

FEDERALE OVERHEIDSDIENST BINNENLANDSE ZAKEN

N. 2004 — 851 (2003 — 4067)

[C — 2004/00091]

8 SEPTEMBER 2003. — Koninklijk besluit tot vaststelling van de officiële Duitse vertaling van het koninklijk besluit van 4 april 2003 tot wijziging van het koninklijk besluit van 1 december 1975 houdende algemeen reglement op de politie van het wegverkeer. — Errata

Ingevolge de publicatie in het *Belgisch Staatsblad* van 12 januari 2004 van de errata betreffende het koninklijk besluit van 4 april 2003 tot wijziging van het koninklijk besluit van 1 december 1975 houdende algemeen reglement op de politie van het wegverkeer dienen in de officiële Duitse vertaling van het koninklijk besluit van 4 april 2003 tot wijziging van het koninklijk besluit van 1 december 1975 houdende algemeen reglement op de politie van het wegverkeer (*Belgisch Staatsblad* van 23 oktober 2003) de volgende verbeteringen te worden aangebracht :

op blz. 51606 :

in artikel 3, 4° in de tekst van het nieuw artikel 2.41 : «darf» in plaats van «kann»;

op blz. 51607 :

— in artikel 8, 3° in het nieuw artikel 9.7.2 :

in het eerste lid : «ab 16 Jahre» in plaats van «, die älter als 16 sind.»;

in het tweede lid bij het eerste en het tweede streepje :

«die Geschwindigkeit auf höchstens 30 km/h beschränkt ist» in plaats van «die Geschwindigkeit auf der Fahrbahn auf höchstens 30 km/h beschränkt ist»;

— in artikel 11, 1°, in de tekst van artikel 16.2 : «, außer für die Anwendung von Artikel 17.2 Nr. 5» in plaats van «, außer für die Anwendung von Artikel 17.5»;

op blz. 51608 :

in artikel 14, 1° : «In Artikel 21.1 Absatz 1 erster Gedankenstrich werden nach dem Wort «Fußgängern» die Wörter «Rollschuh- und Tretrollerfahrern» hinzugefügt.» in plaats van «In Artikel 21.1 erster Gedankenstrich werden die Wörter «Rollschuh- und Tretrollerfahrern,» hinzugefügt.»

SERVICE PUBLIC FEDERAL INTERIEUR

F. 2004 — 851 (2003 — 4067)

[C — 2004/00091]

8 SEPTEMBRE 2003. — Arrêté royal établissant la traduction officielle en langue allemande de l'arrêté royal du 4 avril 2003 modifiant l'arrêté royal du 1^{er} décembre 1975 portant règlement général sur la police de la circulation routière. — Errata

Suite à la publication au *Moniteur belge* du 12 janvier 2004 d'un errata portant sur l'arrêté royal du 4 avril 2003 modifiant l'arrêté royal du 1^{er} décembre 1975 portant règlement général sur la police de la circulation routière, il y a lieu d'apporter les corrections suivantes dans la traduction officielle en langue allemande de l'arrêté royal du 4 avril 2003 modifiant l'arrêté royal du 1^{er} décembre 1975 portant règlement général sur la police de la circulation routière (*Moniteur belge* du 23 octobre 2003) :

à la page 51606 :

à l'article 3, 4°, dans le texte du nouvel article 2.41 : «darf» au lieu de «kann»;

à la page 51607 :

— à l'article 8, 3°, dans le nouvel article 9.7.2 :

au premier alinéa : «ab 16 Jahre» au lieu de «, die älter als 16 sind.»;

au deuxième alinéa, premier et deuxième tirets :

«die Geschwindigkeit auf höchstens 30 km/h beschränkt ist» au lieu de «die Geschwindigkeit auf der Fahrbahn auf höchstens 30 km/h beschränkt ist»;

— à l'article 11, 1°, dans le texte de l'article 16.2 : «, außer für die Anwendung von Artikel 17.2 Nr. 5» au lieu de «, außer für die Anwendung von Artikel 17.5»;

à la page 51608 :

à l'article 14, 1° : «In Artikel 21.1 Absatz 1 erster Gedankenstrich werden nach dem Wort «Fußgängern» die Wörter «Rollschuh- und Tretrollerfahrern» hinzugefügt.» au lieu de «In Artikel 21.1 erster Gedankenstrich werden die Wörter «Rollschuh- und Tretrollerfahrern,» hinzugefügt.»

FEDERALE OVERHEIDSDIENST VOLKSGEZONDHEID,
VEILIGHEID VAN DE VOEDSELKETEN
EN LEEFMILIEU

N. 2004 — 852

[C — 2004/22125]

4 MAART 2004. — Koninklijk besluit tot wijziging van het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen en tot wijziging van het koninklijk besluit van 6 juni 1960 betreffende de fabricage, de distributie in het groot en de terhandstelling van geneesmiddelen

ALBERT II, Koning der Belgen,

Aan allen die nu zijn en hierna wezen zullen, Onze Groet.

Gelet op de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen, inzonderheid op artikel 6, § 1, tweede lid, gewijzigd bij de wet van 20 oktober 1998;

Gelet op het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen, inzonderheid op artikel 1, § 2, vervangen bij het koninklijk besluit van 23 juni 1999, artikel 2, vervangen bij het koninklijk besluit van 31 december 1992 en gewijzigd bij de koninklijke besluiten van 1 februari 1996, 16 november 1999, 12 maart 2002 en 19 juni 2002 en artikel 7ter, § 2, ingevoegd bij het koninklijk besluit van 1 februari 1996;

Gelet op het koninklijk besluit van 6 juni 1960 betreffende de fabricage, de distributie in het groot en de terhandstelling van geneesmiddelen, inzonderheid op artikel 1, 8°, vervangen bij het koninklijk besluit van 29 juni 1999 en gewijzigd bij het koninklijk besluit van 8 november 2001;

Gelet op het koninklijk besluit van 16 september 1985 betreffende de normen en protocollen van toepassing op proeven inzake geneesmiddelen voor menselijk gebruik, gewijzigd bij de koninklijke besluiten van 6 juli 1987, 22 september 1992, 20 oktober 1994 en 12 augustus 2000;

SERVICE PUBLIC FEDERAL SANTE PUBLIQUE,
SECURITE DE LA CHAINE ALIMENTAIRE
ET ENVIRONNEMENT

F. 2004 — 852

[C — 2004/22125]

4 MARS 2004. — Arrêté royal modifiant l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments et modifiant l'arrêté royal du 6 juin 1960 relatif à la fabrication, à la distribution en gros des médicaments et à leur dispensation

ALBERT II, Roi des Belges,

A tous, présents et à venir, Salut.

Vu la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, notamment l'article 6, § 1^{er}, modifié par la loi du 20 octobre 1998;

Vu l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments, notamment l'article 1^{er}, § 2, remplacé par l'arrêté royal du 23 juin 1999, l'article 2, remplacé par l'arrêté royal du 31 décembre 1992 et modifié par les arrêtés royaux des 1^{er} février 1996, 16 novembre 1999, 12 mars 2002 et 19 juin 2002 et l'article 7ter, § 2, inséré par l'arrêté royal du 1^{er} février 1996;

Vu l'arrêté royal du 6 juin 1960 relatif à la fabrication, à la distribution en gros des médicaments et à leur dispensation, notamment l'article 1^{er}, 8°, remplacé par l'arrêté royal du 29 juin 1999 et modifié par l'arrêté royal du 8 novembre 2001;

Vu l'arrêté royal du 16 septembre 1985 concernant les normes et protocoles applicables en matière d'essais de médicaments à usage humain, modifié par les arrêtés royaux des 6 juillet 1987, 22 septembre 1992, 20 octobre 1994 et 12 août 2000;

Gelet op de richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 november 2001 tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik, inzonderheid op artikel 5;

Gelet op de richtlijn 2003/63/EG van de Commissie van 25 juni 2003 tot wijziging van richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik;

Gelet op de hoogdringendheid gemotiveerd door het feit dat :

- de richtlijn 2003/63/EG van de Commissie van 25 juni 2003 tot wijziging van richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik in Belgisch recht dient omgezet te zijn op 1 november 2003;
- de nodige maatregelen zonder verwijl dienen genomen te worden;
- deze richtlijn 2003/63/EG duidelijk bepaalt welk soort producten dient beschouwd te worden als geneesmiddelen voor geavanceerde therapie; hieronder bevinden zich de geneesmiddelen voor somatische celtherapie;
- de nodige aanpassingen dienen aangebracht te worden aan de regelgeving betreffende de registratie en fabricage van geneesmiddelen t.a.v. deze geneesmiddelen wanneer zij bereid worden in weefselbanken erkend op basis van het koninklijk besluit van 15 april 1988 betreffende de weefselbanken en het wegnemen, bewaren, bereiden, invoeren, vervoeren, distribueren en afleveren van weefsels; dit omdat deze geneesmiddelen zoals magistrale bereidingen bereid worden volgens een medisch voorschrift voor een bepaalde patiënt; het bijgevolg aangewezen is deze geneesmiddelen op dezelfde wijze te reglementeren voor wat betreft de bepalingen inzake registratie en fabricage van geneesmiddelen;
- de mogelijkheid moet gecreëerd worden om erkende weefselbanken toe te laten bepaalde specifieke bewerkingen i.v.m. deze geneesmiddelen toe te vertrouwen aan een andere erkende weefselbank zonder dat dit onderworpen is aan de voorwaarden van registratie en vergunning voor fabricage van geneesmiddelen; dit nodig is gelet op de gespecialiseerde aard van bepaalde bewerkingen;
- deze maatregelen dienen genomen te worden tegelijkertijd met de omzetting van de richtlijn 2003/63/EG zodat geen gebrek zou ontstaan aan deze geneesmiddelen bereid in erkende weefselbanken die onontbeerlijk zijn in het kader van de bescherming van de volksgezondheid;
- deze maatregelen zo spoedig mogelijk dienen genomen te worden;

Gelet op het advies nr. 36.427/3 van de Raad van State, gegeven op 26 januari 2004, met toepassing van artikel 84, eerste lid, 2° van de gecoördineerde wetten op de Raad van State;

Op de voordracht van Onze Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid,

Besluit :

Artikel 1. In artikel 1, § 2 van het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen, vervangen bij het koninklijk besluit van 23 juni 1999, wordt een punt 10°) toegevoegd, luidend als volgt :

« 10°) de geneesmiddelen voor somatische celtherapie bereid in een weefselbank die erkend is op basis van het koninklijk besluit van 15 april 1988 betreffende de weefselbanken en het wegnemen, bewaren, bereiden, invoeren, vervoeren, distribueren en afleveren van weefsels en terhandgesteld overeenkomstig de voorwaarden bepaald in het koninklijk besluit van 15 april 1988; alsook de geneesmiddelen voor somatische celtherapie bereid in een weefselbank erkend op basis van het koninklijk besluit van 15 april 1988 die door de directeur van deze weefselbank of zijn afgevaardigde ter hand worden gesteld aan de directeur van een andere weefselbank erkend op basis van het koninklijk besluit van 15 april 1988 of zijn afgevaardigde overeenkomstig de voorwaarden bepaald in het koninklijk besluit van 15 april 1988. »

Art. 2. In artikel 2 van hetzelfde besluit, vervangen bij het koninklijk besluit van 31 december 1992 en gewijzigd bij de koninklijke besluiten van 1 februari 1996, 16 november 1999, 12 maart 2002 en 19 juni 2002 wordt een zesde lid toegevoegd, luidend als volgt :

« De gegevens en bescheiden bedoeld in dit artikel die bij de registratieaanvraag dienen te worden gevoegd, moeten gepresenteerd worden overeenkomstig bijlage I bij dit besluit. »

Vu la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, notamment l'article 5;

Vu la directive 2003/63/CE de la Commission du 25 juin 2003 modifiant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain;

Vu l'urgence motivée par les circonstances que :

- la directive 2003/63/CE de la Commission du 25 juin 2003 modifiant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain doit être transposée en droit belge pour le 1^{er} novembre 2003;
- les mesures nécessaires doivent être prises sans délai;
- cette directive 2003/63/CE détermine clairement quel genre de produits doivent être considérés comme médicaments de thérapie innovante; parmi ces derniers se trouvent des médicaments de thérapie cellulaire somatique;
- les adaptations nécessaires doivent être apportées à la réglementation relative à l'enregistrement et à la fabrication de ces médicaments lorsqu'ils sont préparés au sein des banques de tissus agréées sur base de l'arrêté royal du 15 avril 1988 relatif aux banques de tissus et du prélèvement, de la conservation, de la préparation, de l'importation, du transport, de la distribution et de la délivrance de tissus; ceci en raison du fait que ces médicaments sont, comme les préparations magistrales, préparés selon une prescription médicale pour un patient déterminé; il est par conséquent indiqué de réglementer ces médicaments de la même façon en ce qui concerne les dispositions relatives à l'enregistrement et la fabrication des médicaments;
- la possibilité pour les banques de tissus agréées de confier certaines opérations spécifiques en ce qui concerne ces médicaments à une autre banque de tissus agréée, sans que ce soit soumis aux conditions d'enregistrement et d'autorisation de fabrication de médicaments, doit être créée; ceci est nécessaire en raison de la nature spécialisée de certaines opérations;
- ces mesures doivent être prises en même temps que la transposition de la directive 2003/63/CE pour qu'il ne surgisse pas de manque de ces médicaments préparés au sein des banques de tissus agréées, car ces dernières sont indispensables dans le cadre de la protection de la santé publique;
- ces mesures doivent être prises le plus vite possible;

Vu l'avis n° 36.427/3 du Conseil d'Etat, donné le 26 janvier 2004, en application de l'article 84, alinéa 1^{er}, des lois coordonnées sur le Conseil d'Etat;

Sur la proposition de Notre Ministre des Affaires sociales et de la Santé publique,

Arrête :

Article 1^{er}. A l'article 1^{er}, § 2 de l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments, remplacé par l'arrêté royal du 23 juin 1999, il est ajouté un point 10°), libellé comme suit :

« 10°) les médicaments de thérapie cellulaire somatique préparés au sein d'une banque de tissus qui est agréée sur base de l'arrêté royal du 15 avril 1988 relatif aux banques de tissus et du prélèvement, de la conservation, de la préparation, de l'importation, du transport, de la distribution et de la délivrance de tissus et dispensés selon les conditions fixées à l'arrêté royal du 15 avril 1988; ainsi que les médicaments de thérapie cellulaire somatique préparés au sein d'une banque de tissus agréée sur base de l'arrêté royal du 15 avril 1988 qui sont dispensés par le directeur de cette banque de tissus ou son délégué au directeur d'une autre banque de tissus agréée sur base de l'arrêté royal du 15 avril 1988 ou son délégué selon les conditions de l'arrêté royal du 15 avril 1988. »

Art. 2. A l'article 2 du même arrêté, remplacé par l'arrêté royal du 31 décembre 1992 et modifié par les arrêtés royaux des 1^{er} février 1996, 16 novembre 1999, 12 mars 2002 et 19 juin 2002 il est inséré un alinéa 6, libellé comme suit :

« Les données et documents prévus par cet article qui sont à joindre à la demande d'enregistrement, doivent être présentés conformément à l'annexe I^{er} du présent arrêté. »

Art. 3. In artikel 7ter, § 2 van hetzelfde besluit, ingevoegd bij het koninklijk besluit van 1 februari 1996, wordt het tweede lid vervangen als volgt :

« Deze uitzonderlijke beslissingen kunnen slechts op objectieve en controleerbare gronden worden genomen en dienen, voor wat betreft geneesmiddelen voor menselijk gebruik, te berusten op één van de motieven bedoeld in Deel II, punt 6 van Bijlage I bij dit besluit. »

Art. 4. In artikel 1, 8°, derde lid, van het koninklijk besluit van 6 juni 1960 betreffende de fabricage, de distributie in het groot en de terhandstelling van geneesmiddelen, vervangen bij het koninklijk besluit van 29 juni 1999 en gewijzigd bij het koninklijk besluit van 8 november 2001 wordt een punt 4 toegevoegd, luidend als volgt :

« 4. de geneesmiddelen voor somatische celtherapie bereid in een weefselbank die erkend is op basis van het koninklijk besluit van 15 april 1988 betreffende de weefselbanken en het wegnemen, bewaren, bereiden, invoeren, vervoeren, distribueren en afleveren van weefsels en terhandgesteld overeenkomstig de voorwaarden bepaald in het koninklijk besluit van 15 april 1988; alsook de geneesmiddelen voor somatische celtherapie bereid in een weefselbank erkend op basis van het koninklijk besluit van 15 april 1988 die door de directeur van deze weefselbank of zijn afgevaardigde ter hand worden gesteld aan de directeur van een andere weefselbank erkend op basis van het koninklijk besluit van 15 april 1988 of zijn afgevaardigde overeenkomstig de voorwaarden bepaald in het koninklijk besluit van 15 april 1988. »

Art. 5. De bijlage bij dit besluit wordt gevoegd als Bijlage I bij het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen.

Art. 6. Het koninklijk besluit van 16 september 1985 betreffende de normen en voorschriften van toepassing op proeven inzake geneesmiddelen voor menselijk gebruik, gewijzigd bij de koninklijke besluiten van 6 juli 1987, 22 september 1992, 20 oktober 1994 en 12 augustus 2000, wordt opgeheven.

Art. 7. Dit besluit treedt in werking de dag waarop het in het *Belgisch Staatsblad* wordt bekendgemaakt.

Art. 8. Onze Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid is belast met de uitvoering van dit besluit.

Gegeven te Brussel, 4 maart 2004.

ALBERT

Van Koningswege :

De Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid,
R. DEMOTTE

Bijlage I

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 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

Art. 3. A l'article 7ter, § 2 du même arrêté, inséré par l'arrêté royal du 1^{er} février 1996, l'alinéa 2 est remplacé comme suit :

« Ces décisions exceptionnelles ne peuvent être adoptées que pour des raisons objectives et vérifiables et, en ce qui concerne les médicaments à usage humain, doivent reposer sur l'un des motifs visés à la Partie II, point 6 de l'Annexe I^{er} du présent arrêté. »

Art. 4. A l'article 1^{er}, 8°, alinéa 3, de l'arrêté royal du 6 juin 1960 relatif à la fabrication, à la distribution en gros des médicaments et à leur dispensation, remplacé par l'arrêté du 29 juin 1999 et modifié par l'arrêté royal du 8 novembre 2001, il est ajouté un point 4, libellé comme suit :

« 4. les médicaments de thérapie cellulaire somatique préparés au sein d'une banque de tissus qui est agréée sur base de l'arrêté royal du 15 avril 1988 relatif aux banques de tissus et du prélèvement, de la conservation, de la préparation, de l'importation, du transport, de la distribution et de la délivrance de tissus et dispensés selon les conditions fixées à l'arrêté royal du 15 avril 1988; ainsi que les médicaments de thérapie cellulaire somatique préparés au sein d'une banque de tissus agréée sur base de l'arrêté royal du 15 avril 1988 qui sont dispensés par le directeur de cette banque de tissus ou son délégué au directeur d'une autre banque de tissus agréée sur base de l'arrêté royal du 15 avril 1988 ou son délégué selon les conditions de l'arrêté royal du 15 avril 1988. »

Art. 5. L'annexe au présent arrêté est jointe comme Annexe I^{er} à l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments.

Art. 6. L'arrêté royal du 16 septembre 1985 concernant les normes et protocoles applicables en matière d'essais de médicaments à usage humain, modifié par les arrêtés royaux des 6 juillet 1987, 22 septembre 1992, 20 octobre 1994 et 12 août 2000, est abrogé.

Art. 7. Le présent arrêté entre en vigueur le jour de sa publication au *Moniteur belge*.

Art. 8. Notre Ministre des Affaires sociales et de la Santé publique est chargé de l'exécution du présent arrêté.

Donné à Bruxelles, le 4 mars 2004.

ALBERT

Par le Roi :

Le Ministre des Affaires sociales et de la Santé publique,
R. DEMOTTE

Annexe I^{er}

Normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de médicaments

Table des matières

Introduction et principes généraux

PARTIE I : Exigences du dossier standardisé de demande d'autorisation de mise sur le marché

1. Module 1 : renseignements d'ordre administratif

1.1. Table des matières

1.2. Formulaire de la demande

1.3. Résumé des caractéristiques du produit, étiquetage et notice

1.3.1. Résumé des caractéristiques du produit

1.3.2. Etiquetage et notice

1.3.3. Maquettes et échantillons

1.3.4. Résumés des caractéristiques du produit déjà approuvés dans les Etats membres

1.4. Informations concernant les experts

1.5. Exigences spécifiques pour différents types de demandes

1.6. Evaluation du risque pour l'environnement

2. Module 2 : Résumés

2.1. Table globale des matières

2.2. Introduction

2.3. Résumé global de la qualité

2.4. Résumé détaillé non-clinique

| | |
|---|--|
| 2.5. Klinisch overzicht | 2.5. Résumé détaillé clinique |
| 2.6. Niet-klinische samenvatting | 2.6. Résumé non-clinique |
| 2.7. Klinische samenvatting | 2.7. Résumé clinique |
| 3. Module 3 : Chemische, farmaceutische en biologische informatie over geneesmiddelen die chemische en/of biologische werkzame stoffen bevatten | 3. Module 3 : Information chimique, pharmaceutique et biologique pour les médicaments contenant des substances chimiques et/ou biologiques actives |
| 3.1. Vorm en indeling | 3.1. Format et présentation |
| 3.2. Inhoud : basisbeginselen en eisen | 3.2. Contenu : principes et exigences fondamentaux |
| 3.2.1. Werkzame stoffen | 3.2.1. Substance(s) active(s) |
| 3.2.1.1. Algemene informatie en informatie over de grondstoffen en basismaterialen | 3.2.1.1. Information générale et information relative aux matières de départ et aux matières premières |
| 3.2.1.2. Fabricageprocédé van de werkzame stof(fen) | 3.2.1.2. Procédé de fabrication de la ou des substances actives |
| 3.2.1.3. Typering van de werkzame stoffen | 3.2.1.3. Caractérisation de la ou des substances actives |
| 3.2.1.4. Controle van de werkzame stoffen | 3.2.1.4. Contrôle de la ou des substances actives |
| 3.2.1.5. Referentienormen of -materialen | 3.2.1.5. Normes ou substances de référence |
| 3.2.1.6. Verpakking en sluitsysteem van de werkzame stof | 3.2.1.6. Conditionnement et système de fermeture de la substance active |
| 3.2.1.7. Houdbaarheid van de werkzame stoffen | 3.2.1.7. Stabilité de la ou des substances actives |
| 3.2.2. Eindproduct | 3.2.2. Produit fini |
| 3.2.2.1. Beschrijving en samenstelling van het eindproduct | 3.2.2.1. Description et composition du produit fini |
| 3.2.2.2. Farmaceutische ontwikkeling | 3.2.2.2. Développement pharmaceutique |
| 3.2.2.3. Fabricageprocédé van het eindproduct | 3.2.2.3. Procédé de fabrication du produit fini |
| 3.2.2.4. Controle van de hulpstoffen | 3.2.2.4. Contrôle des excipients |
| 3.2.2.5. Controle van het eindproduct | 3.2.2.5. Contrôle du produit fini |
| 3.2.2.6. Referentienormen of -materialen | 3.2.2.6. Normes ou substances de référence |
| 3.2.2.7. Verpakking en sluitsysteem van het eindproduct | 3.2.2.7. Conditionnement et fermeture du produit fini |
| 3.2.2.8. Houdbaarheid van het eindproduct | 3.2.2.8. Stabilité du produit fini |
| 4. Module 4 : Verslagen van niet-klinische onderzoeken | 4. Module 4 : Rapports non-cliniques |
| 4.1. Vorm en indeling | 4.1. Format et présentation |
| 4.2. Inhoud : basisbeginselen en eisen | 4.2. Contenu : principes et exigences fondamentaux |
| 4.2.1. Farmacologie | 4.2.1. Pharmacologie |
| 4.2.2. Farmacokinetiek | 4.2.2. Pharmacocinétique |
| 4.2.3. Toxicologie | 4.2.3. Toxicité |
| 5. Module 5 : Verslagen van klinische onderzoeken | 5. Module 5 : Rapports d'études cliniques |
| 5.1. Vorm en indeling | 5.1. Format et présentation |
| 5.2. Inhoud : basisbeginselen en eisen | 5.2. Contenu : principes et exigences fondamentaux |
| 5.2.1. Biofarmaceutische onderzoeken | 5.2.1. Rapports d'études biopharmaceutiques |
| 5.2.2. Farmacokinetisch relevante onderzoeken waarbij menselijk biologisch materiaal is gebruikt | 5.2.2. Rapports d'études relatives à la pharmacocinétique utilisant des biomatériaux humains |
| 5.2.3. Farmacokinetische onderzoeken bij mensen | 5.2.3. Rapports d'études pharmacocinétiques chez l'homme |
| 5.2.4. Farmacodynamische onderzoeken bij mensen | 5.2.4. Rapports d'études de pharmacodynamie chez l'homme |
| 5.2.5. Onderzoeken naar werkzaamheid en veiligheid | 5.2.5. Rapports d'études d'efficacité et de sécurité |
| 5.2.5.1. Klinische onderzoeken met controlegroep die relevant zijn voor de in de aanvraag vermelde indicatie | 5.2.5.1. Rapports d'études cliniques contrôlées relatives à l'indication invoquée |
| 5.2.5.2. Klinische onderzoeken zonder controlegroep, analyses van gegevens van meer dan een onderzoek en overige klinische onderzoeken | 5.2.5.2. Rapports d'études cliniques non contrôlées, rapports d'analyses de données issues de plus d'une étude et autres rapports d'études cliniques |
| 5.2.6. Ervaringen na het in de handel brengen | 5.2.6. Rapports sur l'expérience après mise sur le marché |
| 5.2.7. Statussen en lijsten van individuele patiënten | 5.2.7. Cahiers d'observation et listes individuelles de patients |
| DEEL II : Specifieke dossiers en eisen voor vergunningen voor het in de handel brengen | PARTIE II : Dossiers d'autorisation de mise sur le marché et exigences spécifiques |
| 1. Langdurig gebruik in de medische praktijk | 1. Usage médical bien établi |
| 2. In wezen gelijkwaardige geneesmiddelen | 2. Médicament essentiellement similaires |
| 3. Aanvullende gegevens die in bijzondere situaties vereist zijn | 3. Données supplémentaires exigées dans des situations spécifiques |
| 4. Gelijkwaardige biologische geneesmiddelen | 4. Médicaments biologiques similaires |
| 5. Combinatiegeneesmiddelen | 5. Associations médicamenteuses fixes |
| 6. Documentatie voor aanvragen in uitzonderlijke omstandigheden | 6. Documentation pour des demandes d'autorisation dans des circonstances exceptionnelles |
| 7. Gemengde aanvragen | 7. Demandes mixtes d'autorisation de mise sur le marché |

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. Geneesmiddelen voor genterapie (met menselijke en xenogene cellen)****1.1. Diversiteit van geneesmiddelen voor genterapie****1.2. Specifieke eisen ten aanzien van module 3****2. Geneesmiddelen voor somatische celtherapie (met menselijke en xenogene cellen)****3. Specifieke eisen voor geneesmiddelen voor genterapie en somatische celtherapie (met menselijke en xenogene cellen) ten aanzien van de modules 4 en 5****3.1. Module 4****3.2. Module 5****3.2.1. Humane farmacologische onderzoeken en onderzoeken naar werkzaamheid****3.2.2. Veiligheid****4. Specifieke verklaring over geneesmiddelen voor xenotransplantatie****PARTIE III : Médicaments particuliers****1. Médicaments biologiques****1.1. Médicaments dérivés du plasma****1.2. Vaccins****2. Radiopharmaceutiques et précurseurs****2.1. Radiopharmaceutiques****2.2. Précurseurs radiopharmaceutiques à des fins de radiomarquage****3. Médicaments homéopathiques****4. Médicaments à base de plantes****5. Médicaments orphelins****PARTIE IV : Médicaments de thérapie innovante****1. Médicaments de thérapie génique (humains et xénogéniques)****1.1. Diversité des médicaments de thérapie génique****1.2. Exigences spécifiques concernant le module 3****2. Médicaments de thérapie cellulaire somatique (humains et xénogéniques)****3. Exigences spécifiques pour les médicaments (humains et xénogéniques) de thérapie cellulaire somatique et de thérapie génique concernant les modules 4 et 5****3.1. Module 4****3.2. Module 5****3.2.1. Etudes de pharmacologie humaine et efficacité****3.2.2. Sécurité****4. Déclaration spécifique concernant les médicaments de xenotransplantation****Inleiding en algemene beginselen**

(1) De gegevens en bescheiden die krachtens artikel 2 van dit besluit bij een aanvraag tot registratie worden gevoegd, worden ingediend in overeenstemming met de in deze bijlage beschreven eisen en volgen de richtsnoeren die de Commissie heeft gepubliceerd in « The rules governing medicinal products in the European Community », deel 2B, Notice to applicants, Medicinal products for human use, Presentation and content of the dossier, Common Technical Document (CTD).

