

KOMMISSIONENS DIREKTIV 2003/63/EF

af 25. juni 2003

om ændring af Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler

(EØS-relevant tekst)

KOMMISSIONEN FOR DE EUROPÆISKE FÆLLESSKABER HAR —

under henvisning til traktaten om oprettelse af Det Europæiske Fællesskab,

under henvisning til Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF af 6. november 2001 om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler ⁽¹⁾, ændret ved direktiv 2002/98/EF ⁽²⁾, særlig artikel 120, og

ud fra følgende betragtninger:

- (1) Alle humanmedicinske lægemidler skal, før de kan markedsføres på EF's marked, tildeles en markedsføringstilladelse af en kompetent myndighed. Med henblik på udstedelse af markedsføringstilladelse skal der indgives en ansøgning indeholdende oplysninger og dokumenter vedrørende resultaterne af afprøvninger af og forsøg med lægemidlerne.
- (2) De detaljerede videnskabelige og tekniske krav i bilag I til direktiv 2001/83/EF må ændres for at tage hensyn til den videnskabelige og tekniske udvikling og specielt de nye krav, der er fastsat i de nye retsforskrifter. Udformningen og indholdet af ansøgningerne om markedsføringstilladelse må forbedres for at lette bedømmelsen og en bedre anvendelse af visse dele af ansøgningsmaterialet, som er fælles for flere lægemidler.
- (3) Inden for rammerne af International Conference on Harmonisation (ICH) blev der i 2000 opnået enighed om at fastlægge et harmoniseret format og en harmoniseret terminologi for et fælles teknisk dokument (Common Technical Document), gennem hvilket der kan opnås en homogen opbygning og udformning af ansøgninger om tilladelse til markedsføring af humanmedicinske lægemidler. Der bør derfor indføres standardiserede krav til ansøgninger om markedsføringstilladelse for hurtigst muligt at omsætte det fælles tekniske dokument i praksis.
- (4) De standardiserede krav til ansøgninger om markedsføringstilladelse (det harmoniserede format) bør anvendes

des for alle typer humanmedicinske lægemidler, uanset hvilken procedure der anvendes i forbindelse med udstedelsen af markedsføringstilladelsen. Nogle lægemidler har imidlertid sådanne særlige karakteristika, at ikke alle kravene til ansøgningen om markedsføringstilladelse kan opfyldes. For at tage hensyn til disse særlige forhold bør der være mulighed for at indgive en forenklet ansøgning.

- (5) Biologiske lægemidlers sikkerhed afhænger af, at der føres streng kontrol med deres udgangsmaterialer. Der er i direktiv 2002/98/EF om fastsættelse af standarder for kvaliteten og sikkerheden ved tapning, testning, behandling, opbevaring og distribution af humant blod og blodkomponenter og om ændring af direktiv 2001/83/EF fastlagt krav vedrørende menneskelige donorers egnethed og kontrollen med udgangsmaterialer til lægemidler fremstillet på basis af plasma. Artikel 109 i direktiv 2001/83/EF er blevet ændret. Lægemidler fremstillet på basis af plasma er pr. definition biologiske lægemidler, hvis fremstilling er baseret på, at humant plasma som udgangsmateriale håndteres omhyggeligt. For at tage højde for, at samme plasmamateriale i de fleste tilfælde anvendes til forskellige lægemidler, og at en væsentlig del af ansøgningsmaterialet følgelig kan være fælles for en hel række andre ansøgninger vedrørende helt forskellige lægemidler fremstillet på basis af plasma, bør der indføres et nyt system med det formål at forenkle procedurerne for både godkendelse og senere ændringer af lægemidler fremstillet på basis af humant plasma. Med henblik herpå bør begrebet Plasma Master File (PMF) indføres, især for at samle den nationale ekspertise og for at opnå, at der gennem EMEA's koordinering kun skal foretages en enkelt bedømmelse. En PMF bør være et selvstændigt dokument, som er uafhængigt af ansøgningen om markedsføringstilladelse, og gennem hvilket der kan opnås en harmoniseret kontrol med de relevante oplysninger om de udgangsmaterialer, der anvendes ved fremstilling af lægemidler på basis af plasma. PMF-systemet bør bestå af en bedømmelse i to faser: først skal der foretages en bedømmelse af PMF på EF-plan, og resultatet heraf, nærmere bestemt et certifikat for overensstemmelse med EF-lovgivningen for hver PMF, skal tages i betragtning af de kompetente nationale myndigheder, således at de ikke foretager en yderligere efterfølgende bedømmelse. I anden fase foretages der en bedømmelse af det færdige lægemiddel fremstillet på basis af plasma, der indeholder den ændrede del af PMF (de to hoveddele af indholdet, plasmaets oprindelse og plasmakvalitet/plasmasikkerhed). Denne bedømmelse

⁽¹⁾ EFT L 311 af 28.11.2001, s. 67.

⁽²⁾ EUT L 33 af 8.2.2003, s. 30.

- bør fortsat foretages af den kompetente myndighed, som udstedte tilladelsen til markedsføring af lægemidlet fremstillet på basis af plasma.
- (6) I forbindelse med vacciner til humanmedicinsk anvendelse kan samme antigen være fælles for flere lægemidler (vacciner), og eventuelle ændringer af et bestemt antigen kan i sig selv have indflydelse på flere vacciner, der er godkendt ved forskellige procedurer. For at forenkle de eksisterende procedurer for bedømmelse af sådanne vacciner, både i forbindelse med udstedelse af den første markedsføringstilladelse og i forbindelse med senere ændringer af den som følge af ændringer i fremstillingsprocessen, bør der indføres et nyt system baseret på begrebet Vaccine Antigen Master File (VAMF). Denne VAMF gør det muligt at samle den nationale ekspertise, og gennem EMEA's koordinering opnår man, at der kun skal foretages en enkelt bedømmelse af det pågældende vaccineantigen. VAMF bør være en selvstændig del af ansøgningen om markedsføringstilladelse og indeholde alle relevante oplysninger af biologisk og kemisk art om et bestemt antigen, som udgør et af de virksomme stoffer i en eller flere kombinerede vacciner.
- (7) VAMF-systemet bør bestå af en bedømmelse i to faser: først en bedømmelse af VAMF på EF-plan, og resultatet heraf, nærmere bestemt et certifikat for overensstemmelse med EF-lovgivningen for hvert VAMF, skal tages i betragtning af de kompetente nationale myndigheder, således at de ikke foretager en yderligere efterfølgende bedømmelse; dernæst en bedømmelse af det færdige lægemiddel (kombineret vaccine), der indeholder det ændrede antigen, hvilken den kompetente myndighed, som udstedte tilladelsen til markedsføring af den kombinerede vaccine, har til opgave at foretage.
- (8) Plantelægemidler er væsensforskellige fra konventionelle lægemidler, da de er uløseligt forbundet med begreberne plantestoffer og plantepreparater. Der bør derfor fastsættes særlige bestemmelser for disse lægemidler hvad angår de standardiserede krav til markedsføringstilladelser.
- (9) Behandlingen af forskellige erhvervede og nedarvede patologiske dysfunktioner hos mennesker åbner op for nye begrebsbaserede strategier baseret på udvikling af bioteknologiske teknikker. Dette involverer anvendelsen af lægemidler til avanceret terapi baseret på processer, hvor der fokuseres på forskellige biomolekyler fremstillet ved genoverførsel (lægemidler til genterapi) og manipulerede eller behandlede celler (lægemidler til celleterapi) som virksomme stoffer.
- (10) Da de opnår deres væsentlige virkning gennem stofskiftemæssige, fysiologiske og immunologiske midler med henblik på at genoprette, justere eller ændre fysiologiske funktioner hos mennesker, udgør disse nye komplekse terapeutiske midler en ny kategori af biologiske lægemidler som defineret i artikel 1 og 2 i direktiv 2001/83/EF. De generelle principper, der allerede er gældende for disse midler, bør specificeres ud fra en videnskabelig og teknisk synsvinkel, og de specifikke bestemmelser vedrørende de standardiserede krav til markedsføringstilladelser bør fastlægges.
- (11) Direktiv 2001/83/EF bør ændres i overensstemmelse hermed.
- (12) De i dette direktiv fastsatte foranstaltninger er i overensstemmelse med udtalelse fra Det Stående Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler —

UDSTEDT FØLGENDE DIREKTIV:

Artikel 1

I direktiv 2001/83/EF foretages følgende ændringer:

- a) I artikel 22, stk. 2, erstattes »4. del, afsnit G« af »del II, punkt 6«.
- b) Bilag I affattes som angivet i bilaget til nærværende direktiv.

Artikel 2

Medlemsstaterne sætter de nødvendige love og administrative bestemmelser i kraft for at efterkomme dette direktiv senest den 31. oktober 2003. De underretter straks Kommissionen herom.

Disse love og bestemmelser skal ved vedtagelsen indeholde en henvisning til dette direktiv eller skal ved offentliggørelsen ledsages af en sådan henvisning. De nærmere regler for henvisningen fastsættes af medlemsstaterne.

Dette direktiv anvendes fra den 1. juli 2003.

Artikel 3

Dette direktiv træder i kraft på tredjedagen efter offentliggørelsen i *Den Europæiske Unions Tidende*.

Artikel 4

Dette direktiv er rettet til medlemsstaterne.

Udfærdiget i Bruxelles, den 25. juni 2003.

På Kommissionens vegne

Erkki LIIKANEN

Medlem af Kommissionen

BILAG

Bilag I til direktiv 2001/83/EF affattes således:

»BILAG I

**NORMER OG FORSKRIFTER VEDRØRENDE ANALYTISKE, TOKSIKOLOGISK-FARMAKOLOGISKE OG
KLINISKE UNDERSØGELSER AF LÆGEMIDLER**

INDHOLDSFORTEGNELSE

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Indledning og generelle principper | 52 |
| Del I: Krav til standardansøgninger om markedsføringstilladelse | 53 |
| 1. Modul 1: Administrative oplysninger | 53 |
| 1.1. Indholdsfortegnelse | 53 |
| 1.2. Ansøgningsformular | 53 |
| 1.3. Resumé af produktegenskaber, etikettering og indlægsseddel | 54 |
| 1.3.1. Resumé af produktegenskaber | 54 |
| 1.3.2. Etikettering og indlægsseddel | 54 |
| 1.3.3. Modeller og prøver | 54 |
| 1.3.4. Resuméer af produktegenskaber, der allerede er godkendt i medlemsstaterne | 54 |
| 1.4. Oplysninger om eksperterne | 54 |
| 1.5. Særlige krav vedrørende forskellige typer ansøgninger | 55 |
| 1.6. Miljørisikovurdering | 55 |
| 2. Modul 2: Resuméer | 55 |
| 2.1. Indholdsfortegnelse | 56 |
| 2.2. Indledning | 56 |
| 2.3. Kvalitetsrelateret generelt resumé | 56 |
| 2.4. Ikke-klinisk oversigt | 56 |
| 2.5. Klinisk oversigt | 56 |
| 2.6. Ikke-klinisk resumé | 57 |
| 2.7. Klinisk resumé | 57 |
| 3. Modul 3: Kemiske, farmaceutiske og biologiske oplysninger vedrørende lægemidler indeholdende kemiske og/eller biologiske virksomme stoffer | 57 |
| 3.1. Format og præsentation | 57 |
| 3.2. Indhold: grundlæggende principper og krav | 60 |
| 3.2.1. Virksomt stof/virksomme stoffer | 61 |

| | | |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.2.1.1. | Generelle oplysninger og oplysninger om udgangsmateriale og råvarer | 61 |
| 3.2.1.2. | Fremstillingsproces for det virksomme stof/de virksomme stoffer | 62 |
| 3.2.1.3. | Karakterisering af det virksomme stof/de virksomme stoffer | 63 |
| 3.2.1.4. | Kontrol af det virksomme stof/de virksomme stoffer | 63 |
| 3.2.1.5. | Referencestandarder eller -materialer | 63 |
| 3.2.1.6. | Beholderen til det virksomme stof og dennes lukkemekanisme | 63 |
| 3.2.1.7. | Det virksomme stofs/de virksomme stoffers stabilitet | 63 |
| 3.2.2. | Det færdige lægemiddel | 63 |
| 3.2.2.1. | Beskrivelse af det færdige lægemiddel og dets sammensætning | 63 |
| 3.2.2.2. | Farmaceutisk udvikling | 64 |
| 3.2.2.3. | Fremstillingsproces for det færdige lægemiddel | 65 |
| 3.2.2.4. | Kontrol af hjælpestoffer | 66 |
| 3.2.2.5. | Kontrol af det færdige lægemiddel | 66 |
| 3.2.2.6. | Referencestandarder eller -materialer | 67 |
| 3.2.2.7. | Beholder til det færdige lægemiddel og lukkemekanisme | 67 |
| 3.2.2.8. | Det færdige lægemiddels stabilitet | 67 |
| 4. | Modul 4: Ikke-kliniske rapporter | 67 |
| 4.1. | Format og præsentation | 67 |
| 4.2. | Indhold: grundlæggende principper og krav | 68 |
| 4.2.1. | Farmakologi | 69 |
| 4.2.2. | Farmakokinetik | 69 |
| 4.2.3. | Toksikologi | 70 |
| 5. | Modul 5: Rapporter om kliniske undersøgelser | 71 |
| 5.1. | Format og præsentation | 71 |
| 5.2. | Indhold: grundlæggende principper og krav | 72 |
| 5.2.1. | Rapporter vedrørende biofarmaceutiske undersøgelser | 74 |
| 5.2.2. | Rapporter vedrørende undersøgelser af farmakokinetik under anvendelse af humant biomateriale | 75 |
| 5.2.3. | Rapporter vedrørende farmakokinetiske undersøgelser på mennesker | 75 |
| 5.2.4. | Rapporter vedrørende farmakodynamiske undersøgelser på mennesker | 75 |
| 5.2.5. | Rapporter vedrørende undersøgelser af virkning og sikkerhed | 76 |
| 5.2.5.1. | Rapporter vedrørende kontrollerede kliniske undersøgelser af den angivne indikation | 76 |
| 5.2.5.2. | Rapporter vedrørende ikke-kontrollerede kliniske undersøgelser og rapporter vedrørende analyse af data fra mere end én undersøgelse og andre rapporter om kliniske undersøgelser | 76 |
| 5.2.6. | Rapporter vedrørende erfaringer efter markedsføring | 76 |
| 5.2.7. | Forsøgsjournaler og patientlister | 76 |

| | | |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Del II: | Særlige ansøgninger om markedsføringstilladelse og krav i forbindelse hermed | 77 |
| 1. | Almindelig anerkendt anvendelse på det medicinske område | 77 |
| 2. | Et lægemiddel, der i det væsentlige svarer til et allerede godkendt lægemiddel | 78 |
| 3. | Supplerende data, der kræves i særlige situationer | 78 |
| 4. | Biologiske lægemidler, der svarer til allerede godkendte lægemidler | 78 |
| 5. | Fast kombination af lægemidler | 79 |
| 6. | Dokumentation for ansøgninger under særlige omstændigheder | 79 |
| 7. | Kombinerede ansøgninger om markedsføringstilladelse | 79 |
| Del III: | Særlige lægemidler | 80 |
| 1. | Biologiske lægemidler | 80 |
| 1.1. | Lægemidler fremstillet på basis af plasma | 80 |
| 1.2. | Vacciner | 82 |
| 2. | Radioaktivt lægemiddel og prækursorer | 83 |
| 2.1. | Radioaktive lægemidler | 83 |
| 2.2. | Radioaktive prækursorer til radioaktiv mærkning | 84 |
| 3. | Homøopatiske lægemidler | 85 |
| 4. | Plantelægemidler | 86 |
| 5. | Lægemidler til sjældne sygdomme | 87 |
| Del IV: | Lægemidler til avanceret terapi | 88 |
| 1. | Lægemidler til genterapi (humane og xenogene) | 88 |
| 1.1. | Forskelligartede lægemidler til genterapi | 88 |
| 1.2. | Særlige krav vedrørende modul 3 | 89 |
| 2. | Lægemidler til somatisk celleterapi (human og xenogen) | 90 |
| 3. | Særlige krav i forbindelse med lægemidler til genterapi og somatisk celleterapi (human og xenogen) hvad angår modul 4 og 5 | 92 |
| 3.1. | Modul 4 | 92 |
| 3.2. | Modul 5 | 92 |
| 3.2.1. | Humane farmakologiske undersøgelser og undersøgelser af effekten | 93 |
| 3.2.2. | Sikkerhed | 93 |
| 4. | Specifik erklæring om lægemidler til xenotransplantation | 94 |

Indledning og generelle principper

- (1) De oplysninger og den dokumentation, der skal ledsage en ansøgning om markedsføringstilladelse i henhold til artikel 8 og artikel 10, stk. 1, skal forelægges i overensstemmelse med bestemmelserne i dette bilag og den vejledning, der er offentliggjort af Kommissionen i *The rules governing medicinal products in the European Community*, Volume 2 B, *Notice to applicants*, Medicinal products for human use, Presentation and content of the dossier, Common Technical Document (CTD).
- (2) Oplysningerne og dokumentationen skal forelægges i fem moduler: modul 1 med EU-specifikke administrative data; modul 2 med kvalitetsmæssige, ikke-kliniske og kliniske resuméer; modul 3 med kemiske, farmaceutiske og biologiske oplysninger; modul 4 med ikke-kliniske rapporter; modul 5 med rapporter vedrørende kliniske undersøgelser. Dermed følges et fælles format for alle ICH-regioner ⁽¹⁾ (EU, USA, Japan). Disse fem moduler skal udformes helt i overensstemmelse med det format, indhold og nummereringssystem, der er detaljeret beskrevet i Volume 2 B i ovennævnte Notice to Applicants.
- (3) Den af EU fastlagte forelæggelsesform i henhold til CTD gælder for alle typer ansøgninger om markedsføringstilladelse, uanset hvilken procedure der skal anvendes (centraliseret, gensidig anerkendelse eller national), og uanset om der er tale om fuldstændige eller kortfattede ansøgninger. Den gælder også alle typer produkter, herunder nye originalpræparater (NCE), radioaktive lægemidler, plasmaderivater, vacciner, plantelægemidler osv.
- (4) Ved udarbejdelsen af ansøgningsmaterialet vedrørende markedsføringstilladelse skal ansøgerne også tage hensyn til de videnskabelige retningslinjer for kvaliteten, sikkerheden og virkningen af humanmedicinske lægemidler, der er vedtaget af Udvalget for Farmaceutiske Specialiteter (CPMP) og offentliggjort af Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering (EMA), og de øvrige farmaceutiske EU-retningslinjer, der er offentliggjort af Kommissionen i de forskellige bind af *The rules governing medicinal products in the European Community*.
- (5) Med hensyn til kvalitetsaspektet (kemisk, farmaceutisk og biologisk) gælder alle monografier, herunder de generelle monografier, og de generelle kapitler i den europæiske farmakopé.
- (6) Fremstillingsprocessen skal opfylde kravene i Kommissionens direktiv 91/356/EØF om principper og retningslinjer for god fremstillingspraksis for humanmedicinske lægemidler ⁽²⁾ og være i overensstemmelse med de principper og retningslinjer om god fremstillingspraksis, der er offentliggjort af Kommissionen i *The rules governing medicinal products in the European Community*, Volume 4.
- (7) Alle oplysninger, der er relevante for vurderingen af det pågældende lægemiddel, skal anføres i ansøgningen, uanset om de er positive eller negative for lægemidlet. Specielt skal alle relevante oplysninger om eventuelle ufuldstændige eller afbrudte farmakologisk-toksikologiske eller kliniske afprøvninger eller forsøg vedrørende lægemidlet og/eller gennemførte forsøg vedrørende terapeutiske indikationer, som ikke er omfattet af ansøgningen, anføres.
- (8) Alle kliniske forsøg, der gennemføres i EU, skal opfylde kravene i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/20/EF om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes love og administrative bestemmelser om anvendelse af god klinisk praksis ved gennemførelse af kliniske forsøg med lægemidler til human brug ⁽³⁾. Hvis der ved behandlingen af en ansøgning vedrørende lægemidler, der er beregnet til brug inden for EU, skal tages hensyn til kliniske forsøg, som er foretaget uden for EU, skal udformningen og gennemførelsen af forsøgene og rapporteringen om dem være i overensstemmelse med principper for god klinisk praksis og etiske principper, som opfylder bestemmelserne i direktiv 2001/20/EF. De skal gennemføres i overensstemmelse med de etiske principper, som bl.a. fremgår af Helsingfors-erklæringen.

