

KOMMISJONSDIREKTIV 2003/63/EF

2006/EØS/30/05

av 25. juni 2003

om endring av europaparlaments- og rådsdirektiv 2001/83/EF om innføring av et fellesskapsregelverk for legemidler for mennesker(*)

KOMMISJONEN FOR DE EUROPEISKE FELLESKAP
HAR —

under henvisning til traktaten om opprettelse av Det europeiske fellesskap,

under henvisning til europaparlaments- og rådsdirektiv 2001/83/EF av 6. november 2001 om innføring av et fellesskapsregelverk for legemidler for mennesker⁽¹⁾, sist endret ved direktiv 2002/98/EF⁽²⁾, særlig artikkel 120, og

ut fra følgende betraktninger:

- 1) For alle legemidler for mennesker som skal bringes i omsetning i Det europeiske fellesskap, må det foreligge en markedsføringstillatelse utstedt av vedkommende myndighet. For å få markedsføringstillatelse må det inngis en søknad vedlagt søknadsdokumentasjon som inneholder opplysninger og dokumenter om resultatene av prøvinger og forsøk angående det aktuelle legemiddelet.
- 2) De utførlige vitenskapelige og tekniske kravene i vedlegg I til direktiv 2001/83/EF må tilpasses for å ta hensyn til den vitenskapelige og tekniske utvikling, og særlig til et omfattende sett av nye krav som følge av nye regler. Presentasjonen av og innholdet i dokumentasjonen som skal vedlegges søknaden om markedsføringstillatelse, må forbedres for å lette vurderingen og fremme en bedre bruk av visse deler av dokumentasjonen som gjelder for flere legemidler.
- 3) Innenfor rammene av Den internasjonale konferanse om harmonisering (ICH) ble det i 2000 oppnådd enighet om å utarbeide et harmonisert format og en harmonisert terminologi for et felles teknisk dokument som skal bidra til at dokumentasjonen ved søknader om markedsføringstillatelse for legemidler for mennesker organiseres og presenteres på en ensartet måte. Det bør derfor fastsettes standardiserte krav til dokumentasjonen som skal vedlegges en søknad om markedsføringstillatelse, slik at det felles tekniske dokument kan innføres så snart som mulig.

- 4) De standardiserte kravene til dokumentasjonen ved søknad om markedsføringstillatelse (harmonisert format) bør få anvendelse på alle typer legemidler for mennesker, uansett framgangsmåte for innvilgelse av markedsføringstillatelse. Noen legemidler har imidlertid særlige egenskaper som gjør at ikke alle krav kan oppfylles. For disse særtilfellene bør det utarbeides en forenklet presentasjon av søknadsdokumentasjonen.
- 5) Sikkerheten ved biologiske legemidler bygger på streng kontroll av preparatens utgangsmaterialer. Kravene til menneskelige givers egnethet samt til kontroll av utgangsmateriale fra givere for legemidler framstilt av plasma er fastsatt i direktiv 2002/98/EF om fastsettelse av standarder for kvaliteten og sikkerheten ved tapping, kontroll, behandling, oppbevaring og distribusjon av blod og blodkomponenter fra mennesker og om endring av direktiv 2001/83/EF. Artikkel 109 i direktiv 2001/83/EF er endret. Legemidler framstilt av plasma er per definisjon biologiske legemidler, og framstillingen av slike legemidler er basert på en omhyggelig håndtering av plasma fra mennesker som utgangsmateriale. For å ta hensyn til at samme plasmamateriale i mange tilfeller benyttes til flere forskjellige legemidler og at en betydelig del av dokumentasjonen ved en søknad for markedsføringstillatelse dermed kan være den samme som søknadsdokumentasjonen for et stort antall andre og helt forskjellige legemidler framstilt av plasma, bør det derfor opprettes et nytt system med sikte på å forenkle framgangsmåten både for godkjenning og senere endringer av legemidler framstilt av plasma fra mennesker. For dette formål bør begrepet "hoveddokument om plasma" (Plasma Master File – PMF) innføres, særlig for å muliggjøre felles anvendelse av avansert nasjonal sakkunnskap og, ved samordning gjennom Det europeiske kontor for legemiddelvurdering, én enkelt vurdering. Et PMF bør være et frittstående dokument, atskilt fra dokumentasjonen ved søknad om markedsføringstillatelse, som kan benyttes til å oppnå en harmonisert kontroll av relevante opplysninger om utgangsmateriale for framstilling av legemidler fra plasma. PMF-systemet bør bestå av en vurdering i to trinn: først en vurdering av PMF på fellesskapsplan, der resultatet vil være et sertifikat som bekrefter samsvar med Fellesskapets regelverk for hvert enkelt PMF og som må tas hensyn til av vedkommende myndigheter i samtlige medlemsstater, slik at de avholdes fra å foreta en ny vurdering senere; deretter en vurdering av det ferdige legemiddelet framstilt av plasma med henblikk på den endrede delen av PMF (skal omhandle de to viktigste delene av innholdet, nemlig plasmaets opprinnelse og plasmaets kvalitet/sikkerhet).

(*) Denne fellesskapsrettsakten, kunngjort i EUT L 159 av 27.6.2003, s. 46, er omhandlet i EØS-komiteens beslutning nr. 3/2004 av 6. februar 2004 om endring av EØS-avtalens vedlegg II (Tekniske forskrifter, standarder, prøving og sertifisering), se EØS-tillegget til *Den europeiske unions tidende* nr. 20 av 22.4.2004, s. 5.

⁽¹⁾ EFT L 311 av 28.11.2001, s. 67.

⁽²⁾ EUT L 33 av 8.2.2003, s. 30.

Denne oppgaven bør være ansvaret til vedkommende myndighet som utstedte markedsføringstillatelsen for legemiddelet framstilt av plasma.

- 6) Når det gjelder vaksiner for mennesker, kan samme antigen være felles for flere legemidler (vaksiner), og enhver endring av vedkommende antigen kan dermed få innvirkning på flere vaksiner som er godkjent etter ulike framgangsmåter. For å forenkle de eksisterende framgangsmåtene for vurdering av slike vaksiner, enten det gjelder utstedelse av markedsføringstillatelse for første gang eller senere endringer av den som følge av endringer i framstillingsprosessen og prøving av antigener brukt i kombinasjonsvaksiner, bør det innføres et nytt system basert på begrepet "hoveddokument om vaksineantigen" (Vaccine Antigen Master File – VAMF). Dette vil muliggjøre felles anvendelse av avansert nasjonal sakkunnskap og, ved koordinering gjennom Det europeiske kontor for legemiddelvurdering, én enkelt vurdering av det aktuelle vaksineantigenet. VAMF bør være en frittstående del av dokumentasjonen ved søknad om markedsføringstillatelse og inneholde alle relevante opplysninger av biologisk og kjemisk art knyttet til et bestemt antigen som utgjør et av de virksomme stoffene i én eller flere kombinasjonsvaksiner.
- 7) VAMF-systemet bør bestå av en vurdering i to trinn: først en vurdering av VAMF på fellesskapsplan der resultatet er et sertifikat som bekrefter samsvar med Fellesskapets regelverk for hver enkelt VAMF, og som må tas hensyn til av vedkommende myndigheter i samtlige medlemsstater, slik at de hindres fra å foreta en ny vurdering senere; deretter en vurdering av det ferdige legemiddelet (kombinasjonsvaksinen) som inneholder det endrede antigenet, en oppgave som er ansvaret til vedkommende myndighet som utstedte markedsføringstillatelsen for kombinasjonsvaksinen.
- 8) Plantelegemidler skiller seg vesentlig fra konvensjonelle legemidler ved at de er uløselig forbundet med de særlige begrepene plantestoffer og plantepreparater. Det bør derfor fastsettes særlige krav med hensyn til slike legemidler i forbindelse med de standardiserte kravene for markedsføringstillatelse.
- 9) I behandlingen av forskjellige ervervede og nedarvede patologiske dysfunksjoner hos mennesker tas det i bruk nyskapende tilnæringsmåter basert på utviklingen av bioteknologiske teknikker. Disse tilnæringsmåtene omfatter legemidler for avansert terapi basert på prosesser konsentrert om ulike biomolekyler framstilt ved genoverføring (legemidler for genterapi) og manipulerte eller behandlede celler (legemidler for celleterapi) som brukes som virksomme stoffer.

- 10) I og med at de har sin vesentligste virkning gjennom at de ved metabolske, fysiologiske og immunologiske virkninger gjenoppretter, korrigerer eller modifierer fysiologiske funksjoner hos mennesker, representerer disse nye komplekse terapeutiske produktene en ny kategori biologiske legemidler i henhold til artikkel 1 og 2 i direktiv 2001/83/EF. De generelle prinsippene som allerede får anvendelse på disse preparatene, bør spesifiseres fra et vitenskapelig og teknisk synspunkt, og det bør fastsettes særlige krav i forbindelse med de standardiserte kravene for markedsføringstillatelse.
- 11) Direktiv 2001/83/EF bør derfor endres.
- 12) Tiltakene i dette direktiv er i samsvar med uttalelse fra Den faste komité for legemidler for mennesker —

VEDTATT DETTE DIREKTIV:

Artikkel 1

I direktiv 2001/83/EF gjøres følgende endringer:

- a) I artikkel 22 annet ledd erstattes ordene «i avsnitt G i del 4» med:
- «del II nr. 6», og
- b) vedlegg I erstattes med teksten i vedlegget til dette direktiv.

Artikkel 2

Medlemsstatene skal innen 31. oktober 2003 sette i kraft de lover og forskrifter som er nødvendige for å etterkomme dette direktiv. De skal umiddelbart underrette Kommisjonen om dette.

Disse bestemmelsene skal, når de vedtas av medlemsstatene, inneholde en henvisning til dette direktiv, eller det skal vises til direktivet når de kunngjøres. Nærmere regler for henvisningen fastsettes av medlemsstatene.

Dette direktiv får anvendelse fra 1. juli 2003.

Artikkel 3

Dette direktiv trer i kraft den tredje dag etter at det er kunngjort i *Den europeiske unions tidende*.

Artikkel 4

Dette direktiv er rettet til medlemsstatene.

Utferdiget i Brussel, 25. juni 2003.

For Kommisjonen
Erkki LIIKANEN
Medlem av Kommisjonen

VEDLEGG

Vedlegg I til direktiv 2001/83/EF skal lyde:

«VEDLEGG I

**STANDARDS OG PROTOKOLLER FOR ANALYTISK, TOKSIKOLOGISK-FARMAKOLOGISK OG
KLINISK PRØVING AV LEGEMIDLER**

INNHOLDSFORTEGNELSE

Innledning og generelle prinsipper	133
Del I: Standardiserte krav til dokumentasjonen ved søknad om markedsføringstillatelse	134
1. Modul 1: Administrative opplysninger	134
1.1. Innholdsfortegnelse	134
1.2. Søknadsskjema	134
1.3. Oversikt over preparatets egenskaper, merking og pakningsvedlegg	135
1.3.1. Oversikt over preparatets egenskaper	135
1.3.2. Merking og pakningsvedlegg	135
1.3.3. Modeller og prøver	135
1.3.4. Oversikter over preparatets egenskaper som tidligere er godkjent i medlemsstatene	135
1.4. Opplysninger om de sakkyndige	135
1.5. Særlige krav for ulike typer søknader	136
1.6. Miljørisikovurdering	136
2. Modul 2: Oversikter	136
2.1. Generell innholdsfortegnelse	137
2.2. Innledning	137
2.3. Generell oversikt om kvalitet	137
2.4. Preklinisk oversikt	137
2.5. Klinisk oversikt	137
2.6. Preklinisk sammendrag	138
2.7. Klinisk sammendrag	138
3. Modul 3: Kjemiske, farmasøytiske og biologiske opplysninger for legemidler som inneholder kjemisk og/eller biologisk virksomme stoffer	138
3.1. Format og presentasjon	138
3.2. Innhold: Grunnleggende prinsipper og krav	141
3.2.1. Virksomt stoff/virksomme stoffer	142

3.2.1.1.	Generelle opplysninger og opplysninger om utgangsmaterialer og råstoffer	142
3.2.1.2.	Framstillingsprosess for det virksomme stoffet/de virksomme stoffene	143
3.2.1.3.	Karakterisering av det virksomme stoffet/de virksomme stoffene	144
3.2.1.4.	Kontroll av virksomt stoff/virksomme stoffer	144
3.2.1.5.	Referansestandarder eller -materialer	144
3.2.1.6.	Beholder og lukkesystem for det virksomme stoffet	144
3.2.1.7.	Holdbarheten til det virksomme stoffet/de virksomme stoffene	144
3.2.2.	Ferdig preparat	144
3.2.2.1.	Beskrivelse av det ferdige preparatet og dets sammensetning	144
3.2.2.2.	Farmasøytisk utvikling	145
3.2.2.3.	Framstillingsprosess for det ferdige preparatet	146
3.2.2.4.	Kontroll av hjelpestoffer	147
3.2.2.5.	Kontroll av det ferdige preparatet	147
3.2.2.6.	Referansestandarder eller -materialer	148
3.2.2.7.	Beholder og lukkesystem for det ferdige preparatet	148
3.2.2.8.	Holdbarheten til det ferdige preparatet	148
4.	Modul 4: Prekliniske rapporter	148
4.1.	Format og presentasjon	148
4.2.	Innhold: Grunnleggende prinsipper og krav	149
4.2.1.	Farmakologi	150
4.2.2.	Farmakokinetikk	150
4.2.3.	Toksikologi	151
5.	Modul 5: Rapporter om kliniske undersøkelser	152
5.1.	Format og presentasjon	152
5.2.	Innhold: Grunnleggende prinsipper og krav	153
5.2.1.	Rapporter om biofarmasøytiske undersøkelser	155
5.2.2.	Rapporter om undersøkelser om farmakokinetikk der det er benyttet biomaterialer fra mennesker	156
5.2.3.	Rapporter om farmakokinetiske undersøkelser på mennesker	156
5.2.4.	Rapporter om farmakodynamiske undersøkelser på mennesker	156
5.2.5.	Rapporter om undersøkelser av virkning og sikkerhet	157
5.2.5.1.	Rapporter om kontrollerte kliniske undersøkelser med relevans for den angitte indikasjonen ...	157
5.2.5.2.	Rapporter om ukontrollerte kliniske undersøkelser, rapporter om analyser av data fra mer enn én undersøkelse samt andre rapporter om kliniske undersøkelser	157
5.2.6.	Rapporter om erfaringer etter markedsføring	157
5.2.7.	Forsøkspersonskjemaer og individuelle pasientdata	157

Del II:	Dokumentasjon ved særlige søknader om markedsføringstillatelse og krav til denne	158
1.	Alminnelig anerkjent medisinsk bruk	158
2.	I alt vesentlig tilsvarende legemidler	159
3.	Tilleggsopplysninger som kreves i bestemte situasjoner	159
4.	Tilsvarende biologiske legemidler	159
5.	Kombinasjonspreparater	160
6.	Dokumentasjon for søknader under særlige omstendigheter	160
7.	Kombinerte søknader om markedsføringstillatelse	160
Del III:	Særlige legemidler	161
1.	Biologiske legemidler	161
1.1.	Legemiddel framstilt av plasma	161
1.2.	Vaksiner	163
2.	Radioaktive legemidler og prekursorer	164
2.1.	Radioaktive legemidler	164
2.2.	Radioaktive prekursorer for radioaktivitetsmerking	165
3.	Homøopatiske legemidler	166
4.	Plantelegemidler	167
5.	Legemidler mot sjeldne sykdommer	168
Del IV:	Legemidler for avansert terapi	169
1.	Legemidler (fra mennesker og dyr) for genterapi	169
1.1.	Ulike typer legemidler for genterapi	169
1.2.	Særlige krav med hensyn til modul 3	170
2.	Legemidler (fra mennesker og dyr) for somatisk celleterapi	171
3.	Særlige krav til legemidler (fra mennesker og dyr) for genterapi og somatisk celleterapi med hensyn til modul 4 og 5	173
3.1.	Modul 4	173
3.2.	Modul 5	173
3.2.1.	Undersøkelser om human farmakologi og virkning	174
3.2.2.	Sikkerhet	174
4.	Særlig erklæring om legemidler for xenotransplantasjon	175

Innledning og generelle prinsipper

- 1) Opplysningene og dokumentene som i henhold til artikkel 8 og artikkel 10 nr. 1 skal være vedlagt en søknad om markedsføringstillatelse, skal presenteres i samsvar med kravene i dette vedlegg, idet det tas hensyn til veiledningen Kommisjonen har offentliggjort i Regler for legemidler i Det europeiske fellesskap, bind 2 B, Veiledning til søkere om markedsføringstillatelse for legemidler for mennesker, Presentasjon av og innhold i søknadsdokumentasjonen, Felles teknisk dokument (Common Technical Document – CTD).
- 2) Opplysningene og dokumentene skal presenteres i fem moduler: I modul 1 skal det framlegges særskilte administrative opplysninger for Det europeiske fellesskap, i modul 2 kvalitetsmessige prekliniske og kliniske oversikter, i modul 3 kjemiske, farmasøytiske og biologiske opplysninger, i modul 4 prekliniske rapporter og i modul 5 rapporter om kliniske undersøkelser. Ved denne presentasjonen gjennomføres et felles format for samtlige ICH-regioner⁽¹⁾ (Det europeiske fellesskap, De forente stater, Japan). Disse fem modulene skal presenteres i nøye samsvar med formatet, innholdet og nummereringssystemet som er utførlig beskrevet i bind 2 B i ovennevnte søkerveiledning.
- 3) Fellesskapsdisposisjonen i henhold til det felles tekniske dokument skal brukes ved alle typer søknader om markedsføringstillatelse, uansett hvilken framgangsmåte det gjelder (dvs. sentralisert framgangsmåte, framgangsmåte med gjensidig godkjenning eller nasjonal framgangsmåte), og uavhengig om det dreier seg om en fullstendig eller en forkortet søknad. Den skal også brukes ved alle typer produkter, herunder nye kjemiske stoffer, radioaktive legemidler, legemidler framstilt av plasma, vaksiner, plantelegemidler osv.
- 4) Ved utarbeiding av dokumentasjon til en søknad om markedsføringstillatelse skal søkerne også ta hensyn til de vitenskapelige retningslinjene for humanmedisinske legemidlers kvalitet, sikkerhet og virkning som er vedtatt av Komiteen for farmasøytiske spesialpreparater (CPMP) og offentliggjort av Det europeiske kontor for legemiddelvurdering (EMA), samt til andre fellesskapsretningslinjer om legemidler som Kommisjonen har offentliggjort i de forskjellige bindene av Regler for legemidler i Det europeiske fellesskap.
- 5) Når det gjelder kvalitetsdelen (kjemisk, farmasøytisk og biologisk) av søknadsdokumentasjonen, får alle monografier, herunder generelle monografier og generelle kapitler i Den europeiske farmakopé, anvendelse.
- 6) Framstillingsprosessen skal være i samsvar med kravene i kommisjonsdirektiv 91/356/EØF om prinsipper og retningslinjer for god tilvirkningspraksis for legemidler for mennesker⁽²⁾ og med prinsippene og retningslinjene for god framstillingspraksis som er offentliggjort av Kommisjonen i Regler for legemidler i Det europeiske fellesskap, bind 4.
- 7) Alle opplysninger av betydning for vurderingen av det aktuelle legemiddelet skal gis i søknaden, enten de er gunstige eller ugunstige for preparatet. Særlig skal alle relevante detaljer gis om ufullstendige eller avbrutte toksikologisk-farmakologiske eller kliniske prøvinger eller forsøk som gjelder legemiddelet og/eller fullførte forsøk som gjelder terapeutiske indikasjoner som ikke omfattes av søknaden.
- 8) Alle kliniske forsøk utført i Det europeiske fellesskap må være i samsvar med kravene i europaparlaments- og rådsdirektiv 2001/20/EF om tilnærming av medlemsstatenes lover og forskrifter om bruk av god klinisk praksis ved gjennomføring av kliniske prøvinger av legemidler for mennesker⁽³⁾. Kliniske forsøk som er utført utenfor Det europeiske fellesskap vedrørende legemidler beregnet på bruk innenfor Det europeiske fellesskap, skal for å komme i betraktning ved vurderingen av en søknad, være utført, gjennomført og rapportert med hensyn til god klinisk praksis og etiske prinsipper etter prinsipper som tilsvarer bestemmelsene i direktiv 2001/20/EF. De skal være utført i samsvar med de etiske prinsippene som f.eks. er nedfelt i Helsingforserklæringen.