(2) De gegevens en bescheiden worden in vijf modules ingediend : module 1 bevat administratieve gegevens die specifiek zijn voor de Europese Gemeenschap, module 2 bevat kwalitatieve, niet-klinische en klinische samenvattingen, module 3 bevat chemische, farmaceutische en biologische informatie, module 4 bevat verslagen van niet-klinische onderzoeken en module 5 bevat verslagen van klinische onderzoeken. Deze indeling komt overeen met een gemeenschappelijk model voor alle ICH

⁽¹⁾-regio's (Europese Gemeenschap, Verenigde Staten, Japan). De vijf modules volgen strikt de vorm, de inhoud en de nummering die uitvoerig zijn beschreven in deel 2B van de bovengenoemde Notice to applicants.

⁽²⁾ International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use.

(3) De CTD-indeling van de Europese Gemeenschap is van toepassing op alle soorten aanvragen tot registratie, ongeacht de toe te passen procedure (gecentraliseerde procedure, procedure inzake wederzijdse erkenning of nationale procedure) en ongeacht of het een volledige of een verkorte aanvraag betreft. Ook is de indeling van toepassing op alle soorten producten, met inbegrip van nieuwe chemische entiteiten (NCE's), radiofarmaceutica, plasmaderivaten, vaccins, kruidengeneesmiddelen enz.

(4) Bij de samenstelling van het dossier voor een aanvraag tot registratie 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 ».

Introduction et principes généraux

(1) Les renseignements et les documents qui doivent être joints à la demande d'enregistrement en vertu de l'article 2 du présent arrêté sont présentés conformément aux exigences de la présente annexe et en tenant compte des lignes directrices publiées par la Commission dans "La réglementation des médicaments dans la Communauté européenne", volume B, avis aux demandeurs, médicaments à usage humain, présentation et contenu du dossier, document technique commun (DTC).

(2) Les renseignements et documents sont présentés en cinq modules : le module 1 fournit les données administratives spécifiques communautaires; le module 2 fournit des résumés de qualité, non-cliniques et cliniques, le module 3 fournit des informations chimiques, pharmaceutiques et biologiques, le module 4 fournit des rapports non-cliniques et le module 5 fournit des rapports d'études cliniques. Cette présentation met en œuvre un format commun pour toutes les régions CIH

⁽¹⁾ (Communauté européenne, Etats Unis d'Amérique, Japon). Ces cinq modules sont présentés en respectant strictement le format, le contenu et le système de numérotation défini en détail dans le volume 2B de l'avis aux demandeurs précité.

⁽²⁾ Conférence internationale d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement de produits pharmaceutiques à usage humain.

(3) La présentation du DTC communautaire est applicable à tous les types de demandes d'enregistrement, indépendamment de la procédure à appliquer (à savoir procédure centralisée, procédure de reconnaissance mutuelle ou procédure nationale) ou du fait de savoir s'il s'agit d'une demande complète ou abrégée. Cette présentation est aussi applicable à tous les types de produits, notamment les nouvelles entités chimiques (NEC), les médicaments radiopharmaceutiques, les dérivés du plasma, les vaccins, les médicaments à base de plantes etc.

(4) Lorsqu'ils préparent le dossier de demande d'enregistrement, les demandeurs tiennent aussi compte des lignes directrices/notes explicatives scientifiques relatives à la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments à usage humain adoptées par le Comité des spécialités pharmaceutiques (CSP) et publiées par l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (AEEM) et des autres lignes directrices communautaires pharmaceutiques publiées par la Commission dans les différents volumes de "La réglementation des médicaments dans la Communauté européenne".

(5) Op het kwalitatieve deel van het dossier (de chemische, farmaceutische en biologische informatie) zijn alle monografieën, met inbegrip van de algemene monografieën, en de algemene hoofdstukken van de Europese Farmacopee van toepassing.

(6) Het fabricageprocédé moet voldoen aan de eisen van bijlage II van het koninklijk besluit van 6 juni 1960 betreffende de fabricage, de distributie in het groot en de terhandstelling van geneesmiddelen, inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen/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, alsook aan de beginselen en richtsnoeren voor goede praktijken van producten die de Commissie in « The rules governing medicinal products in the European Community », deel 4, heeft gepubliceerd.

(7) Alle informatie die van belang is voor de beoordeling van het betrokken geneesmiddel wordt bij de aanvraag gevoegd, ongeacht of deze voor het geneesmiddel gunstig dan wel ongunstig is. In het bijzonder worden alle relevante bijzonderheden vermeld van alle onvolledige of gestaakte farmacologisch-toxicologische of klinische proeven of onderzoeken met betrekking tot het geneesmiddel en/of van volledige onderzoeken betreffende therapeutische indicaties waarop de aanvraag geen betrekking heeft.

(8) Alle in de Europese Gemeenschap uitgevoerde klinische onderzoeken moeten voldoen aan de eisen van Richtlijn 2001/20/EG van het Europees Parlement en de Raad betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de lidstaten inzake de toepassing van goede klinische praktijken bij de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik. 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 van het koninklijk besluit van 6 maart 2002 tot vaststelling van de beginselen van goede laboratoriumpraktijken en het toezicht op de uitvoering ervan bij proeven op scheikundige stoffen/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 en Richtlijn 88/320/EEG van de Raad inzake de inspectie en de verificatie van de goede laboratoriumpraktijken (GLP).

(10) Alle dierproeven moeten worden uitgevoerd in overeenstemming met de bepalingen van het koninklijk besluit van 14 november 1993 betreffende de bescherming van proefdieren/Richtlijn 86/609/EEG van de Raad van 24 november 1986 inzake de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de lidstaten betreffende de bescherming van dieren die voor experimentele en andere wetenschappelijke doeleinden worden gebruikt.

(11) Om toezicht te houden op de verhouding van voordelen en risico's worden alle nieuwe, niet in de oorspronkelijke aanvraag opgenomen gegevens en alle gegevens over de geneesmiddelenbewaking aan het DG Geneesmiddelen, BCGH verstrekt. Nadat een vergunning voor het in de handel brengen is verleend, worden alle veranderingen van de gegevens in het dossier overeenkomstig de bepalingen van de artikelen 10, 10bis en 11 van dit besluit/Verordeningen (EG) Nr. 1084/2003 en (EG) Nr. 1085/2003 van de Commissie alsook overeenkomstig de eisen van deel 9 van de publicatie « The rules governing medicinal products in the European Community » van de Commissie, aan het DG Geneesmiddelen, BCGH of, indien van toepassing, aan het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling meegedeeld.

(5) Concernant la partie qualité (chimique, pharmaceutique et biologique) du dossier, toutes les monographies, y compris les monographies générales, et les chapitres généraux de la Pharmacopée européenne sont applicables.

(6) Le processus de fabrication est conforme aux exigences de l'annexe II de l'arrêté royal du 6 juin 1960 relatif à la fabrication, à la distribution en gros des médicaments et à leur dispensation, relatif aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments/Directive 91/356/CEE de la Commission établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain et aux principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication, publiés par la Commission dans "La réglementation des médicaments dans la Communauté européenne", volume 4.

(7) Toute information relative à l'évaluation du médicament concerné est jointe à la demande, qu'elle soit favorable ou défavorable au produit. Notamment, les renseignements pertinents sur chaque essai clinique ou toxicopharmacologique incomplet ou interrompu relatif au médicament et/ou les essais menés à bien concernant des indications thérapeutiques non couvertes par la demande sont à fournir.

(8) Tous les essais cliniques réalisés dans la Communauté européenne doivent se conformer aux exigences de la directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain. Pour être pris en compte au cours de l'évaluation d'une demande, les essais cliniques réalisés en dehors de la Communauté européenne qui concernent des médicaments destinés à être utilisés dans la Communauté européenne sont conçus, mis en œuvre et donnent lieu à un rapport conformément aux bonnes pratiques cliniques et aux principes éthiques applicables, sur la base de principes équivalents aux dispositions de la directive 2001/20/CE. Ils sont réalisés conformément aux principes éthiques évoqués, par exemple, dans la déclaration d'Helsinki.

(9) Les études (toxico-pharmacologiques) non-cliniques sont réalisées conformément aux dispositions en matière de bonnes pratiques de laboratoire établies dans l'arrêté royal du 6 mars 2002 fixant les principes de bonnes pratiques de laboratoire et la vérification de leur mise en application pour les essais effectués sur les substances chimiques/Directive 87/18/CEE du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à l'application des principes de bonnes pratiques de laboratoire et au contrôle de leur application pour les essais sur les substances chimiques et 88/320/CEE concernant l'inspection et la vérification des bonnes pratiques de laboratoire (BPL).

(10) Tous les essais sur les animaux doivent être réalisés conformément à l'arrêté royal du 14 novembre 1993 relatif à la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales/Directive 86/609/CEE du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques.

(11) Pour suivre l'évaluation bénéfique/risque, toute nouvelle information ne figurant pas dans la demande d'origine et toute information de pharmacovigilance sont soumises à la DG Médicaments, CBPH. Après l'octroi d'un enregistrement, toute modification des données du dossier est soumise à la DG Médicaments ou, si d'application, à l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments, conformément aux exigences des articles 10, 10bis et 11 du présent arrêté/Règlements (CE) N° 1084/2003 et (CE) N° 1085/2003 de la Commission et aux exigences figurant dans le volume 9 publié par la Commission dans "La réglementation des médicaments dans la Communauté européenne".

Deze bijlage bestaat uit vier delen :

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

DEEL I. — Eisen voor gestandaardiseerde dossiers van vergunningen voor het in de handel brengen

1. MODULE 1 : Administratieve informatie

1.1. Inhoudsopgave

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

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 2 van het koninklijk besluit van 6 juni 1960 betreffende de fabricage, de distributie in het groot en de terhandstelling van geneesmiddelen, alsmede een lijst van landen waar een vergunning is verleend, kopieën van alle samenvattingen van de kenmerken van het product gedefinieerd in artikel 2^{quater} van dit besluit, 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 2^{quater} van dit besluit 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 de artikelen 2^{bis} en 2^{sexies} van dit besluit voor de etikettering van geneesmiddelen voor menselijk gebruik en voor de bijsluiter 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.

La présente annexe se divise en quatre parties :

- La partie I décrit le format de la demande, le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage, la notice et les exigences de présentation pour les demandes standards (modules 1 à 5).
- La partie II prévoit une dérogation pour les "demandes spécifiques" à savoir l'usage médical bien établi, les médicaments essentiellement similaires, les associations fixes, les produits biologiques similaires, les circonstances exceptionnelles et les demandes mixtes (en partie bibliographique et en partie études propres).
- La partie III traite des "demandes particulières" pour les médicaments biologiques (dossier permanent du plasma; dossier permanent de l'antigène vaccinant), radiopharmaceutiques, homéopathiques, à base de plantes, et les médicaments orphelins.
- La partie IV traite des "médicaments de thérapie innovante" et concerne les exigences spécifiques de médicaments pour thérapie génique (utilisant le système humain autologue ou allogénique, ou le système xénogénique) et les médicaments de thérapie cellulaire d'origines, tant humaine qu'animale, et les médicaments de transplantation xénogénique.

PARTIE I. — Exigences du dossier standardisé de demande d'autorisation de mise sur le marché

1. MODULE 1 : Renseignements d'ordre administratif

1.1. Table des matières

Il y a lieu de présenter une table des matières exhaustive des modules 1 à 5 du dossier soumis au titre de la demande d'une autorisation de mise sur le marché.

1.2. Formulaire de demande

Le médicament qui fait l'objet de la demande est à identifier par son nom et le nom de la ou des substance(s) active(s), ainsi que par la forme pharmaceutique, la voie d'administration, le dosage et la présentation, y compris l'emballage.

Le demandeur indique son nom et son adresse, le nom et l'adresse du ou des fabricants et des sites impliqués aux différents stades de la production (incluant le fabricant du produit fini et le ou les fabricants de la ou des substances actives) et, le cas échéant, le nom et l'adresse de l'importateur.

Le demandeur indique le type de demande et, le cas échéant, quels échantillons sont aussi fournis.

Des copies de l'autorisation de fabrication définie à l'article 2 de l'arrêté royal du 6 juin 1960 relatif à la fabrication, à la distribution en gros des médicaments et à leur dispensation, ainsi qu'une liste des pays où une autorisation a été accordée, des copies de tous les résumés des caractéristiques du produit conformément à l'article 2^{quater} du présent arrêté tels qu'approuvés par les Etats membres et une liste des pays où une demande d'autorisation a été présentée sont à annexer aux renseignements administratifs.

Conformément aux indications du formulaire de demande, les demandeurs fournissent, notamment, des renseignements relatifs au médicament faisant l'objet de la demande, la base juridique de la demande, le titulaire et le ou les fabricants proposés pour l'autorisation de mise sur le marché, des informations sur le statut de médicament orphelin, les avis scientifiques et le programme de développement pédiatrique.

1.3. Résumé des caractéristiques du produit, étiquetage et notice

1.3.1. Résumé des caractéristiques du produit

Le demandeur propose un résumé des caractéristiques du produit, conformément à l'article 2^{quater} du présent arrêté.

1.3.2. Etiquetage et notice

Une proposition de texte pour l'étiquetage du conditionnement primaire, de l'emballage extérieur et de la notice est à fournir. Ce texte comporte tous les renseignements obligatoires énumérés aux articles 2^{bis} et 2^{sexies} du présent arrêté concernant l'étiquetage des médicaments à usage humain et la notice.

1.3.3. Maquettes et échantillons

Le demandeur fournit un échantillon et/ou des maquettes du conditionnement primaire, de l'emballage extérieur, des étiquetages et des notices pour le médicament concerné.

1.3.4. *Samenvattingen van de kenmerken van het product die al in de Lid-Staten 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 van Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 november 2001 tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik, zoals die door de lid-Staten zijn goedgekeurd, en een lijst van landen waar een aanvraag is ingediend.

1.4. Informatie over de deskundigen

Overeenkomstig artikel 2, tweede tot en met vijfde lid van dit besluit, moeten deskundigen uitvoerige verslagen verstrekken over hun bevindingen ten aanzien van de bescheiden en gegevens die het dossier voor 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 tot 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.

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

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

De informatie bestaat uit :

- een inleiding;
- een kopie van elke schriftelijke toestemming om voor onderzoeks- en ontwikkelingsdoelstellingen 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, voorzover relevant voor het GGO en voor het geneesmiddel;

1.3.4. *Résumés des caractéristiques du produit déjà approuvés dans les Etats membres*

Sont soumises en annexe aux renseignements administratifs du formulaire de demande, des copies de tous les résumés des caractéristiques du produit visés aux articles 11 et 21 de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain approuvés par des Etats membres, le cas échéant, et une liste des pays où une demande a été présentée.

1.4. Informations concernant les experts

Conformément aux dispositions de l'article 2, alinéa 2 jusqu'à 5 du présent arrêté, les experts doivent fournir des rapports détaillés de leurs observations sur les documents et les renseignements qui constituent le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché et en particulier concernant les modules 3, 4 et 5 (respectivement documentation chimique, pharmaceutique et biologique, documentation non-clinique et documentation clinique). Les experts sont tenus de procéder à une évaluation critique de la qualité du médicament et des essais réalisés sur l'animal et sur l'homme et de mettre en évidence toutes les données pertinentes pour l'évaluation.

Pour répondre à ces exigences, un résumé global de la qualité, un résumé détaillé non-clinique (données d'essais réalisés sur l'animal) et un résumé détaillé clinique inséré dans le module 2 du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché sont à fournir. Une déclaration signée par les experts et une brève description des diplômes, de la formation et des activités professionnelles sont à présenter dans le module 1. Les experts possèdent des qualifications techniques ou professionnelles adéquates. Les liens professionnels de l'expert avec le demandeur sont à déclarer.

1.5. Exigences spécifiques pour différents types de demandes

Les exigences spécifiques pour différents types de demandes sont traitées dans la partie II de la présente annexe.

1.6. Evaluation du risque pour l'environnement

Le cas échéant, les demandes d'autorisations de mise sur le marché comportent, sous forme de résumé détaillé, une évaluation des risques portant sur les risques éventuels que présentent pour l'environnement l'utilisation et/ou l'élimination du médicament et comportant des propositions pour des modalités d'étiquetage approprié. Le risque pour l'environnement lié à la dissémination de médicaments consistant en OGM (organismes génétiquement modifiés) ou en contenant au sens de l'article 2 de la directive 2001/18/CE du Parlement européen et du Conseil relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement et abrogeant la directive 90/220/CEE du Conseil est traité.

L'information concernant le risque pour l'environnement apparaît sous forme d'annexe au module 1.

L'information est présentée conformément aux dispositions de la directive 2001/18/CE, en tenant compte de tous documents d'orientation publiés par la Commission en relation avec la mise en œuvre de la directive précitée.

L'information comprend :

- une introduction;
- une copie de toute autorisation écrite pour la dissémination volontaire dans l'environnement de l'OGM ou des OGM à des fins de recherche et de développement conformément à la partie B de la directive 2001/18/CE;
- l'information requise dans les annexes II à IV de la directive 2001/18/CE, notamment les méthodes de détection et d'identification et le code unique de l'OGM, plus toute information supplémentaire sur l'OGM ou le produit concerné pour évaluer le risque pour l'environnement;
- un rapport d'évaluation du risque pour l'environnement établi sur la base de l'information spécifiée dans les annexes III et IV de la directive 2001/18/CE et conformément à l'annexe II de la directive 2001/18/CE;
- la prise en compte de l'information qui précède et de l'évaluation des risques pour l'environnement, une conclusion proposant une stratégie appropriée de gestion des risques comportant, pour ce qui concerne l'OGM et le produit en question, un plan de suivi post-commercialisation et l'identification de tous renseignements spécifiques devant apparaître dans le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice;

— 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 2, tweede tot en met vijfde lid van dit besluit beschreven verslagen en overzichten opgenomen.

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

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

2.1. Algemene inhoudsopgave

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

2.2. Inleiding

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

— des mesures appropriées pour informer le public.

Doivent figurer également une signature datée de l'auteur, la description de ses diplômes, de sa formation et de ses activités professionnelles, ainsi qu'une déclaration concernant ses liens avec le demandeur.

2. MODULE 2 : Résumés

Ce module a pour objet de résumer les données chimiques, pharmaceutiques et biologiques, les données non-cliniques et les données cliniques présentées dans les modules 3, 4 et 5 du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché, et de fournir les rapports/résumés détaillés décrits à l'article 2, alinéa 2 jusqu'à 5 du présent arrêté.

Les points critiques sont traités et analysés. Des résumés factuels comportant des formats tabulaires sont fournis. Ces rapports fournissent des références croisées aux formats tabulaires ou à l'information contenue dans la documentation principale présentée dans le module 3 (documentation chimique, pharmaceutique et biologique), le module 4 (documentation non-clinique) et le module 5 (documentation clinique).

L'information contenue dans le module 2 est présentée conformément au format, au contenu et au système de numérotation définis dans le volume 2 de l'avis aux demandeurs. Ces résumés détaillés et résumés respectent les principes et exigences fondamentaux établis ci-dessous :

2.1. Table globale des matières

Le module 2 contient une table des matières de la documentation scientifique soumise dans les modules 2 à 5.

2.2. Introduction

L'information sur la classe pharmacologique, le mode d'action et l'utilisation clinique proposée du médicament pour lequel une autorisation de mise sur le marché est demandée est fournie.

2.3. Résumé global de la qualité

Un résumé global de la qualité passe en revue l'information liée aux données chimiques, pharmaceutiques et biologiques.

Les paramètres et les points critiques essentiels relatifs aux aspects de la qualité sont mis en évidence, et les cas où les lignes directrices pertinentes ne sont pas suivies font l'objet d'une justification. La portée et les contours de ce document reflètent ceux des données détaillées correspondantes présentées dans le module 3.

2.4. Résumé détaillé non-clinique

Il est exigé une évaluation intégrée et critique de l'évaluation non-clinique du médicament chez l'animal/in vitro. Ce résumé détaillé comprend une discussion et une justification de la stratégie des essais et de toute divergence par rapport aux lignes directrices pertinentes.

Sauf pour les médicaments biologiques, le document comporte une évaluation des impuretés et des produits de dégradation et de leurs effets pharmacologiques et toxicologiques potentiels. Les implications de toutes différences dans le pouvoir rotatoire, la forme chimique et le profil d'impureté entre le composé utilisé dans les études non-cliniques et le produit destiné à être mis sur le marché sont discutées.

Pour les médicaments biologiques, la comparabilité du matériel utilisé dans les études non-cliniques, les études cliniques et le médicament destiné à être mis sur le marché fait l'objet d'une évaluation.

Tout excipient nouveau fait l'objet d'une évaluation spécifique au regard de la sécurité.

Les caractéristiques du médicament démontrées par les études non-cliniques sont définies et les implications des résultats pour la sécurité du médicament au regard de l'usage en clinique proposé chez l'homme sont discutées.

2.5. Résumé détaillé clinique

Le résumé détaillé clinique a pour objet de fournir une analyse critique des données cliniques figurant dans le résumé clinique et le module 5. La démarche par rapport au développement clinique du médicament, y compris la conception de l'étude critique, les décisions relatives aux études et la réalisation de ces dernières est présentée.

Il est fourni un bref résumé des observations cliniques, y compris des limitations importantes et une évaluation des bénéfices et risques sur la base des conclusions des études cliniques. Il est exigé une interprétation de la façon dont les observations relatives à l'efficacité et à la sécurité justifient la posologie proposée et les indications visées ainsi qu'une évaluation de la façon dont le résumé des caractéristiques du produit et d'autres démarches sont de nature à optimiser les bénéfices et gérer les risques.