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

⁽²⁾ EFT L 193 af 17.7.1991, s. 30.

⁽³⁾ EFT L 121 af 1.5.2001, s. 34.

- (9) Ikke-kliniske (farmakologisk-toksikologiske) undersøgelser skal udføres i overensstemmelse med de bestemmelser om god laboratoriepraksis, der er fastsat i Rådets direktiv 87/18/EØF om indbyrdes tilnærmelse af lovgivning om anvendelsen af principper for god laboratoriepraksis og om kontrol med deres anvendelse ved forsøg med kemiske stoffer⁽¹⁾ og Rådets direktiv 88/320/EØF om inspektion og verifikation af god laboratoriepraksis (GLP)⁽²⁾.
- (10) Medlemsstaterne skal også sikre, at alle afprøvninger på dyr gennemføres i overensstemmelse med Rådets direktiv 86/609/EØF af 24. november 1986 om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes love og administrative bestemmelser om beskyttelse af dyr, der anvendes til forsøg og andre videnskabelige formål.
- (11) Af hensyn til vurderingen af forholdet mellem fordele og risici skal alle nye oplysninger, som ikke er indeholdt i den oprindelige ansøgning, og alle lægemiddelovervågningsoplysninger indgives til den kompetente myndighed. Når der er blevet givet markedsføringstilladelse, skal eventuelle ændringer i oplysningerne i sagen indgives til de kompetente myndigheder i overensstemmelse med kravene i Kommissionens forordning (EF) nr. 1084/2003⁽³⁾ og (EF) nr. 1085/2003⁽⁴⁾, med senere ændringer eller, hvis det er relevant, i overensstemmelse med de nationale bestemmelser samt kravene i Volume 9 i Kommissionens publikation *The rules governing medicinal products in the European Community*.

Dette bilag er inddelt i fire dele:

- I del I beskrives kravene til ansøgningens format, resuméet af produkttegenskaberne, etiketteringen, indlægssedlen og indgivelsen af ansøgningen i forbindelse med standardansøgninger (modul 1-5).
- Del II vedrører undtagelser for særlige ansøgninger, dvs. almindelig anerkendt anvendelse på det medicinske område, lægemidler, der i det væsentlige svarer til allerede godkendte lægemidler, fast kombination af lægemidler, biologiske lægemidler, der svarer til allerede godkendte lægemidler, særlige omstændigheder og kombinerede ansøgninger (dels baseret på bibliografiske referencer, dels på egne undersøgelser).
- Del III vedrører de særlige krav til ansøgninger for biologiske lægemidler (Plasma Master File; Vaccine Antigen Master File), radioaktive lægemidler, homøopatiske lægemidler, plantelægemidler og lægemidler til sjældne sygdomme.
- Del IV vedrører lægemidler til avanceret terapi og omhandler særlige krav til lægemidler til genterapi (ved anvendelse af det humane autologe eller allogene system eller det xenogene system) og lægemidler til celleterapi af både human eller animalsk oprindelse, samt lægemidler til xenotransplantation.

DEL I

KRAV TIL STANDARDANSØGNINGER OM MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

1. MODUL 1: ADMINISTRATIVE OPLYSNINGER

1.1. Indholdsfortegnelse

Ansøgningen om markedsføringstilladelse skal indeholde en fuldstændig indholdsfortegnelse for modul 1-5.

1.2. Ansøgningsformular

Det lægemiddel, som ansøgningen vedrører, skal identificeres ved navn og det virksomme stofs/de virksomme stoffers navn, dispenseringsform, indgiftsmåde, styrke og præsentationsmåde, herunder emballage.

⁽¹⁾ EFT L 15 af 17.1.1987, s. 29.

⁽²⁾ EFT L 145 af 11.6.1988, s. 35.

⁽³⁾ Jf. s. 1 i dette nummer af Tidende.

⁽⁴⁾ Jf. s. 24 i dette nummer af Tidende.

Ansøgerens navn og adresse samt navn og adresse på fremstillerne og de steder, der har været involveret i de forskellige fremstillingsstadier (herunder fremstillere af færdigvaren og fremstillerne af det virksomme stof/de virksomme stoffer), og i givet fald navn og adresse på importøren skal anføres.

Ansøgeren skal angive, hvilken type ansøgning der er tale om, og hvilke prøver der eventuelt også vedlægges.

Ud over de administrative data skal der vedlægges kopier af fremstillingstilladelsen, jf. artikel 40, en liste over lande, hvor der er givet tilladelse, kopier af alle resuméer af produkttegenskaberne, jf. artikel 11, som godkendt af medlemsstaterne samt en liste over de lande, hvor der er indgivet ansøgning.

Som anført i ansøgningsformularen skal ansøgerne bl.a. anføre nærmere oplysninger om det lægemiddel, der er genstand for ansøgningen, retsgrundlaget for ansøgningen, den påtænkte indehaver af markedsføringsstilladelsen og fremstilleren (fremstillerne), eventuel status som lægemiddel til sjældne sygdomme, den videnskabelige rådgivning og det pædiatriske udviklingsprogram.

1.3. **Resumé af produkttegenskaber, etikettering og indlægsseddel**

1.3.1. *Resumé af produkttegenskaber*

Ansøgeren skal fremlægge et forslag til resumé af produkttegenskaberne, jf. artikel 11.

1.3.2. *Etikettering og indlægsseddel*

Der skal fremlægges et forslag til etikettering af den indre og den ydre emballage samt til indlægssedlen. Forslagene skal opfylde de krav, der er fastsat i afsnit V om etikettering af humanmedicinske lægemidler (artikel 63) og indlægssedlen (artikel 59).

1.3.3. *Modeller og prøver*

Ansøgeren skal forelægge prøver og/eller modeller af den indre og ydre emballage samt forslag til etiketter og indlægssedler til det pågældende lægemiddel.

1.3.4. *Resuméer af produkttegenskaber, der allerede er godkendt i medlemsstaterne*

Sammen med de administrative data i ansøgningsformularen skal der i påkommende tilfælde indgives kopier af resuméerne af produkttegenskaberne, jf. artikel 11 og 21, som godkendt af medlemsstaterne og en liste over de lande, hvor der er indgivet ansøgning.

1.4. **Oplysninger om eksperterne**

I henhold til artikel 12, stk. 2, skal eksperter fremlægge rapporter med deres bemærkninger til de dokumenter og oplysninger, som ansøgningerne om markedsføringstilladelse indeholder, specielt vedrørende modul 3, 4 og 5 (kemisk, farmaceutisk og biologisk dokumentation, ikke-klinisk dokumentation og klinisk dokumentation). Eksperterne skal tage stilling til de kritiske punkter vedrørende kvaliteten af lægemidlet og de forsøg, der er gennemført på mennesker og dyr, og de skal desuden fremlægge alle de oplysninger, der er relevante for vurderingen.

Disse krav opfyldes ved, at der forelægges et kvalitetsrelateret generelt resumé, en ikke-klinisk oversigt (data fra undersøgelser udført på dyr) og en klinisk oversigt, som skal indgå i modul 2 i ansøgningen om markedsføringstilladelse. Der skal i modul 1 findes en erklæring underskrevet af eksperterne med kortfattede oplysninger om deres baggrund, uddannelse og erhvervs erfaring. Eksperterne skal have passende tekniske eller faglige kvalifikationer. Ekspertens professionelle forbindelse til ansøgeren skal anføres.

1.5. Særlige krav vedrørende forskellige typer ansøgninger

De særlige krav for forskellige typer ansøgninger behandles i del II i dette bilag.

1.6. Miljørisikovurdering

Når det er relevant, skal ansøgninger om markedsføringstilladelse indbefatte en vurdering af de mulige risici for miljøet som følge af anvendelsen og/eller bortskaffelsen af lægemidlet og indeholde forslag til mærkning af lægemidlet herom. Der skal i risikovurderingen tages stilling til miljørisici i forbindelse med udsætning i miljøet af lægemidler indeholdende eller bestående af genetisk modificerede organismer som defineret i artikel 2 i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/18/EF om udsætning i miljøet af genetisk modificerede organismer og om ophævelse af Rådets direktiv 90/220/EØF ⁽¹⁾.

Oplysninger vedrørende miljørisikoen skal foreligge som et appendiks til modul 1.

Oplysningerne skal forelægges i overensstemmelse med bestemmelserne i direktiv 2001/18/EF under hensyn til eventuelle vejledninger offentliggjort af Kommissionen i forbindelse med gennemførelsen af nævnte direktiv.

Oplysningerne skal bestå af:

- en indledning
- en kopi af en eventuel skriftlig godkendelse/godkendelser af udsætning i miljøet af de genetisk modificerede organismer i forsknings- og udviklingsøjemed i overensstemmelse med del B i direktiv 2001/18/EF
- de oplysninger, der kræves i henhold til bilag II-IV til direktiv 2001/18/EF, herunder detektions- og identifikationsmetoder samt entydig kode for den genetisk modificerede organisme, plus eventuelle yderligere oplysninger om de genetisk modificerede organismer eller lægemidlet, der kan være relevante for miljørisikovurderingen
- en miljørisikovurderingsrapport udarbejdet på grundlag af de oplysninger, der er fastsat i bilag III og IV til direktiv 2001/18/EF, og i overensstemmelse med bilag II til direktiv 2001/18/EF
- under hensyn til ovennævnte oplysninger og miljørisikovurderingen en konklusion med forslag om en passende risikohåndteringsstrategi, hvori der for de pågældende genetisk modificerede organismer og det pågældende lægemiddel indgår en plan for overvågningen efter markedsføringen og peges på særlige oplysninger, som skal fremgå af resuméet af produkttegenskaberne, af etiketten og af indlægssedlen
- passende foranstaltninger til orientering af offentligheden.

Materialet skal desuden være forsynet med forfatterens daterede underskrift, oplysninger om forfatterens uddannelse og erhvervs erfaring og en erklæring om forfatterens forbindelser til ansøgeren.

2. MODUL 2: RESUMÉER

Formålet med dette modul er at give et resumé af de kemiske, farmaceutiske, biologiske, ikke-kliniske og kliniske data, der er indeholdt i modul 3, 4 og 5 i ansøgningen om markedsføringstilladelse. Modulet skal desuden indeholde de rapporter/oversigter, der er beskrevet i artikel 12 i dette direktiv.

De kritiske punkter skal behandles og analyseres. Der skal forelægges faktuelle resuméer med tabeller. Rapporterne skal indeholde krydshenvisninger til tabeller eller til de oplysninger, der er indeholdt i hoveddokumentationen i modul 3 (kemisk, farmaceutisk og biologisk dokumentation), modul 4 (ikke-klinisk dokumentation) og modul 5 (klinisk dokumentation).

⁽¹⁾ EFT L 106 af 17.4.2001, s. 1.

Oplysninger i modul 2 skal forelægges i overensstemmelse med det format, indhold og nummereringssystem, der er beskrevet i Notice to Applicants (Volume 2). Oversigterne og resuméerne skal være i overensstemmelse med de grundlæggende principper og krav, der fremgår af nedenstående:

2.1. **Indholdsfortegnelse**

Modul 2 skal indeholde en indholdsfortegnelse over den videnskabelige dokumentation, der er indgivet i modul 2 til 5.

2.2. **Indledning**

For det lægemiddel, som der ansøges om markedsføringstilladelse for, skal der forelægges oplysninger om farmakologisk klasse, virkningsmekanisme og foreslået klinisk brug.

2.3. **Kvalitetsrelateret generelt resumé**

Der skal i et kvalitetsrelateret generelt resumé gives en oversigt over oplysningerne vedrørende de kemiske, farmaceutiske og biologiske data.

Der skal lægges særlig vægt på vigtige kritiske parametre og spørgsmål vedrørende kvalitetsaspekter samt gives begrundelser af de tilfælde, hvor de relevante retningslinjer ikke følges. Dette dokument skal være i overensstemmelse med omfanget og disponeringen af de detaljerede data, der er indeholdt i modul 3.

2.4. **Ikke-klinisk oversigt**

Der kræves en integreret og kritisk bedømmelse af den ikke-kliniske vurdering af lægemidlets virkning på dyr/in vitro. Der skal indgå en drøftelse og begrundelse af afprøvningsstrategien og af eventuelle afvigelser fra de relevante retningslinjer.

Undtagen for biologiske lægemidler skal der indgå en bedømmelse af urenheder og nedbrydningsprodukter, herunder deres potentielle farmakologiske og toksikologiske virkninger. Betydningen af eventuelle forskelle i chiralitet, kemisk form og urenhedsprofil mellem den forbindelse, der anvendes i de ikke-kliniske undersøgelser, og det lægemiddel, der skal markedsføres, skal drøftes.

For biologiske lægemidlers vedkommende skal der foretages en bedømmelse af sammenligneligheden af det materiale, der anvendes i ikke-kliniske undersøgelser og kliniske undersøgelser, og det lægemiddel, der skal markedsføres.

Der skal foretages en særlig sikkerhedsvurdering af alle nye indholdsstoffer.

Lægemidlets egenskaber som påvist ved de ikke-kliniske undersøgelser skal beskrives, og resultaternes betydning for lægemidlets sikkerhed i forbindelse med den påtænkte kliniske anvendelse på mennesker skal drøftes.

2.5. **Klinisk oversigt**

Den kliniske oversigt skal give en kritisk analyse af de kliniske data, der er indeholdt i det kliniske resumé og modul 5. Den skal indeholde en beskrivelse af strategien for den kliniske udvikling af lægemidlet, herunder udformningen af de kritiske undersøgelser, samt beslutninger vedrørende undersøgelserne og gennemførelsen af dem.

Der skal indgå en kort oversigt over de kliniske resultater, herunder vigtige begrænsninger, og en vurdering af fordele og risici baseret på konklusionerne af de kliniske undersøgelser. Der kræves en fortolkning af, hvordan resultaterne vedrørende virkning og sikkerhed er til støtte for den foreslåede angivelse af dosis og målindikationer, og en vurdering af, hvordan resuméet af produktets egenskaber og andre tiltag optimerer fordelene og giver mulighed for en risikostyring.

Den kliniske oversigt skal indeholde en redegørelse for virkningsmæssige eller sikkerhedsmæssige spørgsmål, der er opstået under udviklingen, og for uløste spørgsmål.

2.6. Ikke-klinisk resumé

Resultaterne af farmakologiske, farmakokinetiske og toksikologiske forsøg udført på dyr/in vitro skal forelægges sammen med faktuelle resuméer i tekst- og tabelform. Disse skal forelægges i følgende rækkefølge:

- indledning
- farmakologisk resumé i tekstform
- farmakologisk resumé i tabelform
- farmakokinetisk resumé i tekstform
- farmakokinetisk resumé i tabelform
- toksikologisk resumé i tekstform
- toksikologisk resumé i tabelform.

2.7. Klinisk resumé

Der skal forelægges et detaljeret faktuel resumé af de kliniske oplysninger om lægemidlet, der er indeholdt i modul 5. Dette resumé skal omfatte resultaterne af alle biofarmaceutiske undersøgelser, af klinisk farmakologiske undersøgelser og af kliniske undersøgelser af virkning og sikkerhed. Der kræves et resumé af de enkelte undersøgelser.

De kliniske oplysninger i resuméform skal forelægges i følgende rækkefølge:

- resumé af biofarmaceutik og dertil knyttede analysemetoder
- resumé af undersøgelser vedrørende klinisk farmakologi
- resumé af klinisk virkning
- resumé af klinisk sikkerhed
- resumé af de enkelte undersøgelser.

3. MODUL 3: KEMISKE, FARMACEUTISKE OG BIOLOGISKE OPLYSNINGER VEDRØRENDE LÆGEMIDLER INDEHOLDENDE KEMISKE OG/ELLER BIOLOGISKE VIRKSOMME STOFFER

3.1. Format og præsentation

Modul 3's overordnede struktur er som følger:

- Indholdsfortegnelse
- Datakorpus
 - *Virksomt stof*
 - Generelle oplysninger
 - Nomenklatur
 - Struktur
 - Generelle egenskaber
 - Fremstilling
 - Fremstiller(e)
 - Beskrivelse af fremstillingsproces og proceskontrol
 - Materialekontrol

- Kontrol med kritiske stadier og mellemprodukter
- Procesvalidering og/eller -vurdering
- Udvikling af fremstillingsprocessen

Karakterisering

- Forklaring af strukturen og andre kendetegn
- Urenheder

Kontrol af det virksomme stof

- Specifikation
- Analyseprocedurer
- Validering af analyseprocedurer
- Batchanalyser
- Begrundelse for specifikationen

Referencestandarder eller -materialer

Beholderens lukkemekanisme

Stabilitet

- Resumé og konklusioner vedrørende stabiliteten
- Stabilitetsprotokol og stabilitetsforpligtelse efter godkendelsen
- Stabilitetsdata

— *Det færdige lægemiddel*

Beskrivelse af lægemidlet og lægemidlets sammensætning

Farmaceutisk udvikling

- Lægemidlets bestanddele
 - Virksomt stof
 - Hjælpstoffer
- Lægemiddel
 - Udvikling af formuleringen
 - Overskud
 - Fysisk-kemiske og biologiske egenskaber
- Udvikling af fremstillingsprocessen
- Beholderens lukkemekanisme
- Mikrobiologiske egenskaber
- Kompatibilitet

Fremstilling

- Fremstiller(e)
- Batchformel
- Beskrivelse af fremstillingsproces og proceskontrol
- Kontrol af kritiske stadier og mellemprodukter
- Procesvalidering og/eller -vurdering

Kontrol af hjælpestoffer

- Specifikationer
- Analyseprocedurer
- Validering af analyseprocedurer
- Begrundelse for specifikationer
- Hjælpestoffer af human eller animalsk oprindelse
- Nye hjælpestoffer

Kontrol af det færdige lægemiddel

- Specifikation(er)
- Analyseprocedurer
- Validering af analyseprocedurer
- Batchanalyser
- Karakterisering af urenheder
- Begrundelse for specifikation(er)

Referencestandarder eller -materialer**Beholderens lukkemekanisme****Stabilitet**

- Resumé og konklusion vedrørende stabiliteten
- Stabilitetsprotokol og stabilitetsforpligtelse efter godkendelsen
- Stabilitetsdata

— Appendikser

- Faciliteter og udstyr (kun biologiske lægemidler)
- Sikkerhedsvurdering vedrørende fremmede agenser
- Hjælpestoffer

— Yderligere oplysninger for EU

- Procesvalideringsskema for lægemidlet
- Medicinsk udstyr
- Egnethedscertifikat(er)

- Lægemidler indeholdende eller fremstillet under anvendelse af stoffer af animalsk og/eller human oprindelse (TSE-procedure)
- Litteraturhenvisninger

3.2. **Indhold: grundlæggende principper og krav**

- (1) De kemiske, farmaceutiske og biologiske data, som skal fremlægges, skal for det virksomme stof/de virksomme stoffer og for det færdige lægemiddel omfatte alle relevante oplysninger om: udviklingen, fremstillingsprocessen, karakterisering og egenskaber, kvalitetskontrolforanstaltninger og -krav, stabiliteten samt en beskrivelse af det færdige lægemiddels sammensætning og form.
- (2) Der skal forelægges to primære sæt oplysninger om hhv. det virksomme stof/de virksomme stoffer og om det færdige lægemiddel.
- (3) Dette modul skal derudover give detaljerede oplysninger om de udgangs- og råmaterialer, der anvendes under fremstillingen af det virksomme stof/de virksomme stoffer, og om de hjælpestoffer, der indgår i formuleringen af det færdige lægemiddel.
- (4) Alle de procedurer og metoder, der anvendes ved fremstilling og kontrol af det virksomme stof og det færdige lægemiddel, skal beskrives så detaljeret, at de kan gentages i kontrolforsøg, der udføres på den kompetente myndigheds anmodning. Alle afprøvningsmetoder skal svare til videnskabens udviklingsstade på det pågældende tidspunkt og skal valideres. Resultaterne af valideringsundersøgelserne skal forelægges. Hvis der er tale om afprøvningsmetoder, der indgår i den europæiske farmakopé, skal denne beskrivelse erstattes af en detaljeret henvisning til monografien (monografierne) og det generelle kapitel (de generelle kapitler).
- (5) Monografierne i den europæiske farmakopé er gældende for alle stoffer, præparater og dispenseringsformer, der er indeholdt i den. For øvrige stoffers vedkommende kan hver medlemsstat foreskrive, at dens nationale farmakopé skal iagttages.