⁽¹⁾ Den internasjonale konferanse om harmonisering av tekniske krav til registrering av legemidler for mennesker.

⁽²⁾ EFT L 193 av 17.7.1991, s. 30.

⁽³⁾ EFT L 121 av 1.5.2001, s. 34.

- 9) Prekliniske (toksikologisk-farmakologiske) undersøkelser skal utføres i samsvar med bestemmelsene om god laboratoriepraksis fastsatt i rådsdirektiv 87/18/EØF om tilnærming av lover og forskrifter om bruk av prinsippene for god laboratoriepraksis og kontroll av deres bruk ved prøving av kjemiske stoffer⁽¹⁾ og rådsdirektiv 88/320/EØF om tilsyn og kontroll med god laboratoriepraksis (GLP)⁽²⁾.
- 10) Medlemsstatene skal også sikre at alle dyreforsøk utføres i samsvar med rådsdirektiv 86/609/EØF av 24. november 1986 om tilnærming av medlemsstatenes lover og forskrifter om vern av forsøksdyr og dyr til andre vitenskapelige formål.
- 11) Av hensyn til den løpende nytte-risikovurderingen skal enhver ny opplysning som ikke var med i den opprinnelige søknaden, samt alle opplysninger som stammer fra legemiddelovervåking, legges fram for vedkommende myndighet. Etter at markedsføringstillatelse er gitt, skal enhver endring av opplysninger i søknadsdokumentasjonen legges fram for vedkommende myndigheter i samsvar med kravene i kommisjonsforordning (EF) nr. 1084/2003⁽³⁾ og (EF) nr. 1085/2003⁽⁴⁾ eller, om det er relevant, i samsvar med nasjonale bestemmelser, samt med kravene som Kommisjonen har offentliggjort i bind 9 i Regler for legemidler i Det europeiske fellesskap.

Dette vedlegg består av fire deler:

- I del I beskrives søknadsformatet, oversikten over preparatets egenskaper, merkingen, pakningsvedlegget og presentasjonskravene for standardsøknader (modul 1 – 5).
- Del II gjelder unntak for «særlige søknader», dvs. anerkjent medisinsk bruk, i alt vesentlig tilsvarende legemidler, kombinasjonspreparater, tilsvarende biologiske preparater, særlige omstendigheter og kombinerte søknader (dels basert på litteraturhenvisninger, dels på egne undersøkelser).
- Del III omhandler «særlige søknadskrav» for biologiske legemidler (hoveddokument om plasma; hoveddokument om vaksineantigen), radioaktive legemidler, homøopatiske legemidler, plantelegemidler og legemidler mot sjeldne sykdommer.
- Del IV omhandler «legemidler for avansert terapi» og gjelder særlige krav til legemidler for genterapi (som benytter det menneskelige autologe eller allogene system, eller det xenogene system) og legemidler for celleterapi med celler fra mennesker eller dyr og legemidler for xenogen transplantasjon.

DEL I

STANDARDISERTE KRAV TIL DOKUMENTASJONEN VED SØKNAD OM MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

1. MODUL 1: ADMINISTRATIVE OPPLYSNINGER

1.1. **Innholdsfortegnelse**

Det skal gis en fullstendig innholdsfortegnelse for modul 1-5 av dokumentasjonen som framlegges i forbindelse med søknad om markedsføringstillatelse.

1.2. **Søknadsskjema**

Legemiddelet som søknaden gjelder, skal identifiseres ved navn og navn på virksomt stoff/virksomme stoffer samt legemiddelform, tilførselsvei, styrke og endelig presentasjon, herunder emballasje.

⁽¹⁾ EFT L 15 av 17.1.1987, s. 29.

⁽²⁾ EFT L 145 av 11.6.1988, s. 35.

⁽³⁾ Se EUT L 159 av 27.6.2003, s. 1.

⁽⁴⁾ Se EUT L 159 av 27.6.2003, s. 24.

Søkerens navn og adresse skal oppgis, sammen med navn og adresse på produsentene og stedene som har medvirket ved de ulike leddene i framstillingen (herunder produsenten av det ferdige preparatet og produsenten(e) av det virksomme stoffet eller de virksomme stoffene, samt navn og adresse på eventuell importør.

Søkeren skal oppgi type søknad, samt hvilke prøver som eventuelt vedlegges.

I tillegg til administrative opplysninger skal det vedlegges kopier av framstillingstillatelsen definert i artikkel 40 og en liste over stater der tillatelse er gitt, kopier av alle oversikter over preparatets egenskaper i samsvar med artikkel 11 som godkjent av medlemsstatene, samt en liste over stater der søknad er inngitt.

I søknadsskjemaet skal søkeren blant annet gi nærmere opplysninger om legemiddelet søknaden gjelder, opplyse om det rettslige grunnlag for søknaden, om den foreslåtte innehaveren av markedsføringstillatelse n og den/de foreslåtte produsentent(en), om det dreier seg om et legemiddel mot sjeldne sykdommer, om vitenskapelige råd og om pediatrik utviklingsprogram.

1.3. **Oversikt over preparatets egenskaper, merking og pakningsvedlegg**

1.3.1. *Oversikt over preparatets egenskaper*

Søkeren skal legge fram et forslag til oversikt over preparatets egenskaper i samsvar med artikkel 11.

1.3.2. *Merking og pakningsvedlegg*

Det skal legges fram forslag til tekst for indre og ytre emballasje og for pakningsvedlegget. Tekstene skal være i samsvar med alle obligatoriske punkter på listen i avdeling V om merking av legemidler for mennesker (artikkel 63) og om pakningsvedlegg (artikkel 59).

1.3.3. *Modeller og prøver*

Søkeren skal legge fram prøver på og/eller modeller av den indre og ytre emballasjen, etikettene og pakningsvedleggene for det aktuelle legemiddelet.

1.3.4. *Oversikter over preparatets egenskaper som allerede er godkjent i medlemsstatene*

I tillegg til administrative opplysninger på søknadsskjemaet skal det vedlegges kopier av alle oversikter over preparatets egenskaper i samsvar med artikkel 11 og 21 som er godkjent av medlemsstatene, samt en liste over stater der søknad er inngitt.

1.4. **Opplysninger om de sakkyndige**

I samsvar med artikkel 12 nr. 2) må de sakkyndige avgi utførlige rapporter om sine merknader til dokumentene og opplysningene i dokumentasjonen for søknaden om markedsføringstillatelse, særlig når det gjelder modul 3, 4 og 5 (henholdsvis kjemisk, farmasøytisk og biologisk dokumentasjon, preklinisk dokumentasjon og klinisk dokumentasjon). De sakkyndige skal ta opp de kritiske spørsmålene som gjelder legemiddelets kvalitet og forsøk utført på dyr og mennesker, og legge fram alle data som er av betydning for vurderingen.

Disse kravene skal oppfylles ved hjelp av et generelt sammendrag om kvalitet, en preklinisk oversikt (data fra dyreforsøk) og en klinisk oversikt som skal inngå i modul 2 i søknaden om markedsføringstillatelse. Modul 1 skal inneholde en erklæring undertegnet av de sakkyndige sammen med en kortfattet beskrivelse av deres kvalifikasjoner, utdanning og yrkeserfaring. De sakkyndige skal ha egnede tekniske eller faglige kvalifikasjoner. Den sakkyndiges yrkesmessige forhold til søkeren skal oppgis.

1.5. Særlige krav for ulike typer søknader

Særlige krav for ulike typer søknader behandles i del II av dette vedlegg.

1.6. Miljørisikovurdering

Søknader om markedsføringstillatelse skal om nødvendig også inneholde en risikovurdering i form av en utførlig oversikt over mulige risikoer for miljøet som følge av bruk og/eller disponering av legemiddelet, samt forslag til merking om dette. Det skal i vurderingen tas stilling til miljørisikoen knyttet til utsetting av legemidler som inneholder eller består av GMO-er (genmodifiserte organismer) i henhold til artikkel 2 i europaparlaments- og rådsdirektiv 2001/18/EF av 12. mars 2001 om utsetting i miljøet av genmodifiserte organismer og om oppheving av rådsdirektiv 90/220/EØF⁽¹⁾.

Opplysninger om miljørisiko skal gis i form av et tillegg til modul 1.

Opplysningene skal presenteres i samsvar med bestemmelsene i direktiv 2001/18/EF, idet det tas hensyn til de retningslinjer Kommisjonen har offentliggjort i forbindelse med gjennomføringen av nevnte direktiv.

Opplysningene skal bestå av

- en innledning,
- en kopi av eventuell skriftlig tillatelse til utsetting i miljøet av genmodifiserte organismer for forsknings- eller utviklingsformål i samsvar med del B i direktiv 2001/18/EØF,
- opplysningene som kreves i vedlegg II-IV i direktiv 2001/18/EF, herunder påvisnings- og identifikasjonsmetoder samt den unike GMO-koden, pluss eventuelle tilleggsopplysninger om den genmodifiserte organismen eller det aktuelle legemiddelet som har betydning for miljørisikovurderingen,
- en rapport om miljørisikovurderingen utarbeidet på grunnlag av opplysningene spesifisert i vedlegg III og IV til direktiv 2001/18/EF og i samsvar med vedlegg II til direktiv 2001/18/EF,
- idet det tas hensyn til ovennevnte opplysninger og miljørisikovurderingen, en konklusjon med forslag til egnet risikohåndteringsstrategi som med hensyn til den aktuelle genmodifiserte organismen og det aktuelle legemiddelet omfatter en plan for overvåking etter markedsføring og identifikasjon av eventuelle ekstra opplysninger som skal tas med i oversikten over preparatets egenskaper, merkingen og pakningsvedlegget,
- egnede tiltak for å informere offentligheten.

Opplysningene skal også omfatte en datert underskrift av forfatteren, opplysninger om forfatterens kvalifikasjoner, utdanning og yrkeserfaring, og en erklæring om forfatterens forhold til søkeren.

2. MODUL 2: SAMMENDRAG

Formålet med denne modulen er å gi en sammenfatning av de kjemiske, farmasøytiske og biologiske opplysningene, de prekliniske opplysningene og de kliniske opplysningene som framlegges henholdsvis i modul 3, 4 og 5 i søknaden om markedsføringstillatelse, samt å framlegge rapportene/oversiktene beskrevet i artikkel 12 i dette direktiv.

Kritiske spørsmål skal tas opp og analyseres. Det skal også legges fram faktasammendrag, herunder i tabellform. Disse rapportene skal ha krysshenvisninger til tabeller eller til opplysningene i hoveddokumentet i modul 3 (kjemisk, farmasøytisk og biologisk dokumentasjon), modul 4 (preklinisk dokumentasjon) og modul 5 (klinisk dokumentasjon).

⁽¹⁾ EFT L 106 av 17.4.2001, s. 1.

Opplysningene i modul 2 skal presenteres i samsvar med formatet, innholdet og nummereringssystemet som er skissert i bind 2 B i Veiledning til søkere. Oversiktene og sammendragene skal være i samsvar med nedenstående grunnleggende prinsipper og krav.

2.1. **Generell innholdsfortegnelse**

Modul 2 skal inneholde en innholdsfortegnelse for den vitenskapelige dokumentasjonen fremlagt i modul 2-5.

2.2. **Innledning**

Det skal gis opplysninger om farmakologisk klasse, virkemåte og foreslått klinisk bruk for legemiddelet det søkes om markedsføringstillatelse for.

2.3. **Generell sammendrag om kvalitet**

En gjennomgåelse av kjemiske, farmasøytiske og biologiske opplysninger skal legges fram i et generelt sammendrag om kvalitet.

Det skal legges vekt på kritiske nøkkelparametere og spørsmål knyttet til kvalitet og gis en begrunnelse for tilfeller der de relevante retningslinjene ikke er fulgt. Dette dokumentet skal i omfang og disposisjon følge de tilsvarende utførlige opplysningene som legges fram i modul 3.

2.4. **Preklinisk oversikt**

Det kreves en integrert og kritisk vurdering av den prekliniske vurderingen av legemiddelets virkning på dyr/in vitro. Drøfting og begrunnelse av prøvingsstrategien og av avvik fra de relevante retningslinjene skal inngå.

Bortsett fra for biologiske legemidler skal det også legges fram en vurdering av urenheter og nedbrytingsprodukter og av mulige farmakologiske og toksikologiske følger av disse. Betydningen av eventuelle forskjeller med hensyn til kiralitet, kjemisk form og urenhetsprofil mellom forbindelsen som er brukt i de prekliniske undersøkelsene og legemiddelet som skal markedsføres, skal drøftes.

For biologiske legemidler skal det legges fram en vurdering av sammenlignbarheten mellom materiale brukt i prekliniske undersøkelser, kliniske undersøkelser og legemiddelet som skal markedsføres.

Alle nye hjelpestoffer skal underkastes en særlig sikkerhetsvurdering.

Legemiddelets egenskaper som påvist ved de prekliniske undersøkelsene skal defineres, og betydningen av disse funnene for legemiddelets sikkerhet ved den beregnede kliniske bruken på mennesker skal drøftes.

2.5. **Klinisk oversikt**

Den kliniske oversikten skal gi en kritisk analyse av de kliniske opplysningene i det kliniske sammendraget og i modul 5. Den skal inneholde en redegjørelse for den kliniske utviklingen av legemiddelet, herunder utformingen av de kritiske undersøkelsene, samt beslutninger i tilknytning til undersøkelsene og gjennomføringen av dem.

Det skal gis en kort oversikt over de kliniske funnene, herunder viktige begrensninger samt en vurdering av fordeler og risikoer basert på konklusjonene i de kliniske undersøkelsene. Det kreves også en tolkning av hvordan funnene med hensyn til virkning og sikkerhet støtter de foreslåtte doserings- og målindikasjonene, samt en vurdering av hvordan oversikten over preparatets egenskaper og andre tilnæringsmåter vil optimere nytten og håndtere risikoene.

Det skal gis en redegjørelse for virknings- og sikkerhetsmessige spørsmål som oppstod under utviklingen, og for uløste spørsmål.

2.6. Preklinisk sammendrag

Resultatene av de farmakologiske, farmakokinetiske og toksikologiske undersøkelsene utført på dyr/in vitro skal legges fram som faktasammendrag i tekst- og tabellform i denne rekkefølge:

- Innledning
- Farmakologisk sammendrag i tekstform
- Farmakologisk sammendrag i tabellform
- Farmakokinetisk sammendrag i tekstform
- Farmakokinetisk sammendrag i tabellform
- Toksikologisk sammendrag i tekstform
- Toksikologisk sammendrag i tabellform

2.7. Klinisk sammendrag

Det skal legges fram et utførlig faktasammendrag om de kliniske opplysningene om legemiddelet som er gitt i modul 5. Sammendraget skal inneholde resultatene fra alle biofarmasøytiske undersøkelser, fra de kliniske farmakologiske undersøkelsene og fra de kliniske virknings- og sikkerhetsundersøkelsene. Det kreves en kort beskrivelse av hver enkelt undersøkelse.

Sammendragene om kliniske opplysninger skal legges fram i denne rekkefølge:

- Sammendrag om biofarmasøytiske metoder og tilknyttede analysemetoder
- Sammendrag om kliniske farmakologiske undersøkelser
- Sammendrag om klinisk virkning
- Sammendrag om klinisk sikkerhet
- Korte beskrivelser av hver enkelt undersøkelse

3. MODUL 3: KJEMISKE, FARMASØYTISKE OG BIOLOGISKE OPPLYSNINGER FOR LEGEMIDLER SOM INNEHOLDER KJEMISKE OG/ELLER BIOLOGISKE VIRKSOMME STOFFER

3.1. Format og presentasjon

Den generelle disposisjonen for modul 3 er som følger:

- Innholdsfortegnelse
- Opplysninger
 - *Virksomt stoff*

Generelle opplysninger

- Nomenklatur
- Struktur
- Generelle egenskaper

Framstilling

- Produsent(er)
- Beskrivelse av framstillingsprosess og kontroll under framstillingen
- Kontroll av materialer

- Kontroll av kritiske trinn og av mellomprodukter
- Prosessvalidering og/eller -vurdering
- Utvikling av framstillingsprosessen

Karakterisering

- Klarlegging av struktur og andre egenskaper
- Urenheter

Kontroll av virksomt stoff

- Spesifikasjon
- Analysemetoder
- Validering av analysemetoder
- Analyse av produksjonspartier
- Begrunnelse for spesifikasjon

Referansestandarder eller -materialer

Beholder og lukkesystem

Holdbarhet

- Sammendrag om holdbarhet og konklusjoner
- Forpliktelser og protokoll for holdbarhetsundersøkelser etter godkjenning
- Holdbarhetsdata
- *Ferdig preparat*

Legemiddelets beskrivelse og sammensetning

Farmasøytisk utvikling

- Legemiddelets bestanddeler
 - Virksomt stoff
 - Hjelpstoffer
- Legemiddel
 - Utvikling av utformingen
 - Overskudd
 - Fysikalsk-kjemiske og biologiske egenskaper
- Utvikling av framstillingsprosessen
- Beholder og lukkesystem
- Mikrobiologiske egenskaper
- Kompatibilitet

Framstilling

- Produsent(er)
- Produksjonspartiets utforming
- Beskrivelse av framstillingsprosess og kontroll under framstillingen
- Kontroll av kritiske trinn og av mellomprodukter
- Prosessvalidering og/eller -vurdering

Kontroll av hjelpestoffer

- Spesifikasjoner
- Analysemetoder
- Validering av analysemetoder
- Begrunnelse for spesifikasjonene
- Hjelpestoffer som skriver seg fra mennesker eller dyr
- Nye hjelpestoffer

Kontroll av det ferdige preparatet

- Spesifikasjon(er)
- Analysemetoder
- Validering av analysemetoder
- Analyser av produksjonspartier
- Karakterisering av urenheter
- Begrunnelse for spesifikasjon(er)

Referansestandarder eller -materialer

Beholderens lukkesystem

Holdbarhet

- Sammendrag om holdbarhet og konklusjon
- Forpliktelser og protokoll for holdbarhetsundersøkelser etter godkjenning
- Holdbarhetsdata
- *Tillegg*
 - Anlegg og utstyr (bare biologiske legemidler)
 - Sikkerhetsvurdering av fremmedstoffer
 - Hjelpestoffer
- *Tilleggsopplysninger for Det europeiske fellesskap*
 - Prosessvalideringsplan for legemiddelet
 - Medisinsk utstyr
 - Egnethetsattest(er)

- Legemidler som inneholder eller der det i framstillingsprosessen benyttes materialer fra dyr eller mennesker (TSE-framgangsmåten (TSE = overførbar spongiform encefalopati))
- Litteraturhenvisninger

3.2. Innhold: Grunnleggende prinsipper og krav

- 1) De kjemiske, farmasøytiske og biologiske dataene som skal legges fram, skal for det virksomme stoffet/de virksomme stoffene og for det ferdige preparatet omfatte alle relevante opplysninger om utvikling, framstillingsprosess, karakterisering og egenskaper, kvalitetskontrolltiltak og -krav, holdbarhet samt en beskrivelse av sammensetningen og presentasjonen av det ferdige preparatet.
- 2) Det skal legges fram to hovedsett av opplysninger om henholdsvis det virksomme stoffet/de virksomme stoffene og det ferdige preparatet.
- 3) Denne modulen skal i tillegg gi utførlige opplysninger om utgangsmaterialer og råstoffer som er brukt i framstillingen av det virksomme stoffet/de virksomme stoffene og om de hjelpestoffene som er innarbeidet i utformingen av det ferdige preparatet.
- 4) Alle framgangsmåter og metoder som er brukt i framstillingen og kontrollen av det virksomme stoffet og det ferdige preparatet, skal beskrives så utførlig at de kan gjentas i kontrollprøvinger som utføres på anmodning fra vedkommende myndighet. Alle prøvingsmetoder skal svare til det vitenskapelige utviklingstrinn på det aktuelle tidspunkt, og skal være validerte metoder. Resultatene av valideringsundersøkelsene skal legges fram. For prøvingsmetoder som er omtalt i Den europeiske farmakopé, skal denne beskrivelsen erstattes av en egnet utførlig henvisning til monografien(e) og det generelle kapitlet/de generelle kapitlene.
- 5) Monografiene i Den europeiske farmakopé får anvendelse på alle stoffer, preparater og legemiddelformer som er oppført der. For øvrige stoffers vedkommende kan den enkelte medlemsstat kreve at statens nasjonale farmakopé legges til grunn.

