdbaarheidsgegevens

— *eindproduct*:

beschrijving en samenstelling van het geneesmiddel;

Ontwikkeling van geneesmiddelen

— 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 de fabricagepartij;

— beschrijving van het fabricageprocedé en van de procesbewaking;

— controle van cruciale stappen en tussenproducten;

— procesvalidatie en/of -evaluatie;

controle van de hulpstoffen:

— specificatie(s);

— 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 conclusies over de houdbaarheid

— houdbaarheidsprotocol na goedkeuring en houdbaarheidsverbintenis

— houdbaarheidsgegevens

— *aanhangsels*:

— faciliteiten en uitrusting (uitsluitend voor biologische geneesmiddelen);

— veiligheidsbeoordeling voor vreemd materiaal;

— hulpstoffen;

— *aanvullende informatie Europese Gemeenschap*:

— procesvalidatieschema voor het geneesmiddel;

— medisch instrumenten;

— geschiktheidscertificaat of -certificaten;

— geneesmiddelen die materialen van dierlijke en/of menselijke oorsprong bevatten of in het fabricageprocedé 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 informatiereeksen 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 famacopee 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. Die 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 fabricageprocedé 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 fabricageprocedé,

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 mogelijkerwijs in een fase van het fabricageprocédé en bij de controleverrichtingen voor het geneesmiddel wordt gebruikt, wordt voldoende nauwkeurig beschreven.

12) Indien overeenkomstig artikel 1, lid 8, tweede alinea, of artikel 1, lid 9, tweede alinea, van Verordening (EU) 2017/745 van het Europees Parlement en de Raad([10]), een product onder deze richtlijn valt, moet het dossier voor de vergunning voor het in de handel brengen, indien beschikbaar, de resultaten van de beoordeling van de conformiteit van het hulpmiddelgedeelte bevatten met de desbetreffende algemene veiligheids- en prestatie-eisen van bijlage I bij die verordening, als vervat in de EU-conformiteitsverklaring van de fabrikant of het desbetreffende door een aangemelde instantie afgegeven certificaat dat de fabrikant in staat stelt de CE-markering op het medische hulpmiddel aan te brengen.

Indien het dossier niet de in de eerste alinea bedoelde resultaten van de conformiteitsbeoordeling omvat en voor de conformiteitsbeoordeling van het hulpmiddel, indien separaat

[10] Verordening (EU) 2017/745 van het Europees Parlement en de Raad van 5 april 2017 betreffende medische hulpmiddelen, tot wijziging van Richtlijn 2001/83/EG, Verordening (EG) nr. 178/2002 en Verordening (EG) nr. 1223/2009, en tot intrekking van Richtlijnen 90/385/EEG en 93/42/EEG van de Raad (PB L 117 van 5.5.2017, blz. 1).

gebruikt, de betrokkenheid van een aangemelde instantie overeenkomstig Verordening (EU) 2017/745 is vereist, verzoekt de autoriteit de aanvrager een advies te verstrekken over de conformiteit van het hulpmiddelgedeelte met de desbetreffende algemene veiligheids- en prestatie-eisen van bijlage I bij die verordening, dat is uitgebracht door een aangemelde instantie die overeenkomstig die verordening voor het soort hulpmiddel in kwestie is aangewezen.

3.2.1. *Werkzame stof(fen)*

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 wordt geproduceerd door of wordt geëxtraheerd 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 stoffen 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 fabricageprocedé 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 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.

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 eidproduct

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, verdikkingsmiddelen, 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, punt 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; stoffen zonder algemene internationale benaming en zonder exacte wetenschappelijke benaming worden aangeduid met een verwijzing naar de herkomst en de wijze van bereiding, 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([11]) 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([12]).

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 molecuul. Voor alle geneesmiddelen waarvoor later in de lidstaten een vergunning wordt verleend, wordt de kwantitatieve samenstelling voor dezelfde werkzame stof op dezelfde wijze aangegeven.

[11] PB L 11 van 14.1.1978, blz. 18.
[12] PB L 237 van 10.9.1994, blz. 13.

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. O n t w i k k e l i n g v a n g e n e e s m i d d e l e n

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.

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. F a b r i c a g e p r o c é d é v a n h e t e i n d p r o d u c t

a) De krachtens artikel 8, lid 3, punt 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 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) Er wordt specifiek aandacht 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 studies 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 ± 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. H o u d b a a r h e i d v a n h e t e i n d p r o d u c t

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 STUDIES

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 studies;

— *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;

— andere onderzoeken.

— voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteit:

— vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling;

— embryonale en foetale ontwikkeling;

— prenatale en postnatale ontwikkeling;

— studies waarbij de nakomelingen (jonge dieren) geneesmiddelen toegediend krijgen en/of nader worden beoordeeld;

— lokale tolerantie;

— *overige onderzoeken naar toxiciteit*:

— 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 stoffen kunnen een gezondheidsrisico inhouden omdat blootstelling aan een mutageen een mutatie van de kiembaan tot gevolg kan hebben, met de mogelijkheid van erfelijke aandoeningen en het risico van somatische mutaties, inclusief mutaties die 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, punt 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 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/de audit-certificaat/certificaten. 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 de proeven 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, punt 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);

— distributie;

— metabolisme;

— excretie.

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 multipele 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 aselecte indeling en in voorkomend geval versus een placebo en 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 aselecte 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 aselecte 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 verslagen van 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

SPECIFIEKE 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, punt a), 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, punt a), 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, punt a), 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, punt a), 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 geneesmiddel 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, punt 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 voltooien; op basis van de resultaten van dit programma wordt het baten-risicoprofiel 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([13]);

— 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

[13] PB L 313 van 13.12.2000, blz. 22.

