

FEDERAAL AGENTSCHAP VOOR GENEESMIDDELEN
EN GEZONDHEIDSPRODUCTEN

N. 2010 — 1077

[C — 2010/18120]

16 MAART 2010. — Koninklijk besluit tot wijziging van het koninklijk besluit van 14 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik

ALBERT II, Koning der Belgen,

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

Gelet op de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen, artikel 6, §§ 1, derde, vierde, negende en twaalfde lid, vervangen bij de wet van 1 mei 2006 en *l'quater*, zesde lid, ingevoegd bij de wet van 1 mei 2006, artikel 12*bis*, § 1, vierde lid, ingevoegd bij de wet van 1 mei 2006 en artikel 12*sexies*, eerste lid, ingevoegd bij de wet van 1 mei 2006;

Gelet op het koninklijk besluit van 14 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik, gewijzigd bij het koninklijk besluit van 28 juni en 10 september 2009;

Gelet op de Verordening (EG) nr. 1234/2008 van de Commissie van 24 november 2008 betreffende het onderzoek van wijzigingen in de voorwaarden van vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor menselijk gebruik en geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik;

Gelet op Richtlijn 2009/120/EG van de Commissie van 14 december 2009 tot wijziging van Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik, wat geneesmiddelen voor geavanceerde therapie betreft;

Gelet op het advies nr. 47.758/3 van de Raad van State, gegeven op 16 februari 2010, met toepassing van artikel 84, § 1, eerste lid, 1^o, van de wetten op de Raad van State gecoördineerd op 12 januari 1973;

Op de voordracht van Onze Minister van Volksgezondheid,

Hebben Wij besloten en besluiten Wij :

Artikel 1. Dit besluit houdt onder meer de omzetting in van Richtlijn 2009/120/EG van de Commissie van 14 december 2009 tot wijziging van Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik, wat geneesmiddelen voor geavanceerde therapie betreft.

Art. 2. Artikel 9 van het koninklijk besluit van 14 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik, wordt aangevuld met de woorden "met inbegrip van de gevallen waarin de Commissie niet bevoegd is."

Art. 3. In artikel 22, § 2, van hetzelfde besluit, worden de volgende wijzigingen aangebracht :

1^o het tweede lid wordt opgeheven;2^o het derde lid wordt vervangen door de volgende bepaling :

« Behoudens de gevallen voorzien in artikel 27 keurt de Minister of zijn afgevaardigde uiterlijk binnen de 90 dagen van de ontvangst vanwege de referentielidstaat van de in § 1, bedoelde documenten het beoordelingsrapport, de SKP, de etikettering en de bijsluiter goed en stelt de referentielidstaat hiervan in kennis. »

Art. 4. In artikel 25, § 2, van hetzelfde besluit, worden de volgende wijzigingen aangebracht :

1^o het tweede lid wordt opgeheven;2^o het derde lid wordt vervangen door de volgende bepaling :

« Behoudens de gevallen voorzien in artikel 27 keurt de Minister of zijn afgevaardigde uiterlijk binnen de 90 dagen van de ontvangst vanwege de referentielidstaat van de in § 1, bedoelde documenten het beoordelingsrapport, de SKP, de etikettering en de bijsluiter goed en stelt de referentielidstaat hiervan in kennis. »

Art. 5. In artikel 33 van hetzelfde besluit, gewijzigd bij het koninklijk besluit van 10 september 2009, worden de volgende wijzigingen aangebracht :

1^o In § 2 worden de woorden "bovenvermelde Verordening (EG) nr. 1234/2008" vervangen door de woorden "Verordening (EG) nr. 1234/2008 van de Commissie van 24 november 2008 betreffende het onderzoek van wijzigingen in de voorwaarden van vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor menselijk gebruik en geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik";

2^o In § 4 worden de woorden "bijlage II bij" vervangen door "artikel 19 van".

AGENCE FEDERALE DES MEDICAMENTS
ET DES PRODUITS DE SANTE

F. 2010 — 1077

[C — 2010/18120]

16 MARS 2010. — Arrêté royal modifiant l'arrêté royal du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire

ALBERT II, Roi des Belges,

A tous, présents et à venir, Salut.

Vu la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, l'article 6, §§ 1^{er}, alinéas 3, 4, 9 et 12, remplacés par la loi du 1^{er} mai 2006, et *l'quater*, alinéa 6, inséré par la loi du 1^{er} mai 2006, l'article 12*bis*, § 1^{er}, alinéa 4, inséré par la loi du 1^{er} mai 2006 et l'article 12*sexies*, alinéa 1^{er}, inséré par la loi du 1^{er} mai 2006;

Vu l'arrêté royal du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire, modifié par les arrêtés royaux des 28 juin et 10 septembre 2009;

Vu le Règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain et des médicaments vétérinaires;

Vu la Directive 2009/120/CE de la Commission du 14 décembre 2009 modifiant la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain en ce qui concerne les médicaments de thérapie innovante;

Vu l'avis n° 47.785/3 du Conseil d'Etat, donné le 16 février 2010, en application de l'article 84, § 1^{er}, alinéa 1^{er}, 1^o, des lois sur le Conseil d'Etat coordonnées le 12 janvier 1973;

Sur la proposition de Notre Ministre de la Santé publique,

Nous avons arrêté et arrêtons :

Article 1^{er}. Le présent arrêté transpose entre autres la Directive 2009/120/CE de la Commission du 14 décembre 2009 modifiant la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain en ce qui concerne les médicaments de thérapie innovante.

Art. 2. L'article 9 de l'arrêté royal du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire, est complété par les mots "y compris dans les cas où la Commission n'est pas compétente."

Art. 3. A l'article 22, § 2, du même arrêté, les modifications suivantes sont apportées :

1^o l'alinéa 2 est abrogé;2^o l'alinéa 3 est remplacé par la disposition suivante :

« Sauf dans les cas prévus à l'article 27, le Ministre ou son délégué approuve au plus tard dans les 90 jours qui suivent la réception par l'Etat membre de référence des documents visés au § 1^{er}, le rapport d'évaluation, le RCP, l'étiquetage et la notice, et en informe l'Etat membre de référence ».

Art. 4. A l'article 25, § 2, du même arrêté, les modifications suivantes sont apportées :

1^o l'alinéa 2 est abrogé;2^o l'alinéa 3 est remplacé par la disposition suivante :

« Sauf dans les cas prévus à l'article 27, le Ministre ou son délégué approuve au plus tard dans les 90 jours qui suivent la réception par l'Etat membre de référence des documents visés au § 1^{er}, le rapport d'évaluation, le RCP, l'étiquetage et la notice, et en informe l'Etat membre de référence ».

Art. 5. A l'article 33 du même arrêté, modifié par l'arrêté royal du 10 septembre 2009, les modifications suivantes sont apportées :

1^o Au § 2, les mots "Règlement (CE) n° 1234/2008" susmentionné est remplacé par les mots "Règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires";

2^o Au § 4, les mots "annexe II du" sont remplacés par "article 19 du".

Art. 6. § 1. In artikel 34, § 1, van hetzelfde besluit, gewijzigd bij het koninklijk besluit van 10 september 2009, worden de volgende wijzigingen aangebracht :

1° tussen het tweede en het derde lid worden de volgende twee leden ingevoegd :

« Wanneer een kleine wijziging van type IA wordt uitgevoerd, verricht de houder hiervan binnen twaalf maanden na de uitvoeringsdatum de kennisgeving van de wijziging aan de Minister of zijn afgevaardigde.

In afwijking van het vorige lid wordt de kennisgeving onmiddellijk na de uitvoering van de wijziging verricht in het geval van een kleine wijziging waarvan de onmiddellijke kennisgeving nodig is voor het continue toezicht op het geneesmiddel, overeenkomstig de richtsnoeren over de bijzonderheden van de verschillende categorieën wijzigingen in de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor menselijk gebruik en geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, zoals bekendgemaakt in het *Publicatieblad van de Europese Unie*.

2° In het nieuwe vijfde lid, worden de woorden "kan de wijziging worden toegepast" vervangen door de woorden "is de wijziging van rechtswege aanvaard".

3° In het laatste lid, dat paragraaf 1bis van het artikel wordt, worden na de woorden "van deze paragraaf" de woorden "en moeten onmiddellijk na hun uitvoering worden meegedeeld" ingevoegd.

§ 2. In artikel 34, § 4, worden tussen de woorden "tegen het ontwerp van wijziging" en de woorden "mag de aanvrager de wijzigingen ten uitvoer brengen" de woorden "en voor zover bij toepassing van artikel 10 de geldigheid van de aanvraag is gevalideerd", ingevoegd ».

Art. 7. Artikel 35, § 1, van hetzelfde besluit, wordt vervangen door de volgende bepalingen :

« § 1. Wanneer een kennisgeving wordt verricht van of een aanvraag wordt ingediend voor meerdere wijzigingen, wordt een afzonderlijke kennisgeving of aanvraag ingediend voor elke beoogde wijziging.

Wanneer dezelfde kleine wijzigingen van type IA worden aangebracht aan één of meer vergunningen voor het in de handel brengen die in het bezit zijn van dezelfde houder, kan in afwijking van het eerste lid één enkele kennisgeving voor alle bedoelde wijzigingen worden ingediend overeenkomstig de bepalingen van artikel 34, § 1.

Wanneer meerdere wijzigingen aan dezelfde vergunning voor het in de handel brengen tegelijkertijd worden ingediend, kan in afwijking van het eerste lid één enkele kennisgeving van al deze wijzigingen worden ingediend, mits de bedoelde wijzigingen tot één van de gevallen behoren bedoeld in bijlage III bij dezelfde bovenvermelde Verordening (EG) nr. 1234/2008. »

Art. 8. In artikel 68, § 2, van hetzelfde besluit, worden tussen de woorden "hetzij arts of master in de geneeskunde" en de woorden "die behaald werden", de woorden "en hetzij dierenarts of master in de diergeneeskunde," ingevoegd.