Når et materiale oppført i Den europeiske farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé er framstilt ved en metode som kan etterlate urenheter som ikke er nevnt i monografien i vedkommende farmakopé, skal disse urenheterne oppgis med angivelse av toleransegrenser samt beskrivelse av en egnet prøvingsmetode. Dersom en spesifikkasjon i en monografi i Den europeiske farmakopé eller i en medlemsstats nasjonale farmakopé ikke er tilstrekkelig til å garantere stoffets kvalitet, kan vedkommende myndigheter kreve at innehaveren av markedsføringstillatelsen setter mer egnede spesifikasjoner. Vedkommende myndigheter skal underrette myndighetene som er ansvarlige for den aktuelle farmakopeen. Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal gi myndighetene med ansvar for vedkommende farmakopé opplysninger om den angivelige mangelen og hvilke tilleggsspesifikasjoner som er anvendt.

For analysemetoder som er omtalt i Den europeiske farmakopé, skal denne beskrivelsen erstattes av en egnet utførlig henvisning til monografien(e) og det generelle kapitlet/de generelle kapitlene.

- 6) I tilfeller der utgangsmaterialer og råstoffer, virksomt stoff/virksomme stoffer eller hjelpestoff(er) er beskrevet verken i Den europeiske farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé, kan samsvar med monografien i en tredjestats farmakopé godtas. I slike tilfeller skal søkeren framlegge en kopi av monografien sammen med en validering av analysemetodene i monografien og eventuelt en oversettelse av denne.
- 7) Dersom det virksomme stoffet og/eller et råstoff eller utgangsmateriale eller ett eller flere hjelpestoff(er) har en monografi i Den europeiske farmakopé, kan søkeren anmode om et egnethets sertifikat som, dersom det innvilges av Det europeiske direktorat for legemiddelkvalitet, skal legges fram i det relevante avsnitt i denne modulen. Slike egnethets sertifikater, som bekrefter samsvar med monografien i Den europeiske farmakopé, skal anses å erstatte de relevante opplysningene i de tilsvarende avsnittene i denne modul. Produsenten skal gi søkeren en skriftlig forsikring om at framstillingsprosessen ikke er endret etter at egnethets sertifikatet ble innvilget av Det europeiske direktorat for legemiddelkvalitet.

8) For et veldefinert virksomt stoff kan produsenten av det virksomme stoffet eller søkeren sørge for at

- i) en utførlig beskrivelse av framstillingsmåten,
- ii) kvalitetskontroll under framstillingen og
- iii) prosessvalidering

oversendes i et eget dokument direkte til vedkommende myndigheter av produsenten av det virksomme stoffet, med status som hoveddokument om virksomt stoff.

I så fall skal imidlertid produsenten gi søkeren alle opplysninger som måtte være nødvendige for at sistnevnte kan ta ansvar for legemiddelet. Produsenten skal forplikte seg skriftlig overfor søkeren til å sørge for ensartethet mellom produksjonspartiene og ikke endre framstillingsprosessen eller spesifikasjonene uten å underrette søkeren. Dokumenter og opplysninger til støtte for søknaden om en slik endring skal legges fram for vedkommende myndigheter; disse dokumentene og opplysningene skal også legges fram for søkeren når de angår den åpne delen av hoveddokumentet om virksomt stoff.

9) Særlige tiltak for å hindre overføring av spongiform encefalopati hos dyr (materialer fra drøvtyggere): på hvert trinn i framstillingsprosessen må søkeren vise at de anvendte materialene er i samsvar med «Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Medicinal Products and its updates» (Rettledning for størst mulig reduksjon av risikoen for overføring gjennom legemidler av agenser for spongiform encefalopati hos dyr), med ajourføringer, som er offentliggjort av Kommisjonen i *Den europeiske unions tidende*. Samsvar med nevnte rettledning kan vises fortrinnsvis ved å legge fram et egnethetssertifikat knyttet til den relevante monografi i Den europeiske farmakopé og utstedt av Det europeiske direktorat for legemiddelkvalitet, eller ved å legge fram vitenskapelige opplysninger for å dokumentere slikt samsvar.

10) For fremmedstoffer skal det gis opplysninger som vurderer risikoen for forurensning med fremmedstoffer, enten det dreier seg om virus eller ikke, i samsvar med de relevante retningslinjene samt i den relevante generelle monografi og det relevante generelle kapittel i Den europeiske farmakopé.

11) Alle spesialapparater og alt spesialutstyr som måtte bli brukt på et hvilket som helst trinn i framstillingsprosessen og ved kontrollen av legemiddelet, skal beskrives i tilstrekkelig detalj.

12) Dersom det er relevant og nødvendig, skal det eventuelt sørges for CE-merking i samsvar med Fellesskapets regelverk om medisinsk utstyr.

Det skal rettes særlig oppmerksomhet mot følgende elementer.

3.2.1. Virksomt stoff/virksomme stoffer

3.2.1.1. Generelle opplysninger og opplysninger om utgangsmaterialer og råstoffer

a) Det skal gis opplysninger om nomenklaturen for det virksomme stoffet, herunder anbefalt internasjonalt generisk navn (INN-navn), eventuelt navn i Den europeiske farmakopé, kjemisk(e) betegnelse(r).

Strukturformelen, herunder relativ og absolutt stereokjemi, molekylformelen og den relative molekylmassen skal angis. For bioteknologiske legemidler skal skjematisk aminosyresekvens og relativ molekylmasse angis dersom det er relevant.

Det skal legges fram en liste over fysikalsk-kjemiske og andre relevante egenskaper ved det virksomme stoffet, herunder biologisk aktivitet for biologiske legemidler.

b) I dette vedlegg menes med utgangsmaterialer alle materialer som det virksomme stoffet framstilles eller utvinnes av.

For biologiske legemidler menes med utgangsmaterialer ethvert stoff av biologisk opprinnelse, så som mikroorganismer, organer og vev av vegetabilsk eller animalsk opprinnelse, celler eller væsker (herunder blod eller plasma) fra mennesker eller dyr, samt bioteknologiske cellekonstruksjoner (cellesubstrater, enten de er rekombinante eller ikke, herunder primærceller).

Et biologisk legemiddel er et legemiddel der det virksomme stoffet er et biologisk stoff. Et biologisk stoff er et stoff som er framstilt eller utvunnet av en biologisk kilde og der det for karakterisering og kvalitetsbestemmelse kreves en kombinasjon av fysikalske, kjemiske og biologiske analyser samt kjennskap til stoffets framstillingsprosess og kontrollen av den. Følgende skal anses som biologiske legemidler: Immunologiske legemidler og legemidler framstilt av blod og plasma fra mennesker som definert i henholdsvis artikkel 1 nr. 4 og nr. 10, legemidler som omfattes av del A i vedlegget til forordning (EØF) nr. 2309/93 og legemidler for avansert terapi som definert i del IV i dette vedlegg.

Alle andre stoffer som benyttes i framstillingen eller utvinningen av det virksomme stoffet/de virksomme stoffene, men som det virksomme stoffet ikke er direkte framstilt av, så som reagenser, dyrkingsmedier, føtalt kalveserum, tilsetningsstoffer og buffere som anvendes ved kromatografi osv., anses som råstoffer.

3.2.1.2. Framstillingsprosess for det virksomme stoffet/de virksomme stoffene

- a) Beskrivelsen av framstillingsprosessen for det virksomme stoffet er for søkeren en forpliktelse når det gjelder framstillingen av det virksomme stoffet. For å gi en fyllestgjørende beskrivelse av framstillingsprosessen og kontrollen under framstillingen skal det legges fram relevante opplysninger i samsvar med retningslinjene som er offentliggjort av Kontoret.
- b) Det skal foreligge en fortegnelse over alle materialer som trengs for å framstille det virksomme stoffet/de virksomme stoffene, med angivelse av hvor i framstillingsprosessen hvert enkelt materiale benyttes. Det skal legges fram opplysninger om kvaliteten på og kontrollen av disse materialene. Det skal også legges fram opplysninger som viser at materialene oppfyller standarder som gjelder den bruk de er beregnet på.

Det skal foreligge en fortegnelse over råstoffene, og kvaliteten på og kontrollen av disse skal også dokumenteres.

Navn, adresse og ansvar for hver enkelt produsent, herunder underleverandører, samt alle foreslåtte produksjonssteder eller -anlegg som medvirker ved framstilling og prøving, skal angis.

- c) For biologiske legemidler gjelder også følgende tilleggskrav:

Utgangsmaterialenes opprinnelse og bakgrunn skal beskrives og dokumenteres.

Med hensyn til de særlige tiltakene for å hindre overføring av spongiform encefalopati hos dyr må søkeren godtgjøre at det virksomme stoffet er i samsvar med rettleidingen for størst mulig reduksjon av risikoen for overføring gjennom legemidler av agenser for spongiform encefalopati hos dyr, med ajourføringer, som er offentliggjort av Kommisjonen i *Den europeiske unions tidende*.

Når det brukes cellebanker, skal det dokumenteres at celleegenskapene er forblitt uendret på det passasjenivå som er brukt i produksjonen og senere.

Stammaterialer, cellebanker, blandinger av serum eller plasma eller andre biologiske materialer, og så langt det er mulig, materialene som disse er framstilt av, skal undersøkes for fremmedstoffer.

Dersom potensielt sykdomsframkallende fremmedstoffer ikke kan unngås, kan det aktuelle materialet brukes bare dersom videre bearbeiding fører til at de fjernes og/eller inaktiveres, og dette skal dokumenteres.

Når det er mulig, skal produksjon av vaksiner baseres på et stampartsystem og etablerte cellebanker. For bakterie- og virusvaksiner skal den smittsomme agensens egenskaper dokumenteres på stammen. For levende vaksiner skal dessuten holdbarheten av svekkelsesegenskapene dokumenteres på stammen; dersom dette beviset ikke er tilstrekkelig, skal svekkelsesegenskapene også dokumenteres på produksjonsstadiet.

For legemidler framstilt av blod eller plasma fra mennesker skal opprinnelsen til samt kriteriene og framgangsmåtene for innsamling, transport og oppbevaring av utgangsmaterialet beskrives og dokumenteres i samsvar med bestemmelsene i del III i dette vedlegg.

Anlegg og utstyr som brukes ved framstillingen, skal beskrives.

- d) Prøvinger og kriterier for godkjenning på alle kritiske trinn, opplysninger om kvaliteten på og kontrollen av mellomproduktene kvalitet samt prosessvaliderings- og/eller vurderingsundersøkelser skal framlegges der dette er relevant.
- e) Dersom potensielt sykdomsframkallende fremmedstoffer ikke kan unngås, kan det aktuelle materialet brukes bare dersom videre bearbeiding fører til at de fjernes og/eller inaktiveres, og dette skal dokumenteres i avsnittet som handler om vurdering av virussikkerhet.
- f) Det skal gis en beskrivelse og drøfting av vesentlige endringer som under utviklingen er foretatt i framstillingsprosessen for det virksomme stoffet og/eller av framstillingsstedet.

3.2.1.3. Karakterisering av det virksomme stoffet/de virksomme stoffene

Data som klargjør strukturen og andre egenskaper ved det virksomme stoffet/de virksomme stoffene, skal legges fram.

Det skal legges fram bekræftelse av strukturen til det virksomme stoffet/de virksomme stoffene basert på fysikalsk-kjemiske og/eller immunkjemiske og/eller biologiske metoder, samt opplysninger om urenheter.

3.2.1.4. Kontroll av virksomt stoff/virksomme stoffer

Det skal framlegges utførlige opplysninger om spesifikasjonene som brukes til rutinemessig kontroll av det virksomme stoffet/de virksomme stoffene, begrunnelse for valget av disse spesifikasjonene, samt analysemetoder og valideringen av disse.

Resultatene av kontroll utført på enkeltproduksjonspartier framstilt under utviklingen skal framlegges.

3.2.1.5. Referansestandarder eller -materialer

Referansepreparater og referansestandarder skal identifiseres og beskrives utførlig. Der det er relevant, skal det brukes kjemisk og biologisk referansemateriale fra Den europeiske farmakopé.

3.2.1.6. Beholder og lukkesystem for det virksomme stoffet

Det skal legges fram en beskrivelse av beholderen og lukkesystemet (lukkesystemene) og deres spesifikasjoner.

3.2.1.7. Holdbarheten til det virksomme stoffet/de virksomme stoffene

- a) Det skal lages en sammenfatning av hvilke typer undersøkelser som er gjort, hvilke protokoller som er benyttet, og resultatene av undersøkelsene.
- b) Utførlige resultater av holdbarhetsundersøkelsene, herunder opplysninger om analysemetodene som er brukt for å framskaffe dataene og om valideringen av disse metodene, skal legges fram i et egnet format.
- c) Forpliktelser og protokoll for holdbarhetsundersøkelser etter godkjenning skal legges fram.

3.2.2. Ferdig preparat

3.2.2.1. Beskrivelse av det ferdige preparatet og dets sammensetning

Det skal legges fram en beskrivelse av det ferdige preparatet og dets sammensetning. Opplysningene skal omfatte beskrivelsen av legemiddelform og sammensetning med alle bestanddeler som inngår i det ferdige preparat, mengden av disse per enhet samt deres funksjon i

- det virksomme stoffet/de virksomme stoffene,
- hjelpestoffenes bestanddel(er), uansett art og anvendt mengde, herunder fargestoffer, konserveringsmidler, tilsetningsstoffer, stabilisatorer, fortykningsmidler, emulgatorer, smakskorrigerende stoffer, aromastoffer osv.,

- bestanddelene som inngår i legemidlenes overtrekk og er beregnet på å tilføres oralt eller på annen måte (harde kapsler, myke kapsler, rektalkapsler, drasjerte og filmdrasjerte tabletter osv.).
- Disse opplysningene skal suppleres med alle relevante opplysninger om type beholder og eventuelt om dennes lukkemekanisme samt opplysninger om innretninger som legemiddelet skal brukes eller tilføres med og som leveres sammen med legemiddelet.

Med «alminnelig anvendt betegnelse» i beskrivelsen av legemidlenes bestanddeler menes, med forbehold for anvendelsen av de øvrige bestemmelsene i artikkel 8 nr. 3 bokstav c):

- for stoffer som er oppført i Den europeiske farmakopé eller i en medlemsstats nasjonale farmakopé, hovedbetegnelsen som er brukt i den aktuelle monografien, med henvisning til den aktuelle farmakopé,
- for øvrige stoffer, det internasjonale fellesnavn (INN-navn) som anbefales av Verdens helseorganisasjon eller, i mangel av dette, den nøyaktige vitenskapelige betegnelse; stoffer som ikke har et internasjonalt fellesnavn eller en nøyaktig vitenskapelig betegnelse, skal betegnes ved opplysning om opprinnelse og framstillingsmåte, eventuelt supplert med andre relevante opplysninger,
- for fargestoffer, opplysning om E-nummeret de er tildelt i rådsdirektiv 78/25/EØF av 12. desember 1977 om tilnærming av medlemsstatenes lovgivning om fargestoffer som kan tilsettes legemidler⁽¹⁾ og/eller europaparlaments- og rådsdirektiv 94/36/EF av 30. juni 1994 om fargestoffer til bruk i næringsmidler⁽²⁾.

For å angi den «kvantitative sammensetningen» av det virksomme stoffet/de virksomme stoffene i de ferdige preparatene, skal det, avhengig av legemiddelformen, for hvert virksomt stoff angis masse eller antall enheter for biologisk aktivitet, enten per doseringsenhet eller per målenhet for masse eller volum.

Virksomme stoffer i form av forbindelser eller derivater skal betegnes kvantitativt ved sin samlede masse, og, dersom det er nødvendig eller har betydning, ved massen av den aktive delen eller de aktive delene av molekylet.

For legemidler som inneholder et virksomt stoff som det søkes om markedsføringstillatelse for i en av medlemsstatene for første gang, skal den kvantitative sammensetningen av et virksomt stoff som er et salt eller hydrat, konsekvent uttrykkes i masse av den aktive delen eller de aktive delene av molekylet. For alle legemidler som senere godkjennes i medlemsstatene, skal den kvantitative sammensetningen uttrykkes på samme måte for det samme virksomme stoffet.

Enheter for biologisk aktivitet skal brukes for stoffer som ikke kan defineres molekylært. Dersom Verdens helseorganisasjon har fastsatt en internasjonal enhet for biologisk aktivitet, skal denne brukes. Dersom det ikke er fastsatt noen internasjonal enhet, skal enhetene for biologisk aktivitet uttrykkes på en slik måte at det gis entydige opplysninger om stoffenes virkning ved eventuelt å benytte enhetene i Den europeiske farmakopé.

3.2.2.2. Farmasøytisk utvikling

Dette kapittelet er viet opplysninger om utviklingsundersøkelser som er utført for å sikre at doseringsformen, sammensetningen, framstillingsprosessen, beholderens lukkesystem, de mikrobiologiske egenskapene og bruksanvisninger er hensiktsmessige med tanke på den beregnede bruken som er angitt i dokumentasjonen for søknaden om markedsføringstillatelse.