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

2.6. Niet-klinische samenvatting

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

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

2.7. Klinische samenvatting

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

De samengevatte klinische informatie wordt in de volgende volgorde weergegeven :

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

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

3.1. Vorm en indeling

De algemene structuur van module 3 is als volgt :

- inhoudsopgave;
- gegevens;
- werkzame stof;

algemene informatie :

- nomenclatuur;
- structuur;
- algemene eigenschappen;

fabricage :

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

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;

Les questions d'efficacité ou de sécurité rencontrées dans le développement et les questions restées sans solution sont expliquées.

2.6. Résumé non-clinique

Les résultats des études de pharmacologie, de pharmacocinétique et de toxicologie réalisées chez l'animal/in vitro sont fournis sous forme de résumés factuels écrits et tabulaires présentés dans l'ordre suivant :

- Introduction
- Résumé écrit de pharmacologie
- Résumé de pharmacologie sous forme de tableau
- Résumé écrit de pharmacocinétique
- Résumé de pharmacocinétique sous forme de tableau
- Résumé écrit de toxicologie
- Résumé de toxicologie sous forme de tableau.

2.7. Résumé clinique

Il est fourni un résumé factuel détaillé de l'information clinique sur le médicament incluse dans le module 5. Ce résumé comporte les résultats de toutes les études biopharmaceutiques, des études cliniques de pharmacologie et des études cliniques d'efficacité et de sécurité. Il est exigé un résumé de chaque étude.

L'information clinique résumée est présentée dans l'ordre suivant :

- Résumé des études biopharmaceutiques et des méthodes analytiques associées
- Résumé des études de pharmacologie clinique
- Résumé de l'efficacité clinique
- Résumé de la sécurité clinique
- Résumés des différentes études.

3. MODULE 3 : Information chimique, pharmaceutique et biologique pour les médicaments contenant des substances chimiques et/ou biologiques actives

3.1. Format et présentation

Le plan général du module 3 se présente comme suit :

- Table des matières;
- Corps de données;
- Substance active;

Information générale :

- Nomenclature;
- Structure;
- Propriétés générales;

Fabrication :

- Fabricant(s);
- Description du procédé de fabrication et des contrôles en cours;
- Contrôle des matières;
- Contrôle des étapes critiques et des produits intermédiaires;
- Validation et/ou évaluation de procédé;
- Développement du procédé de fabrication;

Caractérisation :

- Elucidation de la structure et d'autres caractéristiques;
- Impuretés;

Contrôle de la substance active :

- Spécification;
- Procédures analytiques;
- Validation de procédures analytiques;
- Analyses de lots;
- Justification de la spécification;

Normes ou substances de référence;

Système de fermeture du conditionnement;

houdbaarheid :

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

beschrijving en samenstelling van het geneesmiddel;**farmaceutische ontwikkeling :**

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

fabricage :

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

controle van de hulpstoffen :

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

controle van eindproduct :

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

referentienormen of -materialen;**sluitsysteem van de verpakking;****houdbaarheid :**

- samenvatting en conclusie over de houdbaarheid;
- houdbaarheidsprotocol na goedkeuring en houdbaarheidsverbintenis;
- gegevens over de houdbaarheid;
- aanhangsels :
- faciliteiten en uitrusting (uitsluitend voor biologische geneesmiddelen);
- veiligheidsbeoordeling voor vreemd materiaal;
- hulpstoffen;
- aanvullende informatie Europese Gemeenschap :
- procesvalidatieschema voor het geneesmiddel;
- medische instrumenten;
- geschiktheidscertificaat of -certificaten;
- geneesmiddelen die materialen van dierlijke en/of menselijke oorsprong bevatten of in het fabricageprocédé waarvan deze worden gebruikt (TSE-procedure);
- literatuurverwijzingen.

Stabilité :

- Résumé et conclusions concernant la stabilité;
- Protocole de stabilité post autorisation et engagement en matière de stabilité;
- Données sur la stabilité;
- Produit fini :

Description et composition du produit fini;**Développement pharmaceutique :**

- Constituants du produit fini :
 - Substance active;
 - Excipients;
- Formulation :
 - Développement de la formulation;
 - Surdosages;
 - Propriétés physico-chimiques et biologiques;
- Développement du procédé de fabrication;
- Système de fermeture du conditionnement;
- Attributs de la qualité microbiologique;
- Compatibilité;

Fabrication :

- Fabricant(s);
- Composition;
- Description du procédé de fabrication et des contrôles des opérations;
- Contrôles des étapes critiques et des intermédiaires;
- Validation et/ou évaluation de procédé;

Contrôle des excipients :

- Spécifications;
- Procédures analytiques;
- Validation des procédures analytiques;
- Justification des spécifications;
- Excipients d'origine humaine ou animale;
- Excipients nouveaux;

Contrôle du produit fini :

- Spécification(s);
- Procédures analytiques;
- Validation des procédures analytiques;
- Analyses de lots;
- Caractérisation des impuretés;
- Justification de spécification(s);

Normes ou substances de référence;**Système de fermeture du conditionnement;****Stabilité :**

- Résumé et conclusion en matière de stabilité;
- Protocole de stabilité post autorisation et engagement en matière de stabilité;
- Données concernant la stabilité;
- Annexes :
- Installations et équipements (médicaments biologiques uniquement);
- Evaluation des agents adventices au regard de la sécurité;
- Excipients;
- Informations communautaires supplémentaires :
- Programme de validation des procédés pour le médicament
- Dispositif médical
- Certificat(s) de conformité
- Médicaments contenant ou utilisant, dans le procédé de fabrication, des matières d'origine animale et/ou humaine (procédure EST - encéphalopathies spongiformes transmissibles)
- Références dans la littérature

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 fabricageproces, 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 één 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 nationale farmacopee van een lidstaat is bereid volgens een methode die verontreinigingen kan achterlaten die in de monografie van de farmacopee niet worden gecontroleerd, moeten deze verontreinigingen en hun maximale tolerantiewaarden worden vermeld en moet een geschikte testprocedure worden beschreven. In gevallen waarin een specificatie in een monografie van de Europese Farmacopee of in de nationale farmacopee van een lidstaat ontoereikend zou kunnen zijn om de kwaliteit van de stof te garanderen, kan het DG Geneesmiddelen adequatere specificaties van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen verlangen. Het DG Geneesmiddelen brengt 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 één of meer monografieën en algemene hoofdstukken.

(6) Indien grondstoffen en basismaterialen, één of meer werkzame stoffen of een of meer hulpstoffen noch in de Europese Farmacopee noch in de nationale farmacopee van een lidstaat worden beschreven, kan worden aanvaard dat de monografie van een officiële 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 een grondstof of een of meer hulpstoffen een monografie van de Europese Farmacopee is opgesteld, kan de aanvrager een geschiktheidscertificaat aanvragen dat, indien het door het Europees Directoraat voor de geneesmiddelenkwaliteit wordt verleend, in de desbetreffende rubriek van deze module wordt opgenomen. Deze goedkeuringcertificaten 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 fabricageproces niet is gewijzigd sinds het verlenen van het goedkeuringcertificaat door het Europees Directoraat voor de geneesmiddelenkwaliteit.

3.2. Contenu : principes et exigences fondamentaux

(1) Les données chimiques, pharmaceutiques et biologiques qui sont fournies comportent pour la ou les substances actives et pour le produit fini toutes les informations pertinentes concernant : le développement, le procédé de fabrication, la caractérisation et les propriétés, les opérations et les exigences du contrôle de la qualité, ainsi qu'une description de la composition et de la présentation du produit fini.

(2) Il est demandé deux ensembles d'informations traitant, respectivement, de la ou des substances actives et du produit fini.

(3) Le présent module fournit en outre des informations détaillées sur les matières de départ et les matières premières utilisées au cours des opérations de fabrication de la ou des substances actives et concernant les excipients incorporés dans la formulation du médicament.

(4) Toutes les procédures et méthodes utilisées pour la fabrication et le contrôle de la substance active et du produit fini doivent être suffisamment détaillées afin d'être reproductibles lors des contrôles réalisés à la demande de l'autorité compétente. Toutes les procédures d'analyse correspondent à l'état d'avancement du progrès scientifiques du moment et sont des procédures qui ont été validées. Les résultats des études de validation sont fournis. Dans le cas de procédures d'essais incluses dans la Pharmacopée européenne, cette description est remplacée par la référence détaillée appropriée à la ou aux monographies et au chapitre général ou aux chapitres généraux.

(5) Les monographies de la Pharmacopée européenne sont applicables à toutes les substances, préparations et formes pharmaceutiques y figurant. S'agissant d'autres substances, chaque Etat membre peut exiger le respect de sa propre pharmacopée. Toutefois, lorsqu'une matière inscrite à la Pharmacopée européenne ou à la pharmacopée d'un Etat membre a été préparée suivant une méthode susceptible de laisser des impuretés non contrôlées dans la monographie de cette pharmacopée, ces impuretés doivent être signalées avec l'indication des limites maximales admissibles et une procédure d'analyse appropriée doit être décrite. Au cas où une spécification d'une monographie de la Pharmacopée européenne ou de la pharmacopée nationale d'un Etat membre ne suffirait pas pour garantir la qualité du produit, les autorités compétentes peuvent exiger du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché des spécifications plus appropriées. Elles en informent les autorités responsables de la pharmacopée en cause. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fournit aux autorités de ladite pharmacopée les renseignements concernant la prétendue insuffisance de la monographie en question et des spécifications supplémentaires qui ont été appliquées. Dans le cas de procédures analytiques incluses dans la Pharmacopée européenne, cette description est remplacée dans chaque section concernée par la référence détaillée appropriée à la ou aux monographies et au chapitre général ou aux chapitres généraux.

(6) Lorsque des matières de départ et des matières premières, des substances actives ou des excipients ne sont décrits ni dans la Pharmacopée européenne ni dans la pharmacopée d'un Etat membre, la référence à une monographie d'une pharmacopée d'un pays tiers peut être acceptée. Dans ce cas, le demandeur présentera une copie de la monographie accompagnée, si nécessaire, de la validation des procédures d'analyse contenues dans cette monographie et, le cas échéant, d'une traduction.

(7) Lorsque la substance active et/ou une matière première et une matière de départ ou un ou plusieurs excipients font l'objet d'une monographie de la Pharmacopée européenne, le demandeur peut demander un certificat de conformité qui, lorsqu'il est accordé par la Direction européenne pour la qualité des médicaments, est présenté dans la section pertinente du module. Ces certificats de conformité à la monographie de la Pharmacopée européenne sont réputés remplacer les données pertinentes des sections correspondantes décrites dans le présent module. Le fabricant fournit, par écrit, au demandeur l'assurance que le procédé de fabrication n'a pas été modifié depuis la délivrance du certificat de conformité par la Direction européenne pour la qualité des médicaments.

(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 fabricageproces,
- ii) de kwaliteitscontrole tijdens de fabricage en
- iii) de procesvalidatie

als basisdossier werkzame stof rechtstreeks, in een afzonderlijk document aan het DG Geneesmiddelen 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 fabricageproces 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 het DG Geneesmiddelen 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 fabricageproces 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 geschiktheids-certificaat 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 mogelijkwjs in een fase van het fabricageproces en bij de controleverrichtingen voor het geneesmiddel wordt gebruikt, wordt voldoende nauwkeurig beschreven.

(12) Indien van toepassing en indien noodzakelijk, wordt een CE-markering verstrekt die uit hoofde van communautaire wetgeving inzake medische hulpmiddelen vereist is.

Aan de volgende elementen wordt bijzondere aandacht besteed :

3.2.1. Werkzame stoffen

3.2.1.1. Algemene informatie en informatie over de grondstoffen en basismaterialen

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

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

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

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

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

(8) Pour une substance active bien définie, le fabricant de la substance active ou le demandeur est autorisé à transmettre :

- (i) la description détaillée du procédé de fabrication,
- (ii) le contrôle de qualité au cours de la fabrication, et
- (iii) la validation du procédé

dans un document séparé (partie fermée), adressé directement à la DG Médicaments par le fabricant de la substance active, appelé dossier permanent de la substance active (DPSA). Dans ce cas toutefois, le fabricant fournit au demandeur toutes les données qui peuvent être nécessaires à ce dernier pour qu'il assume la responsabilité du médicament. Le fabricant confirme par écrit au demandeur qu'il garantit la reproductibilité d'un lot à l'autre et ne modifie pas le procédé de fabrication ou ses spécifications sans en informer le demandeur. Les documents et les renseignements à l'appui de la demande d'une telle modification sont fournis à la DG Médicaments; ces documents et ces renseignements sont aussi fournis au demandeur lorsqu'ils concernent la partie ouverte du DPSA.

(9) Mesures spécifiques concernant la prévention de la transmission d'encéphalopathies spongiformes animales (matériels provenant de ruminants) : à chaque étape du processus de fabrication, le demandeur doit démontrer la conformité des matériels utilisés avec la Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usages humain et vétérinaire et ses révisions publiées par la Commission au Journal officiel de l'Union européenne. Il est possible de démontrer la conformité avec ladite note explicative en présentant de préférence un certificat de conformité à la monographie pertinente de la Pharmacopée européenne délivré par la Direction européenne de la qualité du médicament, ou bien, en fournissant des données scientifiques justifiant cette conformité.

(10) Pour les agents adventices, il est fourni une information évaluant le risque au regard d'une contamination potentielle par ces agents, qu'ils soient viraux ou non-viraux, conformément aux lignes directrices pertinentes et à la monographie générale et au chapitre général pertinent de la Pharmacopée européenne.

(11) Tout appareil et équipement spécial qui peut être utilisé à tout stade du procédé de fabrication et des opérations de contrôle du médicament est décrit avec les détails adéquats.

(12) Le cas échéant, et au besoin, un marquage CE qui est exigé par la législation communautaire sur les dispositifs médicaux est fourni.

Il est accordé une attention particulière au choix d'éléments suivants :

3.2.1. Substance(s) active(s)

3.2.1.1. Information générale et information relative aux matières de départ et aux matières premières

a) Une information sur la nomenclature de la substance active, et notamment la dénomination commune internationale (DCI) recommandée, la dénomination de la Pharmacopée européenne le cas échéant, la dénomination chimique est à fournir.

La formule développée, y compris la stéréochimie relative et absolue, la structure moléculaire, et la masse moléculaire relative sont à fournir. Pour les médicaments biotechnologiques, le cas échéant, la séquence schématique en acides aminés et la masse moléculaire relative sont à indiquer.

Une liste des propriétés physicochimiques et des autres propriétés pertinentes de la substance active est à fournir, y compris l'activité biologique pour les médicaments biologiques.

b) Aux fins de la présente annexe, on entend par matières de départ toutes les matières à partir desquelles la substance active est fabriquée ou extraite.

Pour les médicaments biologiques, on entend par matières de départ toute substance d'origine biologique telle que des micro-organismes, des organes et des tissus d'origine végétale ou animale, des cellules ou liquides biologiques (dont le sang ou le plasma) d'origine humaine ou animale, et des constructions cellulaires biotechnologiques (substrats cellulaires, qu'ils soient recombinants ou non, y compris des cellules souches).

Een biologisch geneesmiddel is een geneesmiddel waarvan de werkzame stof een biologische substantie is. Een biologische substantie is een substantie die geproduceerd wordt door of geëxtraheerd wordt uit een biologische bron en waarvan de typering en de bepaling van de kwaliteit alleen kan plaatsvinden aan de hand van een combinatie van fysisch-chemisch-biologische proeven, gecombineerd met het productieproces 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 artikel 27 en artikel 28 *quinquies* van dit besluit; geneesmiddelen waarop deel A van de bijlage bij Verordening (EEG) nr. 2309/93 betrekking heeft; geneesmiddelen voor geavanceerde therapie, als gedefinieerd in deel IV van deze bijlage.

Alle andere substanties die voor de vervaardiging of extractie van de werkzame stof(fen) worden gebruikt maar waarvan deze werkzame stoffen niet rechtstreeks worden afgeleid, zoals reagentia, kweekmedia, serum van kalverfoetussen, additieven, buffers ten behoeve van chromatografie enz., worden « basismaterialen » genoemd.

3.2.1.2. Fabricageproces van de werkzame stof(fen)

a) De beschrijving van het fabricageproces van de werkzame stof vormt de verplichting van de aanvrager voor de vervaardiging van de werkzame stof. Om het fabricageproces en de procesbewaking doeltreffend te beschrijven, wordt passende informatie verstrekt overeenkomstig de door het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling gepubliceerde richtsnoeren.

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

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

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

c) Voor biologische geneesmiddelen gelden de volgende aanvullende eisen:

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

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

Wanneer celbanken worden gebruikt, wordt aangetoond dat de celkarakteristieken bij de overgang naar het productieproces 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 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.

Un médicament biologique est un produit dont la substance active est une substance biologique. Une substance biologique est une substance qui est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physico-chimico-biologiques, ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle. Sont considérés comme médicaments biologiques: les médicaments immunologiques et les médicaments dérivés du sang et du plasma humains définis respectivement à l'article 27 et à l'article 28 *quinquies* du présent arrêté; les médicaments entrant dans le champ d'application de la partie A de l'annexe du règlement (CEE) n° 2309/93; les médicaments de thérapie innovante définis dans la partie IV de la présente annexe.

Toute autre substance utilisée pour la fabrication ou l'extraction de la ou des substances actives mais dont cette substance active n'est pas directement dérivée, comme les réactifs, les milieux de culture, le sérum de veau foetal, les additifs, et les tampons utilisés en chromatographie, etc. sont réputées être des matières premières.

3.2.1.2. Procédé de fabrication de la ou des substances actives

a) La description du procédé de fabrication de la substance active représente l'engagement du demandeur concernant la fabrication de la substance active. Pour décrire de façon adéquate le procédé de fabrication et les contrôles du procédé, une information appropriée établie dans les lignes directrices publiées par l'Agence est à fournir.

b) Toutes les matières nécessaires pour fabriquer la ou les substances actives sont à énumérer, en identifiant à quel(s) stade(s) chaque matière est utilisée dans le procédé. Une information sur la qualité et le contrôle de ces matières est à fournir. Une information démontrant que les matières sont conformes aux normes appropriées pour l'usage auquel elles sont destinées est à fournir.

Les matières premières sont à énumérer et, leurs qualités et leurs contrôles sont aussi à documenter.

Sont à indiquer le nom, l'adresse et la responsabilité de chaque fabricant, y compris les contractants, et chaque site de production proposé ou chaque installation associée à la fabrication et aux essais.

c) Pour les médicaments biologiques, les exigences supplémentaires suivantes s'appliquent:

L'origine et l'historique des matières de départ sont à décrire et à documenter.

Concernant les mesures spécifiques pour la prévention de la transmission d'encéphalopathies spongiformes animales, le demandeur doit démontrer que la substance active respecte la Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usages humain et vétérinaire et ses révisions publiées par la Commission au *Journal officiel de l'Union européenne*.

Lorsque des banques de cellules sont utilisées, il doit être démontré que les caractéristiques des cellules restent inchangées au niveau de passage utilisé pour la production et au-delà.

Les semences, les banques de cellules, les mélanges de sérum ou de plasma et d'autres matières d'origine biologique et, lorsque c'est possible, les matières brutes dont elles sont dérivées font l'objet d'essais pour détecter des agents adventices.

Si la présence d'agents adventices potentiellement pathogènes est inévitable, la matière correspondante n'est utilisée que lorsque la transformation ultérieure garantit leur élimination et/ou leur inactivation, ceci faisant l'objet d'une validation.

Chaque fois que possible, la production de vaccins est faite à partir d'un système de lots de semences et de banques de cellules établies. Pour les vaccins bactériens et viraux, les caractéristiques de l'agent infectieux doivent être démontrées sur la semence. En outre, pour les vaccins vivants, la stabilité des caractéristiques d'atténuation de la semence doit être démontrée; si la preuve n'en est pas suffisante, les caractéristiques d'atténuation sont aussi démontrées au stade de la production.

Pour les médicaments dérivés de sang ou de plasma humains, l'origine et les critères et procédures de collecte, de transport et de conservation de la matière de départ doivent être décrits et documentés conformément aux dispositions de la partie III de la présente annexe.

Les installations et les équipements de fabrication sont décrits.

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 fabricageproces tijdens de ontwikkeling en/of de vervaardiging op de fabricagelocatie van de werkzame stof worden beschreven en besproken.

3.2.1.3. Typering van de werkzame stoffen

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

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

3.2.1.4. Controle van de werkzame stoffen

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

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

3.2.1.5. Referentienormen of -materialen

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

3.2.1.6. Verpakking en sluitsysteem van de werkzame stof

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

3.2.1.7. Houdbaarheid van de werkzame stoffen

a) De soorten onderzoeken die zijn uitgevoerd, de gebruikte protocollen en de onderzoeksresultaten worden samengevat.

b) De gedetailleerde resultaten van de houdbaarheidsonderzoeken, met inbegrip van informatie over de analyseprocedures die gebruikt zijn om de gegevens te verkrijgen en de validatie van deze procedures, worden in een passende vorm weergegeven.

c) Het houdbaarheidsprotocol na goedkeuring en de houdbaarheidsverbintenis worden verstrekt.

3.2.2. Eindproduct

3.2.2.1. Beschrijving en samenstelling van het eindproduct

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

- de werkzame stof(fen),
- het bestanddeel of de bestanddelen van de hulpstoffen, ongeacht de aard ervan en de gebruikte hoeveelheid, met inbegrip van kleurstoffen, conserveermiddelen, hulpstoffen, stabilisatoren, 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 2, eerste lid, 3°) van dit besluit verstaan :

- bij substanties die in de Europese Farmacopee of, indien dat niet het geval is, in de nationale farmacopee van een van de lid-Staten voorkomen : de hoofdenaming in de titel van de desbetreffende monografie, waarbij naar de betrokken farmacopee wordt verwezen,

d) Les essais et les critères d'acceptation pour chaque étape critique, l'information sur la qualité et le contrôle des produits intermédiaires et la validation du processus et/ou les études d'évaluation sont à indiquer le cas échéant.

e) Si la présence d'agents adventices potentiellement pathogènes est inévitable, le matériel correspondant n'est utilisé que dans les cas où la suite du traitement assure leur élimination et/ou leur inactivation, ceci étant validé dans la section traitant de l'évaluation de la sécurité virale.

f) Une description et une discussion des changements importants apportés au processus de fabrication au cours du développement et/ou à la fabrication sur le site de fabrication de la substance active est à fournir.

3.2.1.3. Caractérisation de la ou des substances actives

Des données mettant en lumière la structure et d'autres caractéristiques de la ou des substances actives sont à fournir.

La structure de la ou des substances actives sur la base de toutes méthodes physicochimiques et/ou immunochimiques et/ou biologiques est à confirmer et une information sur les impuretés est à fournir.

3.2.1.4. Contrôle de la ou des substances actives

Une information détaillée sur les spécifications utilisées pour le contrôle de routine de la ou des substances actives, avec une justification du choix de ces spécifications, les méthodes analytiques et leur validation est à fournir.

Les résultats des contrôles réalisés sur les divers lots fabriqués au cours du développement sont à présenter.

3.2.1.5. Normes ou substances de référence

Les préparations et normes de référence sont à identifier et à décrire en détail. Le cas échéant, la substance de référence chimique et biologique de la Pharmacopée européenne est à utiliser.

3.2.1.6. Conditionnement et système de fermeture de la substance active

Une description du conditionnement et du ou des systèmes de fermeture, y compris l'identité de chaque matériau du conditionnement primaire et leurs spécifications sont à fournir.

3.2.1.7. Stabilité de la ou des substances actives

a) Les types d'études réalisées, les protocoles utilisés et les résultats des études sont à exposer.

b) Les résultats détaillés des études de stabilité, y compris l'information sur les procédures analytiques utilisées pour obtenir les données et la validation de ces procédures, sont à exposer suivant un format approprié.

c) Le protocole de stabilité après autorisation et l'engagement de stabilité sont fournis.

3.2.2. Produit fini

3.2.2.1. Description et composition du produit fini

Une description du produit fini et de sa composition est à fournir. Cette information comprend la description de la forme pharmaceutique et de la composition avec tous les composants du produit fini, leur quantité par unité, la fonction des composants de :

- la ou les substances actives,
- du ou des composants de l'excipient, quelle que soit la nature ou la quantité utilisée, y compris les colorants, conservateurs, adjuvants, stabilisants, épaississants, émulsifiants, aromatisants et correcteurs de goût, etc.,
- les éléments de mise en forme pharmaceutique, destinés à être ingérés ou en général administrés au malade, (capsules dures, capsules molles, capsules rectales, dragees, comprimés pelliculés, pastilles, etc.),
- ces indications sont complétées par tous renseignements utiles sur le conditionnement et, le cas échéant, sur son mode de fermeture, sur les accessoires avec lesquels le médicament sera utilisé ou administré et qui seront délivrés avec le médicament.