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) In 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) 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 van bloed en plasma en van plasmapools op infectieuze agentia, met inbegrip van 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) Beoordeling 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. Dit 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 van de Commissie([14]) 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 van 22 juli 1993 (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)([15]) 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 vaccinantigeenbasisdossiers zijn gebaseerd.

Het aanvraagdossier van een vergunning voor het in de handel brengen van een vaccin bevat, met uitzondering van influenzavaccins voor mensen, een

[14] PB L 55 van 11.3.1995, blz. 15.
[15] PB L 214 van 24.8.1993, blz. 1.

vaccinantigeenbasisdossier voor elk vaccinantigeen 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 "vaccinantigeenbasisdossier" 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 vaccinantigeen bevat dat bedoeld is om één infectieziekte te voorkomen.

b) I n h o u d

Het vaccinantigeenbasisdossier 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;

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 dochterradionuclide 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 dochterradionucliden. Bij generator-eluaten worden gegevens verstrekt over de controle van de moederradionucliden 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 in punt 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 contractanten, 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) K r u i d e n g e n e e s m i d d e l e n

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, punt a), 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

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 celmanipulatieniveau, de combinatie van cellen met bioactieve moleculen of structurele materialen, de aard van de geneesmiddelen voor gentherapie, 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 gentherapie**

Onder "geneesmiddelen voor gentherapie" 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 gentherapie 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 traceringssysteem 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 traceringssysteem moet complementair en verenigbaar zijn met de voorschriften in Richtlijn 2004/23/EG van het Europees Parlement en de Raad([16]) ten aanzien van menselijke cellen en weefsels met uitzondering van bloedcellen, en in Richtlijn 2002/98/EG ten aanzien van menselijke bloedcellen.

[16] PB L 102 van 7.4.2004, blz. 48.

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 verpakkingscellen te transfecteren en de moedercelbank van de verpakkingscellijn.

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 preserveren, 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 celeigenschappen 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 gentherapie, 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 worden gemotiveerd;

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 integrerend 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 cellengroei, 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 microbieel 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. Ontwikkelingsonderzoeken

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, punt 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 gentherapie 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([17]) of van het actieve implanteerbare medische hulpmiddel met de essentiële eisen in bijlage 1 bij Richtlijn 90/385/EEG van de Raad([18]);

[17] PB L 169 van 12.7.1993, blz. 1.
[18] PB L 189 van 20.7.1990, blz. 17.

c) in voorkomend geval bewijzen dat het medische hulpmiddel of actieve implanteerbare medische hulpmiddel aan de BSE/TSE-voorschriften van Richtlijn 2003/32/EG van de Commissie([19]) 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 in punt d) bedoelde beoordeling heeft uitgevoerd gegevens over de resultaten van de beoordeling overeenkomstig Richtlijn 93/42/EEG of Richtlijn 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 diermodellen mogen ook dieren met een verminderde immuniteit, knock-outdieren, gehumaniseerde dieren of transgene dieren omvatten. Het gebruik van homologe modellen (bv. analyse van muiscellen in muizen) of ziektenabootsingsmodellen 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,

[19] PB L 105 van 26.4.2003, blz. 18.

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 gentherapie

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 gentherapie.

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 gentherapie 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 gentherapie 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 onderzoeken kunnen, afhankelijk van de persistentie van het geneesmiddel voor gentherapie en de verwachte potentiële risico's, een langere looptijd hebben dan gebruikelijk is bij toxiciteitsonderzoek. 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 gentherapie 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 gentherapie 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 mensen*

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 mensen*

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 aandacht worden 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 is gebaseerd 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.

BIJLAGE III

VOORWAARDEN VOOR DE KWALIFICATIE VAN EEN BEVOEGD PERSOON

1. De bevoegde persoon moet in het bezit zijn van een universitair diploma in een of meer van de volgende wetenschappelijke disciplines: farmacie, geneeskunde, diergeneeskunde, scheikunde, farmaceutische scheikunde en technologie, biologie.

2. De bevoegde persoon moet gedurende ten minste twee jaar praktische voltijdse ervaring hebben opgedaan in een of meer ondernemingen met een vergunning voor de vervaardiging, waarbij hij of zij voldoende kennis heeft verworven over de vervaardiging, tests, toeleveringsketens, goede productiepraktijken en farmaceutische kwaliteitssystemen, alsook van regelgevingsprocessen en dossierinhoud om de kwaliteit van geneesmiddelen te waarborgen.

3. De bevoegde persoon moet houder zijn van een diploma, certificaat of ander bewijsstuk ter afsluiting van een universitaire, of van een door de betrokken lidstaat als gelijkwaardig erkende opleiding, die ten minste vier jaar theoretisch en praktisch onderwijs omvat in een van de volgende exacte wetenschappen: farmacie, geneeskunde, diergeneeskunde, scheikunde, farmaceutische scheikunde en technologie, biologie.

   De minimumduur van de universitaire opleiding mag echter drie en een half jaar bedragen wanneer na de opleiding een periode van theoretische en praktische opleiding volgt met een minimumduur van één jaar waarvan ten minste zes maanden stage in een voor het publiek toegankelijke apotheek, hetgeen wordt afgesloten met een examen van universitair niveau.

   Wanneer in een lidstaat twee universitaire of door deze lidstaat als daaraan gelijkwaardig erkende opleidingen bestaan, waarvan de ene vier en de andere drie jaar bestrijkt, wordt het diploma, het certificaat of andere bewijsstukken ter afsluiting van de universitaire, of de daaraan gelijkwaardig erkende, opleiding van drie jaar geacht te voldoen aan de in de tweede alinea bedoelde eis inzake duur, voor zover de diploma's, certificaten of andere bewijsstukken ter afsluiting van de beide opleidingen door deze lidstaat als gelijkwaardig worden erkend.