Undersøkelsene beskrevet i dette kapittel skiller seg fra rutinemessige kontrollprøvinger utført i henhold til spesifikasjoner. Kritiske parametere for sammensetningen og prosessegenskaper som kan påvirke muligheten for ensartede produksjonspartier, legemiddelets effekt og legemiddelets kvalitet, skal identifiseres og beskrives. Eventuelle supplerende støttestoffdata skal angis med henvisning til de relevante kapitler i modul 4 (rapporter om prekliniske undersøkelser) og modul 5 (rapporter om kliniske undersøkelser) i dokumentasjonen for søknaden om markedsføringstillatelse.

⁽¹⁾ EFT L 11 av 14.1.1978, s. 18.

⁽²⁾ EFT L 237 av 10.9.1994, s. 13.

- a) Kompatibiliteten mellom det virksomme stoffet og hjelpestoffene samt de viktigste fysikalsk-kjemiske egenskapene til det virksomme stoffet som kan påvirke egenskapene til det ferdige preparatet eller kompatibiliteten mellom ulike virksomme stoffer i kombinasjonspreparater, skal dokumenteres.
- b) Valget av hjelpestoffer, særlig når det gjelder deres respektive funksjoner og konsentrasjoner, skal dokumenteres.
- c) Det skal legges fram en beskrivelse av utviklingen av det ferdige preparatet, idet det tas hensyn til foreslått tilførselsvei og bruk.
- d) Eventuelle overdoseringer i utforming(e) skal begrunnes.
- e) Når det gjelder de fysikalsk-kjemiske og biologiske egenskapene, skal alle parametere som har betydning for hvordan det ferdige preparatet virker, utredes og dokumenteres.
- f) Det skal legges fram opplysninger om valg og optimering av framstillingsprosess og om forskjellene mellom framstillingsprosessen(e) som ble brukt til å framstille viktige kliniske produksjonspartier og prosessen som brukes til å framstille det foreslåtte ferdige legemiddelet.
- g) Beholderens og lukkesystemets egnethet for lagring, transport og anvendelse av det ferdige preparatet skal dokumenteres. Det skal tas hensyn til en mulig interaksjon mellom legemiddel og beholder.
- h) Doseringsformens mikrobiologiske egenskaper i forhold til ikke-sterile og sterile produkter skal være i samsvar med og dokumenteres som fastsatt i Den europeiske farmakopé.
- i) For å gi egnede støtteopplysninger for merkingen skal kompatibiliteten mellom ferdig preparat og rekonstituerende fortynningsmiddel(-midler) eller doseringsinnretning(er) dokumenteres.

3.2.2.3. Framstillingsprosess for det ferdige preparatet

- a) Beskrivelsen av framstillingsmåten som i henhold til artikkel 8 nr. 3 bokstav d) skal være vedlagt søknaden om markedsføringstillatelse, skal være avfattet på en slik måte at den gir en tilfredsstillende oversikt over hva slags prosesser som er anvendt.

Den skal minst omfatte

- en omtale av de ulike leddene i framstillingen, herunder prosesskontroll og tilsvarende godkjenningskriterier, som gjør det mulig å vurdere om prosessene som er benyttet i framstillingen av legemiddelformen, kan ha ført til uønskede endringer i bestanddelene,
- ved kontinuerlig framstilling, fullstendige opplysninger om forholdsreglene som er truffet for å sikre et ensartet ferdig preparat,
- undersøkelsene som ligger til grunn for valideringen av framstillingsprosessen når det dreier seg om en lite brukt framstillingsmåte eller når dette er av avgjørende betydning for preparatet,
- for sterile legemidler, opplysninger om steriliseringsprosesser og/eller aseptiske framgangsmåter som er benyttet.
- en utførlig beskrivelse av produksjonspartiets utforming.

Navn, adresse og ansvar for hver enkelt produsent, herunder underleverandører, samt alle foreslåtte produksjonssteder eller -anlegg som medvirker ved framstilling og prøving, skal angis.

- b) Opplysninger om kontrollprøvinger av preparatet som kan utføres på et mellomstadium i framstillingsprosessen med sikte på å sikre ensartethet i framstillingsprosessen, skal tas med.

Disse prøvingene er absolutt nødvendige for å kontrollere at legemiddelet samsvarer med formelen når en søker unntaksvis foreslår en analysemetode for prøving av det ferdige preparat som ikke omfatter kvantitativ bestemmelse av samtlige virksomme stoffer (eller av alle bestanddeler i hjelpestoffer som må oppfylle samme krav som virksomme stoffer).

Det samme gjelder når kvalitetskontrollen av det ferdige preparatet avhenger av kontrollprøvinger som foretas under framstillingen, særlig dersom legemiddelet i det vesentlige defineres ved sin framstillingsmåte.

- c) Det skal legges fram en beskrivelse, dokumentasjon og resultater av valideringsundersøkelsene av kritiske trinn eller kritiske kvantitative bestemmelser som er benyttet i framstillingsprosessen.

3.2.2.4. Kontroll av hjelpestoffer

- a) Det skal foreligge en fortegnelse over alle materialer som trengs for å framstille hjelpestoffet/hjelpestoffene, med angivelse av hvor i framstillingsprosessen hvert enkelt materiale benyttes. Det skal legges fram opplysninger om kvaliteten på og kontrollen av disse materialene. Det skal også legges fram opplysninger som viser at materialene oppfyller standarder som gjelder den bruk de er beregnet på.

Fargestoffer skal under alle omstendigheter oppfylle kravene i direktiv 78/25/EØF og/eller 94/36/EF. I tillegg skal fargestoffer oppfylle renhetskriteriene fastsatt i direktiv 95/45/EF med endringer.

- b) For hvert hjelpestoff skal det legges fram utførlige opplysninger om spesifikasjonene og begrunnelsene for disse. Analysemetodene skal beskrives og være behørig validert.
- c) Det skal rettes særlig oppmerksomhet mot hjelpestoffer som skriver seg fra mennesker eller dyr.

Med hensyn til de særlige tiltakene for å hindre overføring av spongiform encefalopati hos dyr må søkeren også for hjelpestoffer vise at legemiddelet er framstilt i samsvar med rettleddningen for størst mulig reduksjon av risikoen for overføring gjennom legemidler av agenser for spongiform encefalopati hos dyr, med ajourføringer, som er offentliggjort av Kommisjonen i *Den europeiske unions tidende*.

Samsvar med nevnte rettleddning kan vises fortrinnsvis ved å legge fram et egnethetsattest knyttet til den relevante monografi om overføring av spongiform encefalopati i Den europeiske farmakopé, eller ved å legge fram vitenskapelige opplysninger for å dokumentere samsvar med nevnte rettleddning.

- d) Nye hjelpestoffer:

For hjelpestoff(er) som benyttes for første gang i et legemiddel eller gjennom en ny tilførselsvei, skal alle opplysninger om framstilling, karakterisering og kontroll, med krysshensvisninger til både prekliniske og kliniske sikkerhetsdata som støtter disse, legges fram i samsvar med formatet som er fastsatt ovenfor for det virksomme stoffet.

Det skal legges fram et dokument som inneholder utførlige kjemiske, farmasøytiske og biologiske opplysninger. Format og rekkefølge for disse opplysningene skal være som i kapittelet om virksomt stoff/virksomme stoffer i modul 3.

Opplysningene om et nytt hjelpestoff/nye hjelpestoffer kan legges fram som et frittstående dokument som følger formatet beskrevet ovenfor. I tilfeller der søkeren ikke er den som framstiller det nye hjelpestoffet, skal det nevnte frittstående dokumentet gjøres tilgjengelig for søkeren slik at det kan legges fram for vedkommende myndigheter.

Tilleggsopplysninger om giftighetsundersøkelser av det nye hjelpestoffet skal legges fram i modul 4 i dokumentasjonen.

Kliniske undersøkelser skal legges fram i modul 5.

3.2.2.5. Kontroll av det ferdige preparatet

I forbindelse med kontroll av det ferdige preparatet menes med et produksjonsparti alle enheter av en legemiddelform som er laget av samme opprinnelige mengde av materialet og har gjennomgått samme serie av framstillings- og/eller steriliseringsprosesser, eller, dersom det dreier seg om en kontinuerlig framstillingsprosess, alle enheter som er framstilt i et gitt tidsrom.

Med mindre det foreligger en behørig begrunnelse, skal største tillatte avvik for innholdet av virksomme stoffer i det ferdige preparatet ikke være mer enn $\pm 5\%$ på framstillingstidspunktet.

Det skal legges fram utførlige opplysninger om spesifikasjonene (frigivelse og holdbarhetstid), begrunnelsen for valget av disse, analysemetodene og valideringen av disse.

3.2.2.6. Referansestandarder eller -materialer

Referansepreparater og -standarder benyttet til prøving av det ferdige preparatet skal identifiseres og beskrives i detalj, med mindre dette er gjort tidligere i avsnittet om det virksomme stoffet.

3.2.2.7. Beholder og lukkesystem for det ferdige preparatet

Det skal legges fram en beskrivelse av beholderen og lukkesystemet/-systemene, herunder identiteten til alle materialer som er brukt som indre emballasje og spesifikasjonene for disse. Spesifikasjonene skal omfatte beskrivelse og identifikasjon. Metoder som ikke er oppført i en farmakopé (med validering), skal inkluderes der dette er relevant.

For ikke-funksjonell ytre emballasje skal det bare legges fram en kort beskrivelse. For funksjonell ytre emballasje skal det legges fram tilleggsopplysninger.

3.2.2.8. Holdbarheten til det ferdige preparatet

- a) Det skal lages en sammenfatning av hvilke typer undersøkelser som er gjort, hvilke protokoller som er benyttet, og resultatene av undersøkelsene.
- b) Utførlige resultater av holdbarhetsundersøkelsene, herunder opplysninger om analysemetodene som er brukt for å framskaffe dataene og om valideringen av disse metodene, skal presenteres i et egnet format; for vaksiner skal det om nødvendig legges fram opplysninger om kumulativ holdbarhet.
- c) Forpliktelse og protokoll for holdbarhetsundersøkelser etter godkjenning skal legges fram.

4. MODUL 4: PREKLINISKE RAPPORTER

4.1. Format og presentasjon

Dette er den generelle disposisjonen for modul 4:

- Innholdsfortegnelse
- Undersøkelsesrapporter
 - *Farmakologi*
 - Primær farmakodynamikk
 - Sekundær farmakodynamikk
 - Sikkerhetsfarmakologi
 - Farmakodynamiske interaksjoner
 - *Farmakokinetikk*
 - Analysemetoder og valideringsrapporter
 - Absorpsjon
 - Distribusjon
 - Metabolisme
 - Ekskresjon
 - Farmakokinetiske interaksjoner (prekliniske)
 - Andre farmakokinetiske undersøkelser

- *Toksikologi*
 - Giftighet ved enkelttilførsel
 - Giftighet ved gjentatt tilførsel
 - Genotoksisitet
 - In vitro
 - In vivo (herunder toksikokinetiske vurderinger som støtter disse)
 - Kreftframkallende egenskaper
 - Langtidsundersøkelser
 - Undersøkelser over kort eller mellomlang tid
 - Andre undersøkelser
 - Reproduksjons- og utviklingstoksisitet
 - Fertilitet og tidlig embryonal utvikling
 - Embryonal/føtal utvikling
 - Prenatal og postnatal utvikling
 - Undersøkelser der avkom (unge dyr) tilføres doser og/eller vurderes ytterligere
 - Lokal toleranse
- *Andre giftighetsundersøkelser*
 - Antigenisitet
 - Immuntoksisitet
 - Mekanistiske undersøkelser
 - Avhengighet
 - Metabolitter
 - Urenheter
 - Annet
- Litteraturhenvisninger

4.2. **Innhold: Grunnleggende prinsipper og krav**

Det skal rettes særlig oppmerksomhet mot følgende elementer.

- 1) De farmakologiske og toksikologiske prøvingene må vise:
 - a) Preparatets potensielle giftighet og alle farlige eller uønskede giftvirkninger som kan opptre hos mennesker under de foreslåtte bruksvilkår; disse virkningene skal vurderes i forhold til den aktuelle patologiske statusen.
 - b) Preparatets farmakologiske egenskaper, både kvalitativt og kvantitativt i forhold til foreslått bruk hos mennesker. Alle resultater skal være pålitelige og allmenngyldige. Når det er berettiget, skal det anvendes matematiske og statistiske framgangsmåter for utarbeidingen av forsøksmetoder og vurderingen av resultatene.

Dessuten må klinikere få opplysninger om preparatets terapeutiske og toksikologiske potensial.

- 2) For biologiske legemidler, f.eks. immunologiske legemidler og legemidler framstilt av blod eller plasma fra mennesker, kan det være nødvendig å tilpasse kravene i denne modulen for de enkelte preparatene; derfor skal søkeren begrunne prøvingsprogrammet som gjennomføres.

Ved utarbeidingen av prøvingsprogrammet skal det tas hensyn til følgende:

Alle prøvinger som krever gjentatt tilførsel av preparatet, skal utformes slik at det tas hensyn til eventuell induksjon eller interferens av antistoffer.

Undersøkelse av fertilitet, av toksisk virkning på det embryonale/føtale stadiet og i perinatalperioden, av mutagene egenskaper og kreftframkallende egenskaper bør overveies. Når mistanken er rettet mot andre bestanddeler enn det virksomme stoffet/de virksomme stoffene, kan validering av fjerning av disse stoffene erstatte undersøkelsen.

- 3) Når et hjelpestoff brukes for første gang på legemiddelområdet, skal dets toksikologiske og farmakokinetiske egenskaper undersøkes.
- 4) Når det er mulighet for at et legemiddel vil bli vesentlig forringet ved lagring, skal det tas hensyn til nedbrytingsproduktene toksikologi.

4.2.1. *Farmakologi*

Farmakologiske undersøkelser skal utføres etter to forskjellige prinsipper.

- For det første skal virkningene som ligger til grunn for den foreslåtte terapeutiske bruken, undersøkes og beskrives i tilstrekkelig omfang. Om mulig skal anerkjente og validerte metoder for kvantitativ bestemmelse, både *in vivo* og *in vitro*, benyttes. Nye forsøkteknikker må beskrives så utførlig at forsøkene kan gjentas. Resultatene skal uttrykkes kvantitativt, for eksempel ved dose/responskurve, tid/responskurve osv. Om mulig skal det foretas sammenligninger med data for stoff(er) med tilsvarende terapeutisk virkning.
- For det andre skal søkeren undersøke mulige uønskede farmakodynamiske virkninger av stoffet på fysiologiske funksjoner. Disse undersøkelsene skal utføres ved eksponeringer i det aktuelle terapeutiske området og over. Forsøkteknikker som ikke er standardmetoder, skal beskrives så utførlig at forsøkene kan reproduseres, og den prøvingsansvarlige må dokumentere at de er validert. Enhver antatt endring i respons som følge av gjentatt tilførsel av stoffet skal undersøkes.

Når det gjelder farmakodynamisk legemiddelinteraksjon, kan undersøkelser med kombinasjoner av virksomme stoffer foranlediges enten av farmakologiske forhold eller av indikasjoner på terapeutisk virkning. I det første tilfellet skal den farmakodynamiske undersøkelsen klart påvise de interaksjonene som gjør stoffkombinasjonen tilrådelig for terapeutisk bruk. I det andre tilfellet, der den vitenskapelige berettigelsen for kombinasjonen søkes gjennom kliniske forsøk, skal det undersøkes om stoffkombinasjonens forventede virkninger kan påvises hos dyr, og som et minimum skal betydningen av eventuelle bivirkninger undersøkes.

4.2.2. *Farmakokinetikk*

Med farmakokinetikk menes det som skjer med det virksomme stoffet og dets metabolitter i organismen, og omfatter studiet av disse stoffenes absorpsjon, distribusjon, metabolisme (biotransformasjon) og ekskresjon.

Undersøkelsen av disse ulike fasene kan i hovedsak utføres ved fysiske, kjemiske eller eventuelt biologiske metoder, samt ved observasjon av selve stoffets faktiske farmakodynamiske aktivitet.

Opplysninger om distribusjon og utskilling kreves i alle tilfeller der slike data er nødvendige for å bestemme doseringen for mennesker, og for kjemoterapeutika (antibiotika osv.) og stoffer der bruken ikke er knyttet til farmakodynamiske virkninger (for eksempel en rekke diagnostiske midler osv.).

Undersøkelser in vitro kan også utføres med den fordel at det benyttes materiale fra mennesker for sammenligning med materiale fra dyr (dvs. proteinbinding, metabolisme, interaksjon mellom legemidler).

For alle farmakologisk virksomme stoffer er det nødvendig med en farmakokinetisk undersøkelse. For nye kombinasjoner av allerede kjente stoffer som er undersøkt i samsvar med bestemmelsene i dette direktiv, kan kravet om farmakokinetiske undersøkelser fravikes dersom giftighetsprøvingene og de terapeutiske forsøkene tilsier det.

Det farmakokinetiske programmet skal utformes slik at det kan foretas sammenligning og ekstrapolering mellom dyr og mennesker.

4.2.3. Toksikologi

a) Giftighet ved enkelttilførsel

Med prøving av giftighet ved enkelttilførsel menes en kvalitativ og kvantitativ undersøkelse av de toksiske reaksjonene som kan forekomme etter en enkelttilførsel av det virksomme stoffet eller de virksomme stoffene i legemiddelet, i samme forhold og i samme fysikalsk-kjemiske form som stoffet eller stoffene har i selve preparatet.

Prøving av giftighet ved enkelttilførsel må utføres i samsvar med de relevante retningslinjer som er offentliggjort av Kontoret.

b) Giftighet ved gjentatt tilførsel

Prøvinger av giftighet ved gjentatt tilførsel har til formål å avdekke fysiologiske og/eller anatomisk-patologiske endringer som følge av gjentatt tilførsel av det virksomme stoffet eller av den kombinasjonen av virksomme stoffer som undersøkes, og bestemme hvilken sammenheng det er mellom endringene og doseringen.

Generelt er det ønskelig med to undersøkelser, den ene av kort varighet, to til fire uker, den andre av lengre varighet. Varigheten av sistnevnte avhenger av vilkårene for klinisk bruk. Formålet med den er å beskrive mulige bivirkninger som det bør rettes oppmerksomhet mot i kliniske undersøkelser. Varigheten er definert i de relevante retningslinjene som er offentliggjort av Kontoret.

c) Genotoksisitet

Formålet med undersøkelser av mutagent og klastogent potensial er å avdekke endringer som et stoff kan forårsake i individers eller cellers genetiske materiale. Mutagene stoffer kan utgjøre en helsefare siden eksponering for et mutagent stoff innebærer risiko for kimmelle mutasjoner med mulige arvelige sykdommer som følge, og risiko for somatiske mutasjoner, herunder mutasjoner som fører til kreft. Det er obligatorisk med slike undersøkelser av alle nye stoffer.

d) Kreftframkallende virkninger

Prøvinger for å avdekke kreftframkallende virkninger skal normalt kreves.