Hvis et materiale i den europæiske farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé imidlertid er blevet fremstillet ved en metode, der kan efterlade urenheder, der ikke er omhandlet i farmakopéens monografi, skal disse urenheder og maksimumstolerancegrænserne angives, og en egnet afprøvningsmetode skal beskrives. Hvis en specifikation i en monografi i den europæiske farmakopé eller i en medlemsstats nationale farmakopé skulle være utilstrækkelig til at sikre kvaliteten af stoffet, kan de kompetente myndigheder anmode indehaveren af markedsføringstilladelsen om mere egnede specifikationer. De kompetente myndigheder underretter de myndigheder, der er ansvarlige for den pågældende farmakopé. Indehaveren af markedsføringstilladelsen forsyner disse myndigheder med nærmere oplysninger om den påtalte mangel og de yderligere specifikationer, der er anvendt.

Når der er tale om analyseprocedurer, der indgår i den europæiske farmakopé, erstattes denne beskrivelse i hvert relevant afsnit af en detaljeret henvisning til monografien (monografierne) og det generelle kapitel (de generelle kapitler).

- (6) Hvis rå- eller udgangsmaterialer, virksomt stof/virksomme stoffer eller hjælpestof(fer) hverken er beskrevet i den europæiske farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé, kan overensstemmelse med monografien i et tredjelands farmakopé accepteres. I så fald skal ansøgeren indgive en kopi af monografien og en validering af de analyseprocedurer, der er indeholdt i monografien, og eventuelt en oversættelse.
- (7) Hvis det virksomme stof og/eller et rå- eller udgangsmateriale eller hjælpestof(fer) er omhandlet i en monografi i den europæiske farmakopé, kan ansøgeren anmode om et overensstemmelsescertifikat, der, når det udstedes af *European Directorate for the Quality of Medicines*, skal forelægges i det relevante afsnit i dette modul. Sådanne certifikater vedrørende overensstemmelse med monografien i den europæiske farmakopé erstatter de relevante data i de tilsvarende afsnit, således som de er beskrevet i dette modul. Fremstilleren garanterer skriftligt ansøgeren, at fremstillingsprocessen ikke er blevet ændret, siden *European Directorate for the Quality of Medicines* udstedte overensstemmelsescertifikatet.

- (8) Hvis der er tale om et veldefineret virksomt stof, kan fremstilleren af det virksomme stof eller ansøgeren foranledige, at
- (i) den detaljerede beskrivelse af fremstillingsprocessen
 - (ii) kvalitetskontrollen under fremstillingen og
 - (iii) procesvalideringen

af fremstilleren af det virksomme stof indgives direkte til de kompetente myndigheder i et separat dokument som en Active Substance Master File.

I så fald skal fremstilleren dog forsyne ansøgeren med alle de oplysninger, som er nødvendige for, at denne kan tage ansvaret for lægemidlet. Fremstilleren skal skriftligt bekræfte over for ansøgeren, at han vil sørge for ensartethed mellem batchene og ikke ændre fremstillingsprocessen eller specifikationerne uden at underrette ansøgeren herom. Dokumentation og oplysninger til støtte for ansøgningen om en sådan ændring skal tilstilles de kompetente myndigheder; denne dokumentation og disse oplysninger tilstilles også ansøgeren, hvis de vedrører den åbne del af master file'en.

- (9) Særlige foranstaltninger vedrørende forebyggelse af overførsel af spongiform encephalopati fra dyr (materiale fra drøvtyggere): på hvert trin i fremstillingsprocessen skal ansøgeren dokumentere, at de anvendte materialer opfylder kravene i Vejledning om minimering af risikoen for overførsel af spongiform encephalopati-agenser fra dyr via lægemidler med senere ajourføringer, der er offentliggjort af Kommissionen i *Den Europæiske Unions Tidende*. Dokumentationen for, at bestemmelserne i vejledningen er opfyldt, skal helst forelægges i form af et certifikat for overensstemmelse med den relevante monografi i den europæiske farmakopé udstedt af *European Directorate for the Quality of Medicines*, men kan også forelægges i form af videnskabelige data, der underbygger overensstemmelsen.
- (10) For fremmede agensers vedkommende skal der forelægges oplysninger med en vurdering af risikoen for potentiel kontaminering med fremmede agenser, både ikke-virale og virale, som fastsat i de relevante retningslinjer samt i den relevante generelle monografi og det generelle kapitel i den europæiske farmakopé.
- (11) Særlige apparater og særligt udstyr, som måtte blive anvendt i de forskellige faser af fremstillingen af og kontrollen med lægemidlet, skal beskrives tilstrækkelig detaljeret.
- (12) Hvis det er relevant og nødvendigt, skal der forelægges en CE-mærkning som krævet i EU-lovgivningen om medicinsk udstyr.

Opmærksomheden skal særlig rettes mod følgende punkter:

3.2.1. Virksomt stof/virksomme stoffer

3.2.1.1. Generelle oplysninger og oplysninger om udgangsmateriale og råvarer

- a) Der skal gives oplysning om det virksomme stofs nomenklatur, herunder anbefalet INN-navn, navn i den europæiske farmakopé — hvis det er relevant — og kemisk(e) navn(e).

Der skal gives oplysning om strukturformlen, herunder relativ og absolut stereokemi, molekyleformel og den relative molekylemasse. For bioteknologiske lægemidler skal den skematiske aminosyresekvens og den relative molekylemasse oplyses, hvis det er relevant.

Der skal forelægges en liste med det virksomme stofs fysisk-kemiske og andre relevante egenskaber, herunder biologisk aktivitet, hvis der er tale om biologiske lægemidler.

- b) I dette bilag forstås ved udgangsmateriale alt materiale, på basis af hvilket det virksomme stof fremstilles eller udvindes.

I forbindelse med biologiske lægemidler forstås ved udgangsmateriale ethvert stof af biologisk oprindelse som f.eks. mikroorganismer, organer og væv af enten vegetabilsk eller animalsk oprindelse, celler eller væsker (herunder blod eller plasma) fra mennesker eller dyr og bioteknologiske cellekonstruktioner (cellesubstrater, uanset om de er rekombinante eller ej, herunder primære celler).

Et biologisk lægemiddel er et lægemiddel, hvis virksomme stof er et biologisk stof. Et biologisk stof er et stof, som fremstilles eller udvindes af en biologisk kilde, og for hvilket en kombination af en fysisk-kemisk-biologisk afprøvning og produktionsprocessen og kontrollen heraf er påkrævet ved karakteriseringen og bestemmelsen af dets kvalitet. Følgende anses således som biologiske lægemidler: immunologiske lægemidler og lægemidler fremstillet på basis af blod eller plasma fra mennesker som defineret i henholdsvis artikel 1, nr. 4 og 10; lægemidler, der falder ind under anvendelsesområdet for del A i bilaget til forordning (EØF) nr. 2309/93; lægemidler til avanceret terapi som defineret i del IV i nærværende bilag.

Alle andre stoffer, der anvendes ved fremstilling eller udvinding af det virksomme stof/de virksomme stoffer, men som dette virksomme stof ikke direkte afledes af, f.eks. reagenser, kulturmedier, føtal kalveserum, tilsætningsstoffer og buffere anvendt ved kromatografi osv., betegnes råvarer.

3.2.1.2. Fremstillingsproces for det virksomme stof/de virksomme stoffer

- a) Beskrivelsen af fremstillingsprocessen for det virksomme stof er for ansøgeren en forpligtelse vedrørende fremstillingen af det virksomme stof. For på tilfredsstillende vis at beskrive fremstillingsprocessen og proceskontrollen skal der forelægges oplysninger som fastsat i de retningslinjer, som agenturet har offentliggjort.
- b) Alle materialer, der er nødvendige for at fremstille det virksomme stof/de virksomme stoffer skal opregnes, og det skal beskrives, hvor i processen hvert materiale anvendes. Der skal gives oplysning om disse materialers kvalitet og kontrollen med dem. Der skal desuden forelægges oplysninger, der dokumenterer, at materialerne opfylder de standarder, der er relevante under hensyn til den påtænkte anvendelse af dem.

Råvarerne skal opregnes, og deres kvalitet og kontrollen med dem skal dokumenteres.

Der skal forelægges oplysninger om hver fremstillers, herunder underleverandørers, navn, adresse og ansvarsområde og om hvert påtænkt produktionssted eller produktionsanlæg, som er involveret i fremstilling og afprøvning.

- c) For biologiske lægemidler gælder nedenstående yderligere krav:

Udgangsmaterialets oprindelse og historie skal beskrives og dokumenteres.

Med hensyn til de særlige foranstaltninger vedrørende forebyggelse af overførsel af spongiform encephalopati fra dyr skal ansøgeren dokumentere, at det virksomme stof opfylder kravene i Vejledning om minimering af risikoen for overførsel af spongiform encephalopati-agenser fra dyr via lægemidler med senere ajourføringer, der er offentliggjort af Kommissionen i Den Europæiske Unions Tidende.

Når der anvendes cellebanker, skal det dokumenteres, at celleegenskaberne er uændrede efter det antal passager, der er anvendt ved fremstillingen og derudover.

Seedmaterialer, cellebanker, pools af serum eller plasma og andre biologiske materialer og så vidt muligt de materialer, som de stammer fra, skal undersøges for at sikre, at de ikke indeholder fremmede agenser.

Hvis tilstedeværelsen af potentielt patogene fremmede agenser er uundgåelig, må det pågældende materiale kun anvendes, hvis viderebehandlingen sikrer, at de fjernes og/eller inaktiveres, og dette skal dokumenteres.

Vaccineproduktion skal så vidt muligt være baseret på et seed lot-system og på etablerede cellebanker. Hvis der er tale om bakterielle og virale vacciner, skal det infektiøse agens dokumenteres på seed. For levende vacciners vedkommende skal stabiliteten af svækkelseskarakteristika desuden dokumenteres på seed; hvis denne dokumentation ikke er tilstrækkelig, skal svækkelseskarakteristika også dokumenteres på produktionstrinnet.

Hvis der er tale om lægemidler fremstillet af blod eller plasma fra mennesker, skal oprindelsen samt kriterierne og procedurerne for indsamling, transport og opbevaring af udgangsmaterialet beskrives og dokumenteres i overensstemmelse med bestemmelserne i del III i dette bilag.

Fremstillingsanlægget og -udstyret skal beskrives.

- d) Der skal forelægges oplysninger om afprøvninger og acceptkriterier, der er gennemført i hver kritisk fase, oplysninger om kvaliteten af og kontrollen med mellemprodukter og om procesvaliderings- og/eller evalueringsundersøgelser.
- e) Hvis tilstedeværelsen af potentielt patogene fremmede agenser er uundgåelig, må det pågældende materiale kun anvendes, hvis viderebehandlingen sikrer, at de fjernes og/eller inaktiveres, og dette skal dokumenteres i afsnittet vedrørende vurderingen af den virale sikkerhed.
- f) Der skal forelægges en beskrivelse og drøftelse af væsentlige ændringer, der under udviklingen er foretaget af fremstillingsprocessen for det virksomme stof og/eller af det sted, hvor det fremstilles.

3.2.1.3. Karakterisering af det virksomme stof/de virksomme stoffer

Der skal forelægges oplysninger om det virksomme stofs/de virksomme stoffers struktur og andre kendetegn.

Der skal forelægges bekræftelse af det virksomme stofs/de virksomme stoffers struktur baseret på fysisk-kemiske og/eller immunkemiske og/eller biologiske metoder samt oplysninger om urenheder.

3.2.1.4. Kontrol af det virksomme stof/de virksomme stoffer

Der skal forelægges detaljerede oplysninger om de specifikationer, der anvendes til rutinemæssig kontrol af det virksomme stof/de virksomme stoffer, begrundelse for valget af disse specifikationer, analysemetoder og validering heraf.

Resultaterne af kontrol gennemført på enkelte batch fremstillet under udviklingen skal forelægges.

3.2.1.5. Referencestandarder eller -materialer

Referencepræparater og -standarder skal angives og beskrives detaljeret. Hvis det er relevant, skal der anvendes kemisk og biologisk referencemateriale fra den europæiske farmakopé.

3.2.1.6. Beholderen til det virksomme stof og dennes lukkemekanisme

Der skal forelægges en beskrivelse af beholderen og dens lukkemekanismer og specifikationerne herfor.

3.2.1.7. Det virksomme stofs/de virksomme stoffers stabilitet

- a) Der skal gives et resumé af, hvilken type undersøgelser der er gennemført, hvilke protokoller der er anvendt, og hvilke resultater undersøgelse har givet.
- b) Der skal i passende format forelægges detaljerede resultater af stabilitetsundersøgelser, herunder oplysninger om, hvilke analyseprocedurer der har været anvendt til generering af dataene, og oplysninger om valideringen af disse procedurer.
- c) Stabilitetsprotokollen efter godkendelse og stabilitetsforpligtelsen skal forelægges.

3.2.2. Det færdige lægemiddel

3.2.2.1. Beskrivelse af det færdige lægemiddel og dets sammensætning

Der skal forelægges en beskrivelse af det færdige lægemiddel og dets sammensætning. Oplysningerne skal indbefatte en beskrivelse af dispenseringsformen og sammensætningen, herunder alle det færdige lægemiddels indholdsstoffer, mængden af dem pr. enhed, funktionen af:

- indholdsstofferne i det virksomme stof/de virksomme stoffer
- indholdsstofferne i hjælpestofferne, uanset deres art eller mængde, herunder farvestoffer, konserveringsmidler, tilsætningsstoffer, stabilisatorer, fortykkelsesmidler, emulgatorer, smagskorrigerende stoffer, aromastoffer osv.

- de stoffer, der indgår i lægemidlernes ydre skal, og som er bestemt til at indgives oralt eller på anden måde (hårde kapsler, bløde kapsler, rektalkapsler, overtrukne tabletter, filmovertrukne tabletter osv.).
- Disse angivelser suppleres med alle relevante oplysninger om beholderen og eventuelt om dennes lukkemekanisme samt oplysninger om tilbehør, som lægemidlet anvendes eller indgives med, og som leveres sammen med lægemidlet.

Ved »almindeligt benyttede betegnelser« til angivelse af lægemidlernes indholdsstoffer forstås, jf. dog de øvrige bestemmelser i artikel 8, stk. 3, litra c):

- for de stoffer, der er optaget i den europæiske farmakopé eller i en medlemsstats nationale farmakopé, den titel, der er anvendt i den pågældende monografi, med henvisning til den pågældende farmakopé
- for andre stoffer det internationale INN-navn som anbefalet af WHO eller, hvis et INN-navn ikke findes, den nøjagtige videnskabelige benævnelse; stoffer, for hvilke der ikke findes et internationalt fællesnavn eller en nøjagtig videnskabelig betegnelse, betegnes ved en angivelse af, hvordan og hvoraf de er fremstillet, om fornødent suppleret med alle andre relevante oplysninger
- for farvestoffer angivelse af den E-kode, de har i Rådets direktiv 78/25/EØF af 12. december 1977 om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes lovgivning om stoffer, der må tilsættes lægemidler med henblik på farvning af disse⁽¹⁾, og/eller Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 94/36/EF af 30. juni 1994 om farvestoffer til brug i levnedsmidler⁽²⁾.

For den »kvantitative sammensætning« af det virksomme stof/de virksomme stoffer i de færdige lægemidler er det nødvendigt, afhængigt af dispenseringsformen, at angive masse eller antal enheder for biologisk aktivitet, enten pr. doseringsenhed eller pr. masse- eller volumenenhed af hvert virksomt stof.

Virksomme stoffer i form af forbindelser eller derivater skal angives kvantitativt ved deres samlede masse og om nødvendigt eller relevant ved massen af molekylets virksomme del eller dele.

For lægemidler, der indeholder et virksomt stof, som der for første gang er ansøgt om markedsføringstilladelse for i en medlemsstat, skal den kvantitative angivelse af et virksomt stof, som er et salt eller hydrat, konsekvent udtrykkes som massen af den aktive enhed (de aktive enheder) i molekylet. Den kvantitative sammensætning af alle senere godkendte lægemidler i medlemsstaterne skal angives på samme måde, når der er tale om samme virksomme stof.

Enheder for biologisk aktivitet anvendes for stoffer, som ikke kan defineres molekylemæssigt. Hvis WHO har fastsat en international enhed for biologisk aktivitet, skal denne anvendes. Hvis der ikke er blevet fastsat nogen international enhed, skal enhederne for biologisk aktivitet udtrykkes på en sådan måde, at der gives entydige oplysninger om stoffernes virkemåde, om muligt under anvendelse af enheder i den europæiske farmakopé.

3.2.2.2. Farmaceutisk udvikling

I dette kapitel skal gives oplysninger om udviklingsundersøgelser, der er gennemført for at påvise, at præsentationsformen, formuleringen, fremstillingsprocessen, beholderens lukkemekanisme, de mikrobiologiske egenskaber og brugervejledningen af egnet til den anvendelse, der er angivet i ansøgningen om markedsføringstilladelse.

De undersøgelser, der beskrives i dette kapitel, adskiller sig fra rutinemæssige kontrolundersøgelser, der gennemføres i henhold til specifikationerne. De kritiske parametre for formulerings- og proceskendetegne, der kan påvirke batchreproducerbarheden samt lægemidlets egenskaber og kvalitet, skal angives og beskrives. Eventuelle supplerende støttedata skal angives med henvisning til de relevante kapitler i modul 4 (rapporter om ikke-kliniske undersøgelser) og modul 5 (rapporter om kliniske undersøgelser) i ansøgningen om markedsføringstilladelse.

⁽¹⁾ EFT L 11 af 14.1.1978, s. 18.

⁽²⁾ EFT L 237 af 10.9.1994, s. 13.

- a) Det virksomme stofs kompatibilitet med hjælpestoffer og det virksomme stofs vigtigste fysisk-kemiske egenskaber, som kan påvirke det færdige lægemiddels egenskaber eller forskellige virksomme stoffers kompatibilitet med hinanden, hvis der er tale om kombinationsprodukter, skal dokumenteres.
- b) Valget af hjælpestoffer, specielt under hensyn til deres respektive funktioner og koncentration, skal dokumenteres.
- c) Der skal gives en beskrivelse af udviklingen af det færdige lægemiddel under hensyn til den foreslåede indgiftsmåde og anvendelse.
- d) Eventuelle overskud i formuleringerne skal begrundes.
- e) Alle parametre, der er relevante for det færdige lægemiddels egenskaber, skal, for så vidt angår de fysisk-kemiske og biologiske egenskaber, behandles og dokumenteres.
- f) Valget og optimeringen af fremstillingsprocessen samt forskelle mellem den fremstillingsproces, der anvendes ved fremstillingen af afgørende kliniske batch, og den proces, der anvendes ved fremstillingen af det foreslåede færdige lægemiddel, skal anføres.
- g) Beholderens og lukkemekanismens egnethed for opbevaring, transport og anvendelse af det færdige lægemiddel skal dokumenteres. Der skal tages hensyn til en mulig interaktion mellem lægemidlet og beholderen.
- h) Præsentationsformens mikrobiologiske egenskaber i forbindelse med ikke-sterile og sterile lægemidler skal være i overensstemmelse med og dokumenteres som fastsat i den europæiske farmakopé.
- i) Det færdige lægemiddels kompatibilitet med rekonstitutionsdiluenda eller doseringstilbehør skal dokumenteres med henblik på at give egnede og understøttende oplysninger til etiketteringen.