On entend par "termes usuels", pour désigner les composants des médicaments, sans préjudice de l'application des autres précisions prévues à l'article 2, alinéa 1^{er}, 3°) du présent arrêté :

- pour les produits figurant à la Pharmacopée européenne ou, à défaut, à la pharmacopée nationale de l'un des Etats membres, obligatoirement la dénomination principale, retenue par la monographie concernée, avec référence à ladite pharmacopée,

- bij andere substanties : de door de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevolen algemene internationale benaming (INN) of, zo deze ontbreekt, de exacte wetenschappelijke benaming; substanties zonder algemene internationale benaming en zonder exacte wetenschappelijke benaming worden aangeduid met een verwijzing naar de herkomst en de wijze van verkrijging, zo nodig aangevuld met alle andere relevante bijzonderheden,
- bij kleurstoffen : het « E-nummer », zoals dat aan deze stoffen is toegekend bij koninklijk besluit van 9 oktober 1996 betreffende kleurstoffen die in voedingsmiddelen mogen worden gebruikt/Richtlijn 78/25/EEG van de Raad van 12 december 1977 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgeving van de lidstaten inzake stoffen die kunnen worden toegevoegd aan geneesmiddelen om deze te kleuren 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.

Ter aanduiding van de « kwantitatieve samenstelling » van de werkzame stof(fen) van de eindproducten wordt, naargelang 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 molecuul.

Voor geneesmiddelen die een werkzame stof bevatten waarvoor voor het eerst een aanvraag tot 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 een registratie wordt verleend, wordt de kwantitatieve samenstelling voor dezelfde werkzame stof op dezelfde wijze aangegeven.

Voor substanties die niet moleculair kunnen worden gedefinieerd, worden eenheden van biologische activiteit gebruikt.

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

3.2.2.2. Farmaceutische ontwikkeling

In deze rubriek wordt informatie gegeven over onderzoeken die in de ontwikkelingsfase zijn uitgevoerd om vast te stellen dat de doseringsvorm, de formulering, het fabricageproces, 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.

- voor de andere producten, de denominatie commune internationale (DCI) recommendede par l'Organisation mondiale de la Santé ou, à défaut, la désignation scientifique exacte; les produits dépourvus de dénomination commune internationale ou de désignation scientifique exacte seront désignés par l'indication de l'origine et du mode d'obtention, complétée, le cas échéant, par toutes précisions utiles,
- pour les matières colorantes, la désignation par le code E qui leur est affecté suivant l'arrêté royal du 9 octobre 1996 concernant les colorants destinés à être employés dans les denrées alimentaires/la directive 78/25/CEE du Conseil, du 12 décembre 1977, relative au rapprochement des législations des Etats membres concernant les matières pouvant être ajoutées aux médicaments en vue de leur coloration et/ou la directive 94/36/CE du Parlement européen et du Conseil, du 30 juin 1994, concernant les colorants destinés à être employés dans les denrées alimentaires.

Pour donner la "composition quantitative" de toutes les substances actives du médicament, il est nécessaire, selon la forme pharmaceutique de préciser pour chaque substance active la masse, ou le nombre d'unités d'activité biologique, soit par unité de prise, soit par unité de masse ou de volume.

Les substances actives à l'état de composés ou de dérivés sont à désigner quantitativement par leur masse globale, et si nécessaire ou significatif, par la masse de la ou des fractions actives de la molécule.

Pour les médicaments contenant une substance active qui fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché dans l'un des Etats membres pour la première fois, la composition quantitative d'une substance active qui est un sel ou un hydrate est systématiquement à exprimer en fonction de la masse de la fraction ou des fractions actives de la molécule. Par la suite, la composition quantitative de tous les médicaments autorisés dans les Etats membres sera exprimée de la même manière que pour cette même substance active.

Les unités d'activité biologique sont à utiliser pour les produits qui ne peuvent être définis chimiquement.

Lorsque l'Organisation mondiale de la Santé a défini une unité internationale d'activité biologique, celle-ci est à utiliser. Lorsqu'il n'y a pas d'unité internationale, les unités d'activité biologique sont à exprimer de façon à renseigner sans équivoque sur l'activité de la substance en utilisant, selon le cas, les unités de la Pharmacopée européenne.

3.2.2.2. Développement pharmaceutique

Le présent chapitre est consacré à l'information sur les études de développement réalisées pour établir que la composition, la forme pharmaceutique, le procédé de fabrication, le système de fermeture des conditionnements, les attributs de la qualité microbiologique et les instructions d'utilisation sont appropriés pour l'utilisation prévue spécifiée dans le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché.

Les études décrites dans le présent chapitre se distinguent des essais de contrôle de routine réalisés en fonction des spécifications. Les paramètres critiques de la formulation et des attributs du procédé susceptibles d'influencer la reproductibilité des lots, les performances du médicament et la qualité du médicament sont à identifier et à décrire. Les données supplémentaires d'appui, le cas échéant, sont à indiquer par référence aux chapitres pertinents du module 4 (rapports d'études non-cliniques) et du module 5 (rapports d'études cliniques) du dossier de demande de mise sur le marché.

a) La compatibilité de la substance active avec des excipients et des caractéristiques physico-chimiques essentielles de la substance active susceptibles d'influencer la performance du produit fini ou la compatibilité de différentes substances actives les unes avec les autres dans le cas d'associations, est documentée.

b) Le choix des excipients, pour ce qui concerne plus particulièrement leurs fonctions et concentrations respectives, est à documenter.

c) Une description du développement du produit fini, en tenant compte de la voie proposée pour l'administration et l'utilisation est à fournir.

d) Tout surdosage de la ou des formulations est à justifier.

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 fabricageproces en over verschillen tussen de fabricageprocedures die zijn gebruikt voor de vervaardiging van cruciale klinische fabricagepartijen en het proces 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. Fabricageproces van het eindproduct

a) De krachtens artikel 2, eerste lid, 4^o) van dit besluit bij de aanvraag tot registratie 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 procedures 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 fabricageproces valideren,
- voor steriele geneesmiddelen : de bijzonderheden van de gebruikte sterilisatieprocedures 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 fabricageproces kunnen worden verricht om de consistentie van het productieproces 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 fabricageproces zijn uitgevoerd, worden beschreven en gedocumenteerd en de resultaten ervan worden opgenomen.

3.2.2.4. Controle van de hulpstoffen

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

e) Concernant les propriétés physicochimiques et biologiques, tout paramètre pertinent pour la performance du produit fini est à traiter et à documenter.

f) La sélection et l'optimisation du procédé de fabrication ainsi que les différences entre le(s) procédé(s) de fabrication utilisé(s) pour produire des lots cliniques essentiels et le procédé utilisé pour la fabrication du produit fini proposé sont à indiquer.

g) Le caractère approprié du conditionnement et du système de fermeture utilisé pour la conservation, le transport et l'utilisation du produit fini est à documenter. Il peut être nécessaire d'envisager une éventuelle interaction entre le médicament et l'emballage.

h) Les attributs microbiologiques de la composition par rapport à des produits stériles et non stériles doivent être conformes aux prescriptions de la Pharmacopée européenne, et sont à documenter en conséquence.

i) Pour fournir les informations d'appui appropriées pour l'étiquetage, la compatibilité du produit fini avec un ou des diluants de reconstitution ou des dispositifs de concentration est à documenter.

3.2.2.3. Procédé de fabrication du produit fini

a) La description du mode de fabrication jointe à la demande d'autorisation de mise sur le marché en vertu de l'article 2, alinéa 1^{er}, 4^o) du présent arrêté est à présenter de manière à donner une idée satisfaisante du caractère des opérations mises en œuvre.

A cet effet, cette description comprend au minimum :

- la mention des diverses étapes de la fabrication, y compris des contrôles des opérations et des critères d'acceptation correspondants, permettant d'apprécier si les procédés employés pour la mise en forme pharmaceutique n'ont pas pu provoquer l'altération des composants,
- en cas de fabrication en continu, tous renseignements sur les garanties d'homogénéité du produit fini,
- les études expérimentales de validation du procédé de fabrication, lorsqu'il s'agit d'une méthode de fabrication peu courante ou lorsque cela est essentiel compte tenu du produit,
- pour les médicaments stériles, les renseignements sur les procédures aseptiques et/ou des procédés de stérilisation mis en œuvre,
- une composition détaillée.

Le nom, l'adresse, et la responsabilité de chaque fabricant, y compris les sous-traitants, et chaque site de production proposé ou chaque installation associée à la fabrication et aux essais sont à indiquer.

b) Les renseignements concernant les essais de contrôle du produit qui peuvent être réalisés à un stade intermédiaire du procédé de fabrication, en vue de garantir la cohérence du procédé de production sont à indiquer.

Ces essais sont indispensables pour permettre le contrôle de conformité du médicament à la formule lorsque, à titre exceptionnel, le demandeur présente une procédure analytique du produit fini ne comportant pas le dosage de la totalité des substances actives (ou des composants de l'excipient soumis aux mêmes exigences que les substances actives).

Il en va de même lorsque les vérifications effectuées en cours de fabrication conditionnent le contrôle de la qualité du produit fini notamment dans le cas où le médicament est essentiellement défini par son procédé de fabrication.

c) Une description, une documentation et des résultats des études de validation pour les étapes critiques ou les dosages critiques utilisés dans le procédé de fabrication sont à fournir.

3.2.2.4. Contrôle des excipients

a) Toutes les matières nécessaires pour fabriquer l'excipient ou les excipients sont énumérées en identifiant le stade auquel chaque matière est utilisée dans le procédé. Une information sur la qualité et le contrôle de ces matières est à fournir. Une information démontrant que les matières répondent à des normes appropriées pour l'usage prévu est à fournir.

De kleurstoffen moeten in alle gevallen voldoen aan de eisen van het koninklijk besluit van 9 oktober 1996/Richtlijnen 78/25/EEG en/of 94/36/EG. Bovendien moeten de kleurstoffen voldoen aan de in het koninklijk besluit van 14 juli 1997 betreffende zuiverheidseisen voor additieven die in voedingsmiddelen mogen worden gebruikt/Richtlijn 95/45/EG, als gewijzigd, vastgestelde zuiverheidseisen.

b) Van elke hulpstof worden de specificaties en hun motiveringen vermeld. De analyseprocedures worden beschreven en naar behoren gevalideerd.

c) Specifieke aandacht wordt besteed aan hulpstoffen van menselijke of dierlijke oorsprong.

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

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

d) Nieuwe hulpstoffen

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

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

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

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

Klinische onderzoeken worden beschreven in module 5.

3.2.2.5. Controle van het eindproduct

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

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

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

Les colorants satisfont dans tous les cas aux exigences de l'arrêté royal du 9 octobre 1996/des directives 78/25/CEE et 94/36/CE. En outre, les colorants répondent aux critères de pureté établis dans l'arrêté royal du 14 juillet 1997 relatif aux critères de pureté des additifs pouvant être utilisés dans les denrées alimentaires/la directive 95/45/CE modifiée.

b) Pour chaque excipient, les spécifications et leurs justifications sont à détailler. Les procédures analytiques sont à décrire et à valider.

c) Une attention particulière est à accorder aux excipients d'origine humaine ou animale.

S'agissant des mesures spécifiques pour la prévention de la transmission des encéphalopathies spongiformes animales, le demandeur doit démontrer aussi pour les excipients que le médicament est fabriqué conformément à la Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usages humain et vétérinaire et ses mises à jour, publiées par la Commission au *Journal officiel de l'Union européenne*.

La conformité avec la note explicative précitée peut être démontrée en soumettant, de préférence, un certificat de conformité au regard de la monographie pertinente sur les encéphalopathies spongiformes transmissibles de la Pharmacopée européenne, ou par la fourniture de données scientifiques démontrant cette conformité.

d) Excipients nouveaux :

Pour l'excipient ou les excipients utilisés pour la première fois dans un médicament ou par une nouvelle voie d'administration, il y a lieu de fournir des détails complets de la fabrication, de la caractérisation et des contrôles avec des références croisées à des données de sécurité d'appui, non-cliniques et cliniques, conformément au format pour les substances actives décrit plus haut.

Il convient de présenter un document contenant les informations chimiques, pharmaceutiques et biologiques détaillés. Cette information suit un format obéissant au même ordre que le chapitre consacré aux substances actives du module 3.

L'information sur l'excipient ou les excipients nouveaux peut être présentée comme document indépendant suivant le format décrit aux paragraphes précédents. Lorsque le demandeur est différent du fabricant d'excipient(s) nouveau(x), ce document indépendant est mis à la disposition du demandeur afin d'être présenté à la DG Médicaments.

Une information supplémentaire sur les études de toxicité avec l'excipient nouveau dans le module 4 du dossier est à fournir.

Des études cliniques sont fournies dans le module 5.

3.2.2.5. Contrôle du produit fini

Pour le contrôle du produit fini, le lot d'un médicament est l'ensemble des unités d'une forme pharmaceutique provenant d'une même quantité initiale et ayant été soumis à la même série d'opérations de fabrication et/ou de stérilisation ou, dans le cas d'un processus de production en continu, l'ensemble des unités fabriquées dans un laps de temps déterminé.

Sauf justification appropriée, les écarts maximaux tolérables en teneur en substance active ne peuvent pas dépasser $\pm 5\%$ dans le produit fini, au moment de la fabrication.

Une information détaillée sur les spécifications, (dissémination et durée de conservation) la justification de leur choix, les méthodes analytiques et leur validation sont à fournir.

3.2.2.6. Normes ou substances de référence

Les préparations et les normes de référence utilisées pour l'essai du médicament fini sont à identifier et à décrire en détail, si elles n'ont pas été déjà indiquées dans la section concernant la substance active.

3.2.2.7. Conditionnement et fermeture du produit fini

Une description du conditionnement et des systèmes de fermeture, y compris l'identité de chaque matériau de conditionnement primaire et leurs spécifications, est à fournir. Les spécifications comprennent la description et l'identification. Les méthodes ne correspondant pas à la Pharmacopée (avec validation) sont à inclure, le cas échéant.

Pour les matériaux non fonctionnels de l'emballage extérieur, seule une brève description est à fournir. Pour les matériaux fonctionnels de l'emballage extérieur, une information supplémentaire est à fournir.

3.2.2.8. Houdbaarheid van het eindproduct

a) De soorten onderzoeken die zijn uitgevoerd, de gebruikte protocollen en de onderzoeksresultaten worden samengevat.

b) De gedetailleerde resultaten van de houdbaarheidsonderzoeken, met inbegrip van informatie over de analyseprocedures die gebruikt zijn om de gegevens te verkrijgen en de validatie van deze procedures, worden in een passende vorm weergegeven; voor vaccins wordt, waar nodig, informatie over de cumulatieve houdbaarheid verstrekt.

c) Het houdbaarheidsprotocol na goedkeuring en de houdbaarheidsverbintenis worden verstrekt.

4. MODULE 4 : Verslagen van niet-klinische onderzoeken

4.1. Vorm en indeling

De algemene structuur van module 4 is als volgt :

- inhoudsopgave;
- verslagen van onderzoeken :
- *farmacologie* :
 - primaire farmacodynamiek;
 - secundaire farmacodynamiek;
 - veiligheidsfarmacologie;
 - farmacodynamische interacties;
- *farmacokinetiek* :
 - analysemethoden en validatieverslagen;
 - absorptie;
 - distributie;
 - metabolisme;
 - excretie;
 - farmacokinetische interacties (niet-klinisch);
 - andere farmacokinetische onderzoeken;
- *toxicologie* :
 - toxiciteit bij eenmalige toediening;
 - toxiciteit bij herhaalde toediening;
- *genotoxiciteit* :
 - in vitro;
 - in vivo (met inbegrip van ondersteunende toxicokinetische beoordelingen);
 - carcinogeniciteit :
 - langetermijnonderzoeken;
 - korte- of middellangetermijnonderzoeken;
 - overige onderzoeken;
- *voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteit* :
 - vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling;
 - embryonale en foetale ontwikkeling;
 - prenatale en postnatale ontwikkeling;
 - onderzoeken waarbij de nakomelingen (jonge dieren) geneesmiddelen toegediend krijgen en/of nader worden beoordeeld;
 - lokale tolerantie;
- *overige toxicologische onderzoeken* :
 - antigeniciteit;
 - immunotoxiciteit;
 - mechanistische onderzoeken;
 - verslaving;
 - metabolieten;
 - verontreinigingen;
 - overige;
- literatuurverwijzingen.

3.2.2.8. Stabilité du produit fini

a) Les types d'études réalisées, les protocoles utilisés, et les résultats des études sont à résumer;

b) Les résultats détaillés des études de stabilité, y compris l'information sur les procédures analytiques utilisées pour dégager les données et la validation de ces procédures, sont à présenter suivant un format approprié; pour les vaccins, l'information sur la stabilité cumulative est à fournir selon les circonstances;

c) Le protocole de stabilité post autorisation et l'engagement de stabilité sont à fournir.

4. MODULE 4 : Rapports non-cliniques

4.1. Format et présentation

Le plan général du module 4 se présente comme suit :

- Table des matières;
- Rapports d'études :
- *Pharmacologie* :
 - Pharmacodynamie primaire;
 - Pharmacodynamie secondaire;
 - Pharmacologie de sécurité;
 - Interactions pharmacodynamiques;
- *Pharmacocinétique* :
 - Méthodes analytiques et rapports de validation;
 - Absorption;
 - Distribution;
 - Métabolisme;
 - Excrétion;
 - Interactions pharmacocinétiques (non-cliniques);
 - Autres études pharmacocinétiques;
- *Toxicité* :
 - Toxicité par administration simple;
 - Toxicité par administration répétée;
- *Génotoxicité* :
 - In vitro;
 - In vivo (y compris évaluations toxicocinétiques d'appui);
 - Carcinogénicité :
 - Etudes à long terme;
 - Etudes à court ou moyen terme;
 - Autres études;
- *Toxicité dans la reproduction et le développement* :
 - Fertilité et développement embryonnaire précoce;
 - Développement embryo-foetal;
 - Développement prénatal et postnatal;
 - Etudes dans lesquelles la descendance (jeunes animaux) est traitée et/ou ultérieurement évaluée;
 - Tolérance locale;
- *Autres études de toxicité* :
 - Antigénicité;
 - Immunotoxicité;
 - Etudes mécanistiques;
 - Dépendance;
 - Métabolites;
 - Impuretés;
 - Autres;
- Références dans la littérature

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 dosiseffectcurves, 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 tenminste 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.

4.2. Contenu : principes et exigences fondamentaux.

Une attention particulière est accordée au choix d'éléments suivants :

1) Les essais pharmacologiques et toxicologiques doivent mettre en évidence :

a) les limites de toxicité du produit et ses effets dangereux ou indésirables éventuels dans les conditions d'emploi prévues chez l'homme, ceux-ci devant être estimés en fonction de l'état pathologique concerné;

b) les propriétés pharmacologiques au regard des conditions d'utilisation chez l'homme sous l'aspect de la posologie et de l'activité pharmacologique. Tous les résultats doivent être fiables et généralisables. Dans la mesure où cela paraît justifié, des procédés mathématiques et statistiques seront utilisés pour l'élaboration des méthodes expérimentales et l'appréciation des résultats.

En outre, il est nécessaire d'informer les cliniciens sur le profil toxicologique et thérapeutique du produit.

2) Pour les médicaments biologiques tels que les médicaments immunologiques et les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains, il peut s'avérer nécessaire d'adapter les dispositions de la présente partie à chaque produit; c'est la raison pour laquelle, le programme d'essai réalisé doit être justifié par le demandeur.

Lors de l'établissement du programme d'essai, une attention particulière doit être portée aux points suivants : les essais impliquant une administration répétée du produit doivent être conçus de manière à tenir compte d'une induction possible d'anticorps et de leur interférence; l'étude de la fonction reproductrice, de la toxicité embryotoxique et périnatale, du pouvoir mutagène et carcinogène doit être envisagée. Lorsque des composants autres que la ou les substances actives sont mis en cause, la validation de leur élimination peut remplacer les études.

3) Les propriétés toxicologiques et pharmacocinétiques d'un excipient utilisé pour la première fois dans le domaine pharmaceutique doivent être étudiées.

4) Lorsqu'une dégradation significative du médicament peut survenir au cours de la conservation, l'étude des propriétés toxicologiques des produits de dégradation doit être envisagée.

4.2.1. Pharmacologie

L'étude de pharmacologie doit être effectuée suivant deux principes distincts.

— D'une part, les actions relatives à l'utilisation thérapeutique proposée sont dûment étudiées et décrites. Lorsque c'est possible, des dosages reconnus et validés, in vivo et in vitro, sont utilisés. Les techniques expérimentales nouvelles doivent être décrites avec un degré de détail de nature à permettre leur reproduction. Les résultats sont exprimés sous forme quantitative utilisant, par exemple, des courbes dose-effet, temps-effet, ou autres. Autant que possible, des comparaisons sont effectuées avec des données relatives à une ou des substances ayant une action thérapeutique comparable.

— D'autre part, le demandeur étudie les effets pharmacodynamiques indésirables potentiels de la substance sur les fonctions physiologiques. Ces études sont réalisées pour des expositions dans la fourchette thérapeutique envisagée et au-dessus. Les techniques expérimentales, lorsqu'elles ne sont pas habituelles, doivent être décrites de façon à permettre leur reproductibilité, et l'expérimentateur doit démontrer leur valeur heuristique. Tout soupçon de modification de réactions résultant de l'administration répétée de la substance fait l'objet d'une étude.

Pour l'interaction pharmacodynamique du médicament, les associations médicamenteuses peuvent résulter soit de prémisses pharmacologiques soit d'indications cliniques. Dans le premier cas, l'étude pharmacodynamique doit mettre en lumière les interactions qui rendent l'association elle-même recommandable pour l'usage clinique. Dans le second cas, la justification scientifique de l'association médicamenteuse étant demandée à l'expérimentation clinique, il doit être recherché si les effets attendus de l'association peuvent être mis en évidence chez l'animal et, au minimum, l'importance des effets collatéraux doit être contrôlée.

4.2.2. Pharmacocinétique

On entend par pharmacocinétique le sort que la substance active, et ses métabolites, subissent dans l'organisme et comprend l'étude de l'absorption, de la distribution, de la biotransformation et de l'excrétion de ces substances.

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 fysischchemische toestand waarin zij in het geneesmiddel aanwezig zijn.

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

b) Toxiciteit bij herhaalde toediening

Het onderzoek naar de toxiciteit bij herhaalde toediening heeft tot 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 tot doel de mogelijke bijwerkingen te beschrijven waarin in klinische onderzoeken aandacht moet worden besteed. De duur is vastgelegd in de desbetreffende richtsnoeren die het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling heeft gepubliceerd.

c) Genotoxiciteit

Het onderzoek naar het mutagene en clastogene potentieel heeft tot doel vast te stellen of een substantie wijzigingen in het genetische materiaal van individuen of cellen kan veroorzaken.

Mutagene substanties kunnen een gezondheidsrisico inhouden omdat blootstelling aan een mutagen een mutatie van de genetische identiteit tot gevolg kan hebben, met de mogelijkheid van geërfde aandoeningen en het risico van somatische mutaties, inclusief die welke kanker veroorzaken. Dit onderzoek is voor elke nieuwe substantie verplicht.

d) Carcinogeniciteit

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

1. Dit onderzoek is verplicht voor geneesmiddelen waarvan het verwachte klinische gebruik een langdurige periode van het leven van de patiënt beslaat (hetzij door voortdurend gebruik of door herhaald gebruik met tussenpozen).

2. Dit onderzoek wordt aanbevolen voor geneesmiddelen waarvan een carcinogen 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.

L'étude de ces différentes phases peut être effectuée à l'aide de méthodes physiques, chimiques ou éventuellement biologiques ainsi que par l'observation de l'activité pharmacodynamique même du produit.

Les informations concernant la distribution et l'excrétion sont nécessaires pour les produits chimiothérapeutiques (antibiotiques, etc.) et pour ceux dont l'usage repose sur des effets non-pharmacodynamiques (notamment de nombreux moyens de diagnostic, etc.) et dans tous les cas où les renseignements obtenus sont indispensables pour l'application chez l'homme.

Des études *in vitro* peuvent aussi être réalisées avec cet avantage qu'elles utilisent des éléments du corps humain aux fins de comparaison avec des éléments d'origine animale (c'est-à-dire, fixation protéique, métabolisme, interaction entre médicaments).

Pour les produits dotés d'effets pharmacodynamiques, l'étude de la pharmacocinétique est nécessaire.

Dans le cas d'associations nouvelles de substances déjà connues et étudiées selon les dispositions de la présente directive, des recherches pharmacocinétiques peuvent ne pas être exigées si les essais toxicologiques et l'expérimentation clinique le justifient.

Le programme pharmacocinétique est conçu pour permettre une comparaison et une extrapolation entre animal et être humain.

4.2.3. Toxicité

a) Toxicité par administration unique

Un essai de toxicité par administration unique est une étude qualitative et quantitative des phénomènes toxiques pouvant résulter d'une administration unique de la ou des substances actives contenues dans le médicament, dans les proportions et l'état physicochimique dans lesquels elles sont présentes dans le produit lui-même.

L'essai de toxicité par administration unique doit être réalisé conformément aux lignes directrices pertinentes publiées par l'Agence.

b) Toxicité par administration répétée

Les essais de toxicité par administration répétée ont pour objet de mettre en évidence les altérations fonctionnelles et/ou anatomopathologiques consécutives aux administrations répétées de la substance active ou de l'association des substances actives et d'établir les conditions de l'apparition de ces altérations en fonction de la posologie.

D'une façon générale, il est souhaitable de réaliser deux essais: l'un à court terme, d'une durée de deux à quatre semaines, l'autre à long terme. La durée de ce dernier dépend des conditions d'utilisation clinique. Son but est de décrire des effets indésirables potentiels auxquels il convient de faire attention dans les études cliniques. La durée est définie dans les lignes directrices pertinentes publiées par l'Agence.

c) Génotoxicité

L'étude du pouvoir mutagène et clastogène a pour objet de révéler les changements occasionnés par une substance au matériel génétique d'individus ou de cellules.