Art. 9. In de artikelen 125, 126 en 127, van hetzelfde besluit, worden de woorden "hun kwalificatie in de volgende disciplines" vervangen door de woorden "hun kwalificatie die verband houdt met geneesmiddelen voor menselijk gebruik en onder meer in één of meerdere van de volgende disciplines".

Art. 10. In artikel 133, § 3, van hetzelfde besluit wordt het woord "werkdagen" vervangen door het woord "kalenderdagen".

Art. 11. Artikel 149 van hetzelfde besluit wordt aangevuld met de woorden "met inbegrip van de gevallen waarin de Commissie niet bevoegd is bij toepassing van de artikelen 161 en 163 van dit besluit."

Art. 12. In artikel 161, § 2, van hetzelfde besluit, worden de volgende wijzigingen aangebracht :

1° het tweede lid wordt opgeheven;

2° het derde lid wordt vervangend door de volgende bepaling :

« Behoudens de gevallen voorzien in artikel 164, keurt de Minister of zijn afgevaardigde ten laatste binnen de 90 dagen van de ontvangst van de referentielidstaat van de in § 1, bedoelde documenten het beoordelingsrapport, de SKP, de etikettering en de bijsluiter goed en stelt de referentielidstaat hiervan in kennis. »

Art. 6. § 1^{er}. A l'article 34, § 1^{er}, du même arrêté, modifié par l'arrêté royal du 10 septembre 2009, les modifications suivantes sont apportées :

1° Entre les alinéas 2 et 3, les alinéas suivants sont insérés :

« Lorsqu'une modification mineure de type IA est effectuée, le titulaire soumet au Ministre ou à son délégué une notification dans les douze mois qui suivent la date de mise en œuvre de la modification.

Par dérogation à l'alinéa précédent, la notification est soumise immédiatement après la mise en œuvre de la modification dans le cas d'une modification mineure nécessitant une notification immédiate pour les besoins de la surveillance continue du médicament concerné, conformément aux lignes directrices concernant les caractéristiques des différentes catégories de modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché pour les médicaments à usage humain et des médicaments vétérinaires, telles que publiées au *Journal officiel de l'Union européenne*.

2° Au nouvel alinéa 5, les mots "la modification peut être appliquée" sont remplacés par les mots "la modification est acceptée de plein droit".

3° Au dernier alinéa, qui devient le § 1^{er}bis du même article, les mots "et doivent, être communiquées immédiatement après leur mise en œuvre" sont insérés après les mots "du présent paragraphe".

§ 2. A l'article 34, § 4, les mots "et pour autant qu'en application de l'article 10, la demande soit validée," sont insérés entre les mots "l'introduction de la demande," et les mots "le demandeur peut procéder à la mise en œuvre des modifications".

Art. 7. L'article 35, § 1^{er} du même arrêté est remplacé par les dispositions suivantes :

« § 1^{er}. Lorsque plusieurs modifications font l'objet d'une notification ou d'une demande, il convient de soumettre une notification ou une demande distincte pour chaque modification sollicitée.

Lorsque les mêmes modifications mineures de type IA apportées aux termes d'une ou de plusieurs autorisations de mise sur le marché détenues par le même titulaire sont notifiées au même moment, ces modifications peuvent, par dérogation à l'alinéa 1^{er}, faire l'objet d'une notification unique conformément aux dispositions de l'article 34, § 1^{er}.

Lorsque plusieurs modifications des termes d'une même autorisation de mise sur le marché sont introduites au même moment, ces modifications peuvent, par dérogation à l'alinéa 1^{er}, faire l'objet d'une introduction unique, pour autant que toutes les modifications concernées relèvent des cas visées à l'annexe III du même Règlement (CE) n° 1234/2008 susmentionné. »

Art. 8. A l'article 68, § 2, du même arrêté, les mots "soit de médecin vétérinaire ou de master en médecine vétérinaire," sont insérés entre les mots "soit de médecin ou de master en médecine" et les mots "obtenus conformément à la législation".

Art. 9. Aux articles 125, 126 et 127 du même arrêté, les mots "leur qualification dans les disciplines suivantes" sont remplacés par les mots "leur qualification relative à des médicaments à usage humain et notamment dans l'une ou plusieurs des disciplines suivantes".

Art. 10. A l'article 133, § 3, du même arrêté, les mots "jours ouvrables" sont remplacés par les mots "jours calendrier".

Art. 11. L'article 149 du même arrêté royal est complété par les mots "y compris dans les cas où la Commission n'est pas compétente en vertu des articles 161 et 163 présent arrêté."

Art. 12. A l'article 161, § 2, du même arrêté, les modifications suivantes sont apportées :

1° l'alinéa 2 est abrogé;

2° l'alinéa 3 est remplacé par la disposition suivante :

« Sauf dans les cas prévus à l'article 164, le Ministre approuve, au plus tard dans les 90 jours qui suivent la réception par l'Etat membre de référence des documents visés au § 1^{er}, le rapport d'évaluation, le RCP, l'étiquetage et la notice, et en informe l'Etat membre de référence. »

Art. 13. In artikel 163, § 2, van hetzelfde besluit, worden de volgende wijzigingen aangebracht :

1° het tweede lid wordt opgeheven;

2° het derde lid wordt vervangen door de volgende bepaling :

« Behoudens de gevallen voorzien in artikel 164, keurt de Minister of zijn afgevaardigde ten laatste binnen de 90 dagen van de ontvangst vanwege de referentielidstaat van de in § 1, bedoelde documenten het beoordelingsrapport, de SKP, de etikettering en de bijsluiters goed en stelt de referentielidstaat hiervan in kennis. »

Art. 14. In artikel 168, § 2 van hetzelfde besluit, gewijzigd bij het koninklijk besluit van 10 september 2009, worden de volgende wijzigingen aangebracht :

1° In § 2, worden de woorden "bovenvermelde Verordening (EG) nr. 1234/2008" vervangen door de woorden "Verordening (EG) nr. 1234/2008 van de Commissie van 24 november 2008 betreffende het onderzoek van wijzigingen in de voorwaarden van vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor menselijk gebruik en geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik";

2° in § 4 worden de woorden "bijlage II bij bovenvermelde" vervangen door "artikel 19 van".

Art. 15. § 1. In artikel 169, § 1, gewijzigd bij het koninklijk besluit van 10 september 2009, worden de volgende wijzigingen aangebracht :

1° Tussen het tweede en het derde lid worden de volgende leden ingevoegd :

« Wanneer een kleine wijziging van type IA wordt uitgevoerd, verricht de houder hiervan binnen twaalf maanden na de uitvoeringsdatum de kennisgeving van de wijziging aan de Minister of zijn afgevaardigde.

In afwijking van het vorige lid wordt de kennisgeving onmiddellijk na de uitvoering van de wijziging verricht in het geval van een kleine wijziging waarvan de onmiddellijke kennisgeving nodig is voor het continue toezicht op het geneesmiddel, overeenkomstig de richtsnoeren over de bijzonderheden van de verschillende categorieën wijzigingen in de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor menselijk gebruik en geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, zoals bekendgemaakt in het *Publicatieblad van de Europese Unie*.

2° In het nieuwe vijfde lid, worden de woorden "kan de wijziging worden toegepast" vervangen door de woorden "is de wijziging van rechtswege aanvaard".

3° In het laatste lid, dat § 1bis wordt, worden na de woorden "van deze paragraaf" de woorden "en moeten onmiddellijk na hun uitvoering worden meegedeeld" ingevoegd.

§ 2. In artikel 169, § 4, worden tussen de woorden "tegen het ontwerp van wijziging" en de woorden « mag de aanvrager de wijzigingen ten uitvoer brengen » de woorden "en voor zover bij toepassing van artikel 150 de geldigheid van de aanvraag is gevalideerd", ingevoegd ».

Art. 16. Artikel 170, § 1, van hetzelfde besluit wordt vervangen door de volgende bepalingen :

« § 1. Wanneer een kennisgeving wordt verricht van of een aanvraag wordt ingediend voor meerdere wijzigingen, wordt een afzonderlijke kennisgeving of aanvraag ingediend voor elke beoogde wijziging.

Wanneer dezelfde kleine wijzigingen van type IA worden aangebracht aan één of meer vergunningen voor het in de handel brengen die in het bezit zijn van dezelfde houder, kan in afwijking van het eerste lid één enkele kennisgeving voor alle bedoelde wijzigingen worden ingediend overeenkomstig de bepalingen van artikel 169, § 1.

Wanneer meerdere wijzigingen aan dezelfde vergunning voor het in de handel brengen tegelijkertijd worden ingediend, kan in afwijking van het eerste lid één enkele kennisgeving van al deze wijzigingen worden ingediend, mits de bedoelde wijzigingen tot één van de gevallen behoren bedoelde in bijlage III bij dezelfde bovenvermelde Verordening (EG) nr. 1234/2008. »

Art. 17. In artikel 195, eerste lid, van hetzelfde besluit, worden tussen de woorden "hetzij dierenarts of master in de diergeneeskunde" en de woorden "die behaald werden overeenkomstig de wetgeving" de woorden "hetzij arts of master in de geneeskunde", ingevoegd.