   De opleiding moet theoretisch en praktisch onderricht in ten minste de volgende basisvakken omvatten:

   a) experimentele natuurkunde;

   b) algemene en anorganische scheikunde;

   c) organische scheikunde;

   d) analytische scheikunde;

   e) farmaceutische scheikunde, met inbegrip van geneesmiddelenanalyse;

   f) algemene en toegepaste (medische) biochemie;

   g) fysiologie;

   h) microbiologie;

   i) farmacologie;

   j) farmaceutische technologie;

   k) toxicologie;

   l) farmacognosie (studie van de samenstelling en van de werking van de natuurlijke werkzame stoffen van plantaardige of dierlijke oorsprong).

Het onderwijs in deze vakken moet zodanig zijn gedoseerd dat de betrokkene de in artikel 153 genoemde werkzaamheden kan uitoefenen.

Indien bepaalde in de eerste alinea opgesomde diploma's, certificaten of andere bewijsstukken niet voldoen aan de in dit lid vastgestelde criteria, moet de bevoegde autoriteit van de lidstaat zich ervan vergewissen dat de betrokkene voldoende kennis in de betrokken vakken bezit.

4. De bevoegde persoon moet gedurende minstens twee jaar in een of meer ondernemingen of entiteiten zonder winstoogmerk met een vergunning voor de vervaardiging van geneesmiddelen kwalitatieve analyses van geneesmiddelen, kwantitatieve analyses van de werkzame stoffen, alsook tests en controles die noodzakelijk zijn om de kwaliteit van geneesmiddelen te waarborgen, hebben uitgevoerd.

5. Degene die in een lidstaat de werkzaamheden van de in artikel 152 bedoelde persoon verricht ten tijde van de uitvoering van Tweede Richtlijn 75/319/EEG van de Raad([20]), en niet voldoet aan de bepalingen van deze bijlage, is bevoegd om deze werkzaamheden in de Unie te blijven verrichten.

6. Houders van een diploma, certificaat of ander bewijsstuk ter afsluiting van een universitaire opleiding, of van een door de betrokken lidstaat daaraan gelijkwaardig erkende opleiding, in een exacte wetenschap die hun de bevoegdheid verleent om de taak van de in artikel 48 bedoelde persoon uit te oefenen overeenkomstig de wetgeving van deze lidstaat, kunnen, wanneer zij hun opleiding vóór 21 mei 1975 zijn begonnen, als bevoegd worden beschouwd om in deze lidstaat de taak van de in artikel 152 bedoelde persoon uit te oefenen, op voorwaarde dat zij vooraf, vóór 21 mei 1985, gedurende ten minste twee jaar in een of meer ondernemingen of entiteiten zonder winstoogmerk met een vergunning voor de vervaardiging toezicht op de productie hebben uitgeoefend of kwalitatieve analyses en kwantitatieve analyses van de werkzame stoffen, alsook tests en controles die noodzakelijk zijn om de kwaliteit van geneesmiddelen te waarborgen, onder het rechtstreeks gezag van de in artikel 152 bedoelde persoon hebben uitgevoerd.

[20] Tweede Richtlijn 75/319/EEG van de Raad van 20 mei 1975 betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake farmaceutische specialiteiten (PB L 147 van 9.6.1975, blz. 13). Deze richtlijn is niet meer van kracht.

BIJLAGE IV

ETIKETTERINGSGEGEVENS

Op de buitenverpakking of, indien deze ontbreekt, op de primaire verpakking van elk geneesmiddel moeten de volgende gegevens worden vermeld:

a) de naam van het geneesmiddel, ook in braille, gevolgd door de concentratie en de farmaceutische vorm, en in voorkomend geval de vermelding zuigelingen, kinderen of volwassenen; voor geneesmiddelen die tot maximaal drie werkzame bestanddelen bevatten, moet ook de algemene internationale benaming (INN) worden vermeld of, indien deze niet bestaat, de algemene benaming;

b) de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van de werkzame stoffen per doseringseenheid of, afhankelijk van de toedieningsvorm, voor een bepaald volume of gewicht, waarbij de algemene benamingen worden gebruikt;

c) de farmaceutische vorm en de inhoud naar gewicht, volume of het aantal doses van het geneesmiddel;

d) een lijst van de hulpstoffen met een algemeen bekende werking of een algemeen bekend effect die in de krachtens artikel 68 te publiceren gedetailleerde aanwijzingen nader worden omschreven;

e) de wijze van toediening, en zo nodig, de toedieningsweg. Daarbij moet ruimte worden vrijgelaten om de voorgeschreven dosering te vermelden;

f) een speciale waarschuwing dat het geneesmiddel buiten het bereik en buiten het zicht van kinderen moet worden gehouden;

g) een speciale waarschuwing, indien deze voor het geneesmiddel noodzakelijk is;

h) begrijpelijke aanduiding van de uiterste gebruiksdatum (maand/jaar);

i) zo nodig, bijzondere voorzorgsmaatregelen voor de bewaring;

j) eventueel, bijzondere voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte geneesmiddelen of van de van geneesmiddelen afgeleide afvalstoffen, alsook het vermelden van eventueel bestaande inzamelingssystemen;

k) naam en adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en, in voorkomend geval, de naam van de door de houder van de vergunning aangewezen vertegenwoordiger;

l) het nummer van de vergunning voor het in de handel brengen;

m) partijnummer van de fabrikant;

n) voor geneesmiddelen waarvoor geen medisch recept is vereist: een gebruiksaanwijzing;

o) bij andere geneesmiddelen dan de in artikel 67, lid 1, bedoelde radiofarmaceutica, veiligheidskenmerken aan de hand waarvan groothandelaars en personen die gemachtigd of gerechtigd zijn geneesmiddelen aan de bevolking te verstrekken, in staat zijn om:

   i) de authenticiteit van het geneesmiddel te controleren, en

   ii) de identiteit van afzonderlijke verpakkingen vast te stellen;

- alsook een middel waarmee kan worden gecontroleerd of met de buitenverpakking is geknoeid.