1. Disse undersøkelsene skal utføres for alle legemidler med forventet klinisk bruk over en lengre periode av en pasients liv, enten kontinuerlig eller periodisk.
2. Disse undersøkelsene anbefales for enkelte legemidler dersom det er mistanke om at de kan være kreftframkallende, f.eks. på grunn av preparater i samme klasse eller med lignende struktur, eller på grunn av undersøkelser om giftighet ved gjentatt tilførsel.
3. Undersøkelser av åpenbart genotoksiske forbindelser er ikke nødvendig, ettersom de forutsettes å være kreftframkallende på tvers av artsgrensene og dermed innebærer en fare for mennesker. Dersom et slikt legemiddel er beregnet på kronisk bruk hos mennesker, kan det være nødvendig med en kronisk undersøkelse for å påvise tidlige tumorframkallende virkninger.

e) Reproduksjons- og utviklingstoksisitet

Undersøkelse av mulig svekkelse av hannlig eller hunnlig fertilitet samt skadelige virkninger på avkommet skal utføres med egnede prøvinger.

Disse prøvingene omfatter undersøkelser av virkningene på hannlig eller hunnlig fertilitet, undersøkelser av toksiske og teratogene virkninger på alle stadier i utviklingen, fra befruktning til kjønnsmodenhet, samt latente virkninger når legemiddelet som undersøkes, har vært gitt til hunner under drektigheten.

Dersom disse prøvingene utelates, må det begrunnes på en fyllestgjørende måte.

Avhengig av den angitte bruken av legemiddelet kan det være grunn til ytterligere undersøkelser om avkommets utvikling under tilførsel av legemiddelet.

Undersøkelser av toksisk virkning på embryo/foster skal normalt gjennomføres på to pattedyrarter, hvorav den ene ikke hører til gnagerne. Peri- og postnatale undersøkelser skal gjennomføres på minst én dyreart. Når metabolismen av et legemiddel hos en bestemt art ligner metabolismen hos mennesket, er det ønskelig at denne arten tas med i forsøket. Det er også ønskelig at den ene av artene er den samme som i undersøkelsene av giftighet ved gjentatt tilførsel.

Ved utformingen av prøvingene skal det tas hensyn til vitenskapens utviklingstrinn på det tidspunktet da søknaden inngis.

f) Lokal toleranse

Formålet med forsøk med lokal toleranse er å fastslå om legemidler (både virksomme stoffer og hjelpestoffer) tolereres på steder på kroppen som kan komme i kontakt med legemiddelet som følge av tilførsel ved klinisk bruk. Prøvingstrategien skal være utformet slik at eventuelle mekaniske virkninger av tilførsel eller rent fysikalsk-kjemiske virkninger av preparatet kan skilles fra toksikologiske eller farmakodynamiske virkninger.

Prøving av lokal toleranse skal utføres med preparatet som blir utviklet for bruk for mennesker og der bæreren og/eller hjelpestoffene brukes til behandling av kontrollgruppen(e). Positive kontroller/referansestoffer skal tas med der dette er nødvendig.

Utformingen av prøvinger av lokal toleranse (valg av art, varighet, hyppighet og tilførselsveier, doser) vil avhenge av problemet som skal undersøkes og de foreslåtte vilkår for tilførsel ved klinisk bruk. Der det er relevant, skal det foretas undersøkelser av lokale skaders reversibilitet.

Dyreforsøk kan erstattes med validerte prøvinger in vitro, forutsatt at resultatene av prøvingene har sammenlignbar kvalitet og nytteverdi for sikkerhetsvurderingen.

For kjemiske stoffer som anvendes direkte på hud og slimhinner (f.eks. dermat, rektalt, vaginalt) skal stoffets sensibiliserende potensial vurderes i minst ett av prøvingssystemene som er tilgjengelige (forsøk på marsvin eller lokalt lymfeknuteforsøk).

5. MODUL 5: RAPPORTER OM KLINISKE UNDERSØKELSER

5.1. Format og presentasjon

Dette er den generelle disposisjonen for modul 5:

- Innholdsfortegnelse for rapporter om kliniske undersøkelser
- Fortegnelse i tabellform over alle kliniske undersøkelser
- Rapporter om kliniske undersøkelser
 - *Rapporter om biofarmasøytiske undersøkelser*
 - Rapporter om undersøkelser om biotilgjengelighet
 - Rapporter om sammenlignende undersøkelser om biotilgjengelighet og bioekvivalens
 - Rapporter om undersøkelser av in vitro-in vivo-korrelasjonen
 - Rapporter om bioanalyse- og analysemetoder

- *Rapporter om undersøkelser om farmakokinetikk der det er benyttet biomaterialer fra mennesker*
 - Rapporter om undersøkelser om plasmaproteinbinding
 - Rapporter om undersøkelser av levermetabolisme og interaksjon
 - Rapporter om undersøkelser der det er benyttet andre biomaterialer fra mennesker
- *Rapporter om farmakokinetiske undersøkelser på mennesker*
 - Rapporter om undersøkelser om farmakokinetikk og initial toleranse hos friske forsøkspersoner
 - Rapporter om undersøkelser om farmakokinetikk og initial toleranse hos pasienter
 - Rapporter om undersøkelser om farmakokinetikk i forbindelse med indre faktorer
 - Rapporter om undersøkelser om farmakokinetikk i forbindelse med ytre faktorer
 - Rapporter om undersøkelser om populasjonsrelatert farmakokinetikk
- *Rapporter om farmakodynamiske undersøkelser på mennesker*
 - Rapporter om undersøkelser om farmakodynamikk og farmakokinetikk/farmakodynamikk hos friske forsøkspersoner
 - Rapporter om undersøkelser om farmakodynamikk og farmakokinetikk/farmakodynamikk hos pasienter
- *Rapporter om undersøkelser av virkning og sikkerhet*
 - Rapporter om kontrollerte kliniske undersøkelser med relevans for den angitte indikasjonen
 - Rapporter om ukontrollerte kliniske undersøkelser
 - Rapporter om analyser av data fra mer enn én undersøkelse, herunder eventuelle formelle integrerte analyser, metaanalyser og sammenlignende analyser
 - Rapporter om andre undersøkelser
- *Rapporter om erfaringer etter markedsføring*
- Litteraturhenvisninger

5.2. **Innhold: Grunnleggende prinsipper og krav**

Det skal rettes særlig oppmerksomhet mot følgende elementer.

- a) De kliniske opplysningene som skal gis i henhold til artikkel 8 nr. 3 bokstav i) og artikkel 10 nr. 1, skal gjøre det mulig å danne seg en tilstrekkelig begrunnet og vitenskapelig pålitelig oppfatning av om legemiddelet oppfyller kriteriene for å gi markedsføringstillatelse. Det er derfor et grunnleggende krav at resultatene av samtlige kliniske forsøk, både gunstige og ugunstige, blir lagt fram.
- b) Før kliniske forsøk utføres, må det alltid gjennomføres egnede farmakologiske og toksikologiske dyreforsøk i samsvar med reglene i modul 4 i dette vedlegg. Den prøvingsansvarlige skal gjøre seg kjent med konklusjonene av de farmakologiske og toksikologiske undersøkelsene, og søkeren skal derfor som et minimum sørge for at vedkommende har orienteringen til den prøvingsansvarlige, med alle relevante opplysninger som er kjent før det kliniske forsøket begynner, herunder kjemiske, farmasøytiske og biologiske opplysninger, toksikologiske, farmakokinetiske og farmakodynamiske data for dyr og resultater av tidligere kliniske forsøk, med tilstrekkelige data til å begrunne det foreslåtte forsøkets art, omfang og varighet; de fullstendige farmakologiske og toksikologiske rapportene skal legges fram på anmodning. For materialer som skriver seg fra mennesker eller dyr, skal alle forholdsregler treffes før forsøket begynner for å hindre overføring av smittestoffer.

- c) Med unntak av forsøkspersonenes pasientjournaler må innehavere av markedsføringstillatelse sørge for at alle vesentlige dokumenter om kliniske forsøk (herunder forsøkspersonskjemaene) oppbevares av eierne av dataene
- i minst 15 år etter at forsøket ble fullført eller avbrutt, eller
 - i minst to år etter at den siste markedsføringstillatelsen ble gitt i Det europeiske fellesskap og til det ikke er flere søknader om markedsføringstillatelse under behandling eller forberedelse i Det europeiske fellesskap, eller
 - i minst to år etter at den kliniske utviklingen av det undersøkte legemiddelet formelt ble avbrutt.

Forsøkspersonenes pasientjournaler skal oppbevares i samsvar med gjeldende lovgivning og innenfor det tidsrom som tillates av sykehuset, institusjonen eller privatpraksisen.

Dokumentene kan imidlertid oppbevares i et lengre tidsrom dersom dette kreves etter gjeldende lovgivning, eller etter avtale med sponsor. Det er sponsors ansvar å opplyse sykehuset, institusjonen eller praksisen om når det ikke lenger er nødvendig å oppbevare disse dokumentene.

Denne dokumentasjonen skal omfatte: Forsøksprotokollen, med begrunnelse for gjennomføringen av forsøket, formål, statistisk utforming og metodikk, forholdene forsøket ble utført og styrt under samt opplysninger om det undersøkte legemiddelet, hvilket referanselegemiddel og/eller placebopreparat som er brukt, standardframgangsmåtene for arbeidet; alle skriftlige merknader til protokollen og framgangsmåtene, orienteringen til den prøvingsansvarlige, forsøkspersonskjema for hver forsøksperson, sluttrapport, eventuelle revisjonssertifikater. Sponsor eller etterfølgende eier skal oppbevare sluttrapporten i fem år etter at legemiddelet ikke lenger er godkjent.

For forsøk utført innenfor Det europeiske fellesskap skal innehaveren av markedsføringstillatelsen i tillegg treffe eventuelle ytterligere tiltak for at dokumentasjonen arkiveres i samsvar med bestemmelsene i direktiv 2001/20/EF og de utførlige retningslinjene for gjennomføringen.

Alle endringer i eierskapet til dataene skal dokumenteres.

Alle data og dokumenter skal gjøres tilgjengelige på anmodning fra vedkommende myndigheter.

- d) For hvert klinisk forsøk skal det framlegges tilstrekkelig utførlige opplysninger til at det kan foretas en objektiv bedømmelse, herunder
- forsøksprotokollen, med begrunnelse for gjennomføringen av forsøket, formål, statistisk utforming og metodikk, forholdene forsøket ble utført og styrt under samt opplysninger om det undersøkte legemiddelet,
 - eventuelle revisjonssertifikater,
 - fortegnelse over prøvingsansvarlige; hver prøvingsansvarlig skal oppgi navn, adresse, stilling, kvalifikasjoner og klinisk ansvarsområde samt hvor forsøket ble gjennomført, og samle opplysningene om hver enkelt pasient, herunder forsøkspersonskjema for hver forsøksperson,
 - sluttrapporten undertegnet av den prøvingsansvarlige og, for flersenterforsøk, av alle prøvingsansvarlige eller den koordinerende prøvingsansvarlige (den hovedprøvingsansvarlige).
- e) Opplysningene om kliniske forsøk som er angitt ovenfor, skal oversendes vedkommende myndigheter. Søkeren kan imidlertid etter avtale med vedkommende myndigheter utelate en del av disse opplysningene. Fullstendig dokumentasjon skal på anmodning legges fram umiddelbart.

Den prøvingsansvarlige skal i undersøkelsens konklusjoner uttale seg om preparatets sikkerhet under normale bruksvilkår, om toleranse, om virkning, med alle nødvendige opplysninger om indikasjoner og kontraindikasjoner, om dosering og behandlingens gjennomsnittlige varighet samt eventuelt om særlige forsiktighetsregler ved bruk og om kliniske symptomer på overdosering. Ved rapportering av resultater fra en flersenterundersøkelse skal den hovedprøvingsansvarlige i sine konklusjoner uttale seg om preparatets sikkerhet og virkning på vegne av alle sentrene.

- f) De kliniske observasjonene skal sammenfattes for hvert enkelt forsøk med angivelse av
- 1) antall behandlede forsøkspersoner, fordelt på kjønn,
 - 2) utvalg og aldersfordeling i pasientgruppene som har vært med i forsøket og i de sammenlignende prøvingene,
 - 3) antall pasienter som har trukket seg fra forsøkene, og grunnene til dette,
 - 4) om kontrollgruppen i kontrollerte forsøk under ovennevnte vilkår
 - ikke fikk behandling,
 - fikk et placebopreparat,
 - fikk et annet legemiddel med kjent virkning,
 - fikk annen behandling enn behandling med legemidler,
 - 5) hyppigheten av observerte bivirkninger,
 - 6) opplysninger om pasienter som er spesielt utsatt for risiko, f.eks. eldre, barn, gravide eller kvinner under menstruasjon, eller som har en fysiologisk eller patologisk tilstand det må tas særlig hensyn til,
 - 7) parametere eller vurderingskriterier for virkning og resultatene uttrykt ved disse parametrene,
 - 8) en statistisk vurdering av resultatene når utformingen av forsøkene og de variable faktorene tilsier det.
- g) I tillegg skal den prøvingsansvarlige alltid gjøre oppmerksom på sine observasjoner i forbindelse med følgende:
- 1) alle tegn på tilvenning, avhengighet eller vanskeligheter ved avvenning,
 - 2) interaksjoner som er observert i forbindelse med samtidig tilførsel av andre legemidler,
 - 3) de kriterier som er lagt til grunn ved utelukkning av visse pasienter fra forsøkene,
 - 4) alle dødsfall som inntraff under forsøket eller i oppfølgingsperioden.
- h) Opplysningene om en ny kombinasjon av stoffer med legemiddelvirkning skal være de samme som kreves for et nytt legemiddel, og skal dokumentere at kombinasjonen er uskadelig og har terapeutisk virkning.
- i) Dersom data er helt eller delvis utelatt, skal dette begrunnes. Dersom det framkommer uventede resultater under forsøkene, skal ytterligere prekliniske toksikologiske og farmakologiske prøvinger utføres og gjennomgås.
- j) Dersom legemiddelet er beregnet på langtidsbruk, skal det gis opplysninger om eventuelle endringer i den farmakologiske virkningen etter gjentatt tilførsel samt om fastsettelsen av langtidsdoseringen.

5.2.1. *Rapporter om biofarmasøytiske undersøkelser*

Rapporter om undersøkelser om biotilgjengelighet, sammenlignende undersøkelser om biotilgjengelighet og bioekvivalens, rapporter om korrelasjonsundersøkelse mellom in vitro og in vivo samt bioanalyse- og analysemetoder skal legges fram.

I tillegg skal det om nødvendig foretas en vurdering av biotilgjengelighet for å fastslå bioekvivalensen for legemidlene nevnt i artikkel 10 nr. 1 bokstav a).

5.2.2. *Rapporter om undersøkelser om farmakokinetikk der det er benyttet biomaterialer fra mennesker*

I dette vedlegg menes med biomaterialer fra mennesker alle proteiner, celler, vev og beslektede materialer som er framstilt av materiale fra mennesker og benyttes in vitro eller ex vivo for å vurdere legemidlers farmakokinetiske egenskaper.

I denne forbindelse skal det legges fram rapporter om undersøkelser om plasmaproteinbinding, levermetabolisme og det virksomme stoffets interaksjon, samt undersøkelser der det er benyttet andre biomaterialer fra mennesker.

5.2.3. *Rapporter om farmakokinetiske undersøkelser på mennesker*

a) Følgende farmakokinetiske egenskaper skal beskrives:

- absorpsjon (hastighet og omfang),
- distribusjon,
- metabolisme,
- ekskresjon.

Klinisk signifikante forhold, herunder de kinetiske dataenes betydning for doseringen, skal beskrives, særlig for pasienter i risikogrupper, og forskjeller mellom mennesket og dyreartene som er brukt i de prekliniske undersøkelsene, skal beskrives.

I tillegg til farmakokinetiske standardundersøkelser med multipel prøvetaking kan også farmakokinetiske populasjonsanalyser basert på spredt prøvetaking under kliniske undersøkelser brukes til å ta opp spørsmål omkring hvordan indre og ytre faktorer bidrar til variasjonen i forholdet mellom dosering og farmakokinetisk respons. Rapporter om undersøkelser om farmakokinetisk toleranse og initial toleranse hos friske forsøkspersoner og hos pasienter, rapporter om farmakokinetiske undersøkelser for å vurdere virkningene av indre og ytre faktorer, samt rapporter om farmakokinetiske populasjonsundersøkelser skal legges fram.

b) Dersom legemiddelet normalt skal brukes sammen med andre legemidler, skal det opplyses om prøvinger med kombinert tilførsel som er foretatt for å påvise eventuelle endringer i den farmakologiske virkemåten.

Farmakokinetisk interaksjon mellom det virksomme stoffet og andre legemidler eller stoffer med legemiddelvirkning skal undersøkes.

5.2.4. *Rapporter om farmakodynamiske undersøkelser på mennesker*

a) Den farmakodynamiske virkemåten som er korrelert med legemiddelets virkning, skal påvises, med angivelse av følgende:

- forholdet mellom dosering og virkning og forholdets tidsforløp,
- begrunnelsen for dosering og tilførselsvilkår,
- virkemåten, om mulig.

Den farmakodynamiske virkemåten som ikke er relatert til legemiddelets virkning, skal beskrives.

Påvisning av farmakodynamiske virkninger hos mennesker er ikke i seg selv tilstrekkelig til å berettige konklusjoner om en potensiell terapeutisk virkning.

- b) Dersom legemiddelet normalt skal brukes sammen med andre legemidler, skal det opplyses om prøvinger med kombinert tilførsel som er gjort for å påvise eventuelle endringer i den farmakologiske virkemåten.

Farmakodynamisk interaksjon mellom det virksomme stoffet og andre legemidler eller stoffer med legemiddelvirkning skal undersøkes.

5.2.5. *Rapporter om undersøkelser av virkning og sikkerhet*

5.2.5.1. Rapporter om kontrollerte kliniske undersøkelser med relevans for den angitte indikasjonen

Generelt skal kliniske forsøk om mulig utføres som «kontrollerte kliniske forsøk» med tilfeldig fordeling av forsøkspersonene og, når det er relevant, i forhold til et placebopreparat og i forhold til et etablert legemiddel med alminnelig kjent terapeutisk verdi; enhver annen utforming skal begrunnes. Behandlingen av kontrollgruppene kan variere mellom de enkelte forsøk, og vil også bero på etiske hensyn og terapeutisk område; i noen tilfeller kan det være mer relevant å sammenligne virkningen av et nytt legemiddel med virkningen av et legemiddel som allerede er i bruk og har en alminnelig kjent terapeutisk verdi enn med virkningen av et placebopreparat.

- 1) Om mulig, og særlig i forsøk der virkningen av preparatet ikke kan måles objektivt, skal det tas forholdsregler for å unngå skjevhet, blant annet ved bruk av tilfeldig fordeling og dobbelblindteknikk.
- 2) Forsøksprotokollen skal omfatte en grundig beskrivelse av de statistiske metodene som skal brukes, antall pasienter og begrunnelse for utvalget (med beregninger av forsøkets statistiske verdi), hvilket signifikansnivå som skal anvendes, og en beskrivelse av den statistiske enheten. Tiltak for å unngå skjevhet, særlig metoder med tilfeldig fordeling, skal dokumenteres. Et stort antall forsøkspersoner i et klinisk forsøk skal ikke betraktes som en tilstrekkelig erstatning for et velkontrollert forsøk.