Art. 13. A l'article 163, § 2 du même arrêté, les modifications suivantes sont apportées :

1° l'alinéa 2 est abrogé;

2° l'alinéa 3 est remplacé par la disposition suivante :

« Sauf dans les cas prévus à l'article 164, le Ministre ou son délégué approuve, au plus tard dans les 90 jours qui suivent la réception par l'Etat membre de référence des documents visés au § 1^{er}, le rapport d'évaluation, le RCP, l'étiquetage et la notice, et en informe l'Etat membre de référence. »

Art. 14. A l'article 168, § 2 du même arrêté, modifié par l'arrêté royal du 10 septembre 2009, les modifications suivantes sont apportées :

1° Au § 2 les mots "Règlement (CE) n° 1238/2008" sont remplacés par les mots "Règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché à usage humain et de médicaments vétérinaires";

2° au § 4, les mots "annexe II du" sont remplacés par "l'article 19 du".

Art. 15. § 1^{er}. A l'article 169, § 1^{er}, modifié par l'arrêté royal du 10 septembre 2009, les modifications suivantes sont apportées :

1° Entre les alinéas 2 et 3, les alinéas suivants sont insérés :

« Lorsqu'une modification mineure de type IA est effectuée, le titulaire soumet au Ministre ou à son délégué une notification dans les douze mois qui suivent la date de mise en œuvre de la modification.

Par dérogation à l'alinéa précédent, la notification est soumise immédiatement après la mise en œuvre de la modification dans le cas d'une modification mineure nécessitant une notification immédiate pour les besoins de la surveillance continue du médicament concerné conformément aux lignes directrices concernant les caractéristiques des différentes catégories de modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché pour les médicaments à usage humain et des médicaments vétérinaires, telles que publiées au *Journal officiel de l'Union européenne*.

2° Au nouvel alinéa 5, les mots "la modification peut être appliquée" sont remplacés par les mots "la modification est acceptée de plein droit".

3° Au dernier alinéa, qui devient le § 1^{er}bis, les mots "et doivent immédiatement être communiquées après leur mise en œuvre" sont insérés après les mots "du présent paragraphe".

§ 2. A l'article 169, § 4, les mots "et pour autant qu'en application de l'article 150, la demande soit validée," sont insérés entre les mots "l'introduction de la demande," et les mots "le demandeur peut procéder à la mise en œuvre des modifications".

Art. 16. L'article 170, § 1^{er}, du même arrêté est remplacé par les dispositions suivantes :

« § 1^{er}. Lorsque plusieurs modifications font l'objet d'une notification ou d'une demande, il convient de soumettre une notification ou une demande distincte pour chaque modification sollicitée.

Lorsque les mêmes modifications mineures de type IA apportées aux termes d'une ou de plusieurs autorisations de mise sur le marché détenues par le même titulaire sont notifiées au même moment, ces modifications peuvent, par dérogation à l'alinéa 1^{er}, faire l'objet d'une notification unique conformément aux dispositions de l'article 34, § 1^{er}.

Lorsque plusieurs modifications des termes d'une même autorisation de mise sur le marché sont introduites au même moment, ces modifications peuvent, par dérogation à l'alinéa 1^{er}, faire l'objet d'une introduction unique, pour autant que toutes les modifications concernées relèvent des cas visées à l'annexe III du même Règlement (CE) n° 1234/2008 susmentionné. »

Art. 17. A l'article 195, alinéa 1^{er}, du même arrêté, les mots "soit de médecin ou de master en médecine," sont insérés entre les mots "soit de médecin vétérinaire ou de master en médecine vétérinaire" et les mots "obtenu conformément à la législation".

Art. 18. Artikel 234 van hetzelfde besluit wordt vervangen door de volgende bepaling :

« Art. 234. In toepassing van artikel 12bis, § 1, vierde lid, van de wet op de geneesmiddelen, kunnen volgende personen geneesmiddelen fractioneren :

- a) een persoon gemachtigd geneesmiddelen af te leveren aan het publiek, op basis van een voorschrift of op basis van een bestelbon van een dierenarts;
- b) een persoon gemachtigd om geneesmiddelen te verschaffen aan verantwoordelijken van de dieren.

Voor de toepassing van het eerste lid moet aan de volgende voorwaarden worden voldaan :

- er bestaat geen adequate primaire verpakkingsgrootte van het geneesmiddel, vergund en in de handel in België, voor de duur van de behandeling waarvoor het voorgeschreven wordt of verschaft wordt met het oog op de directe toediening ervan;
- er wordt uitsluitend van grotere verpakkingen naar kleinere verpakkingen overgegaan;
- er wordt geen enkele wijziging aangebracht aan de eigenschappen van het geneesmiddel;
- de farmaceutische vorm van het geneesmiddel wordt niet veranderd;
- de uiterste gebruiksdatum vermeld op de verpakking wordt gerespecteerd. »

Art. 19. In artikel 250 van hetzelfde besluit, worden de woorden "hun kwalificatie in de volgende disciplines" vervangen door de woorden "hun kwalificatie die verband houdt met geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik en onder meer in één of meerdere van de volgende disciplines".

Art. 20. In artikel 255, § 3, van hetzelfde besluit wordt het woord "werkdagen" vervangen door het woord "kalenderdagen".

Art. 21. Deel IV van bijlage I bij hetzelfde besluit wordt vervangen door de tekst in de bijlage bij dit besluit.

Art. 22. Artikel 21 van dit besluit treedt in werking op de dag van de bekendmaking van dit besluit in het *Belgisch Staatsblad*.

Art. 23. Onze Minister van Volksgezondheid is belast met de uitvoering van dit besluit.

Gegeven te Brussel, 16 maart 2010.

ALBERT

Van Koningswege :
De Minister van Volksgezondheid,
Mevr. L. ONKELINX

Bijlage

DEEL IV. — GENEESMIDDELEN
VOOR GEAVANCEERDE THERAPIE

1. INLEIDING

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

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

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

Art. 18. L'article 234 du même arrêté est remplacé par la disposition suivante :

« Art. 234. En application de l'article 12bis, § 1^{er}, alinéa 4, de la loi sur les médicaments, les personnes suivantes peuvent fractionner des médicaments :

- a) une personne habilitée à fournir des médicaments au public, sur base d'une prescription ou d'un bon de commande d'un médecin vétérinaire;
- b) une personne habilitée à fournir des médicaments aux responsables des animaux.

Pour l'application de l'alinéa 1^{er}, les conditions suivantes doivent être remplies :

- il n'existe pas de taille de conditionnement primaire adéquate du médicament autorisé et mis sur le marché en Belgique, pour la durée du traitement pour lequel il est prescrit ou fourni en vue de son administration directe;
- le fractionnement consiste exclusivement en la division de grands conditionnements ou en la présentation en plus petits conditionnements;
- aucune modification n'est apportée aux propriétés du médicament;
- la forme pharmaceutique du médicament n'est pas modifiée;
- la date de péremption mentionnée sur le conditionnement est respectée. »

Art. 19. A l'article 250 du même arrêté, les mots "leur qualification dans les disciplines suivantes" sont remplacés par les mots "leur qualification relative à des médicaments à usage vétérinaire et notamment dans l'une ou plusieurs des disciplines suivantes".

Art. 20. A l'article 255, § 3, du même arrêté, les mots "jours ouvrables" sont remplacés par les mots "jours calendrier".

Art. 21. La partie IV de l'annexe I^{re} du même arrêté est remplacée par le texte en annexe au présent arrêté.

Art. 22. L'article 21 du présent arrêté entre en vigueur le jour de la publication du présent arrêté au *Moniteur belge*.

Art. 23. Notre Ministre de la Santé publique est chargée de l'exécution du présent arrêté.

Donné à Bruxelles, le 16 mars 2010.

ALBERT

Par le Roi :
La Ministre de la Santé publique,
Mme L. ONKELINX

Annexe

PARTIE IV. — MÉDICAMENTS
DE THERAPIE INNOVANTE

1. INTRODUCTION

Les demandes d'autorisation de mise sur le marché relatives aux médicaments de thérapie innovante, tels qu'ils sont définis à l'article 2, paragraphe 1, point a), du Règlement (CE) n° 1394/2007, doivent respecter les exigences de format (modules 1, 2, 3, 4 et 5), visées dans la partie I de la présente annexe.

Il convient d'appliquer les exigences techniques relatives aux modules 3, 4 et 5 concernant les médicaments biologiques, telles qu'elles sont exposées dans la partie I de la présente annexe. Les exigences spécifiques relatives aux médicaments de thérapie innovante visés aux chapitres 3, 4 et 5 de la présente partie montrent comment les exigences de la partie I s'appliquent aux médicaments de thérapie innovante. En outre, le cas échéant et en tenant compte des spécificités des médicaments de thérapie innovante, d'autres exigences ont été définies.

En raison de la nature spécifique des médicaments de thérapie innovante, une approche fondée sur les risques peut être appliquée afin de déterminer la nature des données cliniques, non cliniques et la qualité à inclure dans la demande d'autorisation de mise sur le marché, conformément aux lignes directrices scientifiques relatives à la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments, visées au point 4 de la section "Introduction et principes généraux".

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

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

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

2. DEFINITIES

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

2.1. Geneesmiddel voor genterapie

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

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

Vaccins tegen infectieziekten worden niet als geneesmiddelen voor genterapie beschouwd.

2.2. Geneesmiddel voor somatische celtherapie

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

- a) het geneesmiddel bestaat geheel of gedeeltelijk uit cellen of weefsels die wezenlijk gemanipuleerd zijn, waarbij hun voor het beoogde klinische gebruik relevante biologische eigenschappen, fysiologische functies of structurele eigenschappen zijn gewijzigd, dan wel uit cellen of weefsels die niet bestemd zijn om bij de ontvanger voor dezelfde essentiële functie(s) te worden gebruikt als die waarvoor zij bij de donor dienden;
- b) het geneesmiddel wordt aangediend als hebbende eigenschappen om een ziekte te behandelen, te voorkomen of te diagnosticeren door het farmacologische, immunologische of metabolische effect van deze cellen of weefsels, of wordt daarvoor bij de mens gebruikt dan wel aan de mens toegediend.