BIJLAGE V

INHOUD VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

De samenvatting van de productkenmerken bevat, in onderstaande volgorde, de volgende gegevens:

1) naam van het geneesmiddel, gevolgd door de concentratie en de farmaceutische vorm;

2) kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van de werkzame stoffen en van de hulpstof, waarvan de kennis onmisbaar is voor een juiste toediening van het geneesmiddel. De gebruikelijke algemene benamingen of de scheikundige benamingen moeten worden gebruikt;

3) farmaceutische vorm;

4) klinische gegevens:

   a) therapeutische indicaties;

   b) dosering en wijze van toediening voor volwassenen en, voor zover noodzakelijk, voor kinderen;

   c) contra-indicaties;

   d) speciale waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen bij gebruik en, indien het een immunologisch geneesmiddel betreft, speciale voorzorgsmaatregelen die moeten worden getroffen door degenen die met immunologische geneesmiddelen omgaan en door degenen die deze aan patiënten toedienen, alsook voorzorgsmaatregelen die eventueel door de patiënt moeten worden getroffen;

   e) interacties met andere geneesmiddelen en andere interacties;

   f) gebruik tijdens zwangerschap en lactatie;

   g) invloed op de bekwaamheid om een voertuig te besturen en machines te gebruiken;

   h) ongewenste effecten;

   i) overdosering (symptomen, spoedbehandeling tegengiffen);

5) farmacologische eigenschappen:

   a) farmacodynamische eigenschappen;

   b) farmacokinetische eigenschappen;

   c) niet-klinische veiligheidsgegevens;

6) farmaceutische gegevens:

   a) lijst van de hulpstoffen;

   b) voornaamste onverenigbaarheden;

   c) houdbaarheid, zo nodig na reconstitutie van het geneesmiddel of wanneer de primaire verpakking voor het eerst wordt geopend;

   d) bijzondere voorzorgsmaatregelen bij bewaring;

   e) aard en inhoud van de primaire verpakking;

   f) bijzondere voorzorgsmaatregelen bij de verwijdering van gebruikte geneesmiddelen of van die geneesmiddelen afgeleide afvalstoffen, indien van toepassing. Bij antimicrobiële geneesmiddelen, naast de voorzorgsmaatregelen, een waarschuwing dat

ongepaste verwijdering van het geneesmiddel bijdraagt tot resistentie tegen antimicrobiële stoffen;

7) houder van de vergunning voor het in de handel brengen;

8) nummer van de vergunning voor het in de handel brengen;

9) datum van de eerste vergunning voor het in de handel brengen of verlenging van de vergunning voor het in de handel brengen;

10) datum van herziening van de tekst;

11) voor radiofarmaceutica, alle nadere gegevens over de interne stralingsdosimetrie;

12) voor radiofarmaceutica, bijkomende gedetailleerde voorschriften voor ex-temporebereiding en de kwaliteitscontrole van deze bereiding, alsook, waar van toepassing, de maximale bewaringstijd gedurende welke elke intermediaire bereiding, zoals een eluaat of het gebruiksklare geneesmiddel, voldoet aan de erop betrekking hebbende specificaties.

Voor vergunningen voor het in de handel brengen krachtens de artikelen 9 tot en met 12 en latere wijzigingen, hoeven de delen van de samenvatting van productkenmerken van het referentiegeneesmiddel waarin wordt verwezen naar indicaties of doseringsvormen, die nog onder het octrooirecht vallen op het tijdstip waarop een generiek geneesmiddel of biosimilar in de handel wordt gebracht, niet te worden vermeld.

BIJLAGE VI

INHOUD VAN DE BIJSLUITER

De bijsluiter bevat, in onderstaande volgorde, de volgende gegevens:

1) ter identificatie van het geneesmiddel:

   a) de naam van het geneesmiddel, gevolgd door de concentratie en de farmaceutische vorm, en in voorkomend geval de vermelding zuigelingen, kinderen of volwassenen. Wanneer het geneesmiddel slechts één werkzame stof bevat en de naam van het geneesmiddel een fantasienaam is, moet de algemene benaming worden vermeld;

   b) de farmacotherapeutische categorie of het soort werking, in voor de patiënt gemakkelijk te begrijpen bewoordingen;

2) de therapeutische indicaties;

3) de informatie die noodzakelijk is voordat het geneesmiddel wordt gebruikt:

   a) contra-indicaties;

   b) de nodige voorzorgsmaatregelen bij gebruik;

   c) interacties met geneesmiddelen en andere interacties (bijvoorbeeld: alcohol, tabak, levensmiddelen) die de werking van het geneesmiddel kunnen beïnvloeden;

   d) speciale waarschuwingen;

4) de aanwijzingen die nodig en gebruikelijk zijn voor een goed gebruik, met name:

   a) de dosering;

   b) de toedieningswijze en, zo nodig, de toedieningsweg;

   c) de toedieningsfrequentie, waarbij zo nodig het juiste tijdstip waarop het geneesmiddel kan of moet worden toegediend, wordt vermeld,