Des substances mutagènes peuvent présenter un danger pour la santé, étant donné que l'exposition à un agent mutagène entraîne le risque d'induire une mutation de la ligne germinale, avec la possibilité de désordres héréditaires et le risque de mutations somatiques notamment celles aboutissant à un cancer. Ces études sont obligatoires pour toute nouvelle substance.

d) Carcinogénicité

Des expérimentations, de nature à révéler des effets carcinogènes, sont habituellement exigées:

1. Ces études sont réalisées pour tout médicament dont l'utilisation clinique prévue porte sur une période substantielle de la vie d'un patient, soit de façon continue soit de façon répétée par intermittence.

2. Ces études sont recommandées pour certains médicaments si leur potentiel carcinogène suscite des préoccupations, par exemple à propos d'un produit de la même classe ou de structure comparable ou à propos d'indices relevés dans des études de toxicité par administration répétée.

3. Des études avec des composés dont la génotoxicité est sans équivoque ne sont pas nécessaires, car ils sont présumés être des carcinogènes transespèces impliquant un risque pour l'homme. Si un tel médicament est destiné à être administré de façon chronique à des patients, une étude chronique peut être nécessaire pour détecter des effets tumorigènes précoces.

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 tot 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;

e) Toxiciteit embryo/foetale en périnatale

La recherche d'une atteinte éventuelle à la fonction de reproduction mâle ou femelle et d'effets dommageables sur la descendance est réalisée au moyen d'essais appropriés.

Ces essais comprennent des études de l'effet sur la fonction de reproduction mâle ou femelle à l'âge adulte, des études des effets toxiques et tératogènes à tous les stades de développement, depuis la conception à la maturité sexuelle ainsi que des effets latents lorsque le médicament étudié a été administré à la femelle au cours de la grossesse.

La non réalisation de ces essais doit être justifiée de façon adéquate.

En fonction de l'utilisation indiquée pour le médicament, des études supplémentaires traitant le développement lors de l'administration du médicament pour la descendance peuvent se justifier.

En règle générale, des essais de toxicité embryo/foetale seront effectués sur deux espèces mammifères dont l'une ne sera pas un rongeur. Des études péri- et postnatales seront effectuées dans une espèce au moins. Lorsqu'il est établi que le métabolisme d'un médicament dans une espèce donnée est semblable à celui de l'homme, il est souhaitable d'inclure cette espèce dans l'étude.

Il est également souhaitable que l'une des espèces utilisées soit identique à l'une de celles utilisées pour l'étude de toxicité par administration répétée.

L'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt de la demande est pris en compte dans la détermination du concept de l'étude.

f) Tolérance locale

Le but des essais de tolérance locale est de s'assurer que les médicaments (substances actives et excipients) sont tolérés aux sites du corps humain qui peuvent être en contact avec ces médicaments par suite de leur administration dans l'utilisation en clinique. La méthode d'essai doit permettre de distinguer les effets mécaniques ou les effets purement physicochimiques liés à l'administration du produit des effets toxicologiques ou pharmacodynamiques.

Les essais de tolérance locale sont réalisés au moment où la préparation est en développement pour l'usage humain, en utilisant le véhicule et/ou les excipients dans le traitement du ou des groupes de contrôle. Les substances de contrôle positif/référence sont incluses au besoin.

La conception des essais de tolérance locale (choix de l'espèce, durée, fréquence et voie d'administration, doses) dépend du problème à étudier et des conditions proposées d'administration dans l'utilisation en clinique. La réversibilité des lésions locales est réalisée lorsqu'elle est pertinente.

Les études chez l'animal peuvent être remplacées par des essais in vitro validés pour autant que les résultats des essais sont de qualité et d'utilité comparables aux fins de l'évaluation de sécurité.

Pour les substances chimiques appliquées sur la peau et les muqueuses (dermiques, rectales, vaginales) le potentiel de sensibilisation est évalué dans au moins un des systèmes d'essai actuellement disponible (la concentration de cochon d'Inde ou la concentration du ganglion lymphatique local).

5. MODULE 5 : Rapports d'études cliniques

5.1. Format et présentation

Le plan général du module 5 se présente comme suit :

- Table des matières des rapports d'études cliniques;
- Liste de toutes les études cliniques sous forme de tableau;
- Rapports d'études cliniques;
- Rapports d'études biopharmaceutiques;
- Rapports d'études de biodisponibilité;
- Rapports d'études comparatives de biodisponibilité et de bioéquivalence;
- Rapports d'études de corrélation in vitro —in vivo;
- Rapports de méthodes de bioanalyse et d'analyse;
- Rapports d'études en matière de pharmacocinétique utilisant des biomatériaux humains;
- Rapports d'études sur la fixation protéique dans le plasma;
- Rapports d'études de métabolisme hépatique et d'interaction;
- Rapports d'études utilisant d'autres biomatériaux humains;
- Rapports d'études pharmacocinétiques chez l'homme;

- 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 2, eerste lid, 8°) van dit besluit over te leggen klinische gegevens moeten een voldoende gefundeerd en wetenschappelijk verantwoord oordeel mogelijk maken over de vraag of het geneesmiddel voldoet aan de criteria voor het verlenen van een vergunning voor het in de handel brengen. Een eerste vereiste is dan ook dat de resultaten van alle uitgevoerde klinische onderzoeken, zowel de positieve als de negatieve, worden overgelegd.

b) Klinisch onderzoek wordt altijd voorafgegaan door adequaat farmacologisch en toxicologisch onderzoek, dat in overeenstemming met de eisen van module 4 van deze bijlage bij dieren is uitgevoerd. De onderzoeker neemt kennis van de conclusies van het farmacologische en toxicologische onderzoek en de aanvrager stelt hem dan ook ten minste het onderzoekersdossier ter beschikking, waarin alle relevante informatie is opgenomen die voor het begin van een klinisch onderzoek bekend is, met inbegrip van chemische, farmaceutische en biologische gegevens, toxicologische, farmacokinetische en farmacodynamische gegevens bij dieren en de resultaten van eerder uitgevoerd klinisch onderzoek, alsmede afdoende gegevens om de aard, de omvang en de duur van het voorgestelde onderzoek te motiveren; op verzoek wordt het volledige farmacologische en toxicologische rapport ter beschikking gesteld. Voor materiaal van menselijke of dierlijke oorsprong worden alle beschikbare middelen gebruikt om ervoor te zorgen dat voor het begin van het onderzoek geen infectieus materiaal wordt overgedragen.

c) De houders van een vergunning voor het in de handel brengen moeten ervoor zorgen dat andere essentiële documenten betreffende klinisch onderzoek (inclusief statussen) dan het medische dossier van de betrokken persoon door de eigenaars van de gegevens worden bewaard :

- gedurende ten minste 15 jaar na de voltooiing of stopzetting van het onderzoek;
- of gedurende ten minste twee jaar na het verlenen van de laatste vergunning voor het in de handel brengen in de Europese Gemeenschap en wanneer in de Europese Gemeenschap geen aanvragen voor 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.

- Rapports d'études de pharmacocinétique et de tolérance initiale chez des sujets sains;
- Rapport d'études de pharmacocinétique et de tolérance initiale chez des patients;
- Rapports d'études de pharmacocinétique de facteurs intrinsèques;
- Rapports d'études de pharmacocinétique de facteurs extrinsèques;
- Rapports d'études de pharmacocinétique de la population;
- Rapports d'études de pharmacodynamie chez l'homme;
- Rapports d'études de pharmacodynamie et de pharmacocinétique/pharmacodynamie chez des sujets sains;
- Rapports d'études de pharmacodynamie et de pharmacocinétique/pharmacodynamie chez des patients;
- Rapports d'études d'efficacité et de sécurité;
- Rapports d'études cliniques contrôlées pertinentes pour l'indication invoquée;
- Rapports d'études cliniques non contrôlées;
- Rapports d'analyses de données issues de plus d'une étude, y compris des analyses intégrées formelles, des méta-analyses et des analyses relais;
- Autres rapports d'études;
- Rapports sur l'expérience après mise sur le marché;
- Références dans la littérature;

5.2. Contenu : principes et exigences fondamentaux.

Une attention particulière est accordée au choix d'éléments suivants :

a) Les renseignements cliniques à fournir en vertu de l'article 2, alinéa 1^{er}, 8°) du présent arrêté doivent permettre de se faire une opinion suffisamment fondée et scientifiquement valable sur le fait de savoir si le médicament répond aux critères de délivrance d'une autorisation de mise sur le marché. C'est pourquoi, il est exigé, en premier lieu, que soient communiqués les résultats de tous les essais cliniques effectués, qu'ils soient favorables ou défavorables.

b) Les essais cliniques doivent être toujours précédés d'essais pharmacologiques et toxicologiques suffisants, effectués sur l'animal selon les dispositions du module 4 de la présente annexe. L'investigateur doit prendre connaissance des conclusions des études pharmacologiques et toxicologiques et le demandeur doit, de ce fait, lui fournir au minimum la brochure de l'investigateur, comportant toutes les informations pertinentes connues avant le début d'un essai clinique : les données chimiques, pharmaceutiques et biologiques, les données toxicologiques, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques chez l'animal et les résultats d'essais cliniques antérieurs, avec suffisamment d'informations pour justifier le type, la taille et la durée de l'essai proposé; les rapports pharmacologiques et toxicologiques complets sont fournis sur demande. Pour des matériaux d'origine humaine ou animale, tous les moyens disponibles doivent être mis en œuvre afin d'assurer la non-transmission d'agents infectieux avant le commencement de l'essai.

c) Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché doivent prendre des dispositions pour que les documents essentiels des essais cliniques (notamment les cahiers d'observation) autres que les dossiers médicaux des sujets, soient conservés par les propriétaires des données :

- pendant au moins quinze ans après la fin ou l'interruption de l'essai,
- ou pendant au moins deux ans après la délivrance de l'autorisation la plus récente de mise sur le marché dans la Communauté européenne et, lorsqu'il n'y a pas de demandes déposées ou en projet de mise sur le marché dans la Communauté européenne,
- pendant au moins deux ans après l'interruption officielle du développement clinique du médicament expérimental.

Les dossiers médicaux des sujets devraient être conservés conformément à la législation applicable et aussi longtemps que l'hôpital, l'institution ou le lieu d'exercice médical le permet.

Les documents peuvent néanmoins être conservés pendant une période plus longue si cela est imposé par les exigences réglementaires applicables ou par un accord avec le promoteur. Il incombe au promoteur d'informer l'hôpital, l'institution ou le lieu de l'exercice médical de la date à partir de laquelle ces documents n'ont plus besoin d'être conservés.

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

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

Elke verandering in het eigendomsrecht van de gegevens wordt gedocumenteerd.

Alle gegevens en documenten worden op verzoek aan het DG Geneesmiddelen 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 het DG Geneesmiddelen gezonden. In overleg met het DG Geneesmiddelen 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;

Le promoteur ou un autre propriétaire des données conserve tout autre documentation relative à l'essai aussi longtemps que le médicament est autorisé. Cette documentation comporte : le protocole, y compris la justification, les objectifs, les méthodes statistiques et la méthodologie de l'essai, de même que les conditions dans lesquelles l'essai a été réalisé et géré, et les renseignements relatifs au médicament étudié, ainsi que le médicament de référence et/ou le placebo utilisé; les procédures opératoires standards; tous les avis écrits relatifs au protocole et aux techniques mises en œuvre; la brochure de l'investigateur; le cahier d'observation de chaque sujet participant à l'essai; le rapport final; le ou les certificats d'audit, si disponibles; le rapport final est conservé par le promoteur ou le propriétaire suivant, pendant cinq années après que le médicament n'est plus autorisé.

En plus des essais réalisés au sein de la Communauté européenne, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché prend toutes dispositions supplémentaires pour archiver la documentation conformément aux dispositions de la directive 2001/20/CE et des lignes directrices détaillées de mise en œuvre.

Tout changement de propriété des données doit être documenté.

Si requis, toutes les données et tous les documents doivent être mis à la disposition des autorités concernées.

d) Les renseignements fournis concernant chaque essai clinique doivent être suffisamment détaillés pour permettre un jugement objectif :

- le protocole, y compris la justification, les objectifs, les méthodes statistiques et la méthodologie de l'essai, de même que les conditions dans lesquelles l'essai a été réalisé et géré, et les renseignements relatifs au médicament expérimental utilisé;
- le ou les certificats d'audit, si disponibles;
- la liste du ou des investigateurs, chaque investigateur indique ses nom, adresse, fonctions, titres et activités hospitalières et le site où l'essai a été réalisé et présente séparément l'information sur chaque patient avec le cahier d'observation de chaque sujet participant à l'essai;
- le rapport final signé par l'investigateur et pour les essais multicentriques par tous les investigateurs ou l'investigateur (principal) coordonnateur.

e) Les renseignements relatifs aux essais cliniques cités ci-dessus sont transmis aux autorités compétentes. Toutefois, en accord avec les autorités compétentes, le demandeur peut omettre une partie de cette information. La documentation complète est alors mise à la disposition des autorités compétentes sur demande.

L'investigateur doit, dans ses conclusions sur l'essai, se prononcer sur la sécurité du produit dans des conditions normales d'emploi, sa tolérance, son efficacité avec toutes précisions utiles sur les indications et les contre-indications, la posologie et la durée moyenne du traitement ainsi que les précautions particulières d'emploi et les signes cliniques du surdosage. Dans son rapport sur une étude multicentrique, l'investigateur principal dans ses conclusions, doit se prononcer sur la sécurité et l'efficacité du médicament étudié au nom de tous les centres impliqués.

f) Les observations cliniques doivent être résumées pour chaque essai en indiquant :

- 1) le nombre de patients traités, avec répartition par sexe;
- 2) la sélection et la répartition par âge des groupes de patients faisant l'objet de l'examen et des essais comparatifs;
- 3) le nombre de patients ayant interrompu les essais avant terme ainsi que les motifs de cette interruption;
- 4) lorsque des essais contrôlés sont réalisés dans les conditions précitées, si le groupe expérimental de contrôle :
 - n'a été soumis à aucune thérapeutique;
 - a reçu un placebo;
 - a reçu un médicament dont l'effet est connu;
 - a reçu un traitement autre que médicamenteux;
- 5) la fréquence des effets indésirables constatés;
- 6) des précisions sur les sujets présentant des susceptibilités particulières, par exemple les personnes âgées, les enfants, les femmes enceintes ou en période d'activité génitale, où dont l'état physiologique ou pathologique est à prendre en considération;

7) parameters of beoordelingscriteria voor de werkzaamheid en de resultaten, uitgedrukt in deze parameters;

8) een statistische beoordeling van de resultaten, indien de opzet van het onderzoek en de variabiliteit hiertoe nopen.

g) Bovendien vermeldt de onderzoeker steeds de gedane waarnemingen ten aanzien van :

1) eventuele verschijnselen van gewenning, verslaving of ontwenning;

2) de geconstateerde interacties met gelijktijdig toegediende andere geneesmiddelen;

3) de criteria op grond waarvan sommige patiënten van het onderzoek zijn uitgesloten;

4) eventuele sterfgevallen die zich tijdens het onderzoek of gedurende de controleperiode daarna hebben voorgedaan.

h) Voor een nieuwe combinatie van geneeskrachtige substanties worden dezelfde gegevens verstrekt als voor nieuwe geneesmiddelen en van die combinatie worden de veiligheid en de werkzaamheid aangetoond.

i) Wanneer gegevens geheel of gedeeltelijk ontbreken, worden de redenen hiervoor gegeven. Als in de loop van het onderzoek onvoorziene resultaten aan het licht komen, wordt nader preklinisch, toxicologisch en farmacologisch onderzoek uitgevoerd en bestudeerd.

j) Als het geneesmiddel is bestemd voor langdurige toediening, worden gegevens vermeld over eventuele wijziging van de farmacologische werking na herhaalde toediening en over de vaststelling van de dosering op lange termijn.

5.2.1. Biofarmaceutische onderzoeken

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

Bovendien wordt de biologische beschikbaarheid onderzocht wanneer dit nodig is om biologische equivalentie aan te tonen voor de geneesmiddelen die worden genoemd in artikel 2, eerste lid, 8°).

5.2.2. Farmacokinetisch relevante onderzoeken waarbij menselijk biologisch materiaal is gebruikt

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

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

5.2.3. Farmacokinetische onderzoeken bij mensen

a) De volgende farmacokinetische kenmerken worden beschreven :

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

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

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

b) Als het geneesmiddel normaliter samen met andere geneesmiddelen wordt toegediend, worden gegevens vermeld van onderzoek naar gelijktijdig 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.

7) des paramètres ou critères d'évaluation de l'efficacité et les résultats au regard de ces paramètres;

8) une appréciation statistique des résultats lorsqu'elle est impliquée par la programmation des essais, et la variabilité.

g) En outre, l'investigateur doit toujours signaler les observations faites sur :

1) les phénomènes éventuels d'accoutumance, de toxicomanie ou de sevrage des patients par rapport au médicament;

2) les interactions constatées avec d'autres médicaments administrés de façon concomitante;

3) les critères sur la base desquels certains patients ont été exclus des essais;

4) les décès qui se sont produits au cours de l'essai ou dans la période de suivi.

h) Les renseignements concernant une association médicamenteuse nouvelle doivent être identiques à ceux prévus pour un nouveau médicament et justifier la sécurité et l'efficacité de cette association.

i) Si des données font totalement ou partiellement défaut, il faut le justifier. Au cas où des effets imprévus apparaissent au cours des essais cliniques, de nouvelles études précliniques toxicologiques et pharmacologiques doivent être réalisées et analysées en conséquence.

j) Si le médicament est destiné à une administration prolongée, des renseignements doivent être fournis sur les éventuelles modifications survenues dans l'action pharmacologique après des administrations répétées, ainsi que sur la détermination de la posologie pour une administration prolongée.

5.2.1. Rapports d'études biopharmaceutiques

Des rapports d'études de biodisponibilité, des rapports d'études comparatives de biodisponibilité et bioéquivalence, des rapports sur l'étude de corrélation in vitro et in vivo, et les méthodes d'analyse et de bioanalyse sont fournies.

En outre, il est procédé au besoin à des études de biodisponibilité pour démontrer la bioéquivalence pour les médicaments visés à l'article 2, alinéa 1^{er}, 8°).

5.2.2. Rapports d'études relatives à la pharmacocinétique utilisant des biomatériaux humains

Aux fins de la présente annexe, on entend par biomatériaux humains toutes protéines et cellules et tous tissus et matériaux voisins dérivés de sources humaines qui sont utilisés in vitro ou ex vivo pour évaluer les propriétés pharmacocinétiques de médicaments.

A cet égard, il est fourni des rapports de l'étude de la fixation protéique dans le plasma, des études de l'interaction du métabolisme hépatique et des substances actives et des études utilisant d'autres biomatériaux humains.

5.2.3. Rapports d'études pharmacocinétiques chez l'homme

a) Les caractéristiques pharmacocinétiques suivantes doivent être décrites :

- absorption (vitesse et intensité),
- distribution,
- métabolisme,
- excrétion.

Il est décrit les caractéristiques importantes au plan clinique, telles que les implications des données cinétiques sur la posologie, en particulier pour les patients à risque, et les différences entre l'homme et les espèces animales utilisées pour les études précliniques.

En plus des études pharmacocinétiques standards multi-échantillons, des analyses pharmacocinétiques de population reposant sur un échantillonnage clairsemé au cours d'études cliniques peuvent aussi traiter des questions concernant les contributions de facteurs intrinsèques et extrinsèques à la variabilité de la relation dose-réaction pharmacocinétique. Des rapports d'études pharmacocinétiques et de tolérance initiale chez des sujets sains et chez des patients, des rapports d'études pharmacocinétiques destinés à évaluer les effets de facteurs intrinsèques et extrinsèques, ainsi que des rapports d'études pharmacocinétiques de la population sont fournis.

b) Si le médicament doit être couramment utilisé simultanément avec d'autres médicaments, des renseignements doivent être donnés sur les essais d'administration conjointe réalisés pour mettre en évidence d'éventuelles modifications de l'action pharmacologique.

Les interactions pharmacocinétiques entre la substance active et d'autres médicaments ou substances médicamenteuses sont étudiées.

5.2.4. *Farmacodynamische onderzoeken bij mensen*

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

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

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

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

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

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

5.2.5. *Onderzoeken naar werkzaamheid en veiligheid*

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

In het algemeen wordt klinisch onderzoek uitgevoerd met controlegroepen, indien mogelijk met aselechte indeling en in voorkomend geval versus een 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 aselechte indeling en blind onderzoek.

2) Het protocol van het onderzoek bevat een uitvoerige beschrijving van de te gebruiken statistische methoden, alsmede een vermelding van het aantal patiënten en de redenen waarom zij in het onderzoek zijn opgenomen (met inbegrip van berekeningen van de statistische waarde van het onderzoek), het te gebruiken significantieniveau en een beschrijving van de statistische eenheid.

Maatregelen om vertekening te vermijden, in het bijzonder de methoden voor de aselechte indeling, worden gedocumenteerd. Het betrekken van een groot aantal proefpersonen bij een onderzoek mag niet worden beschouwd als een adequate vervanging van een onderzoek met een deugdelijke controleopzet.

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

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

De verslagen van deze onderzoeken worden verstrekt.

5.2.6. *Ervaringen na het in de handel brengen*

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

5.2.7. *Statussen en lijsten van individuele patiënten*

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

5.2.4. *Rapports d'études de pharmacodynamie chez l'homme*

a) L'action pharmacodynamique corrélée à l'efficacité doit être démontrée y compris :

- la relation dose-effet et son évolution avec le temps,
- la justification de la posologie et des conditions d'administration,
- le mode d'action, si possible.

L'action pharmacodynamique non corrélée à l'efficacité doit être décrite.

La démonstration des effets pharmacodynamiques chez l'homme n'est en soit pas suffisante pour justifier les conclusions quant à un éventuel effet thérapeutique.

b) Si le médicament doit normalement être administré en concomitance avec d'autres médicaments, des renseignements doivent être donnés sur les essais d'administration conjointe réalisés pour mettre en évidence une modification éventuelle de l'action pharmacologique.

Les interactions pharmacodynamiques entre la substance active et d'autres médicaments ou substances médicamenteuses sont étudiées.

5.2.5. *Rapports d'études d'efficacité et de sécurité*

5.2.5.1. *Rapports d'études cliniques contrôlées relatives à l'indication invoquée*

D'une manière générale, les essais cliniques doivent être effectués sous forme d'essais contrôlés si possible, randomisés et le cas échéant par opposition à un placebo et par opposition à un médicament dont la valeur thérapeutique est déjà communément connue; tout autre manière de procéder doit être justifiée. Le traitement attribué au groupe de contrôle peut varier selon les cas et dépend aussi de considérations éthiques et du domaine thérapeutique; ainsi, il peut, dans certains cas, être plus pertinent de comparer l'efficacité d'un nouveau médicament à celle d'un médicament dont la valeur thérapeutique est déjà communément connue plutôt qu'à l'effet d'un placebo.

1) Dans toute la mesure du possible, et en particulier lorsque le critère d'évaluation est d'appréciation subjective, des mesures doivent être prises pour éviter le biais, notamment des méthodes de randomisation et de double aveugle.

2) Le protocole de l'essai doit comprendre une description complète des méthodes statistiques mises en œuvre, le nombre de patients participants à l'essai et les raisons de leur participation (y compris le calcul de la valeur statistique de l'essai), le niveau de signification utilisé et la description de l'unité de calcul statistique.

Les mesures prises pour éviter le biais, en particulier les méthodes de randomisation, sont documentées. Le recours à un grand nombre de patients au cours d'un essai ne doit en aucun cas être considéré comme pouvant remplacer un essai contrôlé bien exécuté.

Les données de sécurité sont passées en revue en prenant en compte les lignes directrices publiées par la Commission, eu égard en particulier aux événements se traduisant par des changements de dose ou la nécessité d'un traitement concomitant, des événements indésirables graves, des événements se traduisant par le retrait, et des décès. Tous patients ou groupes de patients à risque accru sont identifiés et une attention particulière est accordée aux patients potentiellement vulnérables qui peuvent être présents en petit nombre, par exemple les enfants, les femmes enceintes, les personnes âgées fragiles, les personnes avec des anomalies graves du métabolisme ou d'excrétion, etc. L'implication de l'évaluation de sécurité pour les utilisations éventuelles du médicament est décrite.

5.2.5.2. *Rapports d'études cliniques non contrôlées, rapports d'analyses de données issues de plus d'une étude et autres rapports d'études cliniques*

Ces rapports sont fournis.

5.2.6. *Rapports sur l'expérience après mise sur le marché*

Si le médicament est déjà autorisé dans des pays tiers, les informations relatives aux réactions indésirables du médicament concerné et de médicaments contenant la même ou les mêmes substances actives doivent être fournies, avec les chiffres d'utilisation dans ces pays.

5.2.7. *Cahiers d'observation et listes individuelles de patients*

Lorsqu'ils sont soumis conformément à la ligne directrice pertinente publiée par l'Agence, les cahiers d'observation et les listes de données des patients sont fournis et présentés dans le même ordre que les rapports d'études cliniques et indexés par étude.

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.