Sikkerhetsdataene skal revideres idet det tas hensyn til retningslinjer offentliggjort av Kommissjonen, med særlig henblikk på hendelser som fører til endringer i doseringen eller behov for samtidig behandling med andre legemidler, alvorlige uønskede hendelser, hendelser som fører til at deltakere trekker seg, samt dødsfall. Alle pasienter eller pasientgrupper som er spesielt utsatt for risiko, skal identifiseres, og det skal rettes særlig oppmerksomhet mot potensielt sårbare pasienter som kan finnes i et mindre antall, f.eks., barn, gravide, svake eldre, mennesker med markerte avvik når det gjelder metabolisme eller ekskresjon osv. Betydningen av sikkerhetsvurderingen for mulige bruksområder for legemiddelet skal beskrives.

5.2.5.2. Rapporter om ukontrollerte kliniske undersøkelser, rapporter om analyser av data fra mer enn én undersøkelse samt andre rapporter om kliniske undersøkelser

Slike rapporter skal legges fram.

5.2.6. *Rapporter om erfaringer etter markedsføring*

Dersom legemiddelet allerede er godkjent i tredjestater, skal det gis opplysninger om bivirkninger ved det aktuelle legemiddelet og ved legemidler som inneholder samme virksomme stoff/virksomme stoffer, om mulig sett i forhold til brukstallene for det aktuelle legemiddelet.

5.2.7. *Forsøkspersonskjemaer og individuelle pasientdata*

Når de legges fram i samsvar med relevante retningslinjer offentliggjort av Kontoret, skal forsøkspersonskjemaer og pasientdata presenteres i samme rekkefølge som de kliniske undersøkelsesrapportene og være indeksert etter undersøkelse.

DEL II:

**DOKUMENTASJON VED SÆRLIGE SØKNADER OM MARKEDSFØRINGSTILLATELSE OG
KRAV TIL DENNE**

Enkelte legemidler har særtrekk som gjør at samtlige krav til dokumentasjonen ved søknad om markedsføringstillatelse som fastsatt i del I i dette vedlegg, må tilpasses. I slike særlige tilfeller skal søkerne legge fram søknadsdokumentasjonen i en hensiktsmessig og tilpasset form.

1. ALMINNELIG ANERKJENT MEDISINSK BRUK

For legemidler der det virksomme stoffet/de virksomme stoffene er i «alminnelig anerkjent bruk» i henhold til artikkel 10 nr. 1 bokstav a) ii) og har en anerkjent effektivitet og et akseptabelt sikkerhetsnivå, gjelder følgende særbestemmelser:

Søkeren skal legge fram modul 1, 2 og 3 som beskrevet i del I i dette vedlegg.

For modul 4 og 5 skal prekliniske og kliniske egenskaper behandles i en utførlig vitenskapelig bibliografi.

Følgende særbestemmelser skal gjelde for å fastslå alminnelig anerkjent medisinsk bruk:

- a) Faktorene som må tas i betraktning for å kunne fastslå en alminnelig anerkjent medisinsk bruk av legemiddelets bestanddeler, er
 - hvor lenge stoffet har vært i bruk,
 - de kvantitative aspekter ved bruken av stoffet,
 - graden av vitenskapelig interesse for bruken av stoffet (slik det gjenspeiles i offentliggjort vitenskapelig litteratur) og
 - samsvaret mellom de vitenskapelige vurderingene.

Det kan derfor være nødvendig å anvende ulike tidsrom for å fastslå en alminnelig anerkjent medisinsk bruk for ulike stoffer. Under alle omstendigheter kan tidsrommet som er nødvendig for å fastslå en alminnelig anerkjent medisinsk bruk av en bestanddel i et legemiddel, ikke være under ti år fra den første systematiske og dokumenterte bruk av stoffet som legemiddel i Fellesskapet.

- b) Dokumentasjonen som legges fram av søkeren, skal dekke alle aspekter av sikkerhets- og/eller virkningsvurderingen, og må omfatte eller vise til en oversikt over relevant litteratur, slik at det tas hensyn til undersøkelser foretatt før og etter markedsføring samt til offentliggjort vitenskapelig litteratur om erfaringene i form av epidemiologiske undersøkelser, særlig sammenlignende epidemiologiske undersøkelser. All dokumentasjon, både positiv og negativ, skal legges fram. Når det gjelder bestemmelsene om «alminnelig anerkjent medisinsk bruk», er det særlig nødvendig å presisere at «bibliografisk henvisning» til andre kilder (undersøkelser etter markedsføring, epidemiologiske undersøkelser osv.), og ikke bare til prøvinger og forsøk, kan utgjøre et gyldig bevis for sikkerheten ved og virkningen av et preparat, dersom en søknad forklarer og begrunner bruken av disse informasjonskildene på en tilfredsstillende måte.
- c) Man skal være særlig oppmerksom på manglende informasjon, og det skal begrunnes hvorfor det har vært mulig å fastslå et akseptabelt sikkerhets- og/eller virkningsnivå selv om noen undersøkelser mangler.
- d) De prekliniske og/eller de kliniske oversiktene skal forklare relevansen av alle framlagte data angående preparater som er forskjellige fra preparatet som skal markedsføres. Det skal vurderes om det undersøkte preparatet kan anses å tilsvare preparatet som det er søkt om markedsføringstillatelse for, til tross for de eksisterende forskjellene.
- e) Erfaringer etter markedsføring av andre preparater som inneholder samme bestanddeler, er av særlig betydning, og søkere bør legge særlig vekt på dette spørsmålet.

2. I ALT VESENTLIG TILSVARENDE LEGEMIDLER

- a) Søknader basert på artikkel 10 nr. 1 bokstav a) (i) (i alt vesentlig tilsvarende legemidler) skal inneholde dataene beskrevet i modul 1, 2 og 3 i del I i dette vedlegg, forutsatt at innehaveren av den opprinnelige markedsføringstillatelsen har gitt søkeren samtykke til å krysshenvise til innholdet i innehaverens modul 4 og 5.
- b) Søknader basert på artikkel 10 nr. 1 bokstav a) (iii) (i alt vesentlig tilsvarende, dvs. generiske legemidler) skal inneholde dataene beskrevet i modul 1, 2 og 3 i del I i dette vedlegg, sammen med data som viser biotilgjengelighet og bioekvivalens med det opprinnelige legemiddelet, forutsatt at dette ikke er et biologisk legemiddel (se del II kapittel 4, Tilsvarende biologiske legemidler).

For disse preparatene skal det i de prekliniske/kliniske oversiktene/sammendragene legges særlig vekt på følgende:

- Begrunnelsene for påstanden om vesentlig likhet.
- Et sammendrag om urenheter i produksjonspartier av det virksomme stoffet/de virksomme stoffene og av det ferdige preparatet (samt av nedbrytingsprodukter som oppstår under lagring, dersom det er relevant) som foreslås brukt i preparatet som skal markedsføres, samt en vurdering av disse urenheterne.
- En vurdering av undersøkelsene om bioekvivalens, eller en begrunnelse for hvorfor det ikke ble utført undersøkelser i henhold til retningslinjen for «Undersøkelse av biotilgjengelighet og bioekvivalens».
- En ajourført fortegnelse over offentliggjort litteratur om stoffet og dets nåværende anvendelse. Kommenterte artikler fra tidsskrifter som benytter fagfellevurdering, kan godtas for dette formål.
- Enhver påstand i oversikten over preparatets egenskaper som ikke er kjent eller utledet fra legemiddelets egenskaper og/eller fra dets terapeutiske kategori, bør drøftes i de prekliniske/kliniske oversiktene/sammendragene og underbygges av offentliggjort litteratur og/eller tilleggsundersøkelser.
- Søkeren bør eventuelt legge fram tilleggsopplysninger som belegg for sikkerhets- og virkningsekvivalens med hensyn til forskjellige salter, estere eller derivater av et godkjent virksomt stoff når vesentlig likhet påberopes.

3. TILLEGGSOPPLYSNINGER SOM KREVES I BESTEMTE SITUASJONER

Dersom det virksomme stoffet i et i alt vesentlig tilsvarende legemiddel inneholder samme aktive del som det opprinnelige godkjente preparatet, men i forbindelse med et annet salt/esterkompleks/derivat, skal det godtgjøres at det ikke er skjedd noen endring i den aktive delens farmakokinetiske, farmakodynamiske og/eller toksikologiske egenskaper som vil kunne endre preparatets sikkerhets-/virkningsprofil. Dersom dette ikke er tilfellet, skal denne forbindelsen anses som et nytt virksomt stoff.

Dersom legemiddelet er beregnet på en annen terapeutisk bruk eller presenteres i en annen legemiddelform eller skal tilføres ved andre tilførselsveier eller med en annen dosering eller en annen posologi, må resultatene av relevante toksikologiske og farmakologiske prøvinger og/eller kliniske forsøk legges fram.

4. TILSVARENDE BIOLOGISKE LEGEMIDLER

Det kan forekomme at bestemmelsene i artikkel 10 nr. 1 bokstav a) (iii) ikke er tilstrekkelige når det gjelder biologiske legemidler. Dersom opplysningene som kreves for i alt vesentlig tilsvarende preparater (generiske legemidler) ikke gjør det mulig å godtgjøre at to biologiske legemidler har tilsvarende egenskaper, skal det legges fram tilleggsopplysninger, særlig preparatenes toksikologiske og kliniske profil.

Dersom en uavhengig søker inngir en søknad om markedsføringstillatelse for et biologisk legemiddel som definert i del I nr. 3.2 i dette vedlegg med henvisning til et originalpreparat med markedsføringstillatelse i Fellesskapet etter at perioden for vern av dataene er utløpt, gjelder følgende:

- Opplysningene som skal legges fram, skal ikke være begrenset til modul 1, 2 og 3 (farmasøytiske, kjemiske og biologiske data) og supplerende data om bioekvivalens og biotilgjengelighet. Typen og mengden av tilleggsdata (dvs. toksikologiske og andre prekliniske og relevante kliniske data) skal fastsettes fra sak til sak i samsvar med relevante vitenskapelige retningslinjer.
- Da biologiske legemidler er en svært variert gruppe, skal vedkommende myndighet avgjøre hvilke av undersøkelsene fastsatt i modul 4 og 5 som kreves, idet det tas hensyn til de særskilte egenskapene til hvert enkelt legemiddel.

De generelle prinsippene som skal anvendes, framgår av en retningslinje offentliggjort av Kontoret der det tas hensyn til det aktuelle biologiske legemiddelets egenskaper. Dersom det opprinnelig godkjente legemiddelet har mer enn én indikasjon, må virkningen av og sikkerheten ved legemiddelet som hevdes å tilsvare det opprinnelig godkjente, begrunnes eller om nødvendig påvises separat for hver av de angitte indikasjoner.

5. KOMBINASJONSPREPARATER

Søknader basert på artikkel 10 nr. 1 bokstav b) skal gjelde nye legemidler framstilt av minst to virksomme stoffer som ikke tidligere er godkjent som et kombinasjonspreparat.

Ved slike søknader skal det legges fram en fullstendig søknadsdokumentasjon for kombinasjonspreparatet (modul 1-5). Det skal om nødvendig legges fram opplysninger om framstillingssteder og om sikkerhetsvurderingen av fremmedstoffene.

6. DOKUMENTASJON FOR SØKNADER UNDER SÆRLIGE OMSTENDIGHETER

Når søkeren i samsvar med artikkel 22 kan vise at han/hun ikke er i stand til å skaffe til veie fullstendige opplysninger om virkning og sikkerhet under normale bruksvilkår, fordi

- indikasjonene for det aktuelle legemiddelet opptre så sjelden at søkeren ikke med rimelighet kan ventes å legge fram fullstendige opplysninger, eller
- det på vitenskapens nåværende utviklingstrinn ikke er mulig å legge fram fullstendige opplysninger, eller
- det vil stride mot allment anerkjente prinsipper for medisinsk etikk å innhente slike opplysninger,

kan markedsføringstillatelse utstedes, men underlegges særlige vilkår.

Disse vilkårene kan omfatte følgende:

- søkeren skal gjennomføre et nærmere angitt undersøkelsesprogram innenfor et tidsrom som fastsettes av vedkommende myndighet, og resultatene fra disse undersøkelsene skal danne grunnlaget for en ny nytte-risikovurdering,
- det aktuelle legemiddelet kan bare utleveres på resept, og kan i visse tilfeller bare gis under nøye medisinsk tilsyn, eventuelt på sykehus, og for radioaktive legemidler av en autorisert person,
- pakningsvedlegget og alle medisinske opplysninger skal gjøre legen oppmerksom på at det på visse områder foreløpig ikke foreligger tilstrekkelige opplysninger om legemiddelet.

7. KOMBINERTE SØKNADER OM MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Med kombinerte søknader om markedsføringstillatelse menes dokumentasjon for søknad om markedsføringstillatelse der modul 4 og/eller 5 består av en kombinasjon av rapporter om begrensede prekliniske og/eller kliniske undersøkelser utført av søkeren og bibliografiske henvisninger. Alle andre moduler skal være i samsvar med strukturen beskrevet i del I i dette vedlegg. Vedkommende myndighet skal avgjøre fra sak til sak om det foreslåtte formatet som søkeren har lagt fram, kan godtas.

DEL III

SÆRLIGE LEGEMIDLER

I denne del fastsettes det krav knyttet til det aktuelle legemiddelets art.

1. BIOLOGISKE LEGEMIDLER

1.1. **Legemiddel framstilt av plasma**

For legemidler framstilt av blod eller plasma fra mennesker, og som unntak fra bestemmelsene i modul 3, kan dokumentasjonen som kreves i «Opplysninger om utgangsmaterialer og råstoffer», erstattes av et hoveddokument om plasma godkjent i samsvar med denne del når det gjelder utgangsmaterialer framstilt av blod/plasma fra mennesker.

a) Prinsipper

I dette vedlegg gjelder følgende:

- Med «hoveddokument om plasma» (Plasma Master File - PMF) menes en frittstående dokumentasjon, atskilt fra dokumentasjonen for søknaden om markedsføringstillatelse, som gir alle relevante detaljopplysninger om egenskapene til all plasma fra mennesker som benyttes som utgangsmateriale og/eller råstoff for framstilling av under-/mellomfraksjoner, bestanddeler i hjelpestoffet og det virksomme stoffet/de virksomme stoffene som inngår i legemidler eller medisinsk utstyr omhandlet i europaparlaments- og rådsdirektiv 2000/70/EF av 16. november 2000 om endring av rådsdirektiv 93/42/EF med hensyn til medisinsk utstyr som inneholder stabile produkter av blod eller plasma fra mennesker⁽¹⁾.
- Hvert senter eller institusjon for fraksjonering/bearbeiding av plasma fra mennesker skal utarbeide og kontinuerlig ajourføre alle relevante detaljopplysninger omhandlet i hoveddokumentet om plasma.
- Den som søker om markedsføringstillatelse eller er innehaver av markedsføringstillatelsen, skal sende inn hoveddokumentet om plasma til Kontoret eller til vedkommende myndighet. Når den som søker om markedsføringstillatelse eller er innehaver av markedsføringstillatelsen, er en annen enn innehaveren av hoveddokumentet om plasma, skal dette stilles til rådighet for søkeren eller innehaveren av markedsføringstillatelsen, slik at det kan sendes inn til vedkommende myndighet. I alle tilfeller skal den som søker om eller er innehaver av en markedsføringstillatelse, ta ansvar for legemiddelet.
- Vedkommende myndighet som behandler søknaden om markedsføringstillatelse, skal vente til Kontoret har utstedt sertifikatet før den avgjør søknaden.
- I dokumentasjonen for en søknad om markedsføringstillatelse for et legemiddel som inneholder en bestanddel framstilt av plasma fra mennesker, skal det alltid vises til hoveddokumentet om plasma for det plasmaet som er benyttet som utgangsmateriale/råstoff.

b) Innhold

I samsvar med bestemmelsene i artikkel 109, endret ved direktiv 2002/98/EF, som omhandler kravene til givere og til kontroll av blod og plasma fra givere, skal hoveddokumentet om plasma inneholde opplysninger om plasmaet som benyttes som utgangsmateriale/råstoff, særlig:

⁽¹⁾ EFT L 313 av 13.12.2000, s. 22.

- 1) Plasmaets opprinnelse
 - i) Opplysninger om sentre eller institusjoner der det foregår tapping av blod/plasma, herunder inspeksjon og godkjenning, samt epidemiologiske data om infeksjoner som overføres med blod.
 - ii) Opplysninger om sentre eller virksomheter der det foregår kontroll av blodtappinger og plasmablandinger, herunder inspeksjons- og godkjenningsstatus.
 - iii) Utvelgings-/utelukkingskriterier for blod-/plasmagivere.
 - iv) Eksisterende system som gjør det mulig å spore hver tapping fra institusjonen for innsamling av blod/plasma og fram til ferdige produkter og omvendt.
- 2) Plasmakvalitet og -sikkerhet
 - i) Samsvar med monografiene i Den europeiske farmakopé.
 - ii) Kontroll av tappinger og blandinger av blod/plasma for smittestoffer, herunder opplysninger om kontrollmetoder, og for plasmablandinger valideringsdata for kontrollene som er benyttet.
 - iii) Tekniske egenskaper til poser for tapping av blod og plasma, herunder opplysninger om de antikoagulerende løsningene som er benyttet.
 - iv) Lagrings- og transportforholdene for plasma.
 - v) Framgangsmåter for eventuell tilbakeholding på lager og/eller karantenetid.
 - vi) Karakterisering av plasmablandingen.
- 3) Systemet som er innført mellom på den ene side produsenten av legemiddelet framstilt av plasma og/eller den som fraksjonerer/behandler plasmaet, og på den annen side sentre eller institusjoner for tapping og kontroll av blod/plasma, der vilkårene for det samarbeid og de spesifikasjoner som er avtalt mellom dem er fastlagt.

I tillegg skal hoveddokumentet om plasma inneholde en liste over de legemidler som hoveddokumentet om plasma gjelder for, enten legemiddelet er gitt markedsføringstillatelse eller er i ferd med å bli gitt slik tillatelse, herunder legemidlene omhandlet i artikkel 2 i europaparlaments- og rådsdirektiv 2001/20/EF om tilnærming av medlemsstatenes lover og forskrifter om bruk av god klinisk praksis ved gjennomføring av kliniske prøvinger av legemidler for mennesker.

- c) Vurdering og sertifisering
 - For legemidler det ennå ikke er gitt tillatelse for, skal den som søker om markedsføringstillatelse, legge fram for vedkommende myndigheter en fullstendig søknadsdokumentasjon vedlagt et separat hoveddokument om plasma dersom et slikt ikke finnes fra før.
 - Hoveddokumentet om plasma skal underkastes en vitenskapelig og teknisk vurdering ved Kontoret. En vurderingen positiv, skal det utstedes et sertifikat som bekrefter at hoveddokumentet om plasma er i samsvar med Fellesskapets regelverk, og som skal ledsages av vurderingsrapporten. Sertifikatet som utstedes, skal gjelde i hele Fellesskapet.
 - Hoveddokumentet om plasma skal ajourføres og resertifiseres hvert år.