   - en, in voorkomend geval, afhankelijk van de aard van het geneesmiddel:

   d) de duur van de behandeling, indien hiervoor een beperking geldt;

   e) maatregelen bij overdosering (bijvoorbeeld symptomen, eerste hulp);

   f) maatregelen indien een of meer doses niet zijn toegediend of ingenomen;

   g) indien nodig, de aanduiding dat er ontwenningsverschijnselen kunnen optreden;

   h) een specifieke aanbeveling om, indien nodig, de arts of de apotheker te raadplegen voor nadere toelichting omtrent het gebruik van het geneesmiddel;

5) een beschrijving van de bijwerkingen die kunnen optreden bij normaal gebruik van het geneesmiddel en, indien nodig, van de maatregelen die dan moeten worden genomen;

6) verwijzingen naar:

a) de op het etiket vermelde uiterste gebruiksdatum, met een waarschuwing dat het geneesmiddel na die datum niet meer mag worden gebruikt;

b) zo nodig, bijzondere voorzorgsmaatregelen in verband met de bewaring;

c) in voorkomend geval, een waarschuwing tegen bepaalde zichtbare tekenen van bederf;

d) voor elke aandieningsvorm van het geneesmiddel: de volledige kwalitatieve samenstelling (werkzame stoffen en hulpstoffen) en de kwantitatieve samenstelling (werkzame stoffen) van het geneesmiddel, met vermelding van de algemene benaming;

e) voor elke aandieningsvorm van het geneesmiddel: de farmaceutische vorm en de inhoud, uitgedrukt in gewicht, volume of doseringseenheden;

f) informatie over de plaats waar de bijsluiter beschikbaar is in formaten die toegankelijk zijn voor personen met een beperking;

g) naam en adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en, in voorkomend geval, de namen van zijn of haar aangewezen vertegenwoordigers in de lidstaten;

h) de naam en het adres van de fabrikant;

7) de datum waarop de bijsluiter voor het laatst is herzien;

8) voor antimicrobiële stoffen: een waarschuwing dat onjuist gebruik en onjuiste verwijdering van het geneesmiddel bijdraagt tot resistentie tegen antimicrobiële stoffen.

Bij de in punt 3 bedoelde informatie:

a) moet rekening worden gehouden met de bijzondere gesteldheid van bepaalde gebruikersgroepen (kinderen, vrouwen tijdens zwangerschap of lactatie, ouderen, personen die aan specifieke ziekten lijden en personen met beperkingen);

b) moeten, indien nodig, de mogelijke effecten van de behandeling op de rijvaardigheid of op het vermogen om bepaalde machines te bedienen, worden vermeld;

c) moet de lijst van de hulpstoffen worden vermeld waarvan de kennis belangrijk is om het geneesmiddel doeltreffend en veilig te kunnen gebruiken; deze lijst wordt in de krachtens artikel 77 gepubliceerde gedetailleerde aanwijzingen nader omschreven.

BIJLAGE VII

GEBIEDEN MET AANGEPASTE KADERS ALS BEDOELD IN ARTIKEL 28

Geneesmiddelen die fagen bevatten, in gevallen waarin het geneesmiddel een variabele samenstelling heeft, afhankelijk van de specifieke klinische context.

BIJLAGE VIII

CONCORDANTIETABEL

Richtlijn 2001/83/EG	Verordening (EG) nr. 1901/2006	De onderhavige richtlijn
Art. 2, lid 1		Art. 1, leden 1 en 2
Art. 2, lid 2		Art. 1, lid 4
Art. 2, lid 3		Art. 1, lid 3, en art. lid 142, lid 1, tweede zin
Art. 3, leden 1, 2 en 3		Art. 1, lid 5, punten a), b), en c)
Art. 3, lid 7		Art. 2, leden 1 en 2
Art. 4, lid 4		Art. 1, lid 10, punt a)
Art. 110		Art. 1, lid 7
Art. 4, lid 3		Art. 1, lid 9
Art. 4, lid 5		Art. 1, lid 8
Art. 5, lid 1		Art. 3, lid 1
Art. 5, lid 2		Art. 3, lid 2
Art. 5, lid 3		Art. 3, lid 3
Art. 5, lid 4		Art. 3, lid 4
Art. 6, lid 1		Art. 5
Art. 6, lid 2		Art. 16, lid 1
Art. 7		Art. 16, lid 2
Art. 6, lid 1		Art. 5, lid 1
Art. 8, lid 3		Art. 6, lid 2, en bijlage I
Art. 8, lid 3, 2e en 3e alinea		Art. 6, leden 3 en 4
	Art. 7 en art. 8	Art. 6, lid 5

	Art. 9	Art. 6, lid 6
Art. 12		Art. 7
Art. 10, lid 1, 1e alinea		Art. 9, lid 1
Art. 10, lid 2, punt b), 3e zin		Art. 9, lid 3, 2e alinea
Art. 10, lid 1, 3e alinea		Art. 9, lid 3
Art. 10, lid 2, punt b), 2e zin		Art. 9, lid 4
Art. 10, lid 3		Art. 10
Art. 10, lid 4		Art. 11
Art. 10 bis		Art. 13
Art. 10 quater		Art. 14
Art. 17, lid 1, 1e alinea		Art. 30
Art. 17, lid 1, 2e alinea		Art. 33, leden 1 en 2, en art. 35
Art. 17, lid 2		Art. 33, lid 3
Art. 18		Art. 33, lid 4
Art. 19, lid 1		Art. 29, lid 1, punten a), b), en c)
	Art. 23, lid 1	Art. 48, leden 1 en 2
	Art. 23, lid 2, 1e alinea, inleidende zin en punten a) en b)	Art. 48, lid 3
	Art. 23, lid 2, 2e alinea	Art. 48, lid 4
	Art. 23, lid 3, 2e alinea	Art. 48, lid 5
	Art. 24	Art. 48, lid 6
	Art. 28, lid 1, 2e alinea	Art. 49, lid 1
	Art. 28, lid 2	Art. 49, lid 2
	Art. 28, lid 3, 1e zin	Art. 49, lid 3