I. Langdurig gebruik in de medische praktijk

Voor geneesmiddelen waarvan de werkzame stoffen « reeds lang in de medische praktijk worden gebruikt », als bedoeld in artikel 2, eerste lid, 8°), a), tweede streepje van dit besluit, 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.

PARTIE II. — Dossiers d'autorisation de mise sur le marché et exigences spécifiques

Certains médicaments présentent des caractères spécifiques tels que toutes les exigences du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché établies dans la partie I de la présente annexe, doivent être adaptées.

Pour tenir compte de ces situations particulières, les demandeurs respectent une présentation appropriée et adaptée du dossier.

I. Usage médical bien établi

Pour les médicaments dont la ou les substances actives ont un "usage médical bien établi" visé à l'article 2, alinéa 1^{er}, 8°), a), deuxième tiret du présent arrêté et présentent une efficacité reconnue ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité, les règles spécifiques suivantes s'appliquent.

Le demandeur soumet les modules 1, 2 et 3 décrits dans la partie I de la présente annexe.

Pour les modules 4 et 5, une bibliographie scientifique détaillée traite des caractéristiques non-cliniques et cliniques.

Les règles spécifiques suivantes s'appliquent pour démontrer l'usage médical bien établi :

a) Les facteurs à prendre en considération pour démontrer que l'usage médical des composants d'un médicament est bien établi sont :

- la durée d'utilisation d'une substance,
- les aspects quantitatifs de l'usage de la substance,
- le degré d'intérêt scientifique de l'usage de la substance (reflété dans la littérature scientifique publiée) et
- la cohérence des évaluations scientifiques.

En conséquence, des laps de temps différents peuvent être nécessaires pour démontrer l'usage bien établi de substances différentes. En tout état de cause, le laps de temps nécessaire pour démontrer que l'usage médical d'un composant d'un médicament est bien établi ne peut cependant pas être inférieur à dix ans comptés à partir de la première utilisation systématique et documentée de cette substance en tant que médicament dans la Communauté.

b) La documentation soumise par le demandeur doit couvrir tous les aspects de l'évaluation de la sécurité et/ou de l'efficacité et doit comprendre ou se référer à une étude bibliographique appropriée, en tenant compte des études de pré commercialisation et de post commercialisation et à la littérature scientifique publiée relatant l'expérience sous forme d'enquêtes épidémiologiques et en particulier d'enquêtes épidémiologiques comparatives. Tous les documents, tant favorables que défavorables doivent être communiqués. Pour ce qui concerne les dispositions relatives à "l'usage médical bien établi", il est en particulier nécessaire que les "références bibliographiques" à d'autres sources d'éléments (études postérieures à la commercialisation, études épidémiologiques, etc.) et non simplement à des données relatives à des essais puissent constituer des preuves valables de la sécurité et de l'efficacité d'un produit si une demande explique et justifie de façon satisfaisante l'utilisation de ces sources d'information.

c) Il y a lieu de veiller particulièrement aux données manquantes et de justifier les raisons pour lesquelles on peut soutenir que la sécurité et/ou l'efficacité du produit est établie malgré l'absence de certaines études.

d) Les résumés détaillés non-cliniques et/ou cliniques doivent expliquer la pertinence de toutes données soumises qui concernent un produit différent de celui qui sera commercialisé. Il doit être jugé si le produit étudié peut être considéré comme similaire au produit pour lequel une demande d'autorisation de mise sur le marché à été faite en dépit des différences existantes.

e) L'expérience post commerciale recueillie avec d'autres produits contenant les mêmes composants revêt une importance particulière et les demandeurs doivent insister spécialement sur cet aspect.

II. In wezen gelijkwaardige geneesmiddelen

a) Aanvragen op basis van artikel 2, eerste lid, 8°), a), eerste streepje van dit besluit (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 2, eerste lid, 8°), a), derde streepje van dit besluit (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.

III. 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.

IV. Gelijkwaardige biologische geneesmiddelen

De bepalingen van artikel 2, eerste lid, 8°), a), derde streepje van dit besluit, 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.

II. Médicaments essentiellement similaires

a) Les demandes fondées sur l'article 2, alinéa 1^{er}, 8°), a), premier tiret du présent arrêté (produits essentiellement similaires) contiennent les données décrites dans les modules 1, 2 et 3 de la partie I de la présente annexe pour autant que le demandeur a obtenu le consentement du titulaire de l'autorisation originelle de mise sur le marché de faire des références croisées au contenu de ses modules 4 et 5.

b) Les demandes fondées sur l'article 2, alinéa 1^{er}, 8°), a), troisième tiret du présent arrêté (produits essentiellement similaires, à savoir produits génériques) contiennent les données décrites dans les modules 1, 2 et 3 de la partie I de la présente annexe et les données démontrant la biodisponibilité et la bioéquivalence avec le médicament originel à condition que ce dernier ne soit pas un médicament biologique (voir à la partie II.4 Médicaments biologiques similaires).

Pour ces produits, les résumés détaillés non-cliniques/cliniques se concentrent plus particulièrement sur les éléments suivants :

- les motifs pour invoquer la similarité essentielle;
- un résumé des impuretés présentes dans des lots de la ou des substances actives et des impuretés du médicament fini (et le cas échéant les produits de décomposition se formant en cours de stockage) dont l'utilisation est proposée dans le produit destiné à être mis sur le marché ainsi qu'une évaluation de ces impuretés;
- une évaluation des études de bioéquivalence ou une justification du fait que des études n'ont pas été réalisées au titre de la ligne directrice sur "L'étude de la biodisponibilité et de la bioéquivalence";
- une mise à jour de la littérature publiée concernant la substance et la demande présente. L'annotation, à cette fin, d'articles publiés dans des revues avec "comité de lecture par des pairs" peut être acceptée;
- chaque caractéristique invoquée dans le résumé des caractéristiques du produit qui n'est pas connue ou déduite des propriétés du médicament et/ou de sa classe thérapeutique doit être discutée dans les résumés détaillés non-cliniques/cliniques et démontrée par la littérature publiée et/ou des études supplémentaires;
- s'il y a lieu, des données supplémentaires pour démontrer les preuves de l'équivalence des propriétés de sécurité et d'efficacité de différents sels, esters ou dérivés d'une substance active autorisée doivent être fournies par le demandeur lorsqu'il invoque la similarité essentielle.

III. Données supplémentaires exigées dans des situations spécifiques

Lorsque la substance active d'un médicament essentiellement similaire contient la même fraction thérapeutique que le produit autorisé d'origine associé à un complexe/dérivé de sels/d'esters, il y lieu de démontrer la preuve qu'il n'y pas de changement dans la pharmacocinétique de la fraction, dans la pharmacodynamie et/ou dans la toxicité qui pourrait modifier le profil sécurité/efficacité. Si tel n'était pas le cas, cette association est à considérer comme une nouvelle substance active.

Lorsqu'un médicament est destiné à un usage thérapeutique différent ou présenté sous une forme pharmaceutique différente ou qu'il doit être administré par des voies différentes ou avec un dosage différent ou avec une posologie différente, il y lieu de fournir les résultats des essais toxicologiques et pharmacologiques appropriés et/ou des essais cliniques.

IV. Médicaments biologiques similaires

Les dispositions de l'article 2, alinéa 1^{er}, 8°), a), troisième tiret du présent arrêté peuvent ne pas suffire dans le cas des médicaments biologiques. Si l'information exigée dans le cas des produits essentiellement similaires (génériques) ne permet pas de démontrer la nature similaire de deux médicaments biologiques, des données supplémentaires, en particulier le profil toxicologique et clinique doivent être fournies.

Lorsqu'un médicament biologique tel que défini dans la partie I, paragraphe 3.2 de la présente annexe qui se réfère au médicament d'origine ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché dans la Communauté, fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché de la part d'un demandeur indépendant après l'expiration de la période de protection des données, la démarche suivante s'applique.

- De te verstrekken informatie blijft niet beperkt tot de modules 1, 2 en 3 (chemische, farmaceutische en biologische gegevens), aangevuld met gegevens over de biologische equivalentie en de biologische beschikbaarheid. Per geval wordt overeenkomstig de relevante wetenschappelijke richtsnoeren vastgesteld welke en hoeveel aanvullende gegevens (d.w.z. toxicologische en overige niet-klinische en passende klinische gegevens) moeten worden verstrekt.
- Vanwege de diversiteit van biologische geneesmiddelen stelt het DG Geneesmiddelen, 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 Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling 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.

V. Combinatiegeneesmiddelen

Aanvragen op basis van artikel 2, eerste lid, 8°), b) van dit besluit, 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.

VI. 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 7ter, § 2 van dit besluit 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 het DG Geneesmiddelen vastgestelde termijn een gespecificeerd onderzoeksprogramma voltooien; op basis van de resultaten van dit programma wordt het baten/risico-profiel opnieuw beoordeeld;
- het geneesmiddel mag alleen op medisch recept worden verstrekt en mag in bepaalde gevallen alleen onder streng medisch toezicht, eventueel in een ziekenhuis en in geval van radiofarmaceutica door een bevoegd persoon, worden toegediend;
- in de bijsluiter en in alle overige medische informatie moet de arts erop worden gewezen dat over het geneesmiddel in bepaalde, gespecificeerde opzichten nog onvoldoende gegevens beschikbaar zijn.

VII. 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. Het DG Geneesmiddelen aanvaardt per geval de door de aanvrager voorgestelde vorm.

- L'information à fournir ne se limite pas aux modules 1, 2 et 3 (données pharmaceutiques, chimiques et biologiques), complétés par des données de bioéquivalence et de biodisponibilité. Le type et la quantité de données supplémentaires (à savoir des données toxicologiques et d'autres données non cliniques et cliniques appropriées) sont déterminés au cas par cas.

- En raison de la diversité des médicaments biologiques, la DG Médicaments définit la nécessité d'études identifiées prévues dans les modules 4 et 5 en prenant en compte la caractéristique spécifique de chaque médicament pris séparément.

Les principes généraux à appliquer sont traités dans une ligne directrice prenant en compte les caractéristiques du médicament biologique concerné publiée par l'Agence. Au cas où le médicament autorisé à l'origine a plus d'une indication, l'efficacité et la sécurité du médicament revendiquées comme étant similaires doivent être justifiées ou, au besoin, démontrées séparément pour chacune des indications revendiquées.

V. Associations médicamenteuses fixes

Les demandes fondées sur l'article 2, alinéa 1^{er}, 8°), b) du présent arrêté concernent de nouveaux médicaments composés d'au moins deux substances actives qui n'ont pas été autorisées auparavant comme association médicamenteuse fixe.

Pour ces demandes, un dossier complet (modules 1 à 5) est à fournir pour l'association médicamenteuse fixe. Le cas échéant, il y a lieu de fournir l'information concernant les sites de fabrication et l'évaluation de sécurité des agents adventices. Les informations concernant les substances actives individuelles font partie d'un dossier unique de demande d'autorisation de mise sur le marché.

VI. Documentation pour des demandes d'autorisation dans des circonstances exceptionnelles

Lorsque, conformément à l'article 7ter, § 2 du présent arrêté, le demandeur peut démontrer qu'il n'est pas en mesure de fournir des renseignements complets sur l'efficacité et la sécurité dans des conditions normales d'emploi car :

- les indications prévues pour les produits en cause se présentent si rarement que le demandeur ne peut raisonnablement être tenu de fournir les renseignements complets, ou
- l'état d'avancement de la science ne permet pas de donner les renseignements complets, ou
- des principes de déontologie médicale, communément admis, interdisent de recueillir ces renseignements, l'autorisation de mise sur le marché peut alors être accordée sous réserve de certaines obligations spécifiques.

Ces obligations spécifiques peuvent comprendre les suivantes :

- le demandeur doit mener à son terme un programme d'essais défini dans le délai fixé par la DG Médicaments, dont les résultats serviront à une réévaluation du rapport bénéfice/risque,
- le médicament en question ne doit pouvoir être délivré que sur prescription médicale et, le cas échéant, son administration peut n'être autorisée que sous contrôle médical strict, éventuellement en milieu hospitalier et, pour un médicament radiopharmaceutique, par une personne autorisée,
- la notice et toute information médicale doivent attirer l'attention du médecin sur le fait que, sous certains aspects, nommément désignés, il n'existe pas encore suffisamment de renseignements sur le médicament en question.

VII. Demandes mixtes d'autorisation de mise sur le marché

On entend par demandes mixtes d'autorisation de mise sur le marché des dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché où le module 4 et/ou 5 consiste en une association de rapports d'études non-cliniques et/ou cliniques limitées réalisées par le demandeur et de références bibliographiques. Tous les autres modules sont conformes à la structure décrite dans la partie I de la présente annexe. La DG Médicaments accepte le format proposé présenté par le demandeur au cas par cas.

DEEL III. — Bijzondere geneesmiddelen

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

I. 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) Beginselen

Voor de toepassing van deze bijlage :

- wordt onder « plasmabasisdossier » verstaan een op zichzelf staand dossier, dat separaat is van het dossier van een registratie, 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 het koninklijk besluit van 18 maart 1999 betreffende de medische hulpmiddelen/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;
- 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 registratiehouder het plasmabasisdossier bij het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling of het DG Geneesmiddelen in. Indien de aanvrager of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen niet de houder van het plasmabasisdossier is, wordt het plasmabasisdossier aan de aanvrager of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen ter beschikking gesteld zodat hij dit bij de bevoegde autoriteit kan indienen. De aanvrager of houder van de vergunning voor het in de handel brengen neemt in alle gevallen de verantwoordelijkheid voor het geneesmiddel op zich;
- wacht het DG Geneesmiddelen die de registratie beoordeelt, tot het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling het certificaat heeft afgegeven alvorens een besluit over de aanvraag te nemen;
- verwijst elk dossier van een registratie van een geneesmiddel dat een uit menselijk plasma bereid bestanddeel bevat naar het plasmabasisdossier van het als grondstof of basismateriaal gebruikte plasma.

b) Inhoud

Overeenkomstig artikel 28quinquies van dit besluit/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;

PARTIE III. — Médicaments particuliers

La présente partie établit les exigences spécifiques relatives à des médicaments identifiés de par leur nature particulière.

I. Médicaments biologiques**1.1. Médicaments dérivés du plasma**

Pour les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains et par dérogation aux dispositions du module 3, les exigences visées dans "L'information relative aux matières de départ et aux matières premières" concernant les dossiers, peuvent être remplacées par un Dossier Permanent du Plasma certifié conformément à la présente partie lorsque les matières de départ sont constituées par du sang/plasma humains.

a) Principes

Aux fins de la présente annexe :

- On entend par Dossier Permanent du Plasma une documentation autonome qui est distincte du dossier d'autorisation de mise sur le marché et qui fournit toutes les informations détaillées pertinentes portant sur les caractéristiques de la totalité du plasma humain utilisé comme matière de départ et/ou matière première pour la fabrication de sous-fractions et fractions intermédiaires, composants de l'excipient et de la ou des substances actives faisant partie des médicaments ou des dispositifs médicaux visés dans l'arrêté royal du 18 mars 1999 relatif aux dispositifs médicaux/la directive 2000/70/CE du Parlement européen et du Conseil du 16 novembre 2000 modifiant la directive 93/42/CEE du Conseil en ce qui concerne les dispositifs médicaux incorporant des dérivés stables du sang ou du plasma humains;
- Chaque centre ou établissement de fractionnement/traitement du plasma humain prépare et met à jour l'ensemble des informations pertinentes détaillées visées dans le Dossier Permanent du Plasma;
- Le Dossier Permanent du Plasma est soumis à l'Agence ou à la DG Médicaments par le demandeur d'autorisation de mise sur le marché ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. Lorsque le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est différent du titulaire du Dossier Permanent du Plasma, le Dossier Permanent du Plasma est mis à la disposition du demandeur ou du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché afin d'être soumis à l'autorité compétente. Dans tous les cas, le demandeur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché assume la responsabilité du médicament.
- La DG Médicaments qui procède à l'évaluation de l'autorisation de mise sur le marché attend que l'Agence délivre le certificat avant de prendre une décision sur la demande.

- Tout dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché contenant un composant dérivé du plasma humain fait référence au Dossier Permanent du Plasma correspondant au plasma utilisé comme matière de départ/première.

b) Contenu

Conformément aux dispositions de l'article 28quinquies du présent arrêté/la directive 2002/98/CE, qui vise les exigences pour les donneurs et le contrôle des dons, le Dossier Permanent du Plasma contient des informations sur le plasma utilisé comme matière de départ/première, en particulier :

1) Origine du plasma :

(i) Information sur les centres ou les établissements où la collecte de sang/plasma est effectuée, y compris leur inspection et leur agrément, ainsi que les données épidémiologiques portant sur les maladies infectieuses transmissibles par le sang;

(ii) Information sur les centres ou établissements où le contrôle des dons et des mélanges de plasma est effectué, y compris leur statut à l'égard de l'inspection et de l'agrément;

(iii) Critères de sélection/d'exclusion pour les donneurs de sang/plasma;

(iv) Système en place permettant d'assurer la traçabilité de chaque don depuis l'établissement de collecte de sang/plasma jusqu'aux produits finis et inversement.

2) de kwaliteit en de veiligheid van het plasma :

(i) de naleving van de monografieën van de Europese Farmacopee;

(ii) de controle van donaties en pools van bloed en plasma op infectieus materiaal, alsook informatie over de controlemethoden en, in het geval van plasmacollecties, validatiegegevens over de gebruikte tests;

(iii) de technische kenmerken van de zakken voor de verzameling van bloed of plasma, alsook informatie over de als anticoagulans gebruikte oplossingen;

(iv) de omstandigheden waaronder het plasma wordt bewaard en vervoerd;

(v) de procedures voor inventarisatieperiodes (inventory holds) en/of quarantaineperiodes;

(vi) de typering van de plasmapool;

3) het bestaande systeem tussen de fabrikant van het uit plasma bereide geneesmiddel en/of het centrum of de instantie die het plasma fractioneert of verwerkt enerzijds en de centra of instellingen die het bloed of het plasma verzamelen en controleren anderzijds, waarin de voorwaarden van hun interactie en hun overeengekomen specificaties zijn gedefinieerd.

Bovendien wordt in het plasmabasisdossier een lijst opgenomen van de geneesmiddelen waarvoor het basisdossier geldt, met de vermelding of een registratie is verleend of dat de procedure van de verlening van een dergelijke registratie 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) Beoordelingencertificering

— Voor geneesmiddelen waarvoor nog geen registratie is verleend, dient de aanvrager van een registratie bij het DG Geneesmiddelen een volledig dossier in, dat vergezeld gaat van een separaat plasmabasisdossier wanneer nog niet zo een dossier bestaat.

— Het plasmabasisdossier wordt door het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling wetenschappelijk en technisch beoordeeld. Indien de beoordeling positief is, wordt voor het plasmabasisdossier een certificaat van overeenstemming met de Gemeenschapswetgeving verstrekt, waarbij het beoordelingsverslag wordt gevoegd. Het certificaat is in de hele Gemeenschap geldig.

— Het plasmabasisdossier wordt jaarlijks bijgewerkt en opnieuw gecertificeerd.

— Voor latere wijzigingen in de voorwaarden van het plasmabasisdossier wordt de beoordelingsprocedure gevolgd van Verordening (EG) nr. 542/95 van de Commissie betreffende het onderzoek van wijzigingen in de voorwaarden van een vergunning om een geneesmiddel in de handel te brengen die binnen het toepassingsgebied van Verordening (EEG) nr. 2309/93 van de Raad tot vaststelling van communautaire procedures voor het verlenen van vergunningen voor en het toezicht op geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik en tot oprichting van een Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling 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 het DG Geneesmiddelen die de aanvraag tot vergunning voor het in de handel brengen behandelt of die de vergunning voor het in de handel brengen 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 België is beperkt, wordt de wetenschappelijke en technische beoordeling van dat basisdossier, in afwijking van de bepalingen in het tweede streepje, door het DG Geneesmiddelen uitgevoerd.

2) Qualité et sécurité du plasma :

(i) Conformité avec les monographies de la Pharmacopée européenne;

(ii) Contrôle des dons et mélanges de sang/plasma pour la détection d'agents infectieux, y compris l'information sur les méthodes utilisées pour ces contrôles et, dans le cas des mélanges de plasma, données de validation des tests utilisés;

(iii) Caractéristiques techniques des poches pour la collecte de sang et de plasma, y compris l'information sur les solutions d'anticoagulants utilisées;

(iv) Conditions de conservation et de transport du plasma;

(v) Procédures pour le retrait et/ou la période de quarantaine éventuelle des lots de plasma;

(vi) Caractérisation du mélange de plasma.

3) Système en place entre le fabricant du médicament dérivé du plasma et/ou l'opérateur procédant au fractionnement/traitement du plasma d'une part, et les centres ou établissements de collecte et de contrôle du sang/plasma d'autre part, qui définit les conditions de leur interaction et les spécifications convenues.

En outre, le Dossier Permanent du Plasma dresse la liste des médicaments pour lesquels ce Dossier Permanent du Plasma est valide, que les médicaments aient obtenu ou soient en voie d'obtenir une autorisation de mise sur le marché, y compris les médicaments visés à l'article 2 de la directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain.

c) Evaluation et certification

— Pour les médicaments qui ne sont pas encore autorisés, le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché soumet un dossier complet à la DG Médicaments, auquel est joint un Dossier Permanent du Plasma séparé lorsqu'il n'en existe pas déjà un.

— Le Dossier Permanent du Plasma fait l'objet d'une évaluation scientifique et technique réalisée par l'Agence. Une évaluation positive donne lieu à la délivrance d'un certificat de conformité du Dossier Permanent du Plasma à la législation communautaire, qui est accompagné du rapport d'évaluation. Le certificat délivré s'applique dans toute la Communauté.

— Le Dossier Permanent du Plasma est mis à jour et certifié à nouveau annuellement.

— Les changements introduits ultérieurement dans les termes d'un Dossier Permanent du Plasma doivent respecter la procédure d'évaluation établie par le règlement (CE) n° 542/95 de la Commission concernant l'examen des modifications des termes de l'autorisation de mise sur le marché de médicaments relevant du champ d'application du règlement (CEE) n° 2309/93 du 22 juillet 1993 du Conseil établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une Agence européenne pour l'évaluation des médicaments. Les conditions d'évaluation de ces modifications sont établies par le règlement (CE) N° 1085/2003 de la Commission.

— Dans une seconde étape par rapport aux dispositions des premier, deuxième, troisième et quatrième tirets, la DG Médicaments qui accordera ou a accordé l'autorisation de mise sur le marché prend en compte la certification, la re-certification ou la modification du Dossier Permanent du Plasma sur le(s) médicament(s) concerné(s).

— Par dérogation aux dispositions du deuxième tiret du présent point (évaluation et certification), lorsqu'un Dossier Permanent du Plasma correspond uniquement à des médicaments dérivés du sang/plasma dont l'autorisation de mise sur le marché est limitée à la Belgique, l'évaluation scientifique et technique dudit Dossier Permanent du Plasma est réalisée par la DG Médicaments.

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 vaccinatiegeenbasisdossiers zijn gebaseerd.

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

a) Beginselen

Voor de toepassing van deze bijlage :

- wordt onder « vaccinatiegeenbasisdossier » 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 één 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 vaccinatiegeenen bevatten. Een vaccin bevat evenveel werkzame stoffen als vaccinatiegeenen;
- bevat een gecombineerd vaccin ten minst twee afzonderlijke vaccinatiegeenen die bedoeld zijn om één of meer infectieziekten te voorkomen;
- wordt onder « monovalent vaccin » verstaan een vaccin dat één vaccinatiegeen bevat dat bedoeld is om één infectieziekte te voorkomen.

b) Inhoud

Het vaccinatiegeenbasisdossier 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 fabricageproces, 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) Beoordelingencertificering

- Voor nieuwe vaccins die een nieuw vaccinatiegeen bevatten dient de aanvrager bij het DG Geneesmiddelen een volledig aanvraagdossier voor een vergunning voor het in de handel brengen in, met inbegrip van alle vaccinatiegeenbasisdossiers die overeenkomen met elk afzonderlijk vaccinatiegeen dat deel uitmaakt van het nieuwe vaccin, wanneer voor het afzonderlijke vaccinatiegeen nog geen basisdossier bestaat. Elk vaccinatiegeenbasisdossier wordt door het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling wetenschappelijk en technisch beoordeeld. Indien de beoordeling positief is, wordt voor elk vaccinatiegeenbasisdossier 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 vaccinatiegeenen, ongeacht of een of meer van deze vaccinatiegeenen deel uitmaken van reeds in de Gemeenschap toegelaten vaccins of niet.

1.2. Vaccins

Pour les vaccins à usage humain et par dérogation aux dispositions du module 3 portant sur "les substances actives", les exigences suivantes s'appliquent lorsqu'elles sont fondées sur l'utilisation d'un système de Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant.