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

3. SPECIEFIEKE EISEN TEN AANZIEN VAN MODULE 3

3.1. Specifieke eisen voor alle geneesmiddelen voor geavanceerde therapie

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

Het traceringsstelsel moet complementair en verenigbaar zijn met de voorschriften in en krachtens de wet van 19 december 2008 inzake het verkrijgen en het gebruik van menselijk lichaamsmateriaal met het

L'analyse de risque peut porter sur l'ensemble du développement. Au nombre des facteurs de risque qui peuvent être étudiés figurent: l'origine des cellules (autologues, allogéniques, xénogéniques), la capacité à proliférer et/ou à se différencier et à induire une réponse immunitaire, le niveau de manipulation cellulaire, la combinaison de cellules avec des molécules bioactives ou des matériaux de structure, la nature des médicaments de thérapie génique, la capacité de répllication des virus ou des micro-organismes utilisés *in vivo*, la capacité d'intégration des séquences d'acide nucléique ou des gènes dans le génome, la fonctionnalité à long terme, le risque d'oncogénicité et le mode d'administration ou d'utilisation.

Les données cliniques et non cliniques pertinentes ainsi que l'expérience acquise avec d'autres médicaments de thérapie innovante de même type peuvent également être examinées dans le cadre de l'analyse de risque.

Tout écart par rapport aux exigences de la présente annexe doit être justifié sur le plan scientifique dans le module 2 de la demande. L'analyse de risque décrite ci-dessus sera également jointe et décrite dans le module 2, le cas échéant. Dans ce cas, la méthodologie suivie, la nature des risques identifiés et leurs répercussions sur le programme de développement et d'évaluation au regard de l'approche fondée sur l'analyse de risque doivent être précisées. Tout écart par rapport aux exigences de la présente annexe résultant de l'analyse de risque doit être décrit.

2. DEFINITIONS

Aux fins de la présente annexe, outre les définitions figurant au Règlement (CE) n° 1394/2007 du Conseil, les définitions énoncées aux points 2.1. et 2.2 s'appliquent.

2.1. Médicaments de thérapie génique

Par médicament de thérapie génique, on entend un médicament biologique qui a les caractéristiques suivantes:

- a) il contient une substance active qui contient ou constitue un acide nucléique recombinant administré à des personnes en vue de réguler, de réparer, de remplacer, d'ajouter ou de supprimer une séquence génétique;
- b) son effet thérapeutique, prophylactique ou diagnostique dépend directement de la séquence d'acide nucléique recombinant qu'il contient ou au produit de l'expression génétique de cette séquence.

Les vaccins contre les maladies infectieuses ne sont pas compris dans les médicaments de thérapie génique.

2.2. Médicament de thérapie cellulaire somatique

Par "médicament de thérapie cellulaire somatique", on entend un médicament biologique qui présente les caractéristiques suivantes:

- a) contient ou consiste en des cellules ou des tissus qui ont fait l'objet d'une manipulation substantielle de façon à modifier leurs caractéristiques biologiques, leurs fonctions physiologiques ou leurs propriétés structurelles par rapport à l'usage clinique prévu, ou des cellules ou tissus qui ne sont pas destinés à être utilisés pour la ou les mêmes fonctions essentielles chez le receveur et le donneur;

b) est présenté comme possédant des propriétés permettant de traiter, de prévenir ou de diagnostiquer une maladie à travers l'action métabolique, immunologique ou pharmacologique de ses cellules ou tissus, ou est utilisé chez une personne ou administré à une personne dans une telle perspective.

Pour les besoins du point a), les manipulations visées à l'annexe I^{re} du règlement CE n° 1394/2007, en particulier, ne sont pas considérées comme des manipulations substantielles.

3. EXIGENCES SPECIFIQUES CONCERNANT LE MODULE 3

3.1. Exigences spécifiques concernant l'ensemble des médicaments de thérapie innovante

Il convient de fournir la description du système que le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché entend établir et maintenir afin d'assurer la traçabilité de chaque produit, depuis ses matières de départ et matières premières, y compris toutes les substances en contact avec les tissus ou cellules qu'il peut contenir, depuis leur origine jusqu'à l'hôpital, l'institution ou le cabinet de médical où le médicament est utilisé, en passant par les étapes de fabrication, de conditionnement, de stockage, de transport et de distribution.

Le système de traçabilité doit être complémentaire et compatible avec les exigences établies dans ou en vertu de la loi du 19 décembre 2008 relative à l'obtention et l'utilisation de matériel corporel humain destiné

oog op de geneeskundige toepassing op de mens of het wetenschappelijk onderzoek en in of krachtens de wet van 5 juli 1994 betreffende bloed en bloeiderivaten van menselijke oorsprong.

3.2. Specifieke eisen voor geneesmiddelen voor genterapie

3.2.1. Inleiding : eindproduct, werkzame stof en grondstoffen

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

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

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

3.2.1.2. Geneesmiddelen voor genterapie die genetisch gemodificeerde cellen bevatten

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

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

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

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

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

3.2.2. Specifieke eisen

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

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

b) voor geneesmiddelen die een micro-organisme of een virus bevatten, moeten gegevens worden verstrekt over de genetische modificatie, de sequentieanalyse, de afzwakking van de virulentie, tropisme voor bepaalde weefsels en celtypen, de celcyclusafhankelijkheid van het micro-organisme of het virus, de pathogenese en de eigenschappen van de ouderstam;

c) procesgerelateerde en productgerelateerde verontreinigingen moeten in de desbetreffende delen van het dossier worden beschreven; dit geldt in het bijzonder voor replicatiecompetente viruscontaminanten, wanneer het de bedoeling is dat de vector niet-replicatiecompetent is;

d) voor plasmiden moeten de verschillende vormen gedurende de hele houdbaarheidsduur van het geneesmiddel worden gekwantificeerd;

e) voor genetisch gemodificeerde cellen moeten de ceileigenschappen voor en na de genetische modificatie, alsook voor en na de eventuele invries- en opslagprocedures, worden getest.

à des applications médicales humaines ou à des fins de recherche scientifique, en ce qui concerne les tissus et cellules humains autres que les cellules sanguines, et dans ou en vertu de la loi du 5 juillet 1994 relative au sang et aux dérivés du sang d'origine humaine, en ce qui concerne les cellules sanguines humaines.

3.2. Exigences spécifiques concernant les médicaments de thérapie génique

3.2.1. Introduction : produit fini, substance active et matières de départ

3.2.1.1. Médicament de thérapie génique contenant une ou plusieurs séquences d'acide nucléique recombinant ou un ou plusieurs micro-organismes ou virus génétiquement modifiés

Le médicament (produit fini) se compose d'une ou plusieurs séquences d'acide nucléique ou d'un ou plusieurs micro-organismes ou virus génétiquement modifiés, formulés dans leur conditionnement primaire pour l'usage médical prévu. Le médicament (produit fini) peut être combiné à un dispositif médical ou un dispositif médical implantable actif.

La substance active se compose d'une ou plusieurs séquences d'acide nucléique ou d'un ou plusieurs micro-organismes ou virus génétiquement modifiés.

3.2.1.2. Médicaments de thérapie génique contenant des cellules génétiquement modifiées

Le médicament (produit fini) se compose de cellules génétiquement modifiées, formulées dans leur emballage final immédiat pour l'usage médical prévu. Le médicament (produit fini) peut être combiné à un dispositif médical ou un dispositif médical implantable actif.

La substance active se compose de cellules génétiquement modifiées par l'un des produits visés au point 3.2.1.1 ci-dessus.

3.2.1.3. Dans le cas des produits se composant de vecteurs viraux, les matières de départ sont les composants à partir desquels le vecteur viral est obtenu, c'est-à-dire le lot de semence primaire du vecteur viral ou les plasmides utilisés pour transférer les cellules d'emballage et la banque cellulaire primaire de la lignée cellulaire d'emballage.

3.2.1.4. Dans le cas des produits se composant de plasmides, de vecteurs non viraux et d'un ou de plusieurs micro-organismes génétiquement modifiés autres que des virus ou des vecteurs viraux, les matières de départ sont les composants utilisés pour générer la cellule productrice, c'est-à-dire le plasmide, la bactérie hôte et la banque primaire de cellules microbiennes génétiquement modifiées.

3.2.1.5. Dans le cas de cellules génétiquement modifiées, les matières de départ sont les composants utilisés pour obtenir les cellules génétiquement modifiées, c'est-à-dire les matières de départ utilisées pour produire le vecteur, le vecteur et les cellules humaines ou animales. Les principes des bonnes pratiques en matière de fabrication s'appliquent à partir du système de banque utilisé pour produire le vecteur.

3.2.2. Exigences spécifiques

Outre les exigences visées aux points 3.2.1 et 3.2.2 de la partie I de la présente annexe, les exigences suivantes s'appliquent :

a) des informations doivent être fournies sur l'ensemble des matières de départ utilisées pour fabriquer la substance active, y compris les produits nécessaires pour la modification génétique de cellules humaines ou animales et, le cas échéant, la culture et la conservation ultérieures des cellules génétiquement modifiées, en tenant compte de l'absence éventuelle d'étapes de purification;

b) en ce qui concerne les produits contenant un micro-organisme ou un virus, des données doivent être fournies sur la modification génétique, l'analyse de la séquence, l'atténuation de la virulence, le tropisme pour des tissus et des types cellulaires spécifiques, la dépendance du micro-organisme ou du virus vis-à-vis du cycle cellulaire, la pathogénicité et les caractéristiques de la souche parentale;

c) les impuretés liées au procédé et au produit doivent être décrites dans les chapitres pertinents du dossier, et en particulier les virus contaminants compétents pour la réplication si le vecteur est conçu pour ne pas y être apte;

d) dans le cas des plasmides, les différentes formes de plasmides doivent être quantifiées pendant toute la durée de vie du produit;

e) en ce qui concerne les cellules génétiquement modifiées, les caractéristiques des cellules avant et après la modification génétique, de même qu'avant et après toute procédure ultérieure de congélation/stockage, doivent être contrôlées.