	Art. 29, 3e alinea	Art. 49, lid 4
Art. 20, 1e alinea		Art. 8
Art. 21		Art. 43
Art. 21 bis, 1e alinea		Art. 44, lid 1, punten a) t/m f)
Art. 21 bis, 2e alinea		Art. 44, lid 2
Art. 22		Art. 45, leden 1 en 2
Art. 26, lid 1		Art. 47, lid 1, punten a), b), en c)
Art. 26, leden 2 en 3		Art. 47, leden 2 en 3
Art. 6, lid 1, punt a)		Art. 56, lid 1
Art. 23 bis, 1e alinea		Art. 56, lid 2
Art. 8, lid 2		Art. 56, lid 6
Art. 23 bis, 3e alinea		Art. 56, lid 9
Art. 25		Art. 61
Art. 70		Art. 50
Art. 71, lid 1		Art. 51, lid 1, punten a) t/m d)
Art. 71, lid 2		Art. 51, lid 3
Art. 71, lid 3		Art. 51, lid 4
Art. 71, leden 4 en 5		Art. 51, leden 5 en 6
Art. 72		Art. 52
Art. 73		Art. 53
Art. 74		Art. 54
Art. 74 bis		Art. 55
Art. 11, 1e alinea, inleidende zin		Art. 62, lid 1
Art. 11, 2e alinea		Art. 62, lid 2

Art. 11, 4e alinea		Art. 62, lid 3
Art. 58		Art. 63, lid 1
Art. 63, lid 2, 1e alinea, 1e zin		Art. 63, lid 2
Art. 58		Art. 63, lid 4
Art. 59, lid 1, 1e alinea, inleidende zin		Art. 64, lid 1
Art. 59, lid 1, 3e alinea		Art. 64, lid 2
Art. 59, lid 3		Art. 64, lid 3
Art. 54, inleidende zin		Art. 65, lid 1
Art. 54 bis		Art. 67
Art. 66		Art. 68, leden 1, 2 en 3
Art. 67		Art. 68, lid 4
Art. 56		Art. 70
Art. 56 bis		Art. 71
Art. 57		Art. 72
Art. 62		Art. 73
Art. 63, lid 1, 1e en 2e alinea		Art. 74, leden 1 en 2
Art. 63, lid 2, 1e alinea, 2e zin		Art. 74, lid 3
Art. 63, lid 3, 2e zin		Art. 74, lid 4
Art. 63, lid 3, 1e zin		Art. 75, inleidende zin en punten a) en b)
Art. 61		Art. 76
Art. 60		Art. 78
Art. 64		Art. 79
Art. 65		Art. 77

Art. 10, lid 5		Art. 81, lid 2, punt d)
Art. 10, lid 6		Art. 85
Art. 27		Art. 37
Art. 28, lid 1		Art. 34, leden 1 en 2, en art. 36, leden 1 en 2
Art. 28, lid 2		Art. 36, leden 5 en 6
Art. 28, lid 3		Art. 34, lid 5
Art. 28, leden 4 en 5		Art. 34, leden 6 en 7, en art. 36, leden 6 en 8
Art. 29, leden 1, 2 en 3		Art. 38, leden 1, 2 en 3
Art. 29, lid 4, 1e zin		Art. 38, lid 4
Art. 29, lid 6		Art. 38, lid 5
Art. 30, lid 1		Art. 39
Art. 30, lid 2		Art. 40
Art. 32, leden 1, 2 en 3		Art. 41, leden 1, 2 en 3
Art. 32, lid 4, 1e alinea, inleidende zin en punten a) t/m d)		Art. 41, lid 4, 1e alinea, inleidende zin en punten a) t/m d)
Art. 32, lid 4, 2e en 3e alinea		Art. 41, lid 4, 2e en 3e alinea
Art. 32, lid 5		Art. 41, lid 5
Art. 33		Art. 42
Art. 81, 3e alinea		Art. 56, lid 3, 2e alinea
	Art. 33	Art.59
	Art. 35	Art. 60
Art. 34		Art. 42
	Art. 36, lid 1	Art. 86, lid 1
	Art. 36, lid 2	Art. 86, lid 2

	Art. 36, lid 3	Art. 86, lid 3
	Art. 36, lid 5	Art. 86, lid 4
Art. 22 bis, 1e alinea, inleidende zin en punten a) en b)		Art. 87, lid 1, 1e alinea, inleidende zin en punten a) en b)
Art. 22 bis, 2e alinea		Art. 87, lid 1, 2e alinea
Art. 22 bis, leden 2 en 3		Art. 87, leden 2 en 3
Art. 22 ter		Art. 88
Art. 22 quater		Art. 89
Art. 23, leden 1, 2 en 3		Art. 90, leden 1, 2 en 3
Art. 23, lid 4, 1e alinea		Art. 90, lid 4, 1e zin
Art. 23, lid 4, 2e alinea		Art. 90, lid 5
Art. 23 ter, lid 1		Art. 92, lid 2
Art. 23 ter, lid 2		Art. 92, lid 3, 1e en 2e zin
Art. 23 ter, lid 2 bis		Art. 92, lid 4, inleidende zin en punten a) en b)
Art. 35		Art. 93
	Art. 45, lid 1	Art. 94, lid 1
	Art. 46, lid 3	Art. 94, lid 3
	Art. 46, lid 4	Art. 94, lid 4
	Art. 46, lid 5	Art. 94, lid 5
Art. 31, lid 1, 1e alinea		Art. 95, lid 1, 1e alinea, 1e zin
		Art. 95, lid 1, 1e alinea, 2e zin
Art. 31, lid 1, 2e t/m 5e alinea		Art. 95, lid 1, 2e t/m 5e alinea
Art. 31, leden 2, 3 en 4		Art. 95, leden 2, 3 en 4