Le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché d'un vaccin autre que le vaccin dirigé contre la grippe doit comporter un Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant pour tout antigène vaccinant qui est une substance active de ce vaccin.

a) Principes

Aux fins de la présente annexe :

- On entend par Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant une partie autonome du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché d'un vaccin, qui contient toute l'information pertinente de nature biologique, pharmaceutique et chimique concernant chacune des substances actives composant ce médicament. La partie autonome peut être commune à un ou plusieurs vaccins monovalents et/ou combinés présenté(s) par le même demandeur ou titulaire d'autorisation de mise sur le marché.
- Un vaccin peut contenir un ou plusieurs antigènes vaccinaux distincts. Il y a autant de substances actives que d'antigènes vaccinaux présents dans un vaccin.
- Un vaccin combiné contient au moins deux antigènes vaccinaux distincts, destinés à prévenir une ou plusieurs maladies infectieuses.
- Un vaccin monovalent est un vaccin qui contient un antigène vaccinant destiné à prévenir une seule maladie infectieuse.

b) Contenu

Le Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant contient les informations suivantes extraites de la partie pertinente (Substance active) du module 3 concernant les "données de qualité" définies dans la partie I de la présente annexe :

Substance active

1. Information générale, concernant notamment le respect de la ou des monographies pertinentes de la Pharmacopée européenne;
2. Information sur la fabrication de la substance active : cette rubrique doit couvrir le procédé de fabrication, l'information sur les matières de départ et premières, les mesures spécifiques sur les EST et les agents adjuvants, l'évaluation de sécurité et les installations et les équipements;
3. Caractérisation de la substance active;
4. Contrôle de qualité de la substance active;
5. Normes ou substances de référence;
6. Système de fermeture du conditionnement de la substance active;
7. Stabilité de la substance active.

c) Evaluation et certification

- Pour les vaccins nouveaux, le demandeur soumet à la DG Médicaments un dossier de demande de mise sur le marché complet comprenant tous les Dossiers Permanents de l'Antigène Vaccinant correspondant à chaque antigène vaccinant composant le vaccin nouveau lorsqu'il n'existe pas déjà de Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant. L'Agence procède à une évaluation technique et scientifique de chaque Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant. Une évaluation positive donne lieu à la délivrance d'un certificat de conformité à la législation européenne pour chaque Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant, qui est accompagné du rapport d'évaluation. Ce certificat s'applique dans toute la Communauté.
- Les dispositions du premier tiret s'appliquent aussi à tout vaccin qui consiste en une association nouvelle d'antigènes vaccinaux, indépendamment du fait qu'un ou plusieurs de ces antigènes vaccinaux entrent ou non dans la composition de vaccins déjà autorisés dans la Communauté.

- Wijzigingen van de inhoud van een vaccinantiegenbasisdossier voor een in de Gemeenschap toegelaten vaccin worden door het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling 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 Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling een certificaat van overeenstemming met de Gemeenschapswetgeving voor het vaccinantiegenbasisdossier. Dit certificaat is in de hele Gemeenschap geldig.
- Indien een vaccinantiegenbasisdossier 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 vaccinantiegenbasisdossier en de latere wijzigingen ervan, in afwijking van de bepalingen van het eerste, tweede en derde streepje, uitgevoerd door het DG Geneesmiddelen die de aanvraag tot vergunning voor het in de handel brengen behandelt of 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 het DG Geneesmiddelen die de aanvraag tot registratie behandelt of die de registratie heeft verleend, rekening met de gevolgen van de certificering, de hercertificering of de wijziging van het vaccinantiegenbasisdossier voor het geneesmiddel of de geneesmiddelen in kwestie.

II. Radiofarmaceutica en uitgangsstoffen

2.1. Radiofarmaceutica

Voor de toepassing van dit hoofdstuk wordt voor aanvragen op basis van artikel 28 van dit besluit 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 dochterradianuclide 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.

— Les changements dans le contenu d'un Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant pour un vaccin autorisé dans la Communauté font l'objet d'une évaluation scientifique et technique réalisée par l'Agence conformément à la procédure établie dans le règlement (CE) n° 1085/2003 de la Commission. En cas d'évaluation positive, l'Agence délivre un certificat de conformité à la législation communautaire pour le Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant. Le certificat délivré s'applique dans toute la Communauté.

— Par dérogation aux dispositions des premier, second et troisième tirets du présent point (évaluation et certification), lorsqu'un Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant correspond uniquement à un vaccin qui fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché qui n'a pas été/ne sera pas délivrée conformément à une procédure communautaire et, à condition que le vaccin autorisé comporte des antigènes vaccinaux qui n'ont pas été évalués par le biais d'une procédure communautaire, l'évaluation scientifique et technique du Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant précité et de ses modifications ultérieures est alors réalisée par la DG Médicaments qui a traitée la demande d'autorisation de mise sur le marché ou qui a accordé l'autorisation de mise sur le marché.

— Dans un deuxième temps par rapport aux dispositions des premier, deuxième et troisième tirets, la DG Médicaments qui a traitée ou a accordé l'autorisation de mise sur le marché prend en compte la certification, la re-certification ou la modification du Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant sur le(s) médicament(s) concerné(s).

II. Radiopharmaceutiques et précurseurs

2.1. Radiopharmaceutiques

Aux fins du présent chapitre, les demandes fondées sur l'article 28 du présent arrêté fournissent un dossier complet où figurent les détails spécifiques suivants :

Module 3

a) Dans le contexte d'une trousse pour le marquage au moyen d'un radionuclide après livraison par le fabricant, la substance active est considérée comme la substance de la formulation qui est destinée à porter ou lier le radionuclide. La description de la méthode de fabrication de la trousse pour préparation d'un radiopharmaceutique comprend les détails de la fabrication de la trousse et des détails de la transformation finale recommandée pour produire le médicament radioactif. Les spécifications nécessaires du radionuclide sont décrites conformément, le cas échéant, à la monographie générale ou aux monographies spécifiques de la Pharmacopée européenne. En outre, tous les composés nécessaires pour le marquage au moyen d'un radionuclide sont décrits. La structure de la substance active est aussi décrite.

Pour les radionucléides, les réactions nucléaires dès leur formation sont discutées.

Dans un générateur, les radionucléides pères et fils sont considérés comme des substances actives.

b) Les détails de la nature du radionuclide, de l'isotope, les impuretés probables, l'entraîneur, l'activité totale et l'activité spécifique doivent être indiqués.

c) Les matières premières comprennent les matières constituant la cible d'irradiation.

d) Les considérations sur la pureté chimique/radiochimique et leurs relations à la biodistribution sont indiquées.

e) La pureté radionucléique et radiochimique et l'activité spécifique sont précisées.

f) Voor generatoren worden bijzonderheden verstrekt omtrent de controle van de moeder- en dochterradionucliden. Bij generator-eluat 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 onder a) tot en met i) gedefinieerd.

Module 4

De resultaten worden verstrekt van onderzoeken naar de toxiciteit bij eenmalige toediening en bij herhaalde toediening die zijn uitgevoerd overeenkomstig de bepalingen ten aanzien van goede laboratoriumpraktijken van het koninklijk besluit van 6 maart 2002 / 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.

f) Pour les générateurs, les renseignements concernant les essais pour les radionucléides père et fils sont exigés. Pour les éluats de générateurs, les essais sur les radionucléides père et sur les autres composants du générateur sont fournis.

g) La teneur en substances actives doit s'exprimer obligatoirement en terme de masse et s'applique seulement aux médicaments radiopharmaceutiques. Pour les radionucléides, l'activité est exprimée en becquerels à une date donnée et, si nécessaire, à une heure donnée avec l'indication du fuseau horaire. Le type de radiation est indiqué.

h) Pour la trousse pour préparation d'un radiopharmaceutique, les spécifications du produit fini comprennent des essais pour vérifier la qualité du radiomarquage. Des contrôles appropriés de la pureté radiochimique et radionucléidique du composé radiomarké sont inclus. Tous les composés nécessaires pour le radiomarquage sont identifiés et testés.

i) La stabilité doit être établie pour les générateurs de radionucléides, la trousse pour préparation d'un radiopharmaceutique et les produits marqués. En cas de présentations en flacons multidoses la stabilité au cours de leur utilisation doit être documentée.

Module 4

Il est admis que la toxicité peut être associée à la dose de radiation. Pour le diagnostic, il s'agit d'une conséquence de l'utilisation de médicaments radiopharmaceutiques; en thérapie, il s'agit de l'effet recherché. Par conséquent, l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité des médicaments radiopharmaceutiques doit donc tenir compte des exigences pour les médicaments en général et des aspects relatifs à la dosimétrie. L'exposition des organes et tissus aux radiations doit être documentée. L'estimation de la dose de radiation absorbée sera calculée conformément à un système défini et reconnu au plan international pour une voie d'administration donnée.

Module 5

Les résultats des essais cliniques sont fournis lorsqu'ils sont applicables et justifiés dans les résumés détaillés cliniques.

2.2. Précurseurs radiopharmaceutiques à des fins de radiomarquage

Dans le cas spécifique d'un précurseur radiopharmaceutique destiné uniquement à des fins de radiomarquage, l'objectif primaire consiste à présenter l'information qui traiterait des conséquences possibles d'une faible efficacité de radiomarquage ou une dissociation de la substance radiomarkée, à savoir des questions ayant trait aux effets produits chez le patient par un radionucléide libre. En outre, il est également nécessaire de présenter les informations pertinentes ayant trait aux risques professionnels, à savoir l'exposition du personnel hospitalier et de l'environnement aux radiations.

En particulier, l'information suivante, lorsqu'elle s'applique, est fournie :

Module 3

Les dispositions du module 3 s'appliquent à l'enregistrement de précurseurs radiopharmaceutiques définis plus haut (points a) à i)), le cas échéant.

Module 4

Concernant la toxicité par administration unique et par administration répétée, les résultats des études réalisées conformément aux dispositions relatives aux bonnes pratiques de laboratoire établies par l'arrêté royal du 6 mars 2002/les directives 87/18/CEE et 88/320/CEE du Conseil sont fournies, sauf lorsque le fait de ne pas les fournir est justifié.

Les études de mutagénicité sur le radionucléide ne sont pas considérées comme nécessaires dans ce cas particulier.

L'information relative à la toxicité chimique du nucléide "froid" et sa biodistribution est présentée.

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.

III. Homeopathische geneesmiddelen

Dit hoofdstuk bevat specifieke bepalingen over de toepassing van de modules 3 en 4 op homeopathische geneesmiddelen, als gedefinieerd in artikel 28bis, § 1 van dit besluit.

Module 3

Module 3 is van toepassing op de documenten die overeenkomstig artikel 28bis, § 3 van dit besluit worden ingediend bij de vereenvoudigde registratie van de in artikel 28bis, § 2 van dit besluit bedoelde homeopathische geneesmiddelen en op de documenten voor de toelating van andere homeopathische geneesmiddelen, als bedoeld in artikel 28bis, § 6 van dit besluit, 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 lid-Staat 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 fabricageproces 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 fabricageproces, 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 lid-Staat.

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 verdundingsproces.

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 5

Les informations cliniques dégagées des études cliniques sur le précurseur lui-même ne sont pas considérées comme pertinentes dans le cas spécifique d'un précurseur radiopharmaceutique destiné uniquement à des fins de radiomarquage.

Toutefois, les informations démontrant l'utilité clinique du précurseur radiopharmaceutique lorsqu'il est attaché aux molécules porteuses pertinentes sont présentées.

III. Médicaments homéopathiques

La présente section définit les dispositions spécifiques concernant l'application des modules 3 et 4 aux médicaments homéopathiques définis à l'article 28bis, § 1^{er} du présent arrêté.

Module 3

Les dispositions du module 3 s'appliquent aux documents soumis conformément à l'article 28bis, § 3 du présent arrêté pour l'enregistrement simplifié des médicaments homéopathiques visés à l'article 28bis, § 2 du présent arrêté et aux documents pour l'autorisation des médicaments homéopathiques visés à l'article 28bis, § 6 du présent arrêté avec les modifications suivantes.

a) Terminologie

Le nom latin de la souche homéopathique décrite dans le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché doit correspondre au titre latin de la Pharmacopée européenne ou, à défaut, d'une pharmacopée officielle d'un Etat membre. Le cas échéant, le ou les noms traditionnels utilisés dans chaque Etat membre sont à fournir.

b) Contrôle des matières de départ

Les renseignements et les documents concernant les matières de départ, c'est-à-dire toutes les matières utilisées y compris les matières premières et les matières intermédiaires jusqu'à la dilution finale qui doit être incorporée dans le produit fini, accompagnant la demande sont complétés par des données supplémentaires sur la souche homéopathique.

Les exigences générales de qualité s'appliquent à toutes les matières de départ et à toutes les matières premières ainsi qu'aux étapes intermédiaires du processus de fabrication jusqu'à la dilution finale destinée à être incorporée dans le produit fini. Si possible, un dosage est requis si des composants toxiques sont présents et si la qualité ne peut être contrôlée sur la dilution finale à incorporer en raison du degré élevé de dilution. Chaque étape du processus de fabrication depuis les matières de départ jusqu'à la dilution finale destinée à être incorporée dans le médicament fini doit être décrite de façon complète.

Dans le cas où des dilutions interviennent, ces étapes de dilution doivent être réalisées conformément aux méthodes de fabrication homéopathiques décrites dans la monographie de la Pharmacopée européenne, ou à défaut, dans une pharmacopée officielle d'un Etat membre.

c) Essais de contrôle sur le produit fini

Les exigences générales de qualité doivent s'appliquer aux produits finis homéopathiques, toute exception devant être dûment justifiée par le demandeur.

L'identification et le dosage de tous les composants présentant un risque toxique, devront être réalisés. S'il peut être justifié qu'une identification et/ou un dosage de tous les composants présentant un risque toxique ne sont pas possibles, par exemple en raison de leur dilution dans le produit fini, la qualité doit être démontrée par une validation complète du processus de fabrication et de dilution.

d) Essais de stabilité

La stabilité du produit fini doit être démontrée. Les données de stabilité des souches homéopathiques sont généralement transposables aux dilutions/triturations obtenues à partir de ces souches. Si aucune identification ou aucun dosage de la substance active n'est possible en raison du degré de dilution, les données de stabilité de la forme pharmaceutique peuvent être prises en compte.

Module 4

Module 4 is van toepassing op de vereenvoudigde registratie van de in artikel 28bis, § 2 van dit besluit, 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.

IV. Kruidengeneesmiddelen

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

Module 3

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

De volgende specifieke aspecten voor kruidengeneesmiddelen worden in aanmerking genomen :

1) Kruidensubstanties en kruidenpreparaten

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

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

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

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

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

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

In de rubriek betreffende de beschrijving van het fabricageproces 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.

Module 4

Les dispositions du module 4 s'appliquent à l'enregistrement simplifié des médicaments homéopathiques visés à l'article 28 bis, § 2 du présent arrêté, avec les spécifications suivantes.

Toute information manquante doit être justifiée et il y a lieu de justifier, par exemple, pourquoi la démonstration d'un niveau acceptable de sécurité peut être soutenue même en l'absence de certaines études.

IV. Médicaments à base de plantes

Les demandes concernant des médicaments à base de plantes présentent un dossier complet dans lequel sont inclus les renseignements spécifiques suivants.

Module 3

Les dispositions du module 3, notamment le respect d'une ou de plusieurs monographies de la Pharmacopée européenne, s'appliquent à l'autorisation de médicaments à base de plantes. L'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt de la demande est pris en compte.

Les aspects spécifiques aux médicaments à base de plantes suivants sont à examiner :

1) Substances végétales et préparations à base de plantes

Aux fins de la présente annexe, les termes "substances végétales et préparations à base de plante" sont considérées comme équivalents aux termes "drogues végétales et préparations à base de drogues végétales" définis dans la Pharmacopée européenne.

Pour ce qui concerne la nomenclature de la substance végétale, la dénomination scientifique à deux mots de la plante (genre, espèce, variété et auteur), et le chimiotype (lorsqu'il s'applique), les parties des plantes, la définition de la préparation à base de plantes, les autres dénominations (synonymes mentionnés dans d'autres pharmacopées) et le code de laboratoire sont à fournir.

Pour ce qui concerne la nomenclature de la préparation à base de plantes, la dénomination scientifique à deux mots de la plante (genre, espèce, variété et auteur), et le chimiotype (lorsqu'il s'applique), les parties des plantes, la définition de la préparation à base de plantes, le ratio substance à base de plantes/préparation à base de plante, le(s) solvant(s) d'extraction, les autres dénominations (synonymes mentionnés dans d'autres pharmacopées) et le code de laboratoire sont à fournir.

Pour documenter la section de la structure pour la ou les substances végétales et la ou les préparations à base de plantes lorsqu'elle s'applique, la forme physique, la description des composants ayant une activité thérapeutique connue ou des marqueurs (formule moléculaire, masse moléculaire relative, formule structurelle, y compris la stéréochimie relative et absolue, la formule moléculaire, et la masse moléculaire relative) ainsi que les autres constituants sont à fournir.

Pour documenter la section sur le fabricant de la substance végétale, le nom, l'adresse et la responsabilité de chaque fournisseur, y compris des contractants, et chaque site ou installation proposés pour intervenir dans la production/collecte et des essais de la préparation à base de plantes sont indiqués, le cas échéant.

Pour documenter la section sur le fabricant de la préparation à base de plantes, le nom, l'adresse et la responsabilité de chaque fabricant, y compris des contractants et, chaque site de fabrication proposé ou installation concernée dans la fabrication et les essais de la préparation à base de plante, sont à fournir, le cas échéant.

Concernant la description du procédé de fabrication et des contrôles du procédé pour la substance végétale, des informations pour décrire de façon adéquate la production de plantes et la collecte de plantes, y compris l'origine géographique de la plante médicinale et les conditions de culture, de récolte, de séchage et de stockage sont à fournir.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2) Kruidengeneesmiddelen

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

V. 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.

Concernant de beschrijving van het fabricageprocédé en des contrôles du procédé pour la préparation à base de plantes, des informations pour décrire de façon adéquate le procédé de fabrication de la préparation à base de plantes, y compris la description du traitement, des solvants et des réactifs, les étapes de purification et la normalisation sont à fournir.

Concernant le développement du procédé de fabrication, un bref résumé décrivant le développement de la ou des substances végétales et de la ou des préparations à base de plantes lorsqu'il s'applique est à fournir, en prenant en considération la voie d'administration et l'utilisation proposées. Les résultats comparant la composition phytochimique de la ou des substances végétales et de la ou des préparations à base de plantes selon le cas fournie dans les données bibliographiques et la ou les substances végétales et la ou les préparations à base de plantes selon le cas contenues comme substances actives dans le médicament à base de plantes faisant l'objet de la demande sont à discuter, le cas échéant.

Concernant la description de la structure et d'autres caractéristiques de la substance végétale, des informations sur la caractérisation botanique, macroscopique, microscopique, phytochimique, et l'activité biologique si nécessaire sont à fournir.

Concernant la description de la structure et d'autres caractéristiques de la préparation à base de plantes, des informations sur la caractérisation phytochimique et physicochimique, et l'activité biologique si nécessaire, sont à fournir.

Les spécifications de la ou des substances végétales et de la ou des préparations à base de plantes selon le cas sont à fournir.

Les procédures analytiques utilisées pour les essais de la ou des substances végétales et de la ou des préparations à base de plantes selon le cas sont à fournir.

Concernant la validation des procédures analytiques, une information de la validation analytique, y compris des données expérimentales pour les procédures analytiques utilisées pour les essais de la ou des substances végétales et de la ou des préparations à base de plantes selon le cas, est à fournir.

Concernant les analyses de lots, une description des lots et des résultats des analyses de lots pour la ou les substances végétales et la ou les préparations à base de plantes selon le cas, y compris des analyses de substances inscrites à la Pharmacopée est à fournir.

Une justification des spécifications de la substance végétales et de la préparation à base de plantes selon le cas, est à fournir.

Une information des normes de référence ou des matières de référence utilisées pour les essais de la ou des substances végétales et de la ou des préparations à base de plantes selon le cas, est à fournir.

Lorsque la substance végétale ou la préparation à base de plantes fait l'objet d'une monographie, le demandeur peut demander un certificat de conformité qui a été accordé par la Direction européenne pour la qualité des médicaments.

2) Médicaments à base de plantes

Concernant le développement de la formulation, il y a lieu de fournir un bref résumé décrivant le développement du médicament à base de plantes, en prenant en considération la voie d'administration et l'utilisation proposées. Les résultats comparant la composition phytochimique des produits utilisés, fournie dans les données bibliographiques et le médicament à base de plantes faisant l'objet de la demande sont à discuter, le cas échéant.

V. Médicaments orphelins

— Dans le cas d'un médicament orphelin au sens du règlement (CE) n° 141/2000 les dispositions générales de la partie II.6 (circonstances exceptionnelles) peuvent s'appliquer. Le demandeur justifie alors dans les résumés non-cliniques et cliniques les raisons pour lesquelles il n'est pas possible de fournir l'information complète et il fournit une justification du bilan risque/bénéfice pour le médicament orphelin concerné.

- Wanneer een aanvrager van een vergunning voor het in de handel brengen van een weesgeneesmiddel zich beroept op de bepalingen van artikel 2, eerste lid, 8°), a), tweede streepje van dit besluit 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 Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 november 2001 tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik.

DEEL IV. — Geneesmiddelen voor geavanceerde therapie

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

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

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

I. Geneesmiddelen voor genterapie (met menselijke en xenogene cellen)

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

1.1. Diversiteit van geneesmiddelen voor genterapie

a) Geneesmiddelen voor genterapie die op allogene of xenogene cellen zijn gebaseerd

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

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

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

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

b) Geneesmiddelen voor genterapie die autologe menselijke cellen gebruiken

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

Aanvullende stappen kunnen worden uitgevoerd om het eindproduct te verkrijgen.

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

- Quand un demandeur d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament orphelin invoque les dispositions de l'article 2, alinéa 1^{er}, 8°), a), deuxième tiret du présent arrêté et de la partie II, point 1 de la présente annexe (usage médical bien établi), l'utilisation systématique et documentée de la substance concernée peut se référer - à titre dérogatoire - à l'utilisation de cette substance conformément aux dispositions de l'article 5 de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

PARTIE IV. — Médicaments de thérapie innovante

Les médicaments de thérapie innovante se fondent sur des procédés de fabrication axés sur différentes biomolécules produites par transfert de gènes, et/ou sur des cellules dont les propriétés biologiques ont été modifiées et qui sont utilisées comme substances actives ou parties de substances actives.

Pour ces médicaments, la présentation du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché satisfait aux exigences de format décrites dans la partie I de la présente annexe.

Les modules 1 à 5 s'appliquent. Pour la dissémination volontaire dans l'environnement des organismes génétiquement modifiés (OGM), une attention particulière est accordée à la persistance de ces organismes génétiquement modifiés chez l'hôte receveur et à la réplication et/ou à la modification éventuelles des OGM. L'information concernant le risque pour l'environnement devrait figurer dans l'annexe du module 1.

I. Médicaments de thérapie génique (humains et xénogéniques)

Aux fins de la présente annexe, on entend par médicament de thérapie génique tout produit obtenu par un ensemble de procédés de fabrication visant au transfert, in vivo ou ex vivo, d'un gène prophylactique, diagnostique ou thérapeutique (à savoir un morceau d'acide nucléique), vers des cellules humaines/animales et son expression consécutive in vivo. Le transfert de gène implique un système d'expression contenu dans un système d'administration appelé vecteur, qui peut être d'origine virale ou non-virale. Ce vecteur peut aussi être inclus dans une cellule humaine ou animale.

1.1. Diversité des médicaments de thérapie génique

a) Médicaments de thérapie génique utilisant des cellules allogéniques ou xénogéniques

Le vecteur est prêt à l'emploi et stocké, avant son transfert, dans des cellules-hôtes.

Les cellules ont été obtenues, au préalable, et peuvent être manipulées pour obtenir une banque de cellules (banque de collection ou banque établie à partir de cellules primaires) avec une viabilité limitée.

Les cellules génétiquement modifiées par le vecteur constituent une substance active.

Des étapes supplémentaires peuvent être réalisées pour obtenir le produit fini. Par essence, un tel médicament est destiné à être administré à un certain nombre de patients.

b) Médicaments de thérapie génique utilisant des cellules humaines autologues

La substance active est un lot de vecteur prêt à l'emploi, stocké avant son transfert dans les cellules autologues.

Des étapes supplémentaires peuvent être réalisées pour obtenir le produit fini.

Ces produits sont préparés à partir de cellules obtenues chez un patient donné. Les cellules sont ensuite génétiquement modifiées en utilisant un vecteur prêt à l'emploi contenant les gènes d'intérêt qui a été préparé à l'avance et qui constitue la substance active. La préparation est ré-injectée au patient et est, par définition, destinée à un seul patient. L'ensemble du procédé de fabrication, depuis la collecte des cellules chez le patient jusqu'à la ré-injection chez ce patient, est considéré comme constituant une seule intervention.

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

De werkzame stof is een partij tevoren bereide vectoren.

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

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

1.2. Specifieke eisen ten aanzien van module 3

Geneesmiddelen voor genterapie omvatten :

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

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

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

Aan de volgende elementen wordt bijzondere aandacht besteed :

a) Er wordt informatie gegeven over de relevante kenmerken van het geneesmiddel voor genterapie, inclusief de expressie ervan in de beoogde celpopulatie. Er wordt informatie gegeven over de bron, de bouw, de typering en de verificatie van de coderende gensequentie, inclusief de integriteit en de stabiliteit ervan. Behalve het therapeutische gen, wordt de volledige sequentie van andere genen, regulerende elementen en de vectorbackbone gegeven.

b) Er wordt informatie gegeven over de typering van de vector die voor de overdracht en expressie van het gen wordt gebruikt. Deze informatie omvat de fysisch-chemische typering en/of de biologisch/immunologische typering.