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

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

3.3.1. Inleiding : eindproduct, werkzame stof en grondstoffen

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

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

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

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

3.3.2. Specifieke eisen

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

3.3.2.1. Grondstoffen :

a) er moet beknopte informatie worden gegeven over het doneren, verkrijgen en testen van de als grondstof gebruikte menselijke weefsels en cellen overeenkomstig voornoemde wet van 19 december 2008. Als niet-gezonde cellen of weefsels (bij voorbeeld kankerweefsel) als grondstof zijn gebruikt, moet dit gebruik gemotiveerd worden;

b) als allogene celpopulaties zijn samengevoegd, moeten de poolingstrategieën worden beschreven, alsook de maatregelen waarmee de traceerbaarheid wordt verzekerd;

c) aan de potentiële variabiliteit die door de menselijke of dierlijke weefsels en cellen ontstaat moet aandacht worden besteed in het kader van de validering van het vervaardigingsproces, de typering van de werkzame stof en het eindproduct, de ontwikkeling van analyses, de vaststelling van specificaties en de stabiliteit;

d) voor geneesmiddelen op basis van xenogene cellen moet informatie worden verstrekt over de bron van de dieren (geografische oorsprong, veehouderij, leeftijd), specifieke aanvaardingscriteria, preventie- en controlemaatregelen voor infecties bij de bron- of donordieren, het testen van de dieren op infectieus materiaal, met inbegrip van verticaal overgedragen micro-organismen en virussen en bewijzen voor de geschiktheid van de dierfaciliteiten;

e) voor geneesmiddelen op basis van cellen van genetisch gemodificeerde dieren moeten de specifieke eigenschappen van de cellen in verband met de genetische modificatie worden beschreven. De methode waarmee het transgene dier is ontstaan moet uitvoerig worden beschreven en het dier moet worden getypeerd;

f) de technische eisen in punt 3.2 zijn van toepassing op de genetische modificatie van de cellen;

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

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

3.3.2.2. Vervaardigingsproces :

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

Pour ce qui est des cellules génétiquement modifiées, outre les exigences spécifiques relatives aux médicaments de thérapie génique, les exigences de qualité concernant les médicaments de thérapie cellulaire somatique et les produits d'ingénierie tissulaire (voir le point 3.3) doivent s'appliquer.

3.3. Exigences spécifiques concernant les médicaments de thérapie cellulaire somatique et les produits d'ingénierie tissulaire

3.3.1. Introduction : produit fini, substance active et matières de départ

Le médicament (produit fini) se compose de la substance active formulée dans son conditionnement primaire pour l'usage médical prévu et dans sa combinaison finale pour les médicaments de thérapie innovante combinée.

La substance active se compose de cellules et/ou tissus ayant fait l'objet d'opérations d'ingénierie.

Les substances additionnelles (par exemple, supports, matrices, dispositifs, biomatériaux, biomolécules et/ou autres composants) qui sont combinées à des cellules manipulées dont elles font partie intégrante doivent être considérées comme des matières de départ, même si elles ne sont pas d'origine biologique.

Les matières utilisées durant la fabrication de la substance active (milieux de culture, facteurs de croissance) et qui ne sont pas destinées à faire partie de la substance active sont considérées comme des matières premières.

3.3.2. Exigences spécifiques

Outre les exigences visées au point 3.2.1 et 3.2.2 de la partie I de la présente annexe, les exigences suivantes s'appliquent :

3.3.2.1. Matières de départ

a) Des données résumées doivent être fournies sur le don, l'obtention et le contrôle des cellules et tissus humains utilisés comme matières de départ, conformément aux dispositions de la loi du 19 décembre 2008 susmentionnée. Si des cellules ou des tissus malades (tissus cancéreux, par exemple) sont utilisés comme matières de départ, leur utilisation doit être justifiée.

b) Si des populations de cellules allogéniques sont regroupées, les stratégies de mélange et les mesures destinées à assurer leur traçabilité doivent être décrites.

c) La variabilité potentielle introduite par des cellules et tissus humains ou animaux doit être prise en compte lors de la validation du procédé de fabrication, de la caractérisation de la substance active et du produit fini, du développement de contrôles ainsi que lors de la définition des spécifications et de la stabilité.

d) Dans le cas de produits xénogéniques à base de cellules, des données sur la provenance des animaux (notamment leur origine géographique, l'élevage, l'âge), les critères d'acceptation spécifiques, les mesures permettant de prévenir et de suivre les infections chez les animaux sources/donneurs, la détection d'agents infectieux chez les animaux, y compris les virus et micro-organismes transmis verticalement, et des éléments sur la qualité des installations animales doivent être fournis.

e) Dans le cas des produits à base de cellules d'animaux génétiquement modifiés, les caractéristiques spécifiques des cellules liées à la modification génétique doivent être décrites. Une description détaillée de la méthode de création et de la caractérisation de l'animal transgénique doit être fournie.

f) En ce qui concerne la modification génétique des cellules, les exigences techniques visées au point 3.2 s'appliquent.

g) Les systèmes d'essais de toutes substances additionnelles (supports, matrices, dispositifs, biomatériaux, biomolécules ou autres composants) qui sont associées à des cellules modifiées dont elles font partie intégrante doivent être décrits et justifiés.

h) En ce qui concerne les supports, les matrices et les dispositifs qui relèvent de la définition du dispositif médical ou du dispositif médical implantable actif, les données requises en vertu du point 3.4 pour l'évaluation du médicament combiné de thérapie innovante doivent être fournies.

3.3.2.2. Procédé de fabrication

a) Le procédé de fabrication doit être validé afin d'assurer la reproductibilité des lots et du procédé, l'intégrité fonctionnelle des cellules tout au long de la fabrication et du transport jusqu'au moment de l'application ou de l'administration et un état de différenciation approprié.

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

3.3.2.3. Typering en controlestrategie :

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

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

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

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

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

3.3.2.4. Hulpstoffen

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

3.3.2.5. Ontwikkelingsstudies

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

3.3.2.6. Referentiemateriaal

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

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

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

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

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

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

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

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

b) Si les cellules sont cultivées directement sur ou dans une matrice, un support ou un dispositif, des données doivent être fournies sur la validation du procédé de culture des cellules en ce qui concerne la croissance des cellules, la fonction et l'intégrité de la combinaison.

3.3.2.3. Caractérisation et stratégie de contrôle

a) Des données pertinentes doivent être fournies sur les caractéristiques de la population ou du mélange de cellules en termes d'identité, de pureté (agents microbiens adventices et contaminants cellulaires, par exemple), viabilité, activité, caryologie, tumorigénicité et adéquation par rapport à l'usage médical prévu. La stabilité génétique des cellules doit être démontrée.

b) Des informations qualitatives et quantitatives, si possible, doivent être fournies sur les impuretés liées au produit et au procédé, de même que sur toute substance susceptible d'introduire des produits de dégradation durant la production. Le niveau d'identification et de quantification des impuretés doit être justifié.

c) Si certains tests de libération ne peuvent pas être effectués sur la substance active ou le produit fini, mais uniquement sur des produits intermédiaires clés et/ou dans le cadre des contrôles réalisés au cours du procédé, il y a lieu de le justifier.

d) Lorsque des molécules biologiquement actives (telles que des facteurs de croissance, des cytokines) sont présentes en tant que composants du produit à base de cellules, leur impact et leur interaction avec d'autres composants de la substance active doivent être caractérisés.

e) Lorsqu'une structure tridimensionnelle fait partie intégrante de la fonction prévue, l'état de différenciation, l'organisation structurelle et fonctionnelle des cellules et, le cas échéant, de la matrice extracellulaire générée doivent être pris en compte dans la caractérisation de ces produits à base de cellules. Si nécessaire, des études non cliniques doivent compléter la caractérisation physico-chimique.

3.3.2.4. Excipients

En ce qui concerne le ou les excipients utilisés dans les médicaments à base de tissus ou de cellules (par exemple, les composants du milieu de transport), les exigences concernant les nouveaux excipients, telles qu'elles figurent dans la partie I de la présente annexe, s'appliquent, à moins que des données n'existent sur les interactions entre les cellules ou tissus et les excipients.

3.3.2.5. Etude de développement

Dans la description du programme de développement, il convient de donner des précisions sur le choix des matières et des procédés. En particulier, l'intégrité de la population de cellules, telle qu'elle figure dans la formulation finale, doit être décrite en détail.

3.3.2.6. Matériels de référence

Une substance de référence, pertinente et spécifique à la substance active et/ou au produit fini, doit être documentée et caractérisée.

3.4. Exigences spécifiques concernant les médicaments de thérapie innovante contenant des dispositifs

3.4.1. Médicaments de thérapie innovante contenant des dispositifs tels qu'ils sont visés à l'article 7 du Règlement (CE) n° 1394/2007

Une description des caractéristiques physiques et de la performance du produit ainsi qu'une description des méthodes de conception du produit doivent être fournies.

L'interaction et la compatibilité entre les gènes, les cellules et/ou les tissus et les composants structurels doivent être décrites.

3.4.2. Médicaments combinés de thérapie innovante, tels qu'ils sont définis à l'article 2, paragraphe 1^{er}, point d), du Règlement (CE) n° 1394/2007

En ce qui concerne la partie tissulaire ou cellulaire du médicament combiné de thérapie innovante, les exigences spécifiques relatives aux médicaments de thérapie cellulaire somatique et aux produits d'ingénierie tissulaire, exposées au point 3.3, s'appliquent et, dans le cas des cellules génétiquement modifiées, les exigences spécifiques relatives aux médicaments de thérapie génique, exposées au point 3.2, s'appliquent.