- Senere endringer i et hoveddokument om plasma må foretas i samsvar med framgangsmåten for vurdering fastsatt i kommisjonsforordning (EF) nr. 542/95⁽¹⁾ om behandling av endringer i vilkårene for markedsføringstillatelser for legemidler i henhold til rådsforordning (EØF) nr. 2309/93 av 22. juli 1993 om fastsettelse av framgangsmåter i Fellesskapet for godkjenning og overvåking av legemidler for mennesker og dyr og om opprettelse av et europeisk kontor for legemiddelvurdering⁽²⁾. Vilkaene for vurdering av disse endringene er fastsatt i forordning (EF) nr. 1085/2003.
- Som neste skritt etter bestemmelsene i første, annet, tredje og fjerde strekpunkt skal vedkommende myndighet som skal gi eller har gitt markedsføringstillatelsen, ta hensyn til sertifisering eller resertifisering av eller endring i hoveddokumentet om plasma for det aktuelle legemiddelet/legemidlene.
- Som unntak fra bestemmelsene i annet strekpunkt i dette nummer (Vurdering og sertifisering) skal den vitenskapelige og tekniske vurdering av et hoveddokument om plasma som bare gjelder legemidler framstilt av blod/plasma der markedsføringstillatelsen er begrenset til én enkelt medlemsstat, utføres av vedkommende myndighet i den aktuelle medlemsstat.

1.2. **Vaksiner**

For vaksiner for mennesker, og som unntak fra bestemmelsene i modul 3 om «Virksomt stoff/virksomme stoffer», skal følgende krav gjelde når de er basert på et system med hoveddokument om vaksineantigen («Vaccine Antigen Master File» - VAMF).

Dokumentasjonen for en søknad om markedsføringstillatelse for en annen vaksine enn influensavaksine for mennesker skal omfatte et hoveddokument om vaksineantigen for hvert vaksineantigen som er et virksomt stoff i denne vaksinen.

a) **Prinsipper**

I dette vedlegg gjelder følgende:

- Med «hoveddokument om vaksineantigen» menes en frittstående del av dokumentasjonen for en søknad om markedsføringstillatelse for en vaksine som inneholder alle relevante opplysninger av biologisk, farmasøytisk og kjemisk art om hvert av de virksomme stoffene som inngår i vedkommende legemiddel. Den frittstående delen kan være felles for én eller flere monovalente vaksiner og/eller kombinasjonsvaksiner som legges fram av samme søker eller samme innehaver av en markedsføringstillatelse.
- En vaksine kan inneholde ett eller flere forskjellige vaksineantigener. Det er like mange virksomme stoff(er) som vaksineantigen(er) i en vaksine.
- En kombinasjonsvaksine inneholder minst to forskjellige vaksineantigener som er beregnet på å forebygge én enkelt eller flere infeksjonssykdommer.
- En monovalent vaksine er en vaksine som inneholder ett vaksineantigen som er beregnet på å forebygge én enkelt infeksjonssykdom.

b) **Innhold**

Hoveddokumentet om vaksineantigen skal inneholde følgende opplysninger fra den relevante delen (Virksomt stoff) i modul 3 om kvalitetsdata, som beskrevet i del I i dette vedlegg:

Virksomt stoff

1. Generelle opplysninger, herunder om samsvar med én eller flere relevante monografier i Den europeiske farmakopé.
2. Opplysninger om framstillingen av det virksomme stoffet: Her skal det legges fram opplysninger om framstillingsprosessen, utgangsmaterialer og råstoffer, særlige tiltak når det gjelder overførbar spongiform encefalopati og sikkerhetsvurdering av fremmedstoffer samt anlegg og utstyr.

⁽¹⁾ EFT L 55 av 11.3.1995, s. 15.

⁽²⁾ EFT L 214 av 24.8.1993, s. 1.

3. Karakterisering av det virksomme stoffet
 4. Kvalitetskontroll av det virksomme stoffet
 5. Referansestandarder og -materialer
 6. Beholder og lukkesystem for det virksomme stoffet
 7. Det virksomme stoffets holdbarhet
- c) Vurdering og sertifisering
- For nye vaksiner som inneholder et nytt vaksineantigen, skal søkeren legge fram for vedkommende myndighet en fullstendig dokumentasjon for søknaden om markedsføringstillatelse som skal omfatte et hoveddokument om vaksineantigen for hvert enkelt vaksineantigen som inngår i den nye vaksinen i tilfeller der det ikke foreligger et hoveddokument for det enkelte vaksineantigen. Kontoret skal foreta en vitenskapelig og teknisk vurdering av hvert enkelt hoveddokument om vaksineantigen. Er vurderingen positiv, skal det utstedes et sertifikat som bekrefter samsvar med Fellesskapets regelverk for hvert hoveddokument om vaksineantigen, og som skal ledsages av vurderingsrapporten. Sertifikatet skal gjelde i hele Fellesskapet.
 - Bestemmelsene i første strekpunkt får også anvendelse på alle vaksiner som består av en ny kombinasjon av vaksineantigener, uansett om ett eller flere av disse vaksineantigenene inngår i vaksiner som allerede er godkjent i Fellesskapet.
 - Endringer i innholdet i et hoveddokument om vaksineantigen for en vaksine som er godkjent i Fellesskapet, skal underkastes en vitenskapelig og teknisk vurdering ved Kontoret i samsvar med framgangsmåten fastsatt i kommisjonsforordning (EF) nr. 1085/2003. Er vurderingen positiv, skal Kontoret utstede et sertifikat som bekrefter at hoveddokumentet om vaksineantigen er i samsvar med Fellesskapets regelverk. Det utstedte sertifikatet skal gjelde i hele Fellesskapet.
 - Som unntak fra bestemmelsene i første, annet og tredje strekpunkt i dette nummer (Vurdering og sertifisering) skal den vitenskapelige og tekniske vurdering av et hoveddokument om vaksineantigen og senere endringer i dette gjøres av vedkommende nasjonale myndighet som har utstedt markedsføringstillatelsen dersom hoveddokumentet om vaksineantigen gjelder en vaksine der markedsføringstillatelsen ikke er/ikke vil bli gitt i samsvar med en fellesskapsframgangsmåte og den aktuelle vaksinen inneholder vaksineantigener som ikke er vurdert i henhold til en fellesskapsframgangsmåte.
 - Som neste skritt etter bestemmelsene i første, annet og tredje strekpunkt skal vedkommende myndighet som skal gi eller har gitt markedsføringstillatelsen, ta hensyn til sertifisering eller resertifisering av eller endring i hoveddokumentet om vaksineantigen for det aktuelle legemiddelet/legemidlene.

2. RADIOAKTIVE LEGEMIDLER OG PREKURSorer

2.1. Radioaktive legemidler

For dette kapittels vedkommende skal søknader basert på artikkel 6 nr. 2 og artikkel 9 inneholde en fullstendig søknadsdokumentasjon som skal omfatte følgende nærmere angitte opplysninger:

Modul 3

- a) I forbindelse med et sett til et radioaktivt legemiddel som skal radioaktivitetsmerkes etter levering fra produsent, anses det virksomme stoffet å være den delen av sammensetningen som er beregnet på å bære eller binde radionukliden. For sett til radioaktive legemidler skal beskrivelsen av framstillingsmåten omfatte opplysninger om framstillingen av settet og opplysninger om anbefalt endelig behandling for å framstille det radioaktive legemiddelet. De nødvendige spesifikasjonene for radionukliden skal der dette er relevant angis i samsvar med den generelle monografien eller særlige monografier i Den europeiske farmakopé. Dessuten skal alle forbindelser som er nødvendige for radioaktivitetsmerkingen angis. Strukturen til den radioaktivitetsmerkede forbindelsen skal også angis.

For radionuklider skal det gjøres rede for de aktuelle kjemereaksjonene.

I en generator betraktes både mor- og datterradionukliden som virksomme stoffer.

- b) Det skal legges fram nærmere opplysninger om radionuklidens art, isotopens identitet, sannsynlige urenheter, bærer, bruk og spesifikk aktivitet.
- c) Utgangsmaterialer omfatter også bestrålingsmaterialer.
- d) Det skal også legges fram vurderinger om kjemisk/radiokjemisk renhet og forholdet mellom denne og biodistribusjon.
- e) Radionuklidisk renhet, radiokjemisk renhet og spesifikk aktivitet skal angis.
- f) For generatorer skal det legges fram opplysninger om prøvingsmetoder for mor- og datterradionuklider. For generatoreluater skal det legges fram prøvingsresultater for morradionuklider og for andre bestanddeler i generatorsystemet.
- g) Kravet om å uttrykke innholdet av virksomme stoffer som masse av aktive deler av molekylet gjelder utelukkende for sett til radioaktive legemidler. For radionuklider skal radioaktiviteten angis i becquerel på en gitt dato og, om nødvendig, på et gitt tidspunkt med henvisning til tidssone. Strålingstypen skal angis.
- h) Spesifikasjonene for det ferdige preparatsettet skal omfatte prøvinger av preparatens egenskaper etter radioaktivitetsmerking. Det skal også tas med passende kontroller av den radioaktivitetsmerkede forbindelsens radiokjemiske og radionuklidiske renhet. Alle forbindelser som er nødvendige for radioaktivitetsmerkingen, skal identifiseres og bestemmes kvantitativt.
- i) Opplysninger om holdbarhet skal angis for radionuklidgeneratorer, radionuklidsett og radioaktivitetsmerkede preparater. For radioaktive legemidler i flerdosebeholdere skal holdbarheten under bruk dokumenteres.

Modul 4

Det erkjennes at giftighet kan ha sammenheng med en strålingsdose. Ved diagnostisk bruk er dette en følge av bruken av det radioaktive legemiddelet, mens det ved terapeutisk bruk er den tilsiktede virkningen. Vurderingen av radioaktive legemidlers sikkerhet og virkning skal derfor omfatte både kravene til legemidlene generelt og aspekter ved strålingsdosimetrien. Strålingen som organer eller vev utsettes for, skal dokumenteres. Overslag over absorbert strålingsdose skal beregnes etter et nærmere angitt internasjonalt anerkjent system ved en bestemt tilførselsvei.

Modul 5

Resultatene av kliniske forsøk skal legges fram dersom de får anvendelse, og det skal begrunnes i de kliniske oversiktene dersom de ikke legges fram.

2.2. Radioaktive prekursorer for radioaktivitetsmerking

I det særlige tilfellet der en radioaktiv prekursor utelukkende er beregnet på radioaktivitetsmerking, skal hovedmålet være å legge fram opplysninger om mulige konsekvenser av lav radiomerkingseffektivitet eller en dårlig dissosiasjon in vivo av det radioaktivitetsmerkede legemiddelet, dvs. spørsmål som gjelder hvordan frie radionuklider virker på pasienten. I tillegg skal det også legges fram relevante opplysninger om yrkesrisiko, dvs. om strålingseksposeringen for sykehuspersonale og for miljøet.

Særlig skal følgende opplysninger legges fram dersom det er relevant:

Modul 3

Bestemmelsene i modul 3 får anvendelse på registrering av radioaktive prekursorer i det omfang som er angitt ovenfor (strekpunkt a-i)), dersom der er relevant.

Modul 4

For giftighet ved enkelttilførsel og giftighet ved gjentatt tilførsel skal resultatene av undersøkelser utført i henhold til bestemmelsene om god laboratoriepraksis fastsatt i rådsdirektiv 87/18/EØF og 88/320/EØF legges fram; i motsatt fall skal det gis en begrunnelse.

Mutagenitetsundersøkelser av radionukliden anses ikke som nyttig i dette særlige tilfellet.

Opplysninger om den kjemiske giftigheten og egenskapene/biodistribusjonen til den relevante «kalde» nukliden skal legges fram.

Modul 5

Kliniske opplysninger fra kliniske undersøkelser av selve prekursoren anses ikke som relevante i det særlige tilfellet som gjelder en radioaktiv prekursor utelukkende beregnet på radioaktivitetsmerking.

Opplysninger som viser den kliniske nytten av den radioaktive prekursoren når den er bundet til relevante bæremolekyler, skal likevel legges fram.

3. HOMØOPATISKE LEGEMIDLER

I dette avsnitt fastsettes særlige bestemmelser for anvendelsen av modul 3 og 4 på homøopatiske legemidler som definert i artikkel 1 nr. 5.

Modul 3

Bestemmelsene i modul 3 får anvendelse på dokumentene som legges fram i samsvar med artikkel 15 for forenklet registrering av homøopatiske legemidler som omhandlet i artikkel 14 nr. 1, samt på dokumentene for godkjenning av andre homøopatiske legemidler omhandlet i artikkel 16 nr. 1, med følgende endringer.

a) Terminologi

Det latinske navnet på det homøopatiske stamproduktet beskrevet i dokumentasjonen for søknaden om markedsføringstillatelse må være i samsvar med den latinske betegnelsen i Den europeiske farmakopé eller, dersom en slik betegnelse ikke finnes, med betegnelsen i en offisiell farmakopé i en medlemsstat. Der det er relevant, skal det tradisjonelle navnet/de tradisjonelle navnene som benyttes i hver medlemsstat, også legges fram.

b) Kontroll av utgangsmaterialer

Dokumentene og opplysningene om utgangsmaterialene, dvs. alle benyttede materialer, herunder råstoffer og mellomprodukter fram til den endelige fortynningsgraden som skal innarbeides i det ferdige preparatet, som er vedlagt søknaden, skal suppleres med tilleggsopplysninger om det homøopatiske stamproduktet.

De generelle kvalitetskravene får anvendelse på alle utgangsmaterialer og råstoffer samt på mellomstadiene i framstillingsprosessen fram til den endelige fortynningsgraden som skal innarbeides i det ferdige preparatet. Om mulig skal det gjennomføres en kvantitativ bestemmelse dersom det er giftige bestanddeler til stede og dersom kvaliteten på grunn av høy fortynningsgrad ikke kan kontrolleres i den endelige fortynningen som skal innarbeides. Alle stadier i framstillingsprosessen, fra utgangsmaterialene og fram til den endelige fortynningsgraden som skal innarbeides i det ferdige preparatet, skal beskrives fullt ut.

Skjer det fortytning, skal trinnene i fortytningen utføres i samsvar med de homøopatiske framstillingsmetodene i den relevante monografien i Den europeiske farmakopé eller, i mangel av dette, i en offisiell farmakopé i en medlemsstat.

c) Kontroll av det ferdige preparatet

De generelle kvalitetskravene får anvendelse på de ferdige homøopatiske preparatene, og ethvert avvik må behørig begrunnes av søkeren.

Det skal foretas identifikasjon og kvantitativ bestemmelse av alle toksikologisk relevante bestanddeler. Dersom det kan begrunnes at en identifikasjon og/eller en kvantitativ bestemmelse av alle toksikologisk relevante bestanddeler ikke er mulig, f.eks. på grunn av deres fortynningsgrad i det ferdige preparatet, skal kvaliteten dokumenteres ved en fullstendig validering av framstillings- og fortynningsprosessen.

d) Holdbarhetsprøvinger

Holdbarheten til det ferdige preparatet må dokumenteres. Holdbarhetsdata for de homøopatiske stamproduktene kan som regel overføres til fortyninger/triturasjoner av disse. Dersom en identifikasjon eller kvantitativ bestemmelse av det virksomme stoffet ikke er mulig på grunn av fortynningsgraden, kan holdbarhetsdata for legemiddelformen benyttes.

Modul 4

Bestemmelsene i modul 4 får anvendelse på den forenklede registreringen av homøopatiske legemidler omhandlet i artikkel 14 nr. 1, med nedenstående spesifiseringer.

Manglende informasjon må begrunnes; det må f.eks. begrunnes hvorfor det har vært mulig å fastslå et akseptabelt sikkerhetsnivå selv om noen undersøkelser mangler.

4. PLANTELEGEMIDLER

Søknader for plantelegemidler skal omfatte en fullstendig søknadsdokumentasjon som skal inneholde følgende særlige opplysninger.

Modul 3

Bestemmelsene i modul 3, herunder om samsvar med monografien(e) i Den europeiske farmakopé, får anvendelse på godkjenning av plantelegemidler. Det skal tas hensyn til vitenskapens utviklingstrinn på det tidspunktet da søknaden inngis.

Følgende særlige sider ved plantelegemidler skal tas i betraktning:

1) Plantestoffer og plantepreparater

I dette vedlegg skal betegnelsene «plantestoffer og plantepreparater» anses å være det samme som betegnelsene «plantedroger» og «plantedrogepreparater» som definert i Den europeiske farmakopé.

Når det gjelder nomenklaturen for plantestoffet, skal også det binomiale vitenskapelige plantenavnet (slekt, art, sort og autornavn), og (eventuell) kjemotype, plantenes deler, plantestoffets definisjon, andre navn (synonymer fra andre farmakopeer) samt laboratoriekoden oppgis.

Når det gjelder nomenklaturen for plantepreparater, skal det binomiale vitenskapelige plantenavnet (slekt, art, sort og autornavn), og (eventuell) kjemotype, plantenes deler, plantepreparatets definisjon, forholdet plantestoff/plantepreparater, ekstraksjonsmiddel/-midler, andre navn (synonymer fra andre farmakopeer) samt laboratoriekoden oppgis.

For å dokumentere avsnittet om struktur for plantestoff(er) og plantepreparat(er) der dette er relevant, skal den fysiske formen, beskrivelse av bestanddeler med kjent terapeutisk aktivitet eller markører (molekylformel, relativ molekylmasse, strukturformel, herunder relativ og absolutt stereokjemi, molekylformel og relativ molekylmasse) samt andre bestanddeler legges fram.

For å dokumentere avsnittet om produsenten av plantestoffet skal navn, adresse og ansvar for hver enkelt leverandør, herunder underleverandører, samt alle foreslåtte produksjonssteder eller -anlegg som medvirker i framstilling/innsamling og prøving av plantestoffet oppgis der det er relevant.

For å dokumentere avsnittet om produsenten av plantepreparater skal navn, adresse og ansvar for hver enkelt produsent, herunder underleverandører, samt alle foreslåtte produksjonssteder eller -anlegg som medvirker i framstilling og prøving av plantepreparatet, oppgis der det er relevant.

Når det gjelder beskrivelsen av framstillingsprosessen og prosesskontrollen for plantestoffet, skal det legges fram opplysninger som gir en fullgod beskrivelse av planteproduksjon og planteinnsamling, herunder medisinplantens geografiske opprinnelse, samt dyrkings-, høstings-, tørkings- og lagringsvilkårene.

Når det gjelder beskrivelsen av framstillingsprosessen og prosesskontrollen for plantepreparatet, skal det legges fram opplysninger som gir en fullgod beskrivelse av framstillingsprosessen for plantepreparatet, herunder en beskrivelse av bearbeiding, løsemidler og reagenser, rensingsstadier og standardisering.

Når det gjelder utviklingen av framstillingsprosessen skal det, der det er relevant, legges fram et kort sammendrag som beskriver utviklingen av plantestoffet/-stoffene og plantepreparatet/-preparatene, idet det tas hensyn til foreslått tilførselsvei og bruk. Der det er relevant, drøftes resultatene av en sammenligning mellom plantestoffets/-stoffenes og plantepreparatets/-preparatenes fytokjemiske sammensetning som anført i de bibliografiske dataene og plantestoffet/-stoffene og plantepreparatet/-preparatene som finnes som virksomt stoff/virksomme stoffer i plantelegemiddelet som det søkes om markedsføringstillatelse for.

Når det gjelder beskrivelsen av plantestoffets struktur og andre egenskaper, skal det legges fram opplysninger om botanisk, makroskopisk, mikroskopisk og fytokjemisk karakterisering samt eventuelt om biologisk aktivitet.

Når det gjelder beskrivelsen av plantepreparatets struktur og andre egenskaper, skal det legges fram opplysninger om fytokjemisk og fysikalsk-kjemisk karakterisering samt eventuelt om biologisk aktivitet.

Spesifikasjonene for plantestoffet/-stoffene og plantepreparatet/-preparatene skal eventuelt legges fram.