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

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

c) De beginselen voor celbanken of voor de vorming en typering van zaailoten zijn in voorkomend geval van toepassing op geneesmiddelen voor genoverdracht.

d) Van de cellen die als gastheer van de recombinante vector optreden, wordt de herkomst vermeld.

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

c) Administration de vecteurs prêts à l'emploi contenant du matériel génétique (prophylactique, diagnostique ou thérapeutique)

La substance active est un lot de vecteur prêt à l'emploi.

Des étapes supplémentaires peuvent être réalisées pour obtenir le produit fini. Ce type de médicament est destiné à être administré à plusieurs patients.

Le transfert de matériel génétique peut être réalisé par injection directe du vecteur prêt à l'emploi aux receveurs.

1.2. Exigences spécifiques concernant le module 3

Les médicaments de thérapie génique consistent en :

- l'acide nucléique nu;
- l'acide nucléique complexé ou des vecteurs non-viraux;
- des vecteurs viraux;
- des cellules génétiquement modifiées.

Comme pour tout autre médicament, on peut identifier les trois principaux éléments du procédé de fabrication, à savoir :

- matières de départ : matières à partir desquelles la substance active est fabriquée tel qu'un gène d'intérêt, des plasmides d'expression, des banques de cellules, et des stocks de virus ou de vecteurs non-viraux;
- substance active : vecteur recombinant, virus, plasmides nus ou complexés, cellules produisant des virus, cellules génétiquement modifiées in vitro;
- produit fini : substance active formulée dans son conditionnement primaire pour l'utilisation médicale souhaitée. Selon le type de médicament de thérapie génique, le mode d'administration et les conditions d'utilisation peuvent nécessiter un traitement ex vivo des cellules du patient (voir 1.1.b).

Une attention particulière est accordée aux points suivants :

a) Des informations sont fournies concernant les caractéristiques pertinentes du médicament de thérapie génique y compris son expression dans la population cellulaire visée. Des informations concernant l'origine, la construction, la caractérisation et la vérification de la séquence codante du gène y compris son intégrité et sa stabilité sont fournies. En plus du gène d'intérêt, la séquence complète des autres gènes, les éléments régulateurs et la construction principale du vecteur sont fournis.

b) Des informations concernant la caractérisation du vecteur utilisé pour transférer et administrer le gène sont fournies. Celles-ci doivent inclure sa caractérisation physico-chimique et/ou sa caractérisation biologique/immunologique.

Pour les médicaments qui utilisent un micro-organisme comme des bactéries ou des virus pour faciliter le transfert des gènes (transfert biologique des gènes, des données sur la pathogénèse de la souche parentale et sur son tropisme pour des types de tissus et cellules spécifiques ainsi que la dépendance de l'interaction sur le cycle cellulaire sont fournies.

Pour les médicaments qui utilisent des moyens non biologiques pour faciliter le transfert des gènes, les propriétés physicochimiques des constituants individuellement et en association sont indiquées.

c) Les principes d'établissement des banques de cellules des lots de semences ainsi que leur caractérisation s'appliquent aux médicaments utilisant un transfert de gènes le cas échéant.

d) L'origine des cellules accueillant le vecteur recombinant est indiquée.

Les caractéristiques de l'origine humaine, comme l'âge, le sexe, les résultats des essais microbiologiques et viraux, les critères d'exclusion et le pays d'origine sont documentées.

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

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

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

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

II. Geneesmiddelen voor somatische celtherapie (met menselijke en xenogene cellen)

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

Specifieke eisen voor geneesmiddelen voor celtherapie ten aanzien van module 3

Geneesmiddelen voor somatische celtherapie omvatten :

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

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

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

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

a) Algemene informatie over de werkzame stoffen

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

Pour les cellules d'origine animale, une information détaillée relative aux points suivants est fournie :

- origine des animaux;
- élevage et soins des animaux;
- animaux transgéniques (obtention, caractérisation des cellules transgéniques, nature du gène inséré);
- mesures pour prévenir et suivre les infections chez les animaux sources/donneurs;
- dépistage d'agents infectieux;
- locaux;
- contrôle des matières de départ et des matières premières.

La description des modalités de prélèvement des cellules, notamment le lieu, le type de tissu, le mode opératoire, le transport, le stockage et la traçabilité, ainsi que les contrôles effectués au cours de la collecte sont documentés.

e) L'évaluation de la sécurité virale et la traçabilité des produits, depuis le donneur jusqu'au produit fini, sont une composante essentielle de la documentation à fournir. Par exemple, la présence de virus aptes à la réplication dans des stocks de vecteurs viraux inaptes à la réplication doit être exclue.

II. Médicaments de thérapie cellulaire somatique (humains et xénogéniques)

Aux fins de la présente annexe, on entend par médicaments de thérapie cellulaire somatique les cellules vivantes somatiques autologues (émanant du patient lui-même), allogéniques (provenant d'un autre être humain) ou xénogéniques (provenant d'animaux) utilisées chez l'homme, dont les caractéristiques biologiques ont été sensiblement modifiées sous l'effet de leur manipulation pour obtenir un effet thérapeutique, diagnostique ou préventif s'exerçant par des moyens métaboliques, pharmacologiques et immunologiques. Cette manipulation inclut l'expansion ou l'activation de populations cellulaires autologues ex vivo (par exemple l'immunothérapie adoptive), l'utilisation de cellules allogéniques et xénogéniques associées à des dispositifs médicaux utilisés ex vivo ou in vivo (micro-capsules, matrices complexes, biodégradables ou non).

Exigences spécifiques pour les médicaments de thérapie cellulaire concernant le module 3.

Les médicaments de thérapie cellulaire somatique consistent en des :

- cellules manipulées afin de modifier leurs propriétés immunologiques, métaboliques ou d'autres propriétés fonctionnelles du point de vue qualitatif ou quantitatif;
- cellules triées, sélectionnées et manipulées qui subissent ultérieurement un procédé de préparation pour obtenir le produit fini;
- cellules manipulées et associées à des constituants non cellulaires (par exemple, des matrices biologiques ou inertes, ou des dispositifs médicaux) et exerçant l'action principale revendiquée pour le produit fini;
- dérivés de cellules autologues exprimés in vitro, dans des conditions de culture spécifiques;
- cellules, génétiquement modifiées ou manipulées par une autre façon, pour exprimer des propriétés fonctionnelles homologues ou non homologues antérieurement inexprimées.

L'ensemble du procédé de fabrication, depuis la collecte des cellules chez le patient (situation autologue) jusqu'à la ré-injection chez ce patient, est considéré comme constituant une seule intervention.

Comme pour tout autre médicament, on peut identifier les trois éléments du procédé de fabrication :

- matières de départ : matières à partir desquelles la substance active est fabriquée, c'est-à-dire des organes, des tissus, des liquides biologiques ou des cellules;
- substance active : cellules manipulées, lysats de cellules, cellules proliférantes et cellules utilisées en association avec des matrices inertes et des dispositifs médicaux;
- produits finis : substance active formulée dans son conditionnement primaire pour l'utilisation médicale souhaitée.

a) Informations générales sur la ou les substances actives

Les substances actives des médicaments de thérapie cellulaire consistent en des cellules qui, à la suite d'un traitement in vitro, présentent des propriétés prophylactiques, diagnostiques ou thérapeutiques différentes des propriétés biologiques et physiologiques d'origine.

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

b) Informatie over de grondstoffen van de werkzame stoffen

1. Menselijke somatische cellen

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

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

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

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

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

2) Celbanksystemen

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

3) Hulpmaterialen of medische hulpmiddelen

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

2. Dierlijke (xenogene) somatische cellen

Over de volgende elementen wordt uitvoerige informatie gegeven :

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

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

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

b) Typering van de werkzame stoffen

La présente section décrit le type de cellules et de cultures concernées. Les tissus, organes ou liquides biologiques dont les cellules sont dérivées ainsi que la nature autologue, allogénique ou xénogénique du don et son origine géographique sont documentés. La collecte des cellules, leur échantillonnage et leur stockage avant manipulation sont exposés en détail. Pour les cellules allogéniques, une attention particulière est accordée à la toute première étape du procédé, qui couvre la sélection des donneurs. Le type de manipulation réalisée et la fonction physiologique des cellules qui sont utilisées comme substance actives sont indiquées.

b) Information relative aux matières de départ de la ou des substances actives

1. Cellules somatiques humaines

Les médicaments de thérapie cellulaire somatique humains sont produits à partir d'un nombre défini (pool) de cellules viables qui sont dérivées d'un procédé de fabrication débutant, soit au niveau des organes ou tissus prélevés chez un être humain, soit au niveau d'un système de banque cellulaire bien défini où le pool de cellules est constitué de lignées cellulaires continues. Aux fins du présent chapitre, on entend par substance active le pool de semences de cellules humaines et, par produit fini le pool de semences de cellules humaines formulées pour l'utilisation médicale revendiquée.

Les matières de départ et chaque étape du procédé de fabrication sont documentées de façon détaillée, notamment les aspects liés à la sécurité virale.

1) Organes, tissus, liquides biologiques et cellules d'origine humaine

Les caractéristiques de l'origine humaine comme l'âge, le sexe, le statut microbiologique, les critères d'exclusion et le pays d'origine sont documentées.

La description des modalités de prélèvement, notamment le lieu, le type de prélèvement, le mode opératoire, la mise en pool, le transport, le stockage et la traçabilité ainsi que les contrôles réalisés sur le prélèvement, est documentée.

2) Systèmes de banque cellulaire

Les exigences pertinentes décrites dans la partie I s'appliquent à la préparation et au contrôle de la qualité des systèmes de banque cellulaire. Cela peut concerner essentiellement les cellules allogéniques ou xénogéniques.

3) Matières ancillaires ou dispositifs médicaux ancillaires

Des informations sur l'utilisation de toutes les matières premières (par exemple, cytokines, facteurs de croissance, milieux de culture) ou d'éventuels produits ancillaires et dispositifs médicaux tels que dispositifs de triage des cellules, polymères biocompatibles, matrices, fibres, billes, en termes de biocompatibilité, de fonctionnalité et au regard du risque d'agents infectieux, doivent être fournies.

2. Cellules somatiques animales (xénogéniques)

Des informations détaillées relatives aux points suivants sont fournies :

- origine des animaux;
- élevage et soins des animaux;
- animaux génétiquement modifiés (obtention, caractérisation des cellules transgéniques, nature du gène inséré ou excisé);
- mesures pour prévenir et surveiller les infections chez les animaux sources/donneurs;
- dépistage d'agents infectieux, notamment de micro-organismes transmis verticalement (y compris rétrovirus endogènes);
- locaux;
- systèmes de banque cellulaire;
- contrôle des matières de départ et des matières premières.

a) Informations sur le procédé de fabrication de la ou des substances actives et du produit fini

Les différentes étapes du procédé de fabrication, telles que la dissociation organes/tissus, la sélection de la population cellulaire d'intérêt, la culture de cellules in vitro, la transformation des cellules par des agents physicochimiques ou par transfert de gènes, sont documentées.

b) Caractérisation de la ou des substances actives

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

c) Farmaceutische ontwikkeling van het eindproduct

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

d) Traceerbaarheid

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

III. Specifieke eisen voor geneesmiddelen voor genterapie en somatische celtherapie (met menselijke en xenogene cellen) ten aanzien van modules 4 en 5

3.1. Module 4

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

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

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

3.2. Module 5

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

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

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

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

3.2.1. Humane farmacologische onderzoeken en onderzoeken naar werkzaamheid

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

Toutes les informations pertinentes portant sur la caractérisation de la population de cellules d'intérêt, en termes d'identité (espèce d'origine, profil cytogénétique, analyse morphologique), de pureté (agents microbiens adventices et contaminants cellulaires), d'activité (activité biologique définie) et de conformité des études chromosomiques et des essais (de tumorigénicité pour l'utilisation médicale revendiquée, sont fournies.

c) Développement pharmaceutique du produit fini

En plus du mode d'administration utilisé (perfusion intraveineuse, injection in situ, chirurgie de transplantation), des informations sont également fournies sur l'utilisation de dispositifs médicaux ancillaires éventuels (matrice, polymère biocompatible, fibres, billes) en terme de biocompatibilité et de durabilité.

d) Traçabilité

Un logigramme détaillé garantissant la traçabilité des produits depuis le donneur jusqu'au produit fini est fourni.

III. Exigences spécifiques pour les médicaments (humains et xénogéniques) de thérapie cellulaire somatique et de thérapie génique concernant les modules 4 et 5

3.1. Module 4

Pour les médicaments de thérapie génique et cellulaire somatique, il est admis que les exigences classiques définies dans le module 4 pour les essais non-cliniques de médicaments peuvent ne pas être toujours appropriées en raison de propriétés biologiques et structurelles spécifiques et diverses liées aux produits en question, y compris un niveau élevé de spécificité d'espèce, de spécificité de sujet, de barrières immunologiques et de différences dans les réponses pléiotropes.

La logique sous-tendant le développement non-clinique et les critères utilisés pour choisir les espèces et modèles pertinents sont correctement illustrés dans le module 2.

Il peut être nécessaire d'identifier ou de mettre au point de nouveaux modèles animaux pour contribuer à l'extrapolation de résultats spécifiques portant sur les critères indicatifs de la fonctionnalité et de la toxicité à l'activité in vivo des produits chez l'homme. La justification scientifique de l'utilisation de ces modèles animaux de maladie pour étayer la sécurité et la preuve du concept pour l'efficacité est fournie.

3.2. Module 5

L'efficacité de ces médicaments doit être démontrée de la façon décrite dans le module 5. Pour certains produits et pour certaines indications thérapeutiques, néanmoins, il peut ne pas être possible de procéder à des essais cliniques traditionnels. Toute déviation des lignes directrices existantes est justifiée dans le module 2.

Le développement clinique de médicaments de thérapie cellulaire possède quelques caractéristiques particulières tenant à la nature complexe et à la durée de vie limitée des substances actives. Il exige des études supplémentaires en raison des questions liées à la viabilité, à la prolifération, à la migration et à la différenciation des cellules (thérapie cellulaire somatique), en raison des situations cliniques particulières d'utilisation de ces produits ou en raison du mode d'action spécifique lié à l'expression génétique (thérapie génique somatique).

Les risques spéciaux associés à ces produits du fait d'une contamination potentielle par des agents infectieux doivent être abordés dans la demande d'autorisation de mise sur le marché de médicaments de thérapie innovante. Il convient d'insister plus particulièrement sur les stades précoces de développement, notamment le choix des donneurs dans le cas de médicaments de thérapie cellulaire, et sur la stratégie thérapeutique dans son ensemble, notamment la manipulation et l'administration correcte du produit.

En outre, le module 5 de la demande doit contenir, le cas échéant, des données sur les mesures de surveillance et de contrôle de fonctionnalité et de développement des cellules vivantes chez le receveur, ainsi que les mesures de prévention de transmission d'agents infectieux et de réduction de tout risque potentiel pour la santé publique.

3.2.1. Etudes de pharmacologie humaine et d'efficacité

Les études de pharmacologie humaine doivent fournir des informations sur le mode d'action attendu, sur l'efficacité attendue sur la base des critères de jugement primaires et secondaires justifiés, sur la biodistribution, sur la dose adéquate, sur le rythme d'administration et les modes d'administration ou sur les modalités d'utilisation envisagées pour les études d'efficacité.

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

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

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

3.2.2. Veiligheid

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

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

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

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

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

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

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

IV. Specifieke verklaring over geneesmiddelen voor xenotransplantatie

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

Les études pharmacocinétiques classiques peuvent ne pas être pertinentes pour certains produits de thérapie innovante. Des études chez des volontaires sains ne sont pas toujours faisables et la recherche de dose et des paramètres cinétiques sont généralement difficiles à établir dans les essais cliniques. Il est néanmoins nécessaire d'étudier la distribution et le comportement *in vivo* du produit y compris la prolifération des cellules et la fonctionnalité à long terme ainsi que la quantité, la distribution du produit génique et la durée de l'expression génique souhaitée. Des essais appropriés sont utilisés et, au besoin, mis au point pour tracer dans le corps humain les produits cellulaires ou de cellule exprimant le gène d'intérêt et pour surveiller la fonctionnalité des cellules qui ont été administrées ou transfectées.

L'évaluation de l'efficacité et de la sécurité d'un médicament de thérapie innovante doit inclure la description et l'évaluation précise de la stratégie thérapeutique dans son ensemble, y compris les modes d'administration particuliers, (comme la transfection de cellules *ex vivo*, la manipulation *in vitro*, l'utilisation de techniques interventionnelles), et l'essai des traitements associés éventuels (y compris le traitement immunosuppresseur antiviral, cytotoxique).

L'ensemble de la procédure doit être testé dans des essais cliniques et décrites dans l'information sur le produit.

3.2.2. Sécurité

Les questions de sécurité résultant de la réaction immunitaire aux médicaments ou aux protéines exprimées, le rejet immunitaire, l'immunosuppression et la défaillance des mécanismes d'immuno-isolation sont pris en considération.

Certains médicaments de thérapie génique et de thérapie cellulaire somatique (par exemple de thérapie cellulaire xénogénique et certains médicaments de thérapie génique) peuvent contenir des particules et/ou des agents infectieux aptes à la réplication. Il peut être nécessaire de surveiller chez le patient le développement d'éventuelles infections et/ou leurs séquelles pathologiques au cours des phases pré- et post-autorisation. Cette surveillance doit éventuellement être étendue aux personnes en contact étroit avec le patient, y compris le personnel soignant.

Le risque de contamination par des agents potentiellement transmissibles, ne saurait être totalement éliminé dans l'utilisation de certains médicaments de thérapie cellulaire somatique et certains médicaments de thérapie génique. Le risque peut, néanmoins être minimisé, par des mesures appropriées décrites dans le module 3.

Les mesures incluses dans le procédé de production doivent être complétées par des méthodes de dosages, des processus de contrôle de la qualité et des méthodes de surveillance appropriées qui doivent être décrites dans le module 5.

L'utilisation de certains médicaments de thérapie cellulaire somatique avancée doit éventuellement se limiter, de façon temporaire ou permanente, aux établissements qui ont une expertise documentée et des installations permettant d'assurer un suivi correct des patients. Une démarche comparable peut être pertinente pour certains médicaments de thérapie génique qui sont associés à un risque potentiel d'agents infectieux aptes à la réplication.

Les aspects de surveillance à long terme concernant le développement de complications tardives sont également pris en considération et traités dans le dossier, le cas échéant.

Le cas échéant, le demandeur doit soumettre un plan détaillé de gestion des risques couvrant les données cliniques et biologiques du patient, les données épidémiologiques émergentes et, le cas échéant, des données obtenues sur des échantillons de tissus provenant du donneur et du receveur conservés en échantillothèque. Un tel système est nécessaire pour garantir la traçabilité du médicament et une réaction rapide en cas d'apparition inexpliquée d'événements indésirables.

IV. Déclaration spécifique concernant les médicaments de xenotransplantation

Aux fins de la présente annexe, on entend par xenotransplantation toute procédure qui implique la transplantation, l'implantation, ou la perfusion chez un receveur humain soit de tissus ou d'organes vivants prélevés chez des animaux soit des liquides biologiques, des cellules, des tissus ou des organes humains qui ont subi un contact *ex vivo* avec des cellules, tissus ou organes animaux.

Aan de grondstoffen wordt specifieke aandacht besteed.

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

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

Gezien om gevoegd te worden bij Ons besluit van 4 maart 2004.

ALBERT

Van Koningswege :

De Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid,
R. DEMOTTE

Une attention particulière est accordée aux matières de départ.

A cet égard, des informations détaillées relatives aux points suivants sont fournies conformément à des lignes directrices spécifiques :

- origine des animaux;
- élevage et soins des animaux;
- animaux génétiquement modifiés (obtention, caractérisation de cellules transgéniques, nature du gène inséré ou excisé);
- mesures pour prévenir et suivre les infections chez les animaux sources/donneurs;
- dépistage d'agents infectieux;
- locaux;
- contrôle des matières de départ et des matières premières;
- traçabilité.

Vu pour être annexé à Notre arrêté du 4 mars 2004.

ALBERT

Par le Roi :

Le Ministre des Affaires sociales et de la Santé publique,
R. DEMOTTE

FEDERALE OVERHEIDSDIENST VOLKSGEZONDHEID,
VEILIGHEID VAN DE VOEDSELKETEN
EN LEEFMILIEU

N. 2004 — 853

[C — 2004/22124]

4 MAART 2004. — Ministerieel besluit tot bepaling van de geneesmiddelen bedoeld in de artikelen 22, tweede lid, 1° en 44, tweede lid, 1° van het koninklijk besluit van 6 juni 1960 betreffende de fabricage, de distributie in het groot en de terhandstelling van geneesmiddelen

De Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid,

Gelet op de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen, inzonderheid op artikel 6, § 1, genummerd bij het koninklijk besluit van 8 augustus 1997 en gewijzigd bij de wet van 20 oktober 1998;

Gelet op het koninklijk besluit van 6 juni 1960 betreffende de fabricage, de distributie in het groot en de terhandstelling van geneesmiddelen, inzonderheid op de artikelen 22, tweede lid, 1° en 44, tweede lid, 1°, gewijzigd bij het koninklijk besluit van 27 februari 2003;

Gelet op de hoogdringendheid gemotiveerd door het feit dat :

— de richtlijn 2003/63 EG van de Commissie van 25 juni 2003 tot wijziging van de richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 november 2001 tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik duidelijk bepaalt welk soort producten dienen beschouwd te worden als geneesmiddelen voor geavanceerde therapie; hieronder bevinden zich de geneesmiddelen voor somatische celtherapie;

— deze geneesmiddelen wegens hun aard niet geschikt zijn voor de normale farmaceutische distributie;

— de richtlijn 2003/63/EG dient omgezet te zijn in Belgisch recht op 1 november 2003;

— de geneesmiddelen voor somatische celtherapie zouden, als gevolg van de omzetting in Belgisch recht van de richtlijn 2003/63/EG, dienen verdeeld te worden via de normale farmaceutische distributie;

— tegelijkertijd met de omzetting in Belgisch recht van deze richtlijn de nodige maatregelen dienen genomen te worden om een aangepast systeem van verdeling van geneesmiddelen voor somatische celtherapie te bepalen;

— deze maatregelen zo spoedig mogelijk dienen genomen te worden;

Gelet op het advies nr. 36.428/2 van de Raad van State, gegeven op 26 januari 2004, met toepassing van artikel 84, eerste lid, 2°, van de gecoördineerde wetten op de Raad van State,

Besluit :

Artikel 1. De geneesmiddelen voor somatische celtherapie als bedoeld in bijlage I, deel IV van het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen dienen door de vergunninghouders verkocht, te koop aangeboden of verdeeld te worden aan de directeur van een weefselbank erkend op basis van het koninklijk besluit van 15 april 1988 betreffende de weefselbanken en het wegnemen, bewaren, bereiden, invoeren, vervoeren, distribueren en afleveren van weefsels of aan zijn afgevaardigde.

SERVICE PUBLIC FEDERAL SANTE PUBLIQUE,
SECURITE DE LA CHAINE ALIMENTAIRE
ET ENVIRONNEMENT

F. 2004 — 853

[C — 2004/22124]

4 MARS 2004. — Arrêté ministériel déterminant les médicaments visés aux articles 22, alinéa 2, 1° et 44, alinéa 2, 1° de l'arrêté royal du 6 juin 1960 relatif à la fabrication, la distribution en gros des médicaments et à leur dispensation

Le Ministre des Affaires sociales et de la Santé publique,

Vu la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, notamment l'article 6, § 1^{er}, numéroté par l'arrêté royal du 8 août 1997 et modifié par la loi du 20 octobre 1998;

Vu l'arrêté royal du 6 juin 1960 relatif à la fabrication, à la distribution en gros des médicaments et à leur dispensation, notamment les articles 22, alinéa 2, 1° et 44, alinéa 2, 1°, modifié par l'arrêté royal du 27 février 2003,

Vu l'urgence motivée par les circonstances que :

— la directive 2003/63/CE de la Commission du 25 juin 2003 modifiant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain détermine clairement quel genre de produits doivent être considérés comme médicaments de thérapie innovante; parmi ces derniers se trouvent les médicaments de thérapie cellulaire somatique;

— en raison de leur nature, ces médicaments ne se prêtent pas à la distribution classique pharmaceutique;

— la directive 2003/63/CE doit être transposée en droit belge pour le 1^{er} novembre 2003;

— les médicaments de thérapie cellulaire somatique devraient, suite à la transposition en droit belge de la directive 2003/63/CE, être distribués par le biais de la distribution normale pharmaceutique;

— en même temps que la transposition en droit belge de cette directive, les mesures nécessaires pour fixer un système adapté de distribution de médicaments de thérapie cellulaire somatique doivent être prises;

— ces mesures doivent être prises le plus vite possible;

Vu l'avis n° 36.428/2 du Conseil d'Etat, donné le 26 janvier 2004, en application de l'article 84, alinéa 1^{er}, des lois coordonnées sur le Conseil d'Etat,

Arrête :

Article 1^{er}. Les médicaments de thérapie cellulaire somatique comme visés à l'annexe I^{re}, partie IV de l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments, doivent être vendus, offerts en vente ou repartis par les détenteurs d'autorisations au directeur d'une banque de tissus agréée sur base de l'arrêté royal du 15 avril 1988 relatif aux banques de tissus et du prélèvement, de la conservation, de la préparation, de l'importation, du transport, de la distribution et de la délivrance de tissus ou à son délégué.