3.2.2.3. Fremstillingsproces for det færdige lægemiddel

- a) Den beskrivelse af fremstillingsmåden, der i henhold til artikel 8, stk. 3, litra d), skal vedlægges ansøgningen om markedsføringstilladelse, skal affattes således, at den giver en tilfredsstillende forestilling om arten af de anvendte processer.

Den skal således mindst omfatte:

- opregning af de forskellige faser i fremstillingen, herunder proceskontrol og dertil svarende acceptkriterier, der gør det muligt at vurdere, om de anvendte fremgangsmåder til fremstilling af dispenseringsformen eventuelt har kunnet fremkalde ændringer i indholdsstofferne
- ved kontinuerlig fremstilling alle oplysninger om de forholdsregler, der er truffet for at sikre, at det færdige lægemiddel er ensartet
- angivelse af de undersøgelser, der ligger til grund for validering af fremstillingsprocessen, når der er anvendt en ikke-standardiseret fremstillingsmetode, eller når metoden er kritisk for produktet
- for sterile lægemidler detaljerede oplysninger om de sterilisationsprocesser og/eller aseptiske procedurer, der er benyttet
- en detaljeret batchforskrift.

Der skal forelægges oplysninger om hver fremstillers, herunder underleverandørers, navn, adresse og ansvarsområde og om hvert påtænkt produktionssted eller produktionsanlæg, som er involveret i fremstilling og afprøvning.

- b) Der skal indgå oplysninger om de produktafprøvninger, der kan gennemføres midt i produktionsprocessen med henblik på at sikre produktionsprocessens ensartethed.

Disse afprøvninger er afgørende for at gøre det muligt at kontrollere, om lægemidlet er i overensstemmelse med hovedforskriften, når ansøgeren undtagelsesvis fremlægger en analytisk metode til afprøvning af det færdige lægemiddel, der ikke omfatter assay af alle de virksomme stoffer (eller de hjælpestoffer, som er underkastet de samme krav som de virksomme stoffer).

Det samme gør sig gældende, når kvalitetskontrollen af det færdige lægemiddel afhænger af de afprøvninger, der foretages under fremstillingen, navnlig i de tilfælde, hvor lægemidlet i det væsentlige defineres ved fremstillingsmåden.

- c) Der skal forelægges beskrivelse, dokumentation og resultater af de valideringsundersøgelser vedrørende kritiske faser eller kritiske assay, der anvendes under fremstillingsprocessen.

3.2.2.4. Kontrol af hjælpestoffer

- a) Alle materialer, der kræves til fremstilling af hjælpestoffet/hjælpestofferne, skal angives, og det skal anføres, hvor i processen hvert materiale anvendes. Der skal gives oplysninger om kvaliteten og kontrollen af disse materialer. Der skal desuden forelægges oplysninger, der dokumenterer, at materialerne opfylder standarder, der er relevante for den påtænkte anvendelse.

Farvestoffer skal under alle omstændigheder opfylde kravene i direktiv 78/25/EØF og/eller 94/36/EF. Derudover skal farvestoffer opfylde renhedskriterierne i direktiv 95/45/EF med senere ændringer.

- b) Der skal forelægges detaljerede oplysninger om hvert hjælpestofs specifikationer og en begrundelse for anvendelsen af hjælpestoffet. Analyseprocedurerne skal beskrives og valideres behørigt.
- c) Der skal udvises særlig opmærksomhed, når der er tale om hjælpestoffer af human eller animalsk oprindelse.

Med hensyn til de særlige foranstaltninger vedrørende forebyggelse af overførsel af spongiform encephalopati fra dyr skal ansøgeren dokumentere, at også hjælpestofferne opfylder kravene i Vejledning om minimering af risikoen for overførsel af spongiform encephalopati-agenser fra dyr via lægemidler med senere ajourføringer, der er offentliggjort af Kommissionen i *Den Europæiske Unions Tidende*.

Dokumentationen for, at bestemmelserne i vejledningen er opfyldt, skal helst forelægges i form af et certifikat for overensstemmelse med den relevante monografi i den europæiske farmakopé, men kan også forelægges i form af videnskabelige data, der underbygger overensstemmelsen.

- d) Nye hjælpestoffer

For hjælpestoffer, der anvendes i et lægemiddel for første gang, eller for hvilke indgiftsmåden er ny, skal der forelægges fuldstændige oplysninger om fremstillingen, karakteriseringen og kontrollen med krydshenvisninger til supplerende sikkerhedsdata, både ikke-kliniske og kliniske. Oplysningerne skal forelægges i samme format som for det virksomme stof, jf. ovenfor.

Der skal forelægges et dokument indeholdende de detaljerede kemiske, farmaceutiske og biologiske oplysninger. Disse oplysninger skal forelægges i samme rækkefølge som i kapitlet vedrørende virksomme stoffer i modul 3.

Oplysningerne om nye hjælpestoffer kan forelægges som et selvstændigt dokument i det format, der er beskrevet ovenfor. Hvis ansøgeren ikke er den samme som fremstilleren af det nye hjælpestof, skal ovennævnte selvstændige dokument stilles til rådighed for ansøgeren, således at denne kan indgive det til den kompetente myndighed.

Der skal i ansøgningens modul 4 forelægges yderligere oplysninger om toksicitetsundersøgelser af det nye hjælpestof.

Oplysninger om kliniske undersøgelser skal gives i modul 5.

3.2.2.5. Kontrol af det færdige lægemiddel

I forbindelse med kontrol af det færdige lægemiddel forstås ved en batch af lægemidlet alle enheder af en dispenseringsform, som hidrører fra samme oprindelige mængde materiale, og som har undergået den samme serie af fremstillings- eller sterilisationsprocesser eller — i tilfælde af en fortløbende produktionsproces — samtlige enheder, som er fremstillet i et bestemt tidsrum.

Undtagen i behørigt begrundede tilfælde må de tilladte maksimale afvigelser for indholdet af virksomme stoffer i det færdige lægemiddel ikke overstige $\pm 5\%$ på fremstillingstidspunktet.

Der skal forelægges detaljerede oplysninger om specifikationerne (frigivelse og holdbarhed), begrundelse for valget af dem, analysemetoder og validering af disse.

3.2.2.6. Referencestandarder eller -materialer

Det skal angives og detaljeret beskrives, hvilke referencepræparater og -standarder der har været anvendt ved afprøvning af det færdige lægemiddel, hvis disse oplysninger ikke allerede indgår i afsnittet om det virksomme stof.

3.2.2.7. Beholder til det færdige lægemiddel og lukkemekanisme

Der skal forelægges en beskrivelse af beholderens lukkemekanisme, herunder af alle materialer til den indre emballage og specifikationerne herfor. Specifikationerne skal indbefatte en beskrivelse og nærmere angivelse. Om nødvendigt skal der indgå metoder, der ikke er beskrevet i farmakopéen (med validering).

Ikke-funktionel ydre emballage skal kun beskrives kort. Hvis der er tale om funktionel ydre emballage, skal der gives yderligere oplysninger.

3.2.2.8. Det færdige lægemiddelets stabilitet

- a) Der skal gives et resumé af de gennemførte undersøgelser, de anvendte protokoller og resultaterne af undersøgelserne.
- b) Der skal i et passende format forelægges detaljerede resultater af stabilitetsundersøgelserne, herunder oplysninger om, hvilke analyseprocedurer der har været anvendt til at generere dataene, og en validering af disse procedurer; hvis der er tale om vacciner, skal der om fornødent forelægges oplysninger om den kumulative stabilitet.
- c) Stabilitetsprotokollen og stabilitetsforpligtelsen efter godkendelsen skal forelægges.

4. MODUL 4: IKKE-KLINISKE RAPPORTER

4.1. Format og præsentation

Modul 4's overordnede struktur er som følger:

- Indholdsfortegnelse
- Undersøgelserapporter
 - *Farmakologi*
 - Primær farmakodynamik
 - Sekundær farmakodynamik
 - Sikkerhedsfarmakologi
 - Farmakodynamiske interaktioner
 - *Farmakokinetik*
 - Analysemetoder og valideringsrapporter
 - Absorption
 - Fordeling
 - Metabolisme
 - Udskillelse
 - Farmakokinetiske interaktioner (ikke-kliniske)
 - Andre farmakokinetiske undersøgelser

- Toksikologi
 - Toksicitet ved enkeltindgift
 - Toksicitet ved gentagen indgift
 - Genotoksicitet
 - In vitro
 - In vivo (inkl. toksikokinetiske vurderinger til støtte heraf)
 - Karcinogenicitet
 - Længerevarende undersøgelser
 - Undersøgelser af kort eller lidt længere varighed
 - Andre undersøgelser
 - Reproduktions- og udviklingstoksicitet
 - Fertilitet og tidlig fosterudvikling
 - Embryoføtal udvikling
 - Prænatal og postnatal udvikling
 - Undersøgelser, hvor afkommet (unge dyr) modtager doser og/eller evalueres yderligere
 - Lokal tolerance
- Andre toksicitetsundersøgelser
 - Antigenicitet
 - Immuntoksicitet
 - Mekanistiske undersøgelser
 - Afhængighed
 - Metabolitter
 - Urenheder
 - Andet
- Litteraturhenvisninger

4.2. **Indhold: grundlæggende principper og krav**

Opmærksomheden skal særlig rettes mod følgende punkter.

- (1) De farmakologiske og toksikologiske undersøgelser skal vise:
 - a) lægemidlets potentielle toksicitet og eventuelle farlige eller utilsigtede toksiske virkninger ved forskriftsmæssig brug til mennesker, idet disse virkninger skal vurderes i forhold til de foreliggende patologiske forhold
 - b) lægemidlets farmakologiske egenskaber, i både kvalitativ og kvantitativ tilknytning til forskriftsmæssig brug til mennesker. Samtlige resultater skal være pålidelige og almenlydige. Der anvendes i videst muligt omfang matematiske og statistiske fremgangsmåder ved udarbejdelsen af forsøgsmetoder og ved vurderingen af resultaterne.
- Desuden er det nødvendigt, at klinikerne får oplysning om lægemidlets terapeutiske og toksikologiske potentiale.

- (2) For biologiske lægemidler såsom immunologiske lægemidler og lægemidler fremstillet ud fra blod eller plasma fra mennesker kan kravene i dette modul tilpasses for de enkelte produkter; ansøgeren skal derfor begrunde det afprøvningsprogram, der gennemføres.

Ved udarbejdelse af afprøvningsprogrammet skal der tages hensyn til følgende:

Alle prøver, som kræver gentagen indgift af lægemidlet, skal udarbejdes, så der tages hensyn til eventuel induktion af eller interferens forårsaget af antistoffer.

Undersøgelse af forplantningsfunktionen, af den embryoføtale og perinatale toksicitet, af de mutagene egenskaber og af de karcinogene egenskaber skal overvejes. Når mistanken er rettet mod andre indholdsstoffer end det virksomme stof/de virksomme stoffer, kan validering af disse stoffers fjernelse erstatte undersøgelsen.

- (3) Et hjælpestof, som anvendes for første gang på lægemiddelområdet, skal undersøges toksikologisk og farmakokinetisk.
- (4) Når der er mulighed for, at et lægemiddel vil undergå en væsentlig forringelse under opbevaringen, skal der tages hensyn til nedbrydningsprodukternes toksikologi.

4.2.1. Farmakologi

Den farmakologiske undersøgelse skal udføres efter to indbyrdes uafhængige principper.

- For det første skal virkningerne i forbindelse med den påtænkte terapeutiske anvendelse undersøges og beskrives i tilstrækkeligt omfang. Om muligt skal der anvendes anerkendte og validerede assays, både in vivo og in vitro. Nye eksperimentelle teknikker skal beskrives så detaljeret, at de kan eftergøres. Resultaterne skal forelægges i kvantitativ form under anvendelse af f.eks. dosis-effektkurver, tidseffektkurver osv. Om muligt skal der foretages sammenligninger med data vedrørende et eller flere stoffer med en lignende terapeutisk virkning.
- For det andet skal ansøgeren undersøge de potentielle uønskede farmakodynamiske effekter af stoffet på fysiologiske funktioner. Disse undersøgelser skal gennemføres med doser af den påtænkte terapeutiske størrelse og derover. Forsøgsteknikkerne skal, når der ikke er tale om standardprocedurer, beskrives så detaljeret, at de kan gentages, og investigator skal dokumentere deres validitet. Hvis gentagen indgift mistænkes for at påvirke svarene, skal dette undersøges.

Med hensyn til den farmakodynamiske lægemiddelinteraktion kan der gennemføres forsøg med kombinationer af virksomme stoffer enten ud fra farmakologiske præmisser eller ud fra indikationer for terapeutisk virkning. I første tilfælde skal den farmakodynamiske undersøgelse påvise de interaktioner, som kan gøre kombinationen anbefalelsesværdig til terapeutisk brug. I andet tilfælde, hvor den videnskabelige motivering for kombinationen søges gennem terapeutiske forsøg, skal det undersøges, om stofkombinationens forventede virkninger kan påvises hos dyr, og omfanget af eventuelle bivirkninger skal under alle omstændigheder undersøges.

4.2.2. Farmakokinetik

Ved farmakokinetik forstås undersøgelsen af det virksomme stofs og dets metabolitters skæbne i organismen. Farmakokinetik omfatter undersøgelsen af disse stoffers absorption, fordeling, metabolisme (biotransformation) og udskillelse.

Undersøgelsen af disse forskellige faser kan hovedsagelig udføres ved fysiske, kemiske eller eventuelt biologiske metoder og ved undersøgelse af selve stoffets faktiske farmakodynamiske virkning.

Oplysninger om fordeling og udskillelse skal forelægges i alle de tilfælde, hvor sådanne oplysninger er nødvendige for at fastlægge doseringen til mennesker samt for kemoterapeutika (antibiotika osv.) og stoffer, hvis anvendelse hviler på ikke-farmakodynamiske virkninger (f.eks. en lang række diagnostiske midler).

Der kan også gennemføres in vitro-undersøgelser, der har den fordel, at der anvendes humant materiale til sammenligning med animalsk materiale (f.eks. proteinbinding, metabolisme, interaktion mellem forskellige stoffer).

Det er nødvendigt at foretage en farmakokinetisk undersøgelse af alle farmakologisk virksomme stoffer. I tilfælde af nye kombinationer af allerede kendte stoffer, som er blevet undersøgt efter bestemmelserne i dette direktiv, kan farmakokinetiske undersøgelser undlades, hvis de toksikologiske undersøgelser og terapeutiske forsøg gør dette berettiget.

Det farmakokinetiske program skal udformes sådan, at der kan foretages sammenligninger og ekstrapolering mellem dyr og mennesker.

4.2.3. Toksikologi

a) Toksicitet ved enkeltindgift

Ved en prøve for toksicitet ved enkeltindgift forstås en kvalitativ og kvantitativ undersøgelse af de toksiske virkninger, som kan forekomme efter en enkelt indgift af det virksomme stof/de virksomme stoffer, der er indeholdt i lægemidlet, i det forhold og i den fysisk-kemiske form, hvori stofferne forekommer i selve lægemidlet.

Undersøgelsen for toksicitet ved enkeltindgift skal gennemføres i overensstemmelse med de relevante retningslinjer offentliggjort af agenturet.

b) Toksicitet ved gentagen indgift

Prøverne for toksicitet ved gentagen indgift har til formål at påvise eventuelle fysiologiske og/eller anatomisk-patologiske forandringer som følge af gentagen indgift af det undersøgte virksomme stof eller en kombination af undersøgte virksomme stoffer og at bestemme, hvordan disse forandringer er knyttet til doseringen.

I almindelighed er det ønskeligt, at der gennemføres to prøver: den ene af kort varighed (2-4 uger), den anden af længere varighed. Varigheden af den længerevarende undersøgelse afhænger af betingelserne for den kliniske anvendelse. Formålet er at beskrive eventuelle bivirkninger, som opmærksomheden skal være rettet mod i kliniske undersøgelser. Varigheden fastsættes i de relevante retningslinjer, der offentliggøres af agenturet.

c) Genotoksicitet

Formålet med undersøgelsen af det mutagene og klastogene potentiale er at finde frem til de forandringer, som et stof kan forårsage i individers eller cellers genetiske materiale. Mutagene stoffer kan udgøre en fare for sundheden, da eksponering for et mutagen indebærer risiko for kønscellemutation med mulighed for arvelige sygdomme og risikoen for somatiske mutationer, herunder sådanne, der medfører kræft. Disse undersøgelser er obligatoriske for nye stoffer.

d) Karcinogenicitet

Der skal normalt gennemføres forsøg, der kan afsløre karcinogene virkninger:

1. Disse undersøgelser skal gennemføres for så vidt angår alle lægemidler, der forventes anvendt klinisk på patienter igennem længere tid, enten kontinuerligt eller gentagne gange med afbrydelser.
2. Disse undersøgelser anbefales for nogle lægemidler, hvis der er mistanke om, at de kan være karcinogene, enten på grundlag af lægemidler af samme klasse eller lignende struktur eller på grundlag af resultater af toksicitetsundersøgelser, hvor der har været anvendt gentagne doser.
3. Det er ikke nødvendigt at gennemføre undersøgelser med entydigt genotoksiske sammensætninger, da de betragtes som karcinogene på tværs af artsgrænserne og dermed indebærer en fare for mennesker. Hvis et sådant lægemiddel er beregnet til at blive indgivet til mennesker gennem længere tid, kan det være nødvendigt at gennemføre en længerevarende undersøgelse for at påvise tidlige tumorfremkaldende virkninger.

e) Reproduktions- og udviklingstoksicitet

Der skal ved egnede afprøvninger foretages en undersøgelse af mulig forringelse af begge køns forplantningsevne samt skadelige virkninger på afkommet.

Disse afprøvninger skal omfatte undersøgelser af virkningen på forplantningsevnen hos begge køn, undersøgelser af den toksiske og teratogene virkning i alle udviklingsfaser fra undfangelse til kønsmodenhed samt latente virkninger, når det undersøgte lægemiddel er blevet indgivet under drægtighed.

Hvis disse forsøg ikke er blevet gennemført, skal det begrundes.

Afhængigt af lægemidlets påtænkte anvendelse kan der være grund til at gennemføre yderligere udviklingsmæssige undersøgelser, når lægemidlet indgives i afkommet.

Embryoføtale toksicitetsundersøgelser skal normalt gennemføres på to pattedyrarter, hvoraf den ene skal være et andet dyr end en gnaver. Peri- og postnatale undersøgelser skal gennemføres på mindst én dyreart. Når metabolismen af et lægemiddel i en bestemt art vides at ligne metabolismen i mennesket, er det ønskeligt, at denne art medtages i forsøget. Det er også ønskeligt, at den ene af arterne er den samme som i toksicitetsundersøgelserne ved gentagen indgift.

Tilrettelæggelsen af forsøgene fastlægges under hensyntagen til det videnskabelige stade på det tidspunkt, hvor ansøgningen indgives.

f) Lokal tolerance

Formålet med undersøgelser af den lokale tolerance er at fastslå, om lægemidler (både virksomme stoffer og hjælpestoffer) tolereres på steder i kroppen, som kan komme i kontakt med lægemidlet som resultat af dets indgift ved klinisk brug. Afprøvningsstrategien skal være af en sådan art, at enhver mekanisk virkning af indgift eller rent fysisk-kemiske virkninger af lægemidlet kan skelnes fra toksikologiske eller farmakodynamiske virkninger.