Le dispositif médical ou le dispositif médical implantable actif peut faire partie intégrante de la substance active. Lorsque le dispositif médical ou le dispositif médical implantable actif est combiné aux cellules lors de la fabrication, de l'application ou de l'administration des produits finis, il doit être considéré comme faisant partie intégrante du produit fini.

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

a) informatie over de keuze en de beoogde functie van het medische hulpmiddel of actieve implanteerbare medische hulpmiddel en bewijzen voor de verenigbaarheid van het hulpmiddel met andere bestanddelen van het geneesmiddel;

b) bewijzen voor de conformiteit van het medische hulpmiddel met de essentiële eisen in bijlage I van het koninklijk besluit van 18 maart 1999 betreffende de medische hulpmiddelen of van het actieve implanteerbare medische hulpmiddel met de essentiële eisen in bijlage I van het koninklijk besluit van 15 juli 1997 betreffende de actieve implanteerbare medische hulpmiddelen;

c) in voorkomend geval bewijzen dat het medische hulpmiddel of actieve implanteerbare medische hulpmiddel aan de BSE/TSE-voorschriften in voornoemd koninklijk besluit van 18 maart 1999 voldoet;

d) indien beschikbaar, de resultaten van beoordelingen van het medische hulpmiddel of actieve implanteerbare medische hulpmiddel door een aangemelde instantie overeenkomstig voornoemde koninklijke besluiten van 18 maart 1999 en 15 juli 1997.

Op verzoek van de bevoegde autoriteit die de aanvraag beoordeelt, verstrekt de aangemelde instantie die de onder d) bedoelde beoordeling heeft uitgevoerd gegevens over de resultaten van de beoordeling overeenkomstig voornoemde koninklijke besluiten van 18 maart 1999 of 15 juli 1997. Het kan hierbij gaan om gegevens en bescheiden die in de betreffende conformiteitsbeoordelingsaanvraag zijn opgenomen, wanneer die nodig zijn voor de beoordeling van het gecombineerde geneesmiddel voor geavanceerde therapie als geheel.

4. SPECIFIEKE EISEN TEN AANZIEN VAN MODULE 4

4.1. Specifieke eisen voor alle geneesmiddelen voor geavanceerde therapie

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

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

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

4.2. Specifieke eisen voor geneesmiddelen voor gentherapie

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

4.2.1. Farmacologie :

a) er moet onderzoek, in vitro en in vivo, naar werkingen in verband met het voorgestelde therapeutische gebruik worden verstrekt (d.w.z. farmacodynamische studies om het concept te bewijzen) waarbij relevante modellen en diersoorten worden gebruikt en dat is opgezet om aan te tonen dat de nucleïnezuursequentie het beoogde target (doelwitorgaan of cellen) bereikt en haar beoogde functie vervult (niveau van expressie en functionele activiteit). De duur van de functie van de nucleïnezuursequentie en het voorgestelde doseringsschema in het klinische onderzoek moeten worden vermeld;

Des données relatives aux dispositifs médicaux ou aux dispositifs médicaux implantables actifs (faisant partie intégrante de la substance active ou du produit fini) qui revêtent une importance pour l'évaluation du médicament combiné de thérapie innovante doivent être fournies. Ces données comprennent :

a) des informations relatives au choix et à la fonction prévue du dispositif médical ou du dispositif médical implantable et la démonstration de la compatibilité du dispositif avec d'autres composants du produit;

b) des éléments attestant la conformité du dispositif médical aux exigences essentielles visées à l'annexe I de l'arrêté royal du 18 mars 1999 relatif aux dispositifs médicaux, ou des éléments attestant la conformité du dispositif implantable actif aux exigences essentielles visées à l'annexe I de l'arrêté royal du 15 juillet 1997 relatif aux dispositifs médicaux implantables actifs;

c) le cas échéant, des éléments attestant la conformité du dispositif médical ou du dispositif médical implantable aux exigences ESB/EST visées dans l'arrêté royal du 18 mars 1999 susmentionné;

d) si possible, les résultats de toute évaluation du dispositif médical ou du dispositif médical implantable actif réalisée par un organisme notifié conformément aux arrêtés royaux du 18 mars 1999 ou du 15 juillet 1997 susmentionnés.

A la demande de l'autorité compétente chargée d'examiner la demande, l'organisme notifié qui a réalisé l'évaluation visée au point d) ci-dessus doit fournir toute donnée concernant les résultats de l'évaluation conformément aux arrêtés royaux du 18 mars 1999 ou du 15 juillet 1997 susmentionnés. Au nombre de ces résultats figurent les données et les documents figurant dans la demande concernée d'évaluation de la conformité, le cas échéant, en vue de l'évaluation de l'ensemble du médicament combiné de thérapie innovante.

4. EXIGENCES SPECIFIQUES CONCERNANT LE MODULE 4

4.1. Exigences spécifiques concernant l'ensemble des médicaments de thérapie innovante

Les exigences visées dans la partie I, module 4, de la présente annexe sur les essais pharmacologiques et toxicologiques de produits médicaux ne sont pas toujours appropriées en raison des propriétés structurelles et biologiques spécifiques et variées des médicaments de thérapie innovante. Les exigences techniques des points 4.1, 4.2 et 4.3 ci-dessous montrent comment les exigences de la partie I de la présente annexe s'appliquent aux médicaments de thérapie innovante. Le cas échéant, et en tenant compte des spécificités des médicaments de thérapie innovante, des exigences supplémentaires ont été définies.

La logique justifiant le développement non clinique et les critères appliqués pour choisir les espèces et modèles pertinents (in vitro et in vivo) doivent être exposés et justifiés dans le résumé détaillé non clinique. Le ou les modèles animaux choisis peuvent englober des animaux immunocompromis, "knockout", humanisés ou transgéniques. L'usage de modèles homologues (cellules de souris analysées sur des souris) ou des modèles imitant des maladies doivent être envisagés, notamment dans la perspective d'études d'immunogénicité et d'immunotoxicité.

Outre des données répondant aux exigences de la partie I, des éléments doivent être fournis sur la sécurité, l'adéquation et la biocompatibilité de l'ensemble des composants structurels (tels que les matrices, les supports et les dispositifs) et de toute substance additionnelle (comme les produits cellulaires, les biomolécules, les biomatériaux et les substances chimiques) qui sont présents dans le produit fini. Les propriétés physiques, mécaniques, chimiques et biologiques doivent être prises en compte.

4.2. Exigences spécifiques concernant les médicaments de thérapie génique

Afin de déterminer l'étendue et la nature des études non cliniques nécessaires pour juger du niveau approprié des données de sécurité non clinique, la conception et le type du médicament de thérapie génique doivent être pris en compte.

4.2.1. Pharmacologie

a) Des études in vitro et in vivo supportant l'usage thérapeutique envisagé (études pharmacodynamiques prouvant la validité du concept) doivent être fournies en utilisant des modèles et des espèces animales pertinentes, conçus pour faire apparaître que la séquence d'acide nucléique atteint la cible souhaitée (organe ou cellules) et qu'elle remplit la fonction souhaitée (niveau d'expression et activité fonctionnelle). La durée d'expression de la séquence d'acide nucléique et le schéma de doses envisagé dans les études cliniques doivent être indiqués.

b) targetselectiviteit : wanneer het geneesmiddel voor genterapie bedoeld is voor een selectieve of tot het doelwit beperkte functionaliteit, moet onderzoek worden verstrekt waaruit de specificiteit en de duur van de functionaliteit en de activiteit in de doelwitcellen en weefsels blijken.

4.2.2. Farmacokinetica :

a) de biodistributiestudies moeten onderzoek naar persistentie, klaring en mobilisatie omvatten. In deze studies moet ook het risico van kiembaantransmissie aan de orde komen;

b) bij de milieurisicobeoordeling moet onderzoek worden gevoegd betreffende excretie en het risico van transmissie naar derden, tenzij in de aanvraag op grond van het type geneesmiddel afdoende is gemotiveerd dat dit niet noodzakelijk is.

4.2.3. Toxicologie :

a) de toxiciteit van het uiteindelijke geneesmiddel voor genterapie moet worden beoordeeld. Bovendien moet, afhankelijk van het type geneesmiddel, rekening worden gehouden met afzonderlijke tests van de werkzame stof en de hulpstoffen en moet de in-vivo-werking van producten die gerelateerd zijn aan de uitgedrukte nucleïnezuursequentie maar niet voor de fysiologische functie bedoeld zijn, worden geëvalueerd;

b) studies naar toxiciteit bij eenmalige toediening mogen worden gecombineerd met veiligheidsfarmacologische en farmacokinetische studies, bv. in verband met persistentie;

c) wanneer het geneesmiddel bedoeld is voor herhaald gebruik bij mensen, moeten studies naar toxiciteit bij herhaalde toediening worden verstrekt. De toedieningswijze en het toedieningsschema moeten de geplande klinische dosering dicht benaderen. Wanneer eenmalig gebruik kan leiden tot langdurige functionaliteit van de nucleïnezuursequentie bij mensen, moeten studies naar toxiciteit bij herhaalde toediening worden overwogen. De studies kunnen, afhankelijk van de persistentie van het geneesmiddel voor genterapie en de verwachte potentiële risico's, een langere looptijd hebben dan gebruikelijk is bij toxiciteitsstudies. De duur van het onderzoek moet worden gemotiveerd;

d) de genotoxiciteit moet worden onderzocht. Standaardstudies naar genotoxiciteit moeten echter alleen worden uitgevoerd wanneer deze nodig zijn om een specifieke verontreiniging of een onderdeel van het toedieningssysteem te onderzoeken;

e) de carcinogeniteit moet worden onderzocht. Standaardlevensduurstudies naar carcinogeniteit bij knaagdieren zijn niet vereist. Wel moet, afhankelijk van het type geneesmiddel, in relevante in-vivo- of in-vitromodellen het tumorigene potentieel worden beoordeeld;

f) voortplantings- en ontwikkelings toxiciteit : er moeten studies naar de effecten op de vruchtbaarheid en de algemene voortplantingsfunctie worden verstrekt. Ook moeten er embryofetale en perinatale toxiciteitsstudies en kiembaantransmissiestudies worden verstrekt, tenzij in de aanvraag op grond van het type geneesmiddel afdoende is gemotiveerd dat dit niet noodzakelijk is;

g) aanvullende toxiciteitsstudies :