Analysemetodene som benyttes ved prøving av plantestoffet/-stoffene og plantepreparatet/-preparatene, skal eventuelt legges fram.

Når det gjelder valideringen av analysemetodene, skal opplysninger om analysevalideringen, herunder forsøksdata for analysemetodene som ble benyttet ved prøvingen av plantestoffet/-stoffene og plantepreparatet/-preparatene, eventuelt legges fram.

Når det gjelder analyser av produksjonspartier, skal det eventuelt legges fram beskrivelse av produksjonspartier og resultater av produksjonspartianalysene for plantestoffet/-stoffene og plantepreparatet/-preparatene, herunder for stoffer oppført i en farmakopé.

En begrunnelse for spesifikasjonene for plantestoffet/-stoffene og preparatet/-preparatene skal eventuelt legges fram.

Opplysninger om referansestandarder eller referansematerialer som er benyttet ved prøvingen av plantestoffet/-stoffene og plantepreparatet/-preparatene, skal eventuelt legges fram.

Dersom plantestoffet eller plantepreparatet er emne for en monografi, kan søkeren søke om egnethetsattest fra Det europeiske direktorat for legemiddelkvalitet.

2) Plantelegemidler

Når det gjelder utviklingen av utformingen, skal det legges fram et kort sammendrag som beskriver utviklingen av plantelegemiddelet, idet det tas hensyn til foreslått tilførselsvei og bruk. Der det er relevant, skal det gis en drøfting av resultatene av en sammenligning mellom preparatenes fytokjemiske sammensetning som anført i de bibliografiske dataene og plantelegemiddelet det søkes om markedsføringstillatelse for.

5. LEGEMIDLER MOT SJELDNE SYKDOMMER

- Når det gjelder legemidler mot sjeldne sykdommer som definert i forordning (EF) nr. 141/2000, kan de generelle bestemmelsene i del II kapittel 6 (særlige omstendigheter) anvendes. Søkeren skal deretter i de prekliniske og kliniske sammendragene angi grunnene til at det ikke kan legges fram fullstendige opplysninger, samt gi en begrunnelse for nytte-risikovurderingen for det aktuelle legemiddelet mot sjeldne sykdommer.
- Når den som søker om markedsføringstillatelse for et legemiddel mot sjeldne sykdommer, anfører bestemmelsene i artikkel 10 nr. 1 bokstav a) ii) og del II kapittel 1 i dette vedlegg (alminnelig anerkjent medisinsk bruk), kan den systematiske og dokumenterte bruken av det aktuelle stoffet — som et unntak — være bruk av stoffet i samsvar med bestemmelsene i artikkel 5 i dette direktiv.

DEL IV

LEGEMIDLER FOR AVANSERT TERAPI

Legemidler for avansert terapi er basert på framstillingsprosesser som er konsentrert om forskjellige biomolekyler framstilt ved genoverføring og/eller biologisk avanserte terapeutiske modifiserte celler som virksomme stoffer eller deler av virksomme stoffer.

For slike legemidler skal presentasjonen i dokumentasjonen for søknaden om markedsføringstillatelse oppfylle formatkravene i del I i dette vedlegg.

Modul 1-5 får anvendelse. Ved utsetting av genetisk modifiserte organismer i miljøet skal det rettes oppmerksomhet mot de genmodifiserte organismenes persistens hos mottakeren og på mulig replikasjon og/eller endring av den genmodifiserte organismen når den settes ut i miljøet. Opplysningene om miljørisiko bør inngå i vedlegget til modul 1.

1. LEGEMIDLER (FRA MENNESKER OG DYR) FOR GENTERAPI

I dette vedlegg menes med legemiddel for genterapi et preparat som er framkommet ved et antall framstillingsprosesser og er beregnet på overføring in vivo eller ex vivo av et profylaktisk, diagnostisk eller terapeutisk gen (dvs. et nukleinsyrefragment) til menneske- eller dyreceller og dets senere uttrykk in vivo. Genoverføringen omfatter et uttrykkssystem som inngår i et leveringssystem kalt en vektor, som kan, men ikke må, være basert på virus. Vektoren kan også være innesluttet i en menneske- eller dyrecelle.

1.1. Ulike typer legemidler for genterapi**a) Legemidler for genterapi basert på allogene eller xenogene celler**

Vektoren er bruksklar og lagret før overføring til vertscellene.

Cellene er skaffet til veie på forhånd og kan behandles som en cellebank (bank bestående av uthentede celler eller bank bygget opp fra primærceller) med begrenset levedyktighet.

Cellene, genetisk modifisert av vektoren, utgjør et virksomt stoff.

Det kan utføres ytterligere trinn for å komme fram til det ferdige preparatet. I utgangspunktet er et slikt legemiddel beregnet på å gis til et bestemt antall pasienter.

b) Legemidler for genterapi basert på autologe menneskeceller

Det virksomme stoffet er et produksjonsparti bruksklar vektor lagret før overføringen til de autologe cellene.

Det kan utføres ytterligere trinn for å komme fram til det ferdige preparatet.

Disse legemidlene er basert på celler som er hentet ut fra én enkelt pasient. Cellene blir deretter genetisk modifisert ved hjelp av en bruksklar vektor som inneholder det riktige genet, som er preparert på forhånd og utgjør det virksomme stoffet. Legemiddelet injiseres så inn i pasienten igjen og er per definisjon beregnet på én enkelt pasient. Hele framstillingsprosessen, fra uthenting av cellene fra pasienten og fram til reinjisering til pasienten, skal anses som ett inngrep.

c) Tilførsel av bruksklare vektorer med innsatt (profylaktisk, diagnostisk eller terapeutisk) genmateriale

Det virksomme stoffet er et produksjonsparti bruksklar vektor.

Det kan utføres ytterligere trinn for å komme fram til det ferdige preparatet. Denne type legemiddel er beregnet på flere pasienter.

Overføring av genmateriale kan utføres ved direkte injisering av bruksklar vektor til mottakerne.

1.2. Særlige krav med hensyn til modul 3

Legemidler for genterapi omfatter:

- naken nukleinsyre
- kompleksbundet nukleinsyre eller vektorer som ikke er virusbaserte
- virusvektorer
- genmodifiserte celler

Som for andre legemidler kan de tre hovedelementene i framstillingsprosessen identifiseres, nemlig:

- utgangsmaterialer: materialer som det virksomme stoffet er framstilt fra, f.eks. det aktuelle genet, ekspresjonsplasmider, cellebanker og virusstammer eller vektorer som ikke er virusbaserte.
- virksomt stoff: rekombinant vektor, virus, nakne eller kompleksbundne plasmider, virusproduserende celler, celler som er genmodifisert in vitro.
- ferdig preparat: virksomt stoff i en sammensetning utformet for den beregnede medisinske bruk, i sin endelige indre beholder. Alt etter hvilken type legemiddel for genterapi det gjelder, kan tilførselsvei og bruksvilkår nødvendiggjøre en behandling ex vivo av pasientens celler (se 1.1.b).

Det skal rettes særlig oppmerksomhet mot følgende:

- a) Det skal legges fram opplysninger om de relevante egenskapene til legemiddelet for genterapi, herunder dets ekspresjon i målcellepopulasjonen. Det skal legges fram opplysninger om den kodende gensekvensens opprinnelse, oppbygning, karakterisering og kontroll, herunder dens integritet og holdbarhet. I tillegg til opplysningene om det terapeutiske genet skal fullstendig sekvens for andre gener, regulerende elementer og vektorstrukturen legges fram.
- b) Opplysninger fra karakteriseringen av vektoren som benyttes til å overføre og levere genet, skal legges fram. Disse opplysningene må omfatte vektorens fysikalsk-kjemiske og/eller biologiske/immunologiske egenskaper.

For legemidler der det benyttes en mikroorganisme, f.eks. bakterier eller virus, for å lette genoverføringen (biologisk genoverføring), skal det legges fram opplysninger om foreldrestampartiets patogenese og om dets tropisme for spesielle vev og celletyper, samt om hvorvidt interaksjonen er avhengig av cellesyklusen.

For legemidler der det benyttes ikke-biologiske midler for å lette genoverføringen, skal de fysikalsk-kjemiske egenskapene til bestanddelene hver for seg og i kombinasjon legges fram.

- c) Prinsippene for opprettelse av cellebanker eller opprettelse og karakterisering av stampartier får anvendelse på legemidler for genoverføring der dette er relevant.
- d) Kilden til cellene som er vert for den rekombinante vektoren, skal legges fram.

Egenskapene til den menneskelige kilden, som alder, kjønn, resultater av mikrobiologisk undersøkelse og virusundersøkelse, utelukkingskriterier og opprinnelsesstat skal dokumenteres.

For celler av animalsk opprinnelse skal detaljerte opplysninger om følgende punkter legges fram:

- Dyrenes opprinnelse
- Dyrehold og -skjøtsel
- Transgene dyr (utviklingsmetoder, karakterisering av transgene celler, det innsatte genes art)
- Tiltak for å hindre og overvåke infeksjoner hos dyr som er kilde/giver
- Undersøkelse for smittestoffer
- Anlegg
- Kontroll av utgangsmaterialer og råstoffer

Beskrivelse av metoder for uthenting av celler, herunder sted, vevstype, prosess, transport, lagring og sporbarhet, samt kontroller utført under uthentingsprosessen skal dokumenteres.

- e) Vurderingen av virussikkerheten og av preparatenes sporbarhet fra giver til ferdig preparat er en vesentlig del av dokumentasjonen som skal legges fram. Det må for eksempel ikke forekomme replikasjonsdyktig virus i stammer av ikke-replikasjonsdyktige virusvektorer.

2. LEGEMIDLER (FRA MENNESKER OG DYR) FOR SOMATISK CELLETERAPI

I dette vedlegg menes med legemidler for somatisk celleterapi bruk på mennesker av autologe (fra pasienten selv), allogene (fra et annet menneske) eller xenogene (fra dyr) somatiske levende celler, der de biologiske egenskapene er endret i vesentlig grad som et resultat av manipulering med sikte på å oppnå en terapeutisk, diagnostisk eller forebyggende virkning ved metabolske, farmakologiske og immunologiske midler. Denne manipuleringen omfatter ekspansjon eller aktivering av autologe cellepopulasjoner *ex vivo* (f.eks. adoptiv immunterapi), bruk av allogene og xenogene celler sammen med medisinsk utstyr benyttet *ex vivo* eller *in vivo* (f.eks. mikrokapsler, naturlige matrisestøtter, enten de er biologisk nedbrytbare eller ikke).

Særlige krav til legemidler for celleterapi med hensyn til modul 3

Legemidler for somatisk celleterapi omfatter:

- celler som er manipulert slik at deres immunologiske, metabolske eller andre funksjonelle egenskaper er endret kvalitativt eller kvantitativt, celler som er sortert, utvalgt og manipulert, og som deretter har gjennomgått en framstillingsprosess fram til ferdig preparat,
- celler som er manipulert og kombinert med ikke-cellulære bestanddeler (f.eks. biologiske eller inerte matriser eller medisinsk utstyr) og står for det ferdige preparatets tilsiktede hovedvirkning,
- autologe cellederivater uttrykt *in vitro* under særlige dyrkingsvilkår,
- celler som er genetisk modifisert eller manipulert på annen måte for å uttrykke tidligere ikke manifesterte homologe eller ikke-homologe funksjonelle egenskaper.

Hele framstillingsprosessen, fra uthenting av celler fra pasienten (autolog situasjon) og fram til reinjisering til pasienten, skal anses som ett inngrep.

Som for andre legemidler kan de tre hovedelementene i framstillingsprosessen identifiseres, nemlig:

- utgangsmaterialer: materialer som det virksomme stoffet er framstilt fra, dvs. organer, vev, kroppsvæsker eller celler,
- virksomt stoff: manipulerede celler, cellelysater, celler som formerer seg og celler benyttet i forbindelse med inerte matriser og medisinsk utstyr,
- ferdig preparat: virksomt stoff i en sammensetning utformet for den beregnede medisinske bruk, i sin endelige indre beholder.

a) Generelle opplysninger om virksomt stoff/virksomme stoffer

De virksomme stoffene i legemidler for celleterapi består av celler som som følge av modifisering *in vitro* viser forebyggende, diagnostiske eller terapeutiske egenskaper som skiller seg fra deres opprinnelige fysiologiske og biologiske egenskaper.

I dette avsnitt beskrives den aktuelle type celler og kulturer. Vev, organer eller biologiske væsker som cellene er framstilt fra, samt hvorvidt de uthentede cellene er av autolog, allogen eller xenogen art og deres geografiske opprinnelse, skal dokumenteres. Uthenting av cellene, prøvetakingen og lagringen for videre behandling skal beskrives utførlig. For allogene celler skal det rettes særlig oppmerksomhet mot det aller første trinnet i prosessen, som omfatter utvelgingen av givere. Type manipulering som er utført og den fysiologiske funksjonen til cellene som benyttes som virksomt stoff, skal angis.

b) Opplysninger om utgangsmaterialene for det virksomme stoffet/de virksomme stoffene

1. Somatiske celler fra mennesker

Legemidler for somatisk celleterapi med celler fra mennesker er framstilt av et bestemt antall (blanding) levedyktige celler som stammer fra en framstillingsprosess som enten begynner med organer eller vev som er hentet ut hos et menneske, eller med et klart definert cellebanksystem der blandingen av celler er basert på kontinuerlige cellelinjer. I dette kapittel menes med virksomt stoff en stammaterialblanding av celler fra mennesker, og med det ferdige preparatet menes en stammaterialblanding av celler fra mennesker i en sammensetning utformet for den beregnede medisinske bruk.

Utgangsmaterialene og hvert enkelt trinn i framstillingsprosessen skal dokumenteres fullt ut, herunder spørsmål vedrørende virussikkerhet.

1) Organer, vev, kroppsvæsker og celler fra mennesker

Dokumentasjon av egenskapene til den menneskelige kilden, som alder, kjønn, mikrobiologisk status, utelukkingskriterier og opprinnelsesland.

Dokumentasjon av uthenting, herunder sted, type, framgangsmåte, blande-prosess, transport, lagring og sporbarhet, samt av kontrollene utført under uthentingsprosessen.

2) Cellebanksystemer

De relevante kravene angitt i del I får anvendelse på utarbeiding og kvalitetskontroll av cellebanksystemer. Dette er muligens først og fremst aktuelt for allogene eller xenogene celler.

3) Tilleggsmaterialer eller medisinsk tilleggsutstyr

Det skal legges fram opplysninger om bruken av eventuelle råstoffer (f.eks. cytokiner, vekstfaktorer, dyrkingsmedier) eller av mulige tilleggsprodukter og medisinsk tilleggsutstyr, f.eks. cellesorteringsutstyr, biokompatible polymerer, matrise, fibre og kuler med hensyn til biokompatibilitet, funksjonalitet og risiko for smittestoffer.

2. Somatiske celler fra dyr (xenogene)

Det skal legges fram utførlige opplysninger om følgende punkter:

- Dyrenes opprinnelse
- Dyrehold og -skjøtsel
- Genmodifiserte dyr (utviklingsmetoder, karakterisering av transgene celler, det innsatte eller fjernede genets art)
- Tiltak for å hindre og overvåke infeksjoner i dyr som er kilde/giver
- Undersøkelse for smittestoffer, herunder vertikalt overførte mikroorganismer (også endogene retrovirus)
- Anlegg
- Cellebanksystemer
- Kontroll av utgangsmaterialer og råstoffer

a) Opplysninger om framstillingsprosessen for det virksomme stoffet/de virksomme stoffene og det ferdige preparatet

Dokumentasjon av de ulike trinnene i framstillingsprosessen, som organ-/vevdissosiasjon, utvelging av aktuell cellepopulasjon, cellekultur in vitro, celletransformasjon ved fysikalsk-kjemiske agenser eller genoverføring.

b) Karakterisering av virksomt stoff/virksomme stoffer

Alle relevante opplysninger skal legges fram om karakteriseringen av den aktuelle cellepopulasjonen med hensyn til identitet (anvendte arter, kromosombåndanalyser, morfologisk analyse), renhet (fremmede mikrobielle agenser og cellulære forurensende stoffer), styrke (definert biologisk aktivitet) og egnethet (karyologi og prøving for svulstframkallende evne) for den beregnede medisinske bruk.

c) Farmasøytisk utvikling av det ferdige preparatet

Det skal legges fram opplysninger både om benyttet tilførselsmåte (intravenøs infusjon, lokal injeksjon, transplantasjonskirurgi) og om bruken av mulig medisinsk tilleggsutstyr (biokompatible polymerer, matrise, fibre, kuler) med hensyn til biokompatibilitet og holdbarhet.

d) Sporbarhet

Det skal legges fram et detaljert flytdiagram for sporing av legemidlene fra givere til ferdig preparat.

3. SÆRLIGE KRAV TIL LEGEMIDLER (FRA MENNESKER OG XENOGENE) FOR GENTERAPI OG SOMATISK CELLETERAPI MED HENSYN TIL MODUL 4 OG 5

3.1. **Modul 4**

For legemidler for genterapi og somatisk celleterapi erkjennes det at de konvensjonelle kravene i modul 4 for preklinisk prøving av legemidler ikke alltid er hensiktsmessige på grunn av legemidlenes unike og forskjelligartede strukturelle og biologiske egenskaper, herunder en høy grad av artsspesifisitet, personspesifisitet, immunologiske barrierer og ulikheter i pleiotropisk respons.

Begrunnelsen for den prekliniske utviklingen og kriteriene for valg av relevante arter og modeller skal behandles utførlig i modul 2.

Det kan være nødvendig å identifisere eller utvikle nye dyremodeller til støtte ved ekstrapoleringen av spesifikke funn vedrørende funksjonelle endepunkter og giftigheten ved legemidlenes aktivitet in vivo hos mennesker. Den vitenskapelige begrunnelsen for bruken av disse sykdomsdyremodellene som støtte for sikkerhet og som konseptbevis for virkningen skal legges fram.

3.2. **Modul 5**

Virkningen av legemidler for avansert terapi må dokumenteres som beskrevet i modul 5. For noen legemidler og terapeutiske indikasjoner kan det imidlertid være umulig å foreta konvensjonelle kliniske forsøk. Ethvert avvik fra de eksisterende retningslinjer skal begrunnes i modul 2.

Den kliniske utviklingen av legemidler for avansert terapi vil nødvendigvis ha noen særtrekk, da de virksomme stoffene er komplekse og labile. Den krever at det tas ytterligere hensyn på grunn av spørsmål knyttet til cellenes levedyktighet, formering, migrasjon og differensiering (somatisk celleterapi), på grunn av de spesielle kliniske omstendighetene ved bruk av slike legemidler, eller på grunn av den spesielle virkemåten gjennom genekspressjon (somatisk genterapi).

De spesielle risikoene ved slike legemidler som følge av mulig forurensning med smittestoffer må behandles i søknaden om markedsføringstillatelse for legemidler for avansert terapi. Det bør legges særlig vekt både på de tidlige leddene i utviklingen, herunder valget av givere når det gjelder legemidler for celleterapi, og på det terapeutiske inngrepet som helhet, herunder riktig håndtering og tilførsel av produktet.

Videre bør søknadens modul 5 der det er relevant inneholde opplysninger om tiltakene for overvåking og kontroll av de levende cellenes funksjoner og utvikling hos mottakeren for å hindre overføring