Afprøvning af den lokale tolerance skal foretages med det præparat, der er under udvikling til human brug, og mediet og/eller hjælpestofferne skal også anvendes til behandling af kontrolgruppen (kontrolgrupperne). Om nødvendigt skal der indgå positive kontroller/referencestoffer.

Udformningen af forsøg med lokal tolerance (valg af arter, varighed, indgiftshyppighed og -måde, doser) afhænger af, hvilket problem der skal undersøges, og hvilke betingelser for indgift ved klinisk brug der er tale om. Der skal, hvis det er relevant, gennemføres undersøgelser af lokale læsioners reversibilitet.

Forsøg på dyr kan erstattes af validerede in vitro-forsøg, forudsat at forsøgsresultaterne er af sammenlignelig kvalitet og anvendelighed med henblik på sikkerhedsevalueringen.

Hvis der er tale om kemiske stoffer, der anvendes på huden (f.eks. dermalt, rektalt, vaginalt), skal det overfølsomhedsfremkaldende potentiale vurderes ved hjælp af mindst én af de afprøvningsmetoder, der i øjeblikket er til rådighed (marsvineassay eller lymfeknudeassay).

5. MODUL 5: RAPPORTER OM KLINISKE UNDERSØGELSER

5.1. **Format og præsentation**

Modul 5's overordnede struktur er som følger:

- Indholdsfortegnelse for rapporterne vedrørende kliniske undersøgelser
- Fortegnelse over samtlige kliniske undersøgelser i tabelform
- Rapporter vedrørende kliniske undersøgelser
 - *Rapporter vedrørende biofarmaceutiske undersøgelser*
 - Rapporter vedrørende undersøgelser af biotilgængelighed
 - Rapporter vedrørende sammenlignende undersøgelser af biotilgængelighed og bioækvivalens
 - Rapport vedrørende in vitro — in vivo-korrelationsundersøgelsen
 - Rapporter vedrørende bioanalytiske og analytiske metoder

- *Rapporter vedrørende undersøgelser af farmakokinetik under anvendelse af humant biomateriale*
 - Rapporter vedrørende undersøgelser af plasmaproteinbinding
 - Rapporter vedrørende undersøgelser af hepatisk metabolisme og interaktion
 - Rapporter vedrørende undersøgelser under anvendelse af andet humant biomateriale
- *Rapporter vedrørende farmakokinetiske undersøgelser på mennesker*
 - Rapporter vedrørende undersøgelser af farmakokinetik og begyndelsestolerans hos raske forsøgspersoner
 - Rapporter vedrørende undersøgelser af farmakokinetik og begyndelsestolerans hos patienter
 - Rapporter vedrørende undersøgelser af farmakokinetik i forbindelse med indre faktorer
 - Rapporter vedrørende undersøgelser af farmakokinetik i forbindelse med ydre faktorer
 - Rapporter vedrørende undersøgelser af populationsrelateret farmakokinetik
- *Rapporter vedrørende farmakodynamiske undersøgelser på mennesker*
 - Rapporter vedrørende undersøgelser af farmakodynamik og farmakokinetik/farmakodynamik hos raske forsøgspersoner
 - Rapporter vedrørende undersøgelser af farmakodynamik og farmakokinetik/farmakodynamik hos patienter
- *Rapporter vedrørende undersøgelser af virkning og sikkerhed*
 - Rapporter vedrørende kontrollerede kliniske undersøgelser af den angivne indikation
 - Rapporter vedrørende ikke-kontrollerede kliniske undersøgelser
 - Rapporter vedrørende analyser af data fra mere end én undersøgelse, herunder eventuelle formelle integrerede analyser, metaanalyser og bridging-analyser
 - Andre rapporter
- *Rapporter vedrørende erfaringer efter markedsføring*
- Litteraturhenvisninger

5.2. **Indhold: grundlæggende principper og krav**

Opmærksomheden skal særlig rettes mod følgende punkter.

- a) De kliniske oplysninger, der skal fremlægges i henhold til artikel 8, stk. 3, litra i), og artikel 10, stk. 1, skal muliggøre dannelsen af en tilstrækkelig begrundet og videnskabeligt underbygget mening om, hvorvidt lægemidlet opfylder kriterierne for udstedelse af markedsføringstilladelse. Det er derfor en hovedbetingelse, at resultaterne af alle kliniske undersøgelser, positive såvel som negative, meddeles.
- b) Forud for kliniske forsøg skal der altid gennemføres fyldestgørende farmakologiske og toksikologiske forsøg på dyr i overensstemmelse med bestemmelserne i modul 4 i dette bilag. Investigator skal gøre sig bekendt med konklusionerne af de farmakologiske og toksikologiske undersøgelser, og ansøgeren skal derfor sørge for, at denne mindst har investigatorbrochuren til rådighed indeholdende samtlige relevante oplysninger, der var kendt før igangsættelsen af et klinisk forsøg, herunder kemiske, farmaceutiske og biologiske data, toksikologiske, farmakokinetiske og farmakodynamiske data om dyr og resultaterne af tidligere kliniske forsøg, med fyldestgørende data til begrundelse af det påtænkte forsøgs art, omfang og varighed. De fuldstændige farmakologiske og toksikologiske rapporter skal forelægges på anmodning. For materialer af human eller animalsk oprindelse skal det på enhver måde søges hindret, at der overføres infektiøse agenser inden forsøgets begyndelse.

- c) Indehavere af markedsføringstilladelser skal sørge for, at ejerne af dataene opbevarer vigtige dokumenter om kliniske forsøg (herunder forsøgsjournaler) bortset fra patientjournaler:

- i mindst 15 år efter forsøgets afslutning eller afbrydelse
- eller i mindst 2 år efter udstedelsen af den sidste markedsføringstilladelse i Det Europæiske Fællesskab og indtil der ikke er flere ansøgninger om markedsføringstilladelse under behandling eller forberedelse i Det Europæiske Fællesskab
- eller mindst 2 år efter den formelle afbrydelse af den kliniske udvikling af det lægemiddel, der undersøges.

Patientjournaler bør opbevares i overensstemmelse med den gældende lovgivning og i den maksimumsperiode, der tillades af hospitalet, institutionen eller den private praksis.

Dokumenterne kan imidlertid opbevares i en længere periode, hvis det kræves i lovgivningen, eller efter aftale med sponsoren. Det er sponsorens ansvar at underrette hospitalet, institutionen eller praksisen om, hvornår disse dokumenter ikke længere behøver at blive opbevaret.

Sponsoren eller andre ejere af dataene skal opbevare al anden dokumentation vedrørende forsøget, så længe lægemidlet er tilladt. Denne dokumentation indbefatter: forsøgsprotokol inkl. begrundelsen for forsøgets gennemførelse, formål, statistisk udformning og metodologi, inkl. de vilkår hvorunder forsøget er gennemført og styret, oplysninger om det undersøgte lægemiddel, anvendt referencelægemiddel og/eller placebo, instruktioner (standard operating procedures), alle skriftlige bemærkninger til protokollen og procedurene, investigatorbrochuren, forsøgsjournal (case report forms) for hver enkelt forsøgsperson, slutrapport, eventuelle certifikater for tilsyn. Sponsoren eller efterfølgende ejere skal opbevare slutrapporten i 5 år, efter at lægemidlet ikke længere er tilladt.

Ud over de forsøg, der er gennemført inden for EU, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen desuden sørge for arkivering af dokumenter i overensstemmelse med bestemmelserne i direktiv 2001/20/EF og de detaljerede gennemførelsesretningslinjer.

Enhver ændring i ejerskabet til data skal dokumenteres.

Alle data og dokumenter skal gøres tilgængelige, såfremt de kompetente myndigheder anmoder herom.

- d) Oplysninger om hvert klinisk forsøg skal være så detaljeret, at der kan foretages en objektiv bedømmelse:

- forsøgsprotokol, herunder begrundelsen for forsøget, målsætninger og statistisk udformning og metodologi samt de vilkår, hvorunder undersøgelsen er gennemført og styret, samt nærmere oplysninger om det lægemiddel, som forsøget omfatter
- eventuelle certifikater for tilsyn (audit)
- fortegnelse over investigatorerne; hver investigator skal anføre navn, adresse, stilling, uddannelse og klinisk ansvarsområde samt anføre, hvor forsøget blev udført, og samle oplysninger om hver enkelt patient, herunder forsøgsjournal for hver forsøgsperson
- slutrapport underskrevet af investigator og for multicenterforsøg af alle investigatore eller den koordinerende (hoved)investigator.

- e) De oplysninger vedrørende kliniske forsøg, der er anført ovenfor, fremsendes til de kompetente myndigheder. Efter aftale med de kompetente myndigheder kan ansøgeren dog udelade en del af oplysningerne. Efter anmodning skal den komplette dokumentation dog kunne fremlægges straks.

Investigator skal i sine konklusioner vedrørende forsøgsmaterialet udtale sig om lægemidlets sikkerhed ved forskriftsmæssig brug, dets tolerance, dets virkning og alle formålstjenlige oplysninger om indikationer og kontraindikationer, dosering og gennemsnitlig varighed af behandlingen samt eventuelt særlige sikkerhedsforanstaltninger ved anvendelsen samt kliniske symptomer på overdosering. I forbindelse med rapporter om resultaterne fra multicenterforsøg skal hovedinvestigator i sine konklusioner fremsætte en udtalelse om sikkerhed og virkning af det undersøgte lægemiddel på alle centrenes vegne.

- f) De kliniske resultater skal sammenfattes for hver enkelt forsøg med angivelse af:
- 1) antal behandlede forsøgspersoner fordelt efter køn
 - 2) udvælgelse og aldersfordeling i de undersøgte patientgrupper og sammenlignende forsøg
 - 3) antal patienter, der er udgået før forsøgenes afslutning, samt årsagerne hertil
 - 4) hvorvidt kontrolgruppen i kontrollerede forsøg på ovennævnte vilkår
 - ikke har modtaget behandling
 - har fået placebo
 - har fået et andet lægemiddel med kendt virkning
 - har modtaget anden behandling end behandling med lægemidler
 - 5) hyppigheden af konstaterede bivirkninger
 - 6) angivelse af, hvilke patienter der kan have forøget risiko, f.eks. ældre, børn, gravide eller menstruerende kvinder, eller hvis fysiologiske eller patologiske tilstand specielt må tages i betragtning
 - 7) parametre eller evalueringskriterier vedrørende virkningen og resultaterne udtrykt ved hjælp af disse parametre
 - 8) en statistisk vurdering af resultaterne, når tilrettelæggelsen af forsøgene og de variable faktorer kræver en sådan.
- g) Desuden skal investigator altid anføre sine observationer vedrørende:
- 1) eventuelle tegn på tilvænning, afhængighed eller vanskelighed ved afvænnning
 - 2) enhver interaktion, der er konstateret i forbindelse med samtidig indgift af andre lægemidler
 - 3) de kriterier, der er lagt til grund for visse patienters udelukkelse fra forsøgene
 - 4) dødsfald, som er indtruffet under forsøget eller inden for follow-up-perioden.
- h) Oplysninger om en ny kombination af virksomme stoffer skal være af samme art som dem, der forlanges for et nyt lægemiddel, og de skal dokumentere kombinationens sikkerhed og virkning.
- i) Hvis data helt eller delvis udelades, skal dette begrundes. Hvis der optræder uventede resultater under forsøgene, skal yderligere prækliniske toksikologiske og farmakologiske forsøg udføres og gennemgås.
- j) Hvis lægemidlet er bestemt til langtidsanvendelse, skal der gives oplysninger om eventuelle ændringer i den farmakologiske virkning efter gentagen indgift samt om selve fastsættelsen af langtidsdoseringen.

5.2.1. *Rapporter vedrørende biofarmaceutiske undersøgelser*

Der skal forelægges rapporter om biotilgængelighedsundersøgelser, sammenlignende biotilgængelighed, bioækvivalens, in vitro- og in vivo-korrelation og om bioanalyse- og analysemetoder.

Derudover skal der om fornødent foretages en vurdering af biotilgængeligheden for at bestemme bioækvivalensen for lægemidler, der er omhandlet i artikel 10, stk. 1, litra a).

5.2.2. *Rapporter vedrørende undersøgelser af farmakokinetik under anvendelse af humant biomateriale*

I dette bilag forstås ved humant biomateriale proteiner, celler, væv og beslægtet materiale fra humane kilder, der anvendes in vitro eller ex vivo til bedømmelse af lægemiddelstoffers farmakokinetiske egenskaber.

Der skal i den forbindelse forelægges rapporter vedrørende undersøgelse af plasmaproteinbinding, hepatisk metabolisme og interaktion for det virksomme stof samt undersøgelser, hvor der er anvendt andet humant biomateriale.

5.2.3. *Rapporter vedrørende farmakokinetiske undersøgelser på mennesker*

a) Følgende farmakokinetiske egenskaber skal beskrives:

- absorption (hastighed og størrelse)
- fordeling
- metabolisme
- udskillelse.

Klinisk signifikante forhold, herunder de kinetiske resultaters betydning for doseringen, skal beskrives, især for patienter i risikogrupper. Forskelle mellem mennesket og de dyrearter, der er anvendt i de prækliniske undersøgelser, skal beskrives.

Ud over farmakokinetiske undersøgelser af standardtypen, hvor der anvendes flere stikprøver, kan populationsrelaterede farmakokinetiske analyser baseret på få stikprøver under kliniske undersøgelser også behandle spørgsmål vedrørende indre og ydre faktoreres bidrag til variabiliteten i forholdet mellem dosis og farmakokinetisk reaktion. Der skal forelægges rapporter vedrørende undersøgelser af farmakokinetisk tolerans og begyndelsestolerans hos raske forsøgspersoner og hos patienter, rapporter om farmakokinetiske undersøgelser til vurdering af virkningen af interne og eksterne faktorer og rapporter vedrørende populationsrelaterede farmakokinetiske undersøgelser.

b) Hvis lægemidlet sædvanligvis skal indgives samtidig med andre lægemidler, skal der gives oplysning om de forsøg med samtidig indgift, der er udført med henblik på at påvise eventuelle ændringer i den farmakologiske virkning.

De farmakokinetiske interaktioner mellem det virksomme stof og andre lægemidler eller stoffer skal undersøges.

5.2.4. *Rapporter vedrørende farmakodynamiske undersøgelser på mennesker*

a) Den farmakodynamiske virkning i relation til effekten skal påvises, herunder:

- dosis-virkningssammenhængen og dennes tidsforløb
- begrundelse for dosering og indgiftsforhold
- eventuelt virkningsmekanisme.

Farmakodynamiske virkninger, som ikke er relateret til effekten, skal beskrives.

Påvisningen af farmakodynamiske virkninger hos mennesket begrundes ikke i sig selv konklusioner vedrørende en bestemt potentiel terapeutisk effekt.

- b) Hvis lægemidlet sædvanligvis indgives samtidig med andre lægemidler, skal der gives oplysninger om de forsøg med samtidig indgift, der er udført med henblik på at påvise eventuelle ændringer i den farmakologiske virkning.

Farmakodynamiske interaktioner mellem det virksomme stof og andre lægemidler eller stoffer skal undersøges.

5.2.5. *Rapporter vedrørende undersøgelser af virkning og sikkerhed*

5.2.5.1. *Rapporter vedrørende kontrollerede kliniske undersøgelser af den angivne indikation*

Normalt skal de kliniske undersøgelser udføres som kontrollerede kliniske forsøg, så vidt muligt randomiserede, og alt efter det enkelte tilfælde over for placebo og over for et lægemiddel af anerkendt terapeutisk værdi; enhver anden metode skal begrundes. Behandlingen af kontrolgruppen kan variere og vil også afhænge af etiske hensyn og det terapeutiske område. Det kan således undertiden være mere relevant at sammenligne virkningen af et nyt lægemiddel med virkningen af et eksisterende lægemiddel, hvis terapeutiske værdi er almindelig kendt, end med virkningen af placebo.

- (1) Så vidt muligt, og særligt ved forsøg, hvor virkningen af lægemidlet ikke kan måles objektivt, skal der dog træffes foranstaltninger til at undgå bias, herunder randomiseringsmetoder og blindteknik.
- (2) Forsøgsprotokollen skal omfatte en grundig beskrivelse af de statistiske metoder, der anvendes, antal patienter og inklusionskriterier (herunder beregninger af forsøgets statistiske værdi), hvilket signifikansniveau der anvendes, og en beskrivelse af den statistiske enhed. De foranstaltninger, der træffes for at undgå bias, særlig randomiseringsmetoder, skal dokumenteres. Inddragelse af et stort antal forsøgspersoner i et forsøg må ikke betragtes som en tilstrækkelig erstatning for et velkontrolleret forsøg.

Sikkerhedsdataene skal gennemgås under hensyn til de retningslinjer, Kommissionen har offentliggjort, idet der skal tages særlig hensyn til faktorer, der medfører ændringer af dosis eller behov for samtidig medicinering, alvorlige bivirkninger, og faktorer, der resulterer i tilbagetrækning og dødsfald. Patienter eller patientgrupper med forøget risiko skal udpeges, og der skal tages særlig hensyn til potentielt sårbare patienter, som kan være til stede i ringe antal, f.eks. børn, gravide, svagelige ældre, personer med udprægede abnormiteter med hensyn til metabolisme eller udskillelse osv. Sikkerhedsvurderingens betydning for den mulige anvendelse af lægemidlet skal beskrives.

5.2.5.2. *Rapporter vedrørende ikke-kontrollerede kliniske undersøgelser og rapporter vedrørende analyse af data fra mere end én undersøgelse og andre rapporter om kliniske undersøgelser*

Disse rapporter skal forelægges.

5.2.6. *Rapporter vedrørende erfaringer efter markedsføring*

Hvis lægemidlet allerede er godkendt i tredjelande, skal der gives oplysninger om konstaterede bivirkninger ved det pågældende lægemiddel og lægemidler indeholdende samme virksomme stoffer, om muligt i relation til anvendeshyppigheden.

5.2.7. *Forsøgsjournaler og patientlister*

Når forsøgsjournaler og patientlister indgives i overensstemmelse med de relevante retningslinjer offentliggjort af agenturet, skal de foreligge i samme rækkefølge som rapporterne vedrørende de kliniske undersøgelser og være indekseret efter undersøgelse.

DEL II

SÆRLIGE ANSØGNINGER OM MARKEDSFØRINGSTILLADELSE OG KRAV I FORBINDELSE HERMED

Nogle lægemidler er karakteriseret ved specifikke aspekter, som er af en sådan art, at de krav, der stilles til dossier'et i forbindelse med ansøgninger om markedsføringstilladelse, jf. dette bilags del I, må tilpasses. For at tage hensyn til disse særlige forhold skal ansøgeren fremlægge dossier'et i hensigtsmæssig og tilpasset form.

1. ALMINDELIG ANERKENDT ANVENDELSE PÅ DET MEDICINSKE OMRÅDE

Hvad angår lægemidler, hvor det virksomme stof/de virksomme stoffer finder »almindelig anerkendt anvendelse på det medicinske område«, jf. artikel 10, stk. 1, litra a), nr. ii), og er effektive og tilstrækkeligt sikre, gælder følgende særlige bestemmelser.

Ansøgeren skal fremlægge modul 1, 2 og 3 som beskrevet i dette bilags del I.

Med hensyn til modul 4 og 5 skal en udførlig videnskabelig bibliografi omfatte ikke-kliniske og kliniske kendetegn.

Følgende særlige regler finder anvendelse for at påvise almindelig anerkendt anvendelse på det medicinske område:

a) De faktorer, der skal tages hensyn til for at fastslå »almindelig anerkendt anvendelse på det medicinske område« for et lægemiddels bestanddele, er:

- den periode, hvor et stof er blevet anvendt
- kvantitative aspekter ved brugen af stoffet
- graden af videnskabelig interesse i anvendelse af stoffet (som det afspejles i offentliggjort videnskabelig litteratur) og
- kohærens mellem de videnskabelige vurderinger.