— onderzoek naar integratie : voor alle geneesmiddelen voor genterapie moeten integratiestudies worden verstrekt, tenzij het ontbreken van deze studies wetenschappelijk is gemotiveerd, b.v. omdat er geen nucleïnezuursequenties tot de celkern doordringen. Voor geneesmiddelen voor genterapie waarvan verwacht wordt dat zij niet tot integratie in staat zijn, moeten wel integratiestudies worden uitgevoerd als de biodistributiegegevens erop wijzen dat het risico van kiembaantransmissie bestaat;

— immunogeniteit en immunotoxiciteit : De potentiële immunogene en immunotoxische werking moet worden onderzocht.

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

4.3.1. Farmacologie :

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

b) de hoeveelheid van het product die nodig is om het gewenste effect te bereiken/de werkzame dosis moet worden bepaald, alsook, afhankelijk van het type geneesmiddel, de doseringsfrequentie;

c) er moet rekening worden gehouden met secundaire farmacologische studies om potentiële andere fysiologische effecten te beoordelen die geen verband houden met de gewenste therapeutische werking van het geneesmiddel voor somatische celtherapie, van het weefselmanipulatieproduct of van aanvullende stoffen, omdat naast de

b) Sélectivité vis-à-vis d'une cible : lorsque le médicament de thérapie génique est destiné à avoir une fonctionnalité sélective ou limitée à une cible, des études destinées à confirmer la spécificité et la durée de fonctionnalité et d'activité dans les cellules et les tissus cibles doivent être fournies.

4.2.2. Pharmacocinétique :

a) Les études de biodistribution doivent comporter des recherches sur la persistance, l'élimination et la mobilisation. Des études de biodistribution doivent en outre porter sur le risque de transmission à la lignée germinale.

b) Des études sur la dissémination et le risque de transmission à des tiers doivent être effectuées au même titre que l'évaluation du risque environnemental, sauf disposition contraire dûment justifiée dans la demande sur la base du type de produit concerné.

4.2.3. Toxicologie :

a) La toxicité du médicament (produit fini) de thérapie génique doit être évaluée. En outre, en fonction du type de produit, des essais individuels de la substance active et des excipients doivent être envisagés; l'effet in vivo des produits liés à la séquence d'acide nucléique exprimée et qui ne sont pas destinés à la fonction physiologique doit être évalué.

b) Des études de toxicité par administration unique peuvent être combinées avec des études de sécurité pharmacologique et pharmacocinétique, notamment pour étudier la persistance.

c) Des études de toxicité par administration répétée doivent être fournies lorsque des dosages multiples sont prévus. Le mode et le schéma d'administration doivent correspondre étroitement au dosage clinique prévu. Dans les cas où un dosage unique peut résulter en une fonctionnalité prolongée de la séquence d'acide nucléique chez des personnes, des études de toxicité répétée doivent être envisagées. La durée des études peut être supérieure à celle des études de toxicité types, selon la persistance du médicament de thérapie génique et les risques potentiels anticipés. Une justification de la durée doit être fournie.

d) La génotoxicité doit être étudiée. Toutefois, des études de génotoxicité type ne seront menées que si elles sont nécessaires pour tester une impureté spécifique ou un composant du vecteur.

e) La carcinogénicité doit être étudiée. Des études de carcinogénicité types sur toute la durée de vie de rongeurs ne sont pas requises. Toutefois, en fonction du type de produit, le potentiel tumorigène doit être évalué dans le cadre de modèles in vivo/in vitro pertinents.

f) Toxicité pour la reproduction et le développement : des études concernant les effets sur la fécondité et la fonction reproductrice générale doivent être fournies. Des études de toxicité embryofetale et périnatale ainsi que des études de transmission à la ligne germinale doivent être fournies sur la base du type de produit concerné, sauf disposition contraire dûment justifiée dans la demande.

g) Etudes de toxicité additionnelles

— Etudes d'intégration : des études d'intégration doivent être fournies pour tout médicament de thérapie génique, à moins que l'absence de telles études ne soit scientifiquement justifiée, par exemple lorsque les séquences d'acide nucléique n'entrent pas dans le noyau de la cellule. En ce qui concerne les médicaments de thérapie génique qui ne sont pas supposés aptes à l'intégration, des études d'intégration doivent être réalisées si les données de biodistribution font apparaître un risque de transmission à la lignée germinale.

— Immunogénicité et immunotoxicité : les effets immunogéniques et immunotoxiques potentiels doivent être étudiés.

4.3. Exigences spécifiques concernant les médicaments de thérapie cellulaire somatique et les produits de l'ingénierie tissulaire

4.3.1. Pharmacologie

a) Les études pharmacologiques primaires doivent être de nature à démontrer la validité du concept. L'interaction entre les produits à base de cellules et les tissus environnants doit être étudiée.

b) La quantité de produit nécessaire pour obtenir l'effet désiré/la dose efficace et, selon le type de produit, la fréquence d'administration de la dose doivent être déterminés.

c) Des études pharmacologiques secondaires doivent être prises en compte pour évaluer les effets physiologiques potentiels qui ne sont pas liés à l'effet thérapeutique souhaité du médicament de thérapie cellulaire somatique, du produit d'ingénierie tissulaire ou de substances additionnelles, étant donné que des molécules biologiquement actives autres que la ou

betrokken proteïne(n) ook biologisch actieve moleculen kunnen worden afgescheiden of omdat de betrokken proteïne(n) op ongewenste plaatsen kunnen inwerken.

4.3.2. Farmacokinetica :

a) er zijn geen conventionele farmacokinetische studies vereist om de absorptie, de distributie, het metabolisme en de excretie te onderzoeken. Parameters als de levensvatbaarheid, levensduur, distributie, groei, differentiatie en migratie moeten echter wel worden onderzocht, tenzij in de aanvraag op grond van het type geneesmiddel afdoende is gemotiveerd dat dit niet noodzakelijk is;

b) voor geneesmiddelen voor somatische celtherapie en weefsel-manipulatieproducten die systemisch actieve biomoleculen produceren, moeten de distributie, de tijdsduur en het expressieniveau van deze moleculen worden onderzocht.

4.3.3. Toxicologie :

a) de toxiciteit van het eindproduct moet worden beoordeeld. Er moet rekening worden gehouden met afzonderlijke tests van de werkzame stof(fen), hulpstoffen, aanvullende stoffen en eventuele procesgerelateerde verontreinigingen;

b) de waarnemingsduur kan langer zijn dan gebruikelijk is bij toxiciteitsstudies en er moet rekening worden gehouden met de verwachte levensduur van het geneesmiddel, in combinatie met het farmacodynamische en farmacokinetische profiel ervan. De duur van het onderzoek moet worden gemotiveerd;

c) conventionele carcinogeniteits- en genotoxiciteitsstudies zijn niet vereist, behalve ten aanzien van het tumorigene potentieel van het geneesmiddel;

d) de potentiële immunogene en immunotoxische werking moet worden onderzocht;

e) voor geneesmiddelen op basis van cellen die dierlijke cellen bevatten, moet aandacht worden besteed aan de daaraan verbonden specifieke veiligheidsrisico's, zoals de overdracht van xenogene pathogenen naar mensen.

5. SPECIFIEKE EISEN TEN AANZIEN VAN MODULE 5

5.1. Specifieke eisen voor alle geneesmiddelen voor geavanceerde therapie

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

5.1.2. Wanneer de klinische toepassing van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie specifieke bijkomende therapie en chirurgische ingrepen vereist, moet de hele therapeutische procedure worden onderzocht en beschreven. Er moet informatie worden gegeven over de standaardisatie en optimalisatie van deze ingrepen tijdens de klinische ontwikkeling. Wanneer bij chirurgische ingrepen voor de toepassing, implantatie of toediening van het geneesmiddel voor geavanceerde therapie medische hulpmiddelen worden gebruikt die de werkzaamheid of veiligheid van het geneesmiddel voor geavanceerde therapie kunnen beïnvloeden, moet informatie over die hulpmiddelen worden verstrekt. Als de toepassing, implantatie, toediening of vervolghandelingen specifieke deskundigheid vereisen, moet deze worden gespecificeerd. Zo nodig moet een opleidingsplan voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verstrekt voor de procedures voor het gebruik, de toepassing, de implantatie of de toediening van deze geneesmiddelen.

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

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

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

5.1.6. De werkzaamheid bij de voorgestelde indicaties moet worden ondersteund door relevante resultaten van klinische studies met klinisch relevante eindpunten voor het beoogde gebruik. In bepaalde klinische omstandigheden kunnen bewijzen voor de werkzaamheid op lange termijn noodzakelijk zijn. De strategie voor de beoordeling van de werkzaamheid op lange termijn moet worden verstrekt.