Art. 101		Art. 96
Art. 102, 1e alinea, punten a) t/m e)		Art. 97, lid 1
Art. 102, 2e alinea		Art. 97, lid 2
Art. 103		Art. 98
Art. 104, leden 1 en 2		Art. 99, leden 1, 2 en 3
Art. 104, lid 3, 1e alinea		Art. 99, lid 4
Art. 104, lid 3, 2e alinea		Art. 99, lid 5
Art. 104, lid 4		Art. 99, lid 6
Art. 104 bis		Art. 100
Art. 105		Art. 101
Art. 106		Art. 102, lid 1, inleidende zin en punten a), b), c) en e)
Art. 107 terdecies		Art. 103
Art. 106 bis		Art. 104
Art. 107		Art. 105, leden 1 t/m 5
Art. 107 bis, lid 1, 1e alinea, 1e zin		Art. 106, lid 1, 1e alinea, 1e zin
Art. 107 bis, lid 1, 1e alinea, 2e zin		Art. 106, lid 1, 1e alinea, 3e zin
Art. 107 bis, lid 1, 2e alinea		Art. 106, lid 1, 2e alinea
Art. 107 bis, leden 2 t/m 6		Art. 106, leden 2 t/m 6
Art. 107 ter, lid 1, 1e alinea		Art. 107, lid 1, 1e alinea
Art. 107 ter, lid 1, 2e en 3e alinea		Art. 107, lid 2
Art. 107 ter, leden 2 en 3		Art. 107, leden 3 en 4
Art. 107 quater		Art. 108
Art. 107 quinquies		Art. 109

Art. 107 sexies		Art. 110
Art. 107 septies		Art. 111
Art. 107 octies		Art. 112
Art. 107 nonies		Art. 113
Art. 107 decies		Art. 114
Art. 107 undecies		Art. 115
Art. 107 duodecies		Art. 116
Art. 107 quaterdecies		Art. 117
Art. 107 quindecies		Art. 118
Art. 107 sexdecies		Art. 119
Art. 107 septdecies		Art. 120
Art. 107 octodecies		Art. 121
Art. 108		Art. 122
Art. 108 bis		Art. 123
Art. 108 ter		Art. 124
Art. 13		Art. 125
Art. 14		Art. 126
Art. 15		Art. 127
Art. 39		Art. 128
Art. 68		Art. 129
Art. 69		Art. 130
Art. 100		Art. 131
Art. 124		Art. 132
Art. 16, leden 1 en 2		Art. 133
Art. 16, lid 3, art. 53, 85 en 119		Art. 133, lid 3

Art. 16 bis		Art. 134
Art. 16 ter		Art. 135
Art. 16 quater		Art. 136
Art. 16 quinquies		Art. 137
Art. 16 sexies		Art. 138
Art. 16 septies		Art. 139
Art. 16 octies		Art. 140
Art. 16 nonies, lid 1		Art. 141, lid 1
Art. 16 nonies, lid 2		Art. 141, lid 2, 1e en 2e alinea
Art. 16 nonies, lid 2, 5e alinea		Art. 141, lid 2, 3e alinea
Art. 16 nonies, leden 3 en 4		Art. 141, leden 3 en 4
Art. 40, lid 1		Art. 142, lid 1
Art. 40, lid 2, 1e alinea		Art. 142, lid 2
Art. 40, lid 2, 2e alinea		Art. 142, lid 3, inleidende zin en punt a)
Art. 40, lid 3		Art. 142, lid 4
Art. 40, lid 4		Art. 142, lid 5
Art. 41, 1e alinea		Art. 143, lid 1, inleidende zin en punten a), b) en c)
Art. 41, 2e alinea		Art. 143, lid 2
Art. 42		Art. 144, lid 1, 1e alinea, en art. 144, leden 2 en 3
Art. 43		Art. 144, lid 1, 2e alinea
Art. 44		Art. 145
Art. 45		Art. 146
Art. 46		Art. 147, leden 1 en 2

Art. 47 bis		Art. 149
Art. 52 ter, lid 1		Art. 150, lid 1
Art. 118 ter		Art. 150, lid 2
Art. 52 ter, lid 2		Art. 150, lid 3
Art. 48, leden 1 en 2		Art. 151, leden 1 en 2
Art. 49, lid 1		Art. 152, lid 1
Art. 51		Art. 153, leden 1, 2 en 3
Art. 52		Art. 154
Art. 52 bis		Art. 157
Art. 47, 1e t/m 4e alinea		Art. 160
Art. 47, 5e alinea		Art. 161
Art. 127		Art. 155
Art. 46 bis		Art. 156
Art. 52 bis		Art. 157
Art. 46 ter, leden 1, 2 en 3		Art. 158, leden 1, 2 en 3
Art. 46 ter, lid 4		Art. 158, lid 4
Art. 111 ter		Art. 159
Art. 76		Art. 162
Art. 77		Art. 163
Art. 78		Art. 165, lid 1, 2e zin
Art. 79		Art. 164
Art. 80		Art. 166, leden 1 t/m 4
Art. 81		Art. 167
Art. 82		Art. 168
Art. 83		Art. 169