Det kan derfor være nødvendigt at anvende forskellige perioder for at fastslå forskellige stoffers »almindelig anerkendte anvendelse«. Under alle omstændigheder kan den periode, der er nødvendig for at fastslå en »almindelig anerkendt anvendelse« af et lægemiddels bestanddele, ikke være under ti år fra den første systematiske og dokumenterede anvendelse af det pågældende stof som lægemiddel i Fællesskabet.

- b) Den dokumentation, som ansøgeren forelægger, bør dække alle aspekter af vurderingen af sikkerheden og/eller effektiviteten og skal omfatte eller referere til en oversigt over den relevante litteratur, således at der tages hensyn til undersøgelser foretaget før og efter markedsføring og offentliggjort videnskabelig litteratur vedrørende erfaringerne i form af epidemiologiske undersøgelser, især sammenlignende epidemiologiske undersøgelser. Al dokumentation, både positiv og negativ, skal indgives. Med hensyn til bestemmelserne om »almindelig anerkendt anvendelse på det medicinske område« er det specielt nødvendigt at påpege, at »bibliografisk reference« til andre dokumentationskilder (undersøgelser efter markedsføringen, epidemiologiske undersøgelser osv.) og ikke blot data vedrørende forsøg og afprøvninger kan anvendes som gyldig dokumentation for et lægemiddels sikkerhed og virkning, hvis anvendelsen af disse informationskilder beskrives og begrundes tilfredsstillende i ansøgningen.
- c) Man skal især være opmærksom på manglende information, og det skal begrundes, hvorfor der har kunnet påvises anerkendt sikkerheds- og/eller effektivitetsniveau, skønt der mangler nogle undersøgelser.
- d) De ikke-kliniske og/eller kliniske oversigter skal forklare relevansen af alle forelagte data, som vedrører et lægemiddel, der er forskellig fra det lægemiddel, der påtænkes markedsført. Det skal vurderes, om det produkt, der er undersøgt, kan anses for at svare til det produkt, som der er ansøgt om markedsføringstilladelse for, på trods af de eksisterende forskelle.
- e) Erfaringer efter markedsføring af andre produkter, der indeholder samme bestanddele, er af særlig betydning, og ansøgerne bør lægge særlig vægt på dette spørgsmål.

2. ET LÆGEMIDDEL, DER I DET VÆSENTLIGE SVARER TIL ET ALLEREDE GODKENDT LÆGEMIDDEL

- a) Ansøgninger i henhold til artikel 10, stk. 1, litra a), nr. i) (et lægemiddel, der i det væsentlige svarer til et allerede godkendt lægemiddel), skal indeholde de data, der er beskrevet i modul 1, 2 og 3 i dette bilags del I, forudsat at ansøgeren har fået tilladelse fra indehaveren af den oprindelige markedsføringstilladelse til at krydshenviser til indholdet af dennes modul 4 og 5.
- b) Ansøgninger i henhold til artikel 10, stk. 1, litra a), nr. iii) (et lægemiddel, der i det væsentlige svarer til et allerede godkendt lægemiddel, dvs. generika) skal indeholde de data, der er beskrevet i modul 1, 2 og 3 i dette bilags del I, samt data, der viser biotilgængelighed og bioækvivalens med det oprindelige lægemiddel, forudsat at sidstnævnte ikke er et biologisk lægemiddel (jf. del II, punkt 4: Biologiske lægemidler, der svarer til allerede godkendte lægemidler).

Hvad angår disse lægemidler skal der i de ikke-kliniske/kliniske oversigter/resuméer især lægges vægt på følgende:

- Grundene til, at lægemidlet påstås i det væsentlige at svare til et allerede godkendt lægemiddel.
- Et resumé af de urenheder, der findes i batcher af det virksomme stof/de virksomme stoffer og af det færdige lægemiddel (og hvis det er relevant af de nedbrydningsprodukter, der opstår under lagring), og som foreslås anvendt i det lægemiddel, der skal markedsføres, samt en evaluering af disse urenheder.
- En evaluering af bioækvivalensundersøgelserne eller en begrundelse for, hvorfor undersøgelserne ikke er blevet foretaget i henhold til retningslinjerne for biotilgængeligheds- og bioækvivalensundersøgelser.
- En ajourføring af den relevante litteratur, der er offentliggjort om stoffet og den nuværende anvendelse. Artikler i »peer review«-tidsskrifter kan eventuelt kommenteres med henblik herpå.
- Enhver påstand i resuméet om produktets egenskaber, som ikke kendes fra eller udledes af egenskaberne ved lægemidlet og/eller dets terapeutiske gruppe, bør behandles i de ikke-kliniske/kliniske oversigter/resuméer og underbygges ved hjælp af offentliggjort litteratur og/eller supplerende undersøgelser.
- Yderligere data bør, hvis det er relevant, forelægges af ansøgeren som dokumentation for sikkerheds- og effektivitetsækvivalensen hvad angår forskellige salte, estere eller derivater af et godkendt virksomt stof, når ansøgeren påstår, at lægemidlet i det væsentlige svarer til et allerede godkendt lægemiddel.

3. SUPPLERENDE DATA, DER KRÆVES I SÆRLIGE SITUATIONER

Når det virksomme stof i et lægemiddel, der i det væsentlige svarer til et allerede godkendt lægemiddel, indeholder samme terapeutiske andel som det oprindeligt godkendte lægemiddel, men i forbindelse med et andet salt/esterkompleks/derivat, skal det godtgøres, at der ikke er sket nogen ændring i andelens farmakokinetik, farmakodynamik og/eller toksicitet, som kan ændre sikkerheds-/effektivitetsprofilen. Er dette ikke tilfældet, anses denne forbindelse for at være et nyt virksomt stof.

Er et lægemiddel bestemt til et andet terapeutisk formål, præsenteres det i en anden dispenseringsform, eller skal det indgives på en anden måde, i andre doser eller med en anden dosering, skal der dog fremlægges resultater af relevante toksikologiske, farmakologiske og/eller kliniske forsøg.

4. BIOLOGISKE LÆGEMIDLER, DER SVARER TIL ALLEREDE GODKENDTE LÆGEMIDLER

Det kan forekomme, at bestemmelserne i artikel 10, stk. 1, litra a), nr. iii), ikke er tilstrækkelige i forbindelse med biologiske lægemidler. Hvis de oplysninger, der kræves i forbindelse med lægemidler, der i det væsentlige svarer til allerede godkendte lægemidler (generika), ikke gør det muligt at påvise, at to biologiske lægemidler svarer til hinanden, skal der fremlægges supplerende oplysninger, navnlig den toksikologiske og kliniske profil.

Når et biologisk lægemiddel som defineret i del I, punkt 3.2, i dette bilag, som henviser til et oprindeligt lægemiddel, der er blevet tildelt en markedsføringstilladelse i Fællesskabet, fremlægges af en uafhængig ansøger med henblik på en markedsføringstilladelse efter udløbet af databeskyttelsesperioden, skal følgende fremgangsmåde anvendes.

- De oplysninger, der skal gives, skal ikke begrænses til modul 1, 2 og 3 (farmaceutiske, kemiske og biologiske data) suppleret med data om bioækvivalens og biotilgængelighed. Det afgøres i det konkrete tilfælde og i overensstemmelse med de relevante videnskabelige retningslinjer, hvilke og hvor mange supplerende data (dvs. toksikologiske og andre ikke-kliniske og egnede kliniske data) der skal fremlægges.
- Da der findes mange forskellige biologiske lægemidler, afgør den kompetente myndighed under hensyntagen til hvert enkelt lægemiddels særlige kendetegn, i hvilket omfang der er behov for at kræve bestemte undersøgelser som fastlagt i modul 4 og 5.

Det fremgår af retningslinjerne som offentliggjort af agenturet, hvilke generelle principper der skal anvendes, idet der tages hensyn til det pågældende biologiske lægemiddels kendetegn. Såfremt det oprindeligt godkendte lægemiddel har mere end en indikation, skal effektiviteten og sikkerheden af det lægemiddel, der påstås at svare til dette, godtgøres eller om nødvendigt påvises særskilt for hver af de påståede indikationer.

5. FAST KOMBINATION AF LÆGEMIDLER

Ansøgninger i henhold til artikel 10, stk. 1, litra b), skal vedrøre nye lægemidler fremstillet af mindst to virksomme stoffer, som ikke tidligere er blevet godkendt som en fast kombination af lægemidler.

I forbindelse med disse ansøgninger skal der fremlægges et fuldstændigt dossier (modul 1-5) for den faste kombination af lægemidler. Der skal i givet fald gives oplysninger om fremstillingssteder og om sikkerhedsevalueringen af de fremmede agenser.

6. DOKUMENTATION FOR ANSØGNINGER UNDER SÆRLIGE OMSTÆNDIGHEDER

Når ansøgeren i henhold til artikel 22 kan påvise, at han ikke er i stand til at fremskaffe fuldstændige oplysninger om effekt og sikkerhed ved normal forskriftsmæssig brug, fordi:

- de for det pågældende lægemiddel angivne indikationer optræder så sjældent, at ansøgeren ikke med rimelighed kan forventes at fremskaffe fuldstændige oplysninger, eller
- videnskabens nuværende stade ikke gør det muligt at fremskaffe fuldstændige oplysninger, eller
- det vil stride imod alment anerkendte principper for medicinsk etik at indhente sådanne oplysninger,

kan markedsføringstilladelsen gives med visse bestemte forbehold.

Disse forbehold kan omfatte følgende:

- Ansøgeren gennemfører et specielt undersøgelsesprogram inden for et tidsrum, der fastsættes af den kompetente myndighed; resultaterne af dette program udgør grundlaget for en fornyet vurdering af forholdet mellem fordele og risici.
- Det pågældende lægemiddel må kun udleveres efter lægeordination og må i visse tilfælde kun indgives under streng lægelig kontrol, evt. på et hospital, og hvis der er tale om et radioaktivt middel, må det kun indgives af en godkendt person.
- Indlægssedlen og enhver form for oplysninger om præparatet skal henlede lægens opmærksomhed på, at der på visse udtrykkeligt angivne områder endnu ikke findes tilstrækkelige oplysninger om det pågældende lægemiddel.

7. KOMBINEREDE ANSØGNINGER OM MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

Ved kombinerede ansøgninger om markedsføringstilladelse forstås ansøgninger om markedsføringstilladelser, hvor modul 4 og/eller 5 består af en kombination af rapporter om begrænsede ikke-kliniske og/eller kliniske undersøgelser, udført af ansøgeren, samt af bibliografiske referencer. Alle andre moduler er i overensstemmelse med den struktur, der er beskrevet i dette bilags del I. Den kompetente myndighed afgør ved en konkret bedømmelse, om det format, der foreslås af ansøgeren, kan accepteres.

DEL III

SÆRLIGE LÆGEMIDLER

I denne del fastlægges de særlige krav alt efter arten af bestemte lægemidler.

1. BIOLOGISKE LÆGEMIDLER**1.1. Lægemidler fremstillet på basis af plasma**

For lægemidler fremstillet på basis af blod eller plasma fra mennesker, og som en undtagelse fra bestemmelserne i modul 3, kan de krav til ansøgningen, der er nævnt i »Oplysninger om udgangsmaterialer og råvarer«, for så vidt angår udgangsmaterialer fremstillet på basis af blod/plasma erstattes af en Plasma Master File, der er certificeret i overensstemmelse med denne del.

a) Principper

I dette bilag gælder følgende:

- Ved en Plasma Master File forstås en selvstændig dokumentation, som er adskilt fra dossier'et til markedsføringstilladelsen, og som indeholder alle relevante detaljerede oplysninger om de særlige kendetegn ved det komplette plasma fra mennesker, som anvendes som udgangsmateriale og/eller råvare til fremstilling af sub-/mellemfraktioner, bestanddele af hjælpestoffer og et virksomt stof/ virksomme stoffer, som udgør en del af lægemidlerne eller det medicinske udstyr som omhandlet i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2000/70/EF af 16. november 2000 om ændring af direktiv 93/42/EF for så vidt angår medicinsk udstyr, som indeholder stabile produkter af humant blod eller plasma ⁽¹⁾.
- Ethvert center eller institut til fraktionering/forarbejdning af plasma fra mennesker skal udarbejde og ajourføre det sæt detaljerede relevante oplysninger, der er omhandlet i Plasma Master File'en.
- Plasma Master File'en indgives til agenturet eller den kompetente myndighed af den, der ansøger om markedsføringstilladelse, eller af indehaveren af markedsføringstilladelsen. Er den, der ansøger om markedsføringstilladelse, eller indehaveren af markedsføringstilladelsen en anden end indehaveren af Plasma Master File'en, skal Plasma Master File'en stilles til rådighed for ansøgeren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen, således at denne kan fremlægge den for den kompetente myndighed. Ansøgeren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen har under alle omstændigheder ansvaret for lægemidlet.
- Den kompetente myndighed, der behandler ansøgningen om markedsføringstilladelse, skal afvente, at agenturet udsteder certifikatet, før den træffer afgørelse om ansøgningen.
- Ethvert dossier i forbindelse med en markedsføringstilladelse til et lægemiddel, som indeholder bestanddele fremstillet på basis af plasma fra mennesker, skal henvise til den Plasma Master File, der vedrører den plasma, der er anvendt som udgangsmateriale/råvare.

b) Indhold

I overensstemmelse med bestemmelserne i artikel 109, ændret ved direktiv 2002/98/EF, der vedrører kravene til donorer og kontrol med donationer, skal Plasma Master File'en indeholde oplysninger om den plasma, der anvendes som udgangsmateriale/råvare, herunder især:

⁽¹⁾ EFT L 313 af 13.12.2000, s. 22.

- (1) Plasmaens oprindelse
 - (i) Oplysninger om de centre eller institutter, hvor indsamlingen af blod/plasma finder sted, herunder tilsyn og godkendelse, og epidemiologiske data om infektioner, der kan overføres med blod.
 - (ii) Oplysninger om de centre eller institutter, hvor donationer og plasmapooler analyseres, herunder tilsyn og godkendelse.
 - (iii) Kriterierne for udvælgelse/eksklusion af blod- eller plasmadonorere.
 - (iv) Det system, der er indført for at kunne spore hver enkelt donation fra indsamlingsstedet for blod/ plasma til det færdige produkt og omvendt.

- (2) Plasmaens kvalitet og sikkerhed
 - (i) Overensstemmelse med den europæiske farmakopés monografier.
 - (ii) Analyse af blod-/plasmadonationer og -pools med henblik på påvisning af infektiøse agenser, herunder oplysninger om analysemetoder, og hvad angår plasmapooler, valideringsdata om de analyser, der er anvendt.
 - (iii) Tekniske kendetegn for poser til indsamling af blod og plasma, herunder oplysninger om de antikoaguleringsopløsninger, der er anvendt.
 - (iv) Lager- og transportforholdene for plasma.
 - (v) Procedure for eventuelle lageropgørelser og/eller karantæneperioder.
 - (vi) Karakterisering af plasmapoolen.

- (3) Det system, der er indført mellem på den ene side den, der fremstiller lægemidler på basis af plasma, og/eller den, der fraktionerer/forarbejder plasma, og på den anden side de centre eller institutter, der indsamler og analyserer blod/plasma, til fastlæggelse af vilkårene for deres samarbejde og aftalte specifikationer.

Plasma Master File'en skal desuden indeholde en liste over de lægemidler, som Plasma Master File'en gælder for, uanset om der er givet markedsføringstilladelse til lægemidlerne, eller man er i færd med at give en sådan tilladelse, herunder lægemidler som omhandlet i artikel 2 i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/20/EF om anvendelse af god klinisk praksis ved gennemførelse af kliniske forsøg med lægemidler til human brug.

c) Evaluering og certificering

- For lægemidler, som endnu ikke er godkendt, skal den, der ansøger om en markedsføringstilladelse, indgive et fuldstændigt dossier til en kompetent myndighed og vedlægge en særskilt Plasma Master File, hvis en sådan ikke allerede findes.
- Plasma Master File'en evalueres videnskabeligt og teknisk af agenturet. En positiv evaluering resulterer i et certifikat om, at Plasma Master File'en er overensstemmelse med fællesskabslovgivningen. Certifikatet skal ledsages af evalueringsrapporten og finder anvendelse i hele Fællesskabet.
- Plasma Master File'en skal opdateres og gencertificeres hvert år.

- Senere ændringer af vilkårene i Plasma Master File'en skal ske i overensstemmelse med vurderingsproceduren i Kommissionens forordning (EF) nr. 542/95⁽¹⁾ om behandling af ændringer af betingelserne i markedsføringstilladelser i henhold til Rådets forordning (EØF) nr. 2309/93 om fastsættelse af fællesskabsprocedurer for godkendelse og overvågning af human- og veterinærmedicinske lægemidler og om oprettelse af et europæisk agentur for lægemiddelvurdering⁽²⁾. Betingelserne for vurdering af disse ændringer er fastlagt i Kommissionens forordning (EF) nr. 1085/2003.
- Næste skridt efter bestemmelserne i første, andet, tredje og fjerde led er, at den kompetente myndighed, der skal udstede eller har udstedt markedsføringstilladelsen, skal tage hensyn til certificeringen, gencertificeringen eller ændringen af Plasma Master File'en for det pågældende lægemiddel (de pågældende lægemidler).
- Som en undtagelse fra bestemmelserne i andet led i dette punkt (evaluering og certificering) skal den videnskabelige og tekniske evaluering af en Plasma Master File, i tilfælde hvor denne kun svarer til lægemidler fremstillet på basis af blod/plasma, for hvilke markedsføringstilladelsen er begrænset til en enkelt medlemsstat, udføres af den kompetente myndighed i den pågældende medlemsstat.

1.2. Vacciner

For vacciner til human brug, og som en undtagelse fra bestemmelserne i modul 3 om »virksomt stof/virksomme stoffer«, gælder følgende krav, når der tages udgangspunkt i brugen af Vaccine Antigen Master File-systemet.

Dossier'et i forbindelse med en ansøgning om markedsføringstilladelse til en anden vaccine end influenzavaccine til mennesker skal indeholde en Vaccine Antigen Master File for hvert vaccineantigen, som er et virksomt stof i vaccinen.

a) Principper

I dette bilag gælder følgende:

- Ved en Vaccine Antigen Master File forstås en selvstændig del af dossier'et i forbindelse med ansøgningen om en markedsføringstilladelse til en vaccine, og den skal indeholde alle relevante oplysninger af biologisk, farmaceutisk og kemisk art om hvert af de virksomme stoffer, som er en bestanddel af dette lægemiddel. Den selvstændige del kan være fælles for en eller flere monovalente og/eller kombinerede vacciner, som fremlægges af samme ansøger eller indehaver af en markedsføringstilladelse.
- En vaccine kan indeholde en eller flere bestemte vaccineantigener. Der er lige så mange virksomme stoffer som vaccineantigener i en vaccine.
- En kombineret vaccine indeholder mindst to bestemte vaccineantigener til forebyggelse af en eller flere infektionssygdomme.
- En monovalent vaccine er en vaccine, som indeholder et vaccineantigen til forebyggelse af en enkelt infektionssygdom.

b) Indhold

Vaccine Antigen Master File'en skal indeholde følgende oplysninger, der er taget fra den relevante del (virksomt stof) af modul 3 om »kvalitetsdata« som beskrevet i dette bilags del I:

Virksomt stof

1. Generelle oplysninger, herunder overensstemmelse med de(n) relevante monografi(er) i den europæiske farmakopé.
2. Oplysninger om fremstillingen af det virksomme stof: herunder hører oplysninger om fremstillingsprocessen, oplysninger om udgangsmaterialer og råvarer, særlige foranstaltninger vedrørende sikkerhedsevaluering af TSE og fremmede agenser samt faciliteter og udstyr.