5.1.7. In het risicobeheersingsplan moet een strategie voor de follow-up van de veiligheid en werkzaamheid op lange termijn worden opgenomen.

les protéines présentant un intérêt peuvent être sécrétées ou que la ou les protéines d'intérêt peuvent avoir des sites cibles non souhaités.

4.3.2. Pharmacocinétique

a) Les études pharmacocinétiques conventionnelles visant à étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion ne sont pas requises. Toutefois, des paramètres tels que la viabilité, la longévité, la distribution, la croissance, la différenciation et la migration doivent être étudiés en fonction du type de produit concerné, sauf disposition contraire dûment justifiée dans la demande.

b) En ce qui concerne les médicaments de thérapie cellulaire somatique et les produits d'ingénierie tissulaire, produisant systématiquement des biomolécules actives, la distribution, la durée et le niveau d'expression de ces molécules doivent être étudiés.

4.3.3. Toxicologie

a) La toxicité du produit fini doit être évaluée. Les essais individuels sur une ou plusieurs substances actives, des excipients, des substances additionnelles et toute impureté liée au processus doivent être pris en considération.

b) La durée des observations peut être supérieure à celle des études de toxicité types et la durée de vie prévue du médicament, de même que son profil pharmacocinétique et pharmacodynamique, doivent être pris en considération. Une justification de la durée doit être fournie.

c) Des études conventionnelles de carcinogénicité et de génotoxicité ne sont pas requises, sauf en ce qui concerne le potentiel tumorigénique du produit.

d) Les effets immunogéniques et immunotoxiques potentiels doivent être étudiés.

e) Dans le cas de produits à base de cellules contenant des cellules animales, les questions de sécurité spécifiques associées, telles que la transmission de pathogènes xénogéniques aux êtres humains, doivent être étudiées.

5. EXIGENCES SPECIFIQUES CONCERNANT LE MODULE 5

5.1. Exigences spécifiques concernant l'ensemble des médicaments de thérapie innovante

5.1.1. Les exigences spécifiques du présent chapitre de la partie IV s'ajoutent à celles du module 5 de la partie I de la présente annexe.

5.1.2. Lorsque l'application clinique de médicaments de thérapie innovante nécessite une thérapie spécifique concomitante et fait intervenir des interventions chirurgicales, la procédure thérapeutique dans son ensemble doit être étudiée et décrite. Des données sur la standardisation et l'optimisation de ces procédures au cours du développement clinique doivent être fournies. Lorsque des dispositifs médicaux utilisés dans le cadre d'interventions chirurgicales en vue de l'application, l'implantation ou l'administration de médicaments de thérapie innovante ont pu avoir un impact sur l'efficacité ou la sécurité du produit de thérapie innovante, des données sur ces dispositifs doivent être fournies. Les compétences spécifiques requises pour appliquer, implanter, administrer ou assurer le suivi doivent être définies. Si nécessaire, le plan de formation des professionnels des soins de santé en ce qui concerne les procédures d'utilisation, d'application, d'implantation ou d'administration de ces produits doit être indiqué.

5.1.3. Etant donné que le procédé de fabrication de médicaments de thérapie innovante peut changer au cours du développement clinique, en raison de la nature de ces médicaments, des études supplémentaires destinées à démontrer leur comparabilité peuvent être requises.

5.1.4. Durant la phase de développement clinique, les risques résultant de la présence d'agents infectieux potentiels ou de l'utilisation de matières d'origine animales, ainsi que les mesures prises pour réduire ces risques doivent être pris en compte.

5.1.5. Le choix de la dose et le schéma d'administration doivent être fixés dans le cadre d'études de recherche de dose.

5.1.6. L'efficacité des indications envisagées doit être attestée par les résultats pertinents d'études cliniques utilisant des critères d'évaluation principaux cliniquement pertinents pour l'usage prévu. Dans certaines conditions cliniques, des éléments démontrant l'efficacité à long terme peuvent être requis. La stratégie d'évaluation de l'efficacité à long terme doit être précisée.

5.1.7 Une stratégie de suivi à long terme de la sécurité et de l'efficacité doit être incluse dans le plan de gestion du risque.

5.1.8. In het geval van gecombineerde geneesmiddelen voor geavanceerde therapie moeten de veiligheids- en werkzaamheidsstudies worden opgezet voor en uitgevoerd met het gecombineerde geneesmiddel als geheel.

5.2. 5.2. Specifieke eisen voor geneesmiddelen voor gentherapie

5.2.1. Farmacokinetische studies bij de mens

Farmacokinetische studies bij de mens moeten de volgende aspecten omvatten :

a) studies naar de excretie van geneesmiddelen voor gentherapie;

b) biodistributiestudies;

c) farmacokinetische studies betreffende het geneesmiddel en de genexpressiegedeelten (bv. proteïnen die tot expressie komen of genomische handtekeningen).

5.2.2. Farmacodynamische studies bij de mens

In farmacodynamische studies bij de mens moet aandacht worden besteed aan de expressie en de functie van de nucleïnezuursequentie na toediening van het geneesmiddel voor gentherapie.

5.2.3. Veiligheidsstudies

In veiligheidsstudies moet worden aandacht besteed aan de volgende aspecten :

a) emergentie van replicatiecompetente vector;

b) emergentie van nieuwe stammen;

c) herschikking van bestaande genoomsequenties;

d) neoplastische proliferatie door insertionele mutagenese.

5.3. Specifieke eisen voor geneesmiddelen voor somatische celtherapie

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

Voor geneesmiddelen waarbij de werking gebaseerd is op de productie van een of meer gedefinieerde actieve biomoleculen moet zo mogelijk aandacht worden besteed aan het farmacokinetische profiel van die moleculen (met name de distributie, de expresseduur en het expressieniveau).

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

Tijdens de klinische ontwikkeling moet aandacht worden besteed aan de biodistributie, de persistentie en het aanslaan op lange termijn van de bestanddelen van het geneesmiddel voor somatische celtherapie.

5.3.3. Veiligheidsstudies

In veiligheidsstudies moet aandacht worden besteed aan de volgende aspecten :

a) de distributie en het aanslaan na toediening;

b) ectopisch aanslaan;

c) oncogene transformatie en getrouwheid van de cyto- of histogenese.

5.4. Specifieke eisen voor weefselmanipulatieproducten

5.4.1. Farmacokinetische studies

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

5.4.2. Farmacodynamische studies

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

5.4.3. Veiligheidsstudies

Punt 5.3.3 is van toepassing.

Gezien om te worden gevoegd bij Ons besluit van 16 maart 2010.

De Minister van Volksgezondheid,
Mevr. L. ONKELINX

5.1.8. En ce qui concerne les médicaments combinés de thérapie innovante, les études sur la sécurité et l'efficacité doivent être conçues et réalisées pour l'ensemble du produit combiné.

5.2. Exigences spécifiques concernant les médicaments de thérapie génique

5.2.1. Etudes pharmacocinétiques chez l'homme

Les études pharmacocinétiques humaines doivent porter sur les aspects suivants :

a) études de dissémination pour déterminer l'élimination des médicaments de thérapie génique;

b) études de biodistribution;

c) études pharmacocinétiques du médicament et des fractions actives d'expression du gène (par exemple, protéines exprimées ou signatures génomiques).

5.2.2. Etudes pharmacodynamiques chez l'homme

Les études pharmacodynamiques humaines doivent porter sur l'expression et la fonction de la séquence d'acide nucléique après administration du médicament de thérapie génique.

5.2.3. Etudes de sécurité

Les études de sécurité doivent porter sur les aspects suivants :

a) l'émergence d'un vecteur compétent pour la réplication;

b) l'émergence de nouvelles souches;

c) le réarrangement de séquences génomiques existantes;

d) la prolifération néoplasique due à la mutagenèse insertionnelle.

5.3. Exigences spécifiques concernant les médicaments de thérapie cellulaire somatique

5.3.1. Médicaments de thérapie cellulaire somatique dont le mode d'action est fondé sur la production d'une ou plusieurs biomolécules actives définies

En ce qui concerne les médicaments de thérapie cellulaire somatique dont le mode d'action est fondé sur la production d'une ou plusieurs biomolécules actives définies, le profil pharmacocinétique (en particulier la distribution, la durée et la quantité d'expression) de ces molécules doit être examiné, si possible.

5.3.2. Biodistribution, persistance et greffe à long terme des composants du médicament de thérapie cellulaire somatique

La biodistribution, la persistance et la greffe à long terme de composants du médicament de thérapie cellulaire somatique doivent être prises en compte durant le développement clinique.

5.3.3. Etudes de sécurité

Les études de sécurité doivent porter sur les aspects suivants :

a) la distribution et la greffe après administration;

b) la greffe ectopique;

c) la transformation oncogénique et le caractère constant par rapport à la lignée cellulaire/tissulaire.

5.4. Exigences spécifiques concernant les produits de l'ingénierie tissulaire

5.4.1 Etudes pharmacocinétiques

Lorsque les études pharmacocinétiques conventionnelles ne sont pas pertinentes pour des produits d'ingénierie tissulaire, la biodistribution, la persistance et la dégradation des composants du produit d'ingénierie tissulaire doivent être prises en compte durant le développement clinique.

5.4.2. Etudes pharmacodynamiques

Les études pharmacodynamiques doivent être conçues en fonction des spécificités des produits d'ingénierie tissulaire et adaptées à ces spécificités. Des éléments attestant la validité du concept et la cinétique du produit permettant d'obtenir la régénération, la réparation ou le remplacement souhaités doivent être fournis. Des marqueurs pharmacodynamiques adéquats, se rapportant aux fonctions et à la structure visée, doivent être pris en compte.

5.4.3. Etudes de sécurité

Le point 5.3.3 s'applique.

Vu pour être annexé à Notre arrêté du 16 mars 2010.

La Ministre de la Santé publique,
Mme L. ONKELINX