Art. 85 bis		Art. 170
Art. 85 ter, lid 1		Art. 171, lid 1
Art. 85 ter, lid 2, 1e en 3e alinea		Art. 171, lid 2
Art. 85 ter, leden 3 en 4		Art. 171, leden 3 en 4
Art. 85 quater, leden 1 en 2		Art. 172, leden 1 en 2
Art. 85 quater, lid 6		Art. 172, lid 3
Art. 85 quater, lid 3		Art. 173, leden 1 en 2
Art. 85 quater, lid 4		Art. 174, lid 1
Art. 85 quater, lid 5		Art. 174, lid 2
Art. 85 quinquies		Art. 174, lid 3
Art. 86		Art. 175
Art. 87		Art. 176, leden 1, 2 en 3
Art. 88		Art. 177
Art. 89		Art. 178
Art. 90		Art. 179
Art. 91		Art. 180
Art. 92		Art. 181
Art. 93		Art. 182
Art. 94		Art. 183
Art. 95		Art. 184
Art. 96, lid 1		Art. 185, lid 1
Art. 96, lid 2		Art. 185, lid 3
Art. 97		Art. 186
Art. 98		Art. 187
Art. 111, lid 1		Art. 188, leden 1, 2 en 6

Art. 111, lid 1, punt a)		Art. 188, lid 3, punt a)
Art. 111, lid 1 ter, 1e alinea		Art. 188, lid 3, punt b)
Art. 111, lid 1 ter, 2e alinea, punten a) en b)		Artikel 188, lid 5, punten b), d) en f)
Art. 111, lid 1 quater		Art. 188, lid 6
Art. 111, lid 1 quinquies		Art. 188, lid 5, punt g)
Art. 111, lid 1 octies		Art. 188, lid 7
Art. 111, lid 1 nonies		Art. 188, lid 8
Art. 111, lid 3, 1e alinea		Art. 188, lid 9
Art. 111, lid 3, 2e alinea		Art. 188, lid 10
Art. 111, lid 3, 3e alinea		Art. 188, lid 11
Art. 111, lid 4		Art. 188, lid 12
Art. 111, lid 5, 1e alinea		Art. 188, lid 13
Art. 111, lid 6		Art. 188, lid 15
Art. 111, lid 7		Art. 188, lid 16
Art. 111, lid 8		Art. 188, lid 17
Art. 111 bis, 1e alinea		Art. 190, lid 1
Art. 111 bis, 2e alinea		Art. 190, lid 2
Art. 112		Art. 191
Art. 113		Art. 192
Art. 114		Art. 193
Art. 115		Art. 194
Art. 116, 1e alinea		Art. 195, lid 1
Art. 116, 2e en 3e alinea		Art. 195, leden 3 en 4
Art. 118, lid 1		Art. 195, lid 5

Art. 117, lid 1		Art. 196, lid 1, inleidende zin en punten a) t/m e)
Art. 117, leden 2 en 3		Art. 196, leden 2 en 3
Art. 117 bis, leden 1 t/m 3		Art. 197
Art. 118, lid 2		Art. 198
Art. 126		Art. 199
Art. 118 bis		Art. 206
Art. 118, punt c)		Art. 201, lid 2
Art. 122		Art. 202
Art. 123		Art. 203
Art. 125		Art. 204
Art. 126 bis, leden 1 t/m 4		Art. 205
Art. 126 ter		Art. 208
Art. 127 ter		Art. 207
Art. 5 bis		Art. 209, lid 1
Art. 8, leden 2 bis en 2 ter, 1e alinea		Art. 209, lid 2, 1e alinea
Art. 8, lid 2 ter, 2e alinea		Art. 209, lid 2, 2e alinea
Art. 18 bis, leden 1 en 2		Art. 209, leden 3 en 4
Art. 20, 2e alinea		Art. 209, lid 5
Art. 40, lid 1 bis, 1e alinea		Art. 209, lid 6
Art. 40, lid 3 bis		Art. 209, lid 7
Art. 48, lid 3		Art. 209, lid 8
Art. 104, lid 3, 3e alinea		Art. 209, lid 9
Art. 127 quinquies, lid 1		Art. 209, lid 10
Art. 111 quater		Art. 210

Art. 8, lid 2 ter		Art. 211, lid 1
Art. 20, 2e alinea		Art. 211, lid 2
Art. 40, lid 1, punt a)		Art. 211, lid 3
Art. 40, lid 3 bis		Art. 211, lid 4
Art. 126 quater		Art. 211, lid 5
Art. 127 quinquies		Art. 211, lid 9
Art. 127 quater		Art. 212
Art. 120		Art. 213
Art. 121, lid 1		Art. 214, lid 1
Art. 121, lid 2, 1e alinea		Art. 214, lid 2
Art. 121, lid 3, 1e alinea		Art. 214, lid 3
Art. 121, lid 4		Art. 214, lid 4
Art. 121 bis		Art. 215
Art. 8, lid 3, punten a) t/m c)		Bijlage I, punten 1, 2 en 3
Art. 8, lid 3, punten d) t/m i)		Bijlage I, punten 6 t/m 12
Art. 8, lid 3, punten i bis) t/m m)		Bijlage I, punten 14 t/m 20
Art. 9		Bijlage I, punt 22
Bijlage I		Bijlage II
Art. 49, lid 2		Bijlage IV, punt 1
Art. 49, lid 2		Bijlage IV, punt 4
Art. 49, lid 3, 1e alinea		Bijlage IV, punt 5
Art. 50, lid 1		Bijlage IV, punt 6
Art. 50, lid 2, 1e alinea		Bijlage IV, punt 7
Art. 54		Art. 65; bijlage V
Art. 11		Bijlage VI

Art. 59		Bijlage VII, punten 1 t/m 7