⁽¹⁾ EFT L 55 af 13.3.1995, s. 15.

⁽²⁾ EFT L 214 af 24.8.1993, s. 1.

3. Karakterisering af det virksomme stof
4. Kvalitetskontrol af det virksomme stof
5. Referencestandard og -materialer
6. Beholder og lukkemekanisme for det virksomme stof
7. Det virksomme stofs stabilitet.

c) **Evaluering og certificering**

- For nye vacciner, som indeholder et nyt vaccineantigen, skal ansøgeren til en kompetent myndighed indsende et fuldstændigt dossier i forbindelse med ansøgningen om en markedsføringstilladelse, herunder alle de Vaccine Antigen Master Files, der svarer til hvert enkelt vaccineantigen, som er en bestanddel af den nye vaccine, hvis der ikke allerede findes en Master File for det enkelte vaccineantigen. Agenturet skal foretage en videnskabelig og teknisk evaluering af hver Vaccine Antigen Master File. En positiv evaluering medfører, at der udstedes et certifikat om, at hver enkelt Vaccine Antigen Master File er i overensstemmelse med fællesskabslovgivningen, og dette certifikat skal ledsages af evalueringsrapporten. Certifikatet finder anvendelse i hele Fællesskabet.
- Bestemmelserne i første led finder også anvendelse på enhver vaccine, som består af en ny kombination af vaccineantigener, uanset om en eller flere af disse vaccineantigener er en bestanddel af vacciner, der allerede er godkendt i Fællesskabet.
- Ændringer i indholdet af en Vaccine Antigen Master File for en vaccine, der er godkendt i Fællesskabet, skal evalueres videnskabeligt og teknisk af agenturet i overensstemmelse med den procedure, der er fastlagt i Kommissionens forordning (EF) nr. 1085/2003. Er evalueringen positiv, udsteder agenturet et certifikat om, at Vaccine Antigen Master File'en er i overensstemmelse med fællesskabslovgivningen. Det udstedte certifikat finder anvendelse i hele Fællesskabet.
- Som undtagelse fra bestemmelserne i dette punkts første, andet og tredje led (evaluering og certificering), hvor en Vaccine Antigen Master File kun vedrører en vaccine, som er omfattet af en markedsføringstilladelse, som ikke er blevet udstedt/ikke vil blive udstedt efter en fællesskabsprocedure, og forudsat at den godkendte vaccine indeholder vaccineantigener, som ikke er blevet evalueret ved en fællesskabsprocedure, skal den videnskabelige og tekniske evaluering af den nævnte Vaccine Antigen Master File og senere ændringer heraf udføres af den nationale kompetente myndighed, som har udstedt markedsføringstilladelsen.
- Næste skridt efter bestemmelserne i første, andet, tredje og fjerde led er, at den kompetente myndighed, der skal udstede eller har udstedt markedsføringstilladelsen, skal tage hensyn til certificeringen, gencertificeringen eller ændringen af Vaccine Antigen Master File'en for det pågældende lægemiddel (de pågældende lægemidler).

2. **RADIOAKTIVT LÆGEMIDDEL OG PRÆKURSORER**

2.1. **Radioaktive lægemidler**

Med henblik på dette kapitel skal ansøgninger i henhold til artikel 6, stk. 2, og artikel 9 indeholde et fuldstændigt dossier, herunder følgende specifikke detaljerede oplysninger:

Modul 3

- a) I forbindelse med et radioaktivt kit, som skal mærkes radioaktivt, efter at fremstilleren har leveret det, anses det virksomme stof for at være den del af formuleringen, som er beregnet til at bære eller binde radionukleiden. I beskrivelsen af fremstillingsmetoden for radioaktive kit skal indgå nærmere oplysninger om fremstillingen af kittet og om den anbefalede færdigbehandling med henblik på fremstillingen af det radioaktive lægemiddel. De nødvendige specifikationer for radionukleiden skal, hvor det er relevant, angives i overensstemmelse med den generelle monografi eller de specifikke monografier i den europæiske farmakopé. Desuden skal ethvert indholdsstof, der er væsentligt for den radioaktive mærkning, angives. Strukturen af den forbindelse, der er mærket radioaktiv, skal også beskrives.

For radionukleider skal de nukleare reaktioner, der indgår, drøftes.

I en generator anses både moder- og datterradionukleider for at være virksomme stoffer.

- b) Radionukleidens art samt isotopens identitet, sandsynlige urenheder, bærestof, anvendelse og specifik aktivitet skal angives nærmere.
- c) Udgangsmaterialer omfatter også bestrålingsmaterialer.
- d) Den kemiske/radiokemiske renhed og forholdet mellem denne og biodistributionen skal angives.
- e) Radionukleidisk renhed, den radiokemiske renhed og specifikke aktivitet skal angives.
- f) For generatorer skal der forelægges oplysninger om analysemetoder for moder- og datterradionukleider. For generatoreluater skal der fremlægges analysemetoder for moderradionukleider og for andre indholdsstoffer i generatorsystemet.
- g) Kravet om at angive indholdet af virksomme stoffer i masse af virksomme dele gælder kun for radioaktive kit. For radionukleider skal radioaktiviteten udtrykkes i becquerel på en given dato og om nødvendigt, tidspunkt med henvisning til tidszone. Strålingstype skal angives.
- h) For kit skal specifikationerne for det færdige produkt omfatte prøvning af produkternes egenskaber efter den radioaktive mærkning. Der skal også foretages passende analyser af den radioaktivt mærkede forbindelses radiokemiske renhed og radionukleidiske renhed. Alle stoffer, der er af betydning for den radioaktive mærkning, skal identificeres, der skal foretages en assay heraf.
- i) Der skal gives oplysninger om stabilitet for radionukleid-generatorer, radionukleid-kit og radioaktive produkter. For radioaktive lægemidler i flerdosisbeholdere skal stabiliteten under brug dokumenteres.

Modul 4

Det erkendes, at toksicitet kan have forbindelse med strålingsdosis. Ved den diagnostiske anvendelse er dette en følge af brugen af det radioaktive lægemiddel; ved den terapeutiske anvendelse er det den tilstræbte virkning. Evalueringen af radioaktive lægemidlers sikkerhed og effekt skal derfor omfatte både krav til lægemidler og krav vedrørende strålingsdosimetri. Organers/vævs udsættelse for stråling skal dokumenteres. Skøn over den absorberede strålingsdosis skal beregnes efter et nærmere angivet, internationalt anerkendt system ved hjælp af en særlig indgiftsmåde.

Modul 5

Resultaterne af de kliniske forsøg skal i givet fald angives i kliniske resuméer eller på anden vis godtgøres.

2.2. Radioaktive prækursorer til radioaktiv mærkning

I det særlige tilfælde, hvor en radioaktiv prækursor alene skal anvendes til radioaktiv mærkning, er hovedformålet at give oplysninger om eventuelle følger af en dårlig radioaktiv mærkningseffekt eller in vivo-adskillelse af det radioaktivt mærkede konjugat, dvs. spørgsmål vedrørende effekten i patienten af frie radionukleider. Det er også nødvendigt at give relevante oplysninger om erhvervsrisici, dvs. om hospitalspersonales og miljøets udsættelse for radioaktiv stråling.

Der skal navnlig i givet fald gives følgende oplysninger:

Modul 3

Bestemmelserne i modul 3 finder anvendelse på registrering af radioaktive prækursorer som defineret ovenfor (litra a) til i)).

Modul 4

Med hensyn til toksicitet ved enkelt og gentagen indgift skal resultaterne af de undersøgelser, der er foretaget i overensstemmelse med de principper om god laboratoriepraksis, der er fastsat i Rådets direktiv 87/181/EØF og 88/320/EØF, angives, medmindre det godtgøres, hvorfor disse resultater ikke angives.

Mutagenitetsundersøgelser af radionukleider anses ikke for at være nyttige i dette særlige tilfælde.

Oplysninger om den kemiske toksicitet og den relevante »kolde« nukleids karakter skal angives.

Modul 5

Kliniske oplysninger, der er fremkommet ved kliniske undersøgelser af den pågældende prækursor, anses ikke for relevante hvad angår radioaktive prækursorer, som alene er tænkt anvendt til radioaktiv mærkning.

Der skal imidlertid gives oplysninger om den kliniske anvendelighed af radioaktive prækursorer, når de er forbundet med relevante bæremolekyler.

3. HOMØOPATISKE LÆGEMIDLER

Dette afsnit indeholder særlige bestemmelser om anvendelse af modul 3 og 4 på homøopatiske lægemidler som defineret i artikel 1, stk. 5.

Modul 3

Bestemmelserne i modul 3 finder med følgende ændringer anvendelse på dokumenter, der indgives i henhold til artikel 15 som led i en forenklet registrering af homøopatiske lægemidler som omhandlet i artikel 14, stk. 1, samt på dokumenter med henblik på godkendelse af andre homøopatiske lægemidler som omhandlet i artikel 16, stk. 1.

a) Terminologi

Det latinske navn på den homøopatiske stamme som beskrevet i dossieret til ansøgningen om markedsføringstilladelse skal være i overensstemmelse med den latinske betegnelse i den europæiske farmakopé eller, hvis en sådan ikke findes, i en medlemsstats officielle farmakopé. I givet fald angives det traditionelle navn/de traditionelle navne, som benyttes i hver medlemsstat.

b) Kontrol med udgangsmaterialer

Oplysninger og dokumentation vedrørende udgangsmaterialerne — dvs. alle de anvendte materialer, herunder råvarer og mellemprodukter indtil den endelige fortynding, som skal inkorporeres i det færdige lægemiddel — som vedlægges ansøgningen, skal suppleres med yderligere data om den homøopatiske stamme.

De generelle kvalitetskrav gælder for alle udgangsmaterialer og råvarer samt for de mellemliggende trin af fremstillingsprocessen indtil den endelige fortynding, som skal inkorporeres i det færdige lægemiddel. Om muligt gennemføres der en assay, hvis der er toksiske komponenter til stede, og hvis kvaliteten af den endelige fortynding, som skal inkorporeres, ikke kan kontrolleres på grund af den høje fortyndingsgrad. Alle trin af fremstillingsprocessen lige fra udgangsmaterialer til den endelige fortynding, som skal inkorporeres i det færdige lægemiddel, skal beskrives fuldt ud.

Sker der fortynding, bør de enkelte trin af fortyndingen foretages efter den homøopatiske fremstillingsmetode som beskrevet i den relevante monografi i den europæiske farmakopé, eller, såfremt en sådan ikke findes, i en medlemsstats farmakopé.

c) Kontrol af det færdige lægemiddel

De generelle kvalitetskrav gælder for færdige homøopatiske lægemidler, og enhver undtagelse skal behørigt begrundes af ansøgeren.

Der skal foretages identifikation og assay af alle toksikologisk relevante bestanddele. Hvis det kan godtgøres, at alle toksikologisk relevante bestanddele ikke kan identificeres, og/eller der ikke kan foretages assay på disse, f.eks. på grund af dets fortynding i det færdige lægemiddel, skal kvaliteten påvises ved en fuldstændig validering af fremstillings- og fortyndingsprocessen.

d) Stabilitetsforsøg

Stabiliteten af det færdige lægemiddel skal påvises. Stabilitetsdata for homøopatiske stammer kan som regel overføres til de fortyndinger/triturationer, der fremstilles heraf. Hvis det virksomme stof på grund af fortyndingsgraden ikke kan identificeres, eller der ikke kan foretages en assay heraf, kan der anføres stabilitetsdata for dispenseringsformen.

Modul 4

Bestemmelserne i modul 4 finder med følgende specifikationer anvendelse på forenklet registrering af homøopatiske lægemidler som omhandlet i artikel 14, stk. 1.

Mangler der oplysninger, skal dette begrundes. F.eks. skal det begrundes, hvorfor der har kunnet påvises et acceptabelt sikkerhedsniveau, selv om der mangler nogle undersøgelser.

4. PLANTELÆGEMIDLER

I forbindelse med ansøgninger om markedsføringstilladelse til plantelægemidler skal der vedlægges et fuldstændigt dossier med følgende detaljerede oplysninger:

Modul 3

Bestemmelserne i modul 3, herunder overensstemmelse med en monografi (monografier) i den europæiske farmakopé, finder anvendelse på godkendelse af plantelægemidler. Den videnskabelige viden på det tidspunkt, hvor ansøgningen indgives, tages i betragtning.

Følgende særlige aspekter med hensyn til plantelægemidler skal anføres:

(1) Droger og drogetilberedninger

I dette bilag anvendes »droger og drogetilberedninger« i samme betydning som »herbal drugs and herbal drug preparations« i den europæiske farmakopé.

Hvad angår nomenklaturen for droger anføres: plantens binominale videnskabelige navn (slægt, art, varietet og autor), kemotype (i givet fald), plantedele, en definition af drogen, andre navne (synonymer nævnt i andre farmakopéer) samt laboratoriekode.

Hvad angår nomenklaturen for drogetilberedninger anføres: plantens binomiale videnskabelige navn (slægt, art, varietet og autor), kemotype (i givet fald), plantedele, en definition af drogetilberedningen, forholdet mellem drogen og drogetilberedningen, ekstraktionsopløsningsmiddel/-opløsningsmidler, andre navne (synonymer nævnt i andre farmakopéer) samt laboratoriekode.

Som dokumentation for afsnittet om drogens/drogernes henholdsvis drogetilberedningens/-tilberedningernes struktur anføres: den fysiske form, en beskrivelse af bestanddelene, herunder kendt terapeutisk virkemåde eller markører (molekylformel, relativ molekylvægt, strukturformel, herunder relativ og absolut stereokemi, molekylformel og relativ molekylvægt) samt andre bestanddele.

Afsnittet om fremstilleren af drogen dokumenteres i givet fald ved angivelse af: hver leverandørs, herunder underleverandørs, navn, adresse og ansvarsområde, hvert foreslået sted eller facilitet, der er anvendt i forbindelse med fremstillingen/indsamlingen og afprøvningen af drogen.

Afsnittet om fremstilleren af drogetilberedningen dokumenteres i givet fald ved angivelse af: hver leverandørs, herunder underleverandørs, navn, adresse og ansvarsområde, hvert foreslået fremstillingssted eller facilitet, der er anvendt i forbindelse med fremstillingen og afprøvningen af drogetilberedningen.

Hvad angår beskrivelsen af fremstillingsprocessen og proceskontrollen for drogen gives der hensigtsmæssige oplysninger om planteproduktionen og planteindsamlingen, herunder lægemiddelplantens geografiske oprindelse, dens dyrkning, høst, tørring og lagerforhold.

Hvad angår beskrivelsen af fremstillingsprocessen og proceskontrollen for drogetilberedningen gives der hensigtsmæssige oplysninger om fremstillingsprocessen for drogetilberedningen, herunder en beskrivelse af forarbejdningen, opløsningsmidler og reagenser, rensningsstadier og standardisering.

Hvad angår udviklingen af fremstillingsprocessen gives der en kort beskrivelse af udviklingen af drogen/drogerne eller drogetilberedningen/-tilberedningerne, idet den foreslåede indgiftsmåde og anvendelse tages i betragtning. I givet fald behandles resultaterne af en sammenligning af drogens/drogerne eller drogetilberedningens/-tilberedningernes fytokemiske sammensætning som anført i de bibliografiske data, og af drogen/drogerne eller drogetilberedningen/-tilberedningerne, der findes som virksomt stof/virksomme stoffer i det plantelægemiddel, hvortil der søges om markedsføringstilladelse.

Hvad angår beskrivelsen af drogens struktur og andre kendetegn gives der oplysninger om botaniske, makroskopiske, mikroskopiske, fytokemiske kendetegn og eventuelt om biologisk virkemåde.

Hvad angår beskrivelsen af drogetilberedningens struktur og andre kendetegn gives der oplysninger om fytokemiske og fysisk-kemiske karakterisering og eventuelt om biologisk virkemåde.

Specifikationerne for drogen/drogerne eller drogetilberedningen/-tilberedningerne anføres.

De analyseprocedurer, der er anvendt til afprøvning af drogen/drogerne eller drogetilberedningen/-tilberedningerne anføres.

Hvad angår valideringen af analyseprocedurerne gives der oplysninger om analysevalideringen, herunder forsøgsdata for de analyseprocedurer, der er anvendt til afprøvning af drogen/drogerne eller drogetilberedningen/-tilberedningerne.

Hvad angår batchanalyser, gives en beskrivelse af batchene og af resultaterne af batchanalyserne for drogen/drogerne eller drogetilberedningen/-tilberedningerne, herunder for stoffer optaget i en farmakopé.

Der gives en begrundelse for drogens/drogerne eller drogetilberedningens/-tilberedningernes specifikationer.

Der gives oplysninger om de referencestandarder eller referencematerialer, der er benyttet ved afprøvning af drogen/drogerne eller drogetilberedningen/-tilberedningerne.

Hvis drogen eller drogetilberedningen er omfattet af en monografi, kan ansøgeren anmode om et overensstemmelsecertifikat udstedt af European Directorate for the Quality of Medicines.

(2) Plantelægemidler

Hvad angår udviklingen af formuleringen gives der en kort oversigt over plantelægemidlets udvikling, idet der tages hensyn til den foreslåede indgiftsmåde og anvendelse. Resultaterne af en sammenligning af den fytokemiske sammensætning af de anvendte produkter som anført i de bibliografiske data og i givet fald af det plantelægemiddel, hvortil der søges om markedsføringstilladelse, anføres.

5. LÆGEMIDLER TIL SJÆLDNE SYGDOMME

- Hvad angår et lægemiddel til sjældne sygdomme som defineret i forordning (EF) nr. 141/2000, kan de generelle bestemmelser i del II, punkt 6, (særlige omstændigheder) anvendes. Ansøgeren skal i de ikke-kliniske og kliniske resuméer anføre grundene til, at det ikke er muligt at fremlægge fuldstændige oplysninger, og skal godtgøre forholdet mellem fordele og risici ved det pågældende lægemiddel til sjældne sygdomme.
- Når den, der ansøger om en markedsføringstilladelse for et lægemiddel til sjældne sygdomme, påberåber sig bestemmelserne i artikel 10, stk. 1, litra a), nr. ii, og del II, punkt 1, i dette bilag (almindelig anerkendt anvendelse på det medicinske område), kan systematisk og dokumenteret anvendelse af det pågældende stof undtagelsesvis gøre det ud for anvendelse af stoffet i overensstemmelse med bestemmelserne i artikel 5 i dette direktiv.

DEL IV

LÆGEMIDLER TIL AVANCERET TERAPI

Lægemedler til avanceret terapi er baseret på fremstillingsprocesser, der er koncentreret om forskellige biomolekyler, fremstillet ved genoverførsel, og/eller biologisk avancerede terapeutiske modificerede celler som virksomme stoffer eller dele af virksomme stoffer.

For disse lægemidler skal dossier'et til ansøgningen om en markedsføringstilladelse opfylde de krav til formatet, der er beskrevet i dette bilags del I.

Modul 1-5 finder anvendelse. Ved udsætning i miljøet af genetisk modificerede organismer skal der tages hensyn til disses persistens i recipienten og mulig replikation og/eller ændring af de genetisk modificerede organismer, når de udsættes i miljøet. Oplysningerne om miljørisikoen bør fremgå af bilaget til modul 1.

1. LÆGEMIDLER TIL GENTERAPI (HUMANE OG XENOGENE)

Ved lægemidler til genterapi forstås i dette bilag et lægemiddel, der er fremkommet ved en række fremstillingsprocesser til overførsel, enten in vivo eller ex vivo, af et profylaktisk, diagnostisk eller terapeutisk gen (dvs. en nukleinsyre) til humane/animalske celler og dens efterfølgende in vivo-ekspression. Genoverførslen omfatter et ekspressionssystem, der er indeholdt i et leveringssystem, som betegnes en vektor, og som kan være af viral eller non-viral oprindelse. Vektoren kan også findes i en celle fra et menneske eller dyr.

1.1. Forskelligartede lægemidler til genterapi**a) Lægemedler til genterapi baseret på allogen- eller xenogenceller**

Vektoren færdigpræpareres og oplagres, før den overføres til hostceller.

Cellerne er tilvejebragt i forvejen og kan bearbejdes som en cellebank (bankindsamling eller -etablering fra primærceller) med begrænset levedygtighed.

Celler, der er genetisk modificeret af vektoren, udgør et virksomt stof.

For at få det færdige produkt kan der udføres yderligere trin. Det er først og fremmest hensigten, at et sådant lægemiddel anvendes på en række patienter.

b) Lægemedler til genterapi baseret på autologe humane celler

Det virksomme stof er en batch færdigpræpareret vektor, der har været opbevaret før dens overførsel til de autologe celler.

For at få det færdige lægemiddel kan der udføres yderligere trin.

Disse produkter fremstilles af celler fra en individuel patient. Cellerne modificeres derpå genetisk ved hjælp af en færdigpræpareret vektor, der indeholder det passende gen, som er blevet præpareret i forvejen, og som udgør det virksomme stof. Præparatet injiceres på ny i patienten og er pr. definition kun beregnet på en enkelt patient. Hele fremstillingsprocessen fra udtagningen af cellerne hos patienten til geninjiceringen i patienten betragtes som én intervention.

c) Indgift af færdigpræparerede vektorer med indsat (profylaktisk, diagnostisk eller terapeutisk) genetisk materiale

Det virksomme stof består af en batch af en færdigpræpareret vektor.

For at få det færdige lægemiddel kan der udføres yderligere trin. Det er hensigten, at denne form for lægemidler skal anvendes på flere patienter.

Overførsel af genetisk materiale kan ske ved direkte injektion af den færdigpræparerede vektor i modtagerne.

1.2. Særlige krav vedrørende modul 3

Lægemidler til genterapi omfatter:

- nogen nukleinsyre
- kompleks nukleinsyre eller non-virale vektorer
- virale vektorer
- genmodificerede celler.

Som for andre lægemidler kan fremstillingsprocessen opdeles i tre hovedelementer:

- udgangsmaterialer: materialer, hvorfra det virksomme stof fremstilles, f.eks. det pågældende gen, ekspressionsplasmider, cellebanker og virusstammer eller en non-viral vektor
- virksomt stof: rekombinant vektor, virus, nøgne eller komplekse plasmider, virusproducerende celler, in vitro-genmodificerede celler
- det færdige lægemiddel: det virksomme stof formuleret i dets endelige primære beholder til den påtænkte medicinske anvendelse. Alt efter hvilken type lægemiddel til genterapi der er tale om, kan indgiftsmåden og anvendelsesbetingelserne betyde, at der kræves en ex vivo-behandling af patientens celler (jf. 1.1.b).

Der skal især gøres opmærksom på følgende punkter:

- a) Der gives oplysninger om de relevante egenskaber ved lægemidlet til genoverførsel, herunder dets ekspresion i målcellepopulationen. Der gives oplysninger om den koderende gensekvens' kilde, opbygning, karakterisering og kontrol, herunder om dens integritet og stabilitet. Ud over det terapeutiske gen skal der gives oplysninger om hele sekvensen af andre gener, regulerende elementer og vektorstrukturen.
- b) Der gives oplysninger om karakteriseringen af den vektor, der anvendes til overførsel og levering af genet. Herunder hører også dens fysisk-kemiske karakterisering og/eller biologiske/immunologiske karakterisering.

For lægemidler, der anvender en mikroorganisme som f.eks. bakterier eller virus til fremme af genoverførslen (biologisk genoverførsel), anføres der data om den parentale stammes patogenese og om dens tropisme til specifikke vævs- og celletyper samt om interaktionens cellecyklusafhængighed.

For lægemidler, som anvender ikke-biologiske midler til fremme af genoverførslen, anføres bestanddelenes fysisk-kemiske egenskaber individuelt eller som kombination.

- c) Principperne for etablering og karakterisering af cellebanker eller seed lot finder i givet fald anvendelse på lægemidler til genoverførsel.
- d) Kilden til de celler, der er vært for den rekombinante vektor, anføres.

For den humane kilde dokumenteres kendetegn som f.eks. alder, køn, resultater af mikrobiologisk og viral afprøvning, eksklusionskriterier og oprindelsesland.

For celler af animalsk oprindelse gives der detaljerede oplysninger om følgende:

- dyrenes herkomst
- dyrehold og -pasning
- transgene dyr (udviklingsmetoder, karakterisering af de transgene celler, arten af det indføjede gen)
- forholdsregler til forhindring af og kontrol med infektioner hos kilde-/donordyrene
- analysemetoder for infektiøse agenser
- faciliteter
- kontrol med udgangsmaterialer og råvarer.

Beskrivelsen af celleudtagningsmetoden, herunder sted, vævstype, proces, transport, oplagring og sporbarhed samt af den kontrol, der er foretaget af celleudtagningen, dokumenteres.

- e) Evalueringen af den virale sikkerhed og af produkternes sporbarhed fra donor til det færdige lægemiddel er en væsentlig del af den dokumentation, der skal gives. F.eks. må der ikke forekomme replikationskompetent virus i stammer af ikke-replikationskompetente virale vektorer.

2. LÆGEMIDLER TIL SOMATISK CELLETERAPI (HUMAN OG XENOGEN)

Ved lægemidler til somatisk celleterapi forstås i dette bilag anvendelse i mennesker af autologe (stammer fra patienten selv), allogene (stammer fra et andet menneske) eller xenogene (stammer fra dyr) somatiske levende celler, hvis biologiske kendetegn er blevet væsentligt ændret som følge af manipulationen for at få en terapeutisk, diagnostisk eller præventiv effekt ved hjælp af metaboliske, farmakologiske og immunologiske midler. Denne manipulation indbefatter ekspansion eller aktivering af autologe cellepopulationer ex vivo (f.eks. adoptiv immunterapi), anvendelse af allogene og xenogene celler i forbindelse med medicinsk udstyr, der anvendes ex vivo eller in vivo (mikrokapsler, intrinsisk matrice-støttematerialer («scaffolds»), uanset om de er biologisk nedbrydelige eller ej).

Særlige krav til lægemidler til celleterapi i forbindelse med modul 3

Lægemidler til somatisk celleterapi omfatter:

- celler, der er blevet manipuleret for at ændre deres immunologiske, metaboliske eller andre funktionelle egenskaber i kvalitativ eller kvantitativ henseende
- celler, som er blevet sorteret, udvalgt og manipuleret, og som herefter har været underkastet en fremstillingsproces for at få det færdige lægemiddel
- celler, der er blevet manipuleret og kombineret med ikke-cellulære bestanddele (f.eks. biologiske eller inerte matricer eller medicinsk udstyr), og som udøver det færdige produkts tilsigtede hovedeffekt
- autologe cellederivater frembragt in vitro under specifikke dyrkningsvilkår
- celler, der er blevet genetisk modificeret eller på anden måde manipuleret, for at frembringe homologe eller ikke-homologe funktionelle egenskaber, som ikke tidligere har været frembragt.

Hele fremstillingsprocessen fra udtagningen af cellerne hos patienten (autolog situation) til geninjiceringen i patienten betragtes som én intervention.

Som for andre lægemidler opdeles fremstillingsprocessen i tre hovedelementer:

- udgangsmaterialer: materialer, hvorfra det virksomme stof fremstilles, dvs. organer, væv, legemsvæsker eller celler
- virksomt stof: manipulerede celler, cellelysater, celler under formering og celler, der anvendes i forbindelse med inerte matricer og medicinsk udstyr
- færdige lægemidler: det virksomme stof formuleret i dets endelige primære beholder til den tilsigtede medicinske anvendelse.

a) Almindelige oplysninger om det virksomme stof/de virksomme stoffer

De virksomme stoffer i lægemidler til celleterapi består af celler, der som følge af in vitro behandling har andre profylaktiske, diagnostiske eller terapeutiske egenskaber end de oprindelige fysiologiske og biologiske.

I dette afsnit beskrives den pågældende type celler og kulturer. Væv, organer eller biologiske væsker, hvorfra cellerne stammer, samt doneringens autologe, allogene eller xenogene karakter og dens geografiske oprindelse dokumenteres. Der skal gives oplysninger om celleudtagningen, prøveudtagelsen og opbevaringen før viderebehandlingen. Ved allogene celler skal der tages særlig hensyn til det allerførste skridt i processen, som omfatter udvælgelsen af donorer. Arten af den manipulering, der er foretaget, og den fysiologiske funktion af de celler, der anvendes som virksomt stof, oplyses.

b) Oplysninger om udgangsmaterialerne for det virksomme stof/de virksomme stoffer

1. Humane somatiske celler

Lægemidler til celleterapi med humane somatiske celler består af et defineret antal (pool) levedygtige celler, som stammer fra fremstillingsprocessen, som starter enten med organer eller væv fra et menneske eller med et klart defineret cellebanksystem, hvor cellepoolen er baseret på kontinuerlige cellelinjer. Ved virksomt stof forstås i dette kapitel seed pool'en af humane celler, og ved det færdige lægemiddel forstås seed pool'en af humane celler, der er formuleret til den tilsigtede medicinske anvendelse.

Udgangsmaterialerne og hvert trin af fremstillingsprocessen, herunder aspekterne af den virale sikkerhed, dokumenteres udførligt.

(1) Organer, væv, kropsvæsker og celler af human oprindelse

Den humane kildes kendetegn som f.eks. alder, køn, mikrobiologisk status, eksklusionskriterier og oprindelsesland dokumenteres.

Beskrivelsen af prøveudtagelsen, herunder sted, type, proces, pooling, transport, oplagring og sporbarhed, samt af den kontrol, der er foretaget af prøveudtagelsen, dokumenteres.

(2) Cellebanksystemer

De i del I beskrevne relevante krav finder anvendelse på oprettelse af og kontrol med cellebanksystemer. Dette kan især være gældende for allogene eller xenogene celler.

(3) Hjælpematerialer eller medicinsk hjælpedstyr

Der skal gives oplysninger om anvendelse af råmaterialer (f.eks. cytokiner, vækstfaktorer, kulturmedier) eller om eventuelle hjælpestoffer og medicinsk hjælpedstyr, f.eks. udstyr til celledatering, biokompatible polymerer, matricer, fibre og strenge med hensyn til biokompatibilitet, funktionalitet og risikoen for infektiøse agenser.

2. Animalske somatiske celler (xenogene)

Der gives detaljerede oplysninger om følgende punkter:

- dyrenes herkomst
- dyrehold og -pasning
- genetisk modificerede dyr (udviklingsmetoder, karakterisering af de transgene celler, arten af det indsatte eller fjernede gen)
- forholdsregler til forhindring af og kontrol med infektioner hos kilde-/donordyrene
- analysemetoder for infektiøse agenser, herunder vertikalt overførte mikroorganismer (også endogene retrovira)
- faciliteter
- cellebanksystemer
- kontrol med udgangsmaterialer og råvarer.

a) Oplysninger om fremstillingsprocessen for det virksomme stof/de virksomme stoffer og det færdige produkt

De forskellige trin i fremstillingsprocessen som f.eks. dissociation af organer/væv, udvælgelse af den pågældende cellepopulation, in vitro-cellekultur, celletransformation enten ved hjælp af fysisk-kemiske agenser eller ved genoverførsel skal dokumenteres.

b) Karakterisering af det virksomme stof/de virksomme stoffer

Der skal gives alle relevante oplysninger om karakteriseringen af den pågældende cellepopulation med hensyn til identitet (anvendte arter, cytogenetisk banding, morfologisk analyse), renhed (fremmede mikrobielle agenser og cellulære kontaminanter), styrke (defineret biologisk aktivitet), og egnethed (karyologi og tumorigenitetsforsøg) for den tilsigtede medicinske anvendelse.

c) Farmaceutisk udvikling af det færdige lægemiddel

Bortset fra den specifikke metode, hvorpå indgiften finder sted (intravenøs infusion, lokal injektion, transplantationskirurgi), gives der også oplysninger om anvendelsen af eventuelle hjælpemidler i form af medicinsk udstyr (biokompatibel polymermatrice, fibre, strenge) hvad angår biokompatibilitet og holdbarhed.

d) Sporbarhed

Der fremlægges et detaljeret flow chart til sporing af produkterne fra donor til det færdige lægemiddel.

3. SÆRLIGE KRAV I FORBINDELSE MED LÆGEMIDLER TIL GENTERAPI OG SOMATISK CELLETERAPI (HUMAN OG XENOGEN) HVAD ANGÅR MODUL 4 OG 5

3.1. **Modul 4**

For lægemidler til genterapi og somatisk celleterapi må det erkendes, at de sædvanlige krav i modul 4 til ikke-kliniske forsøg med lægemidler ikke altid er hensigtsmæssige på grund af de pågældende produkters unikke og forskellige strukturelle og biologiske egenskaber, herunder en høj grad af artsspecificitet, personspecificitet, immunologiske barrierer og forskellige pleiotrope reaktioner.

Den logiske begrundelse for den ikke-kliniske udvikling, og de kriterier, der er anvendt til udvælgelse af de relevante arter og modeller, behandles udførligt i model 2.

Det kan være nødvendigt at identificere eller udvikle nye animalske modeller til støtte for ekstrapoleringen af specifikke konstateringer vedrørende funktionelle endepunkter og toksicitet for produkternes in vivo-effekt på mennesker. Den videnskabelige begrundelse for at anvende disse animalske sygdomsmodeller til støtte for sikkerheden og som bevis for effektkonceptet oplyses.

3.2. **Modul 5**

Effekten af lægemidler til avanceret terapi skal påvises som beskrevet i modul 5, men for nogle produkter og nogle terapeutiske indikationer er det måske ikke muligt at udføre konventionelle kliniske forsøg. Enhver afvigelse fra de gældende retningslinjer begrundes i modul 2.

Den kliniske udvikling af lægemidler til celleterapi fremviser en række særlige træk på grund af de virksomme stoffers komplekse og labile karakter. Supplerende angivelser er påkrævet på grund af spørgsmålet om cellernes levedygtighed, formering, migrering og differentiering (somatisk celleterapi), på grund af de særlige kliniske forhold, hvorunder produkterne anvendes, eller på grund af den særlige virkning via genekspression (somatisk genterapi).

Særlige risici ved sådanne produkter som følge af potentiel kontamination med infektiøse agenser skal behandles i ansøgningen om markedsføringstilladelse for lægemidler til avanceret terapi. Der bør lægges særlig vægt på dels de tidlige udviklingsfaser, herunder valg af donorer, når der er tale om lægemidler til celleterapi, dels på det terapeutiske indgreb som helhed, herunder den korrekte håndtering og indgift af produktet.

Ansøgningens modul 5 bør desuden i givet fald indeholde data om de forholdsregler, der er truffet for at overvåge og kontrollere de levende cellers funktion og udvikling i modtageren, for at forhindre overføring af infektiøse agenser til modtageren og for at begrænse en potentiel risiko for folkesundheden mest muligt.

3.2.1. *Humane farmakologiske undersøgelser og undersøgelser af effekten*

Humane farmakologiske undersøgelser bør give oplysninger om den forventede virkning, den forventede effekt baseret på begrundede endepunkter, biodistribution, passende dosis, tidsskema og indgiftsmetoder eller anvendelsesmåder, som er ønskelige for undersøgelser af effekten.

Det er muligt, at konventionelle farmakokinetiske undersøgelser ikke er relevante for nogle lægemidler til avanceret terapi. Undertiden er det ikke muligt at gennemføre undersøgelser på sunde frivillige, og det er vanskeligt at fastslå dosis og kinetik ved kliniske forsøg. Det er imidlertid nødvendigt at undersøge produktets distribution og in vivo-opførsel, herunder celleproliferation og langtidsvirkning samt omfang, genproduktets distribution og varigheden af den ønskede genekspression. Der anvendes og udvikles om nødvendigt passende forsøg for at spore celleproduktet eller cellen, som udtrykker det ønskede gen i det menneskelige legeme, og for at kontrollere funktionen af de celler, der er blevet indgivet eller transfekteret.

Vurderingen af effekten og sikkerheden af et lægemiddel til avanceret terapi skal omfatte en omhyggelig beskrivelse og evaluering af den terapeutiske proces som helhed, herunder særlige indgiftsmåder (f.eks. transfektering af celler in vivo, in vitro-manipulation eller anvendelse af interventionelle teknikker), samt forsøg med eventuelle hermed kombinerede terapier (herunder immunsuppressiv, antiviral og cytotoxisk behandling).

Hele processen skal afprøves ved kliniske forsøg og beskrives i produktinformationen.

3.2.2. *Sikkerhed*

Sikkerhedsspørgsmål som følge af immunrespons på lægemidlerne eller på de udtrykte proteiner, immunafvisning, immunsuppression og immunisationsudstyrets sammenbrud, tages i betragtning.

Visse lægemidler til avanceret genterapi og somatisk celleterapi (f.eks. xenogen celleterapi og visse produkter til genoverførsel) kan indeholde replikationskompetente partikler og/eller infektiøse agenser. Det kan være nødvendigt at overvåge patienten for at konstatere, om der eventuelt udvikles infektioner og/eller patologiske følgevirkninger, i præ- og/eller postgodkendelsesfasen. Det kan være nødvendigt at udvide denne overvågning til personer, der er i nær kontakt med patienten, herunder sundhedspersonale.

Risikoen for kontaminering med potentielt overførbare agenser kan ikke helt udelukkes i forbindelse med anvendelsen af visse lægemidler til somatisk celleterapi og visse lægemidler til genoverførsel. Risikoen kan imidlertid formindskes ved passende forholdsregler som beskrevet i modul 3.

De forholdsregler, der indgår i fremstillingsprocessen, skal suppleres med ledsagende afprøvningsmetoder, kvalitetskontrolprocesser og med passende tilsynsmetoder, som skal være beskrevet i modul 5.

Det kan være nødvendigt midlertidigt eller permanent at begrænse anvendelsen af visse lægemidler til avanceret somatisk celleterapi til institutter, som har dokumenteret ekspertise og faciliteter til en korrekt opfølgning af patienternes sikkerhed. En lignende fremgangsmåde kan være relevant for visse lægemidler til genterapi, som er forbundet med en potentiel risiko for replikationskompetente infektiøse agenser.

Aspekterne ved langsigtet kontrol med udviklingen af sene komplikationer tages også i betragtning og behandles i givet fald i ansøgningen.

Ansøgeren skal i givet fald indsende en detaljeret risikostyringsplan, som omfatter kliniske data og laboratoriedata om patienten, epidemiologiske data, som viser sig, og i givet fald arkivdata om vævsprøver fra donoren og modtageren. Der er behov for et sådant system for at sikre, at lægemidlet kan spores, og for at få en hurtig reaktion på mistænkelige mønstre for uønskede hændelser.

4. SPECIFIK ERKLÆRING OM LÆGEMIDLER TIL XENOTRANSPLANTATION

Ved xenotransplantation forstås i dette bilag enhver proces, der omfatter transplantation, implantation eller infusion i et menneske af enten levende væv eller organer udtaget af dyr eller humane legemsvæsker, celler, væv eller organer, som har været i ex vivo-kontakt med levende animalske celler, væv eller organer.

Der lægges særlig vægt på udgangsmaterialer.

Der gives i denne forbindelse detaljerede oplysninger om følgende forhold efter specifikke retningslinjer:

- dyrenes herkomst
 - dyrehold og -pasning
 - genetisk ændrede dyr (udviklingsmetoder, karakterisering af de transgene celler, arten af det indføjede eller fjernede gen)
 - forholdsregler til forhindring af og kontrol med infektioner hos kilde-/donordyrene
 - analysemetoder for infektiøse agenser
 - faciliteter
 - kontrol med udgangsmaterialer og råvarer
 - sporbarhed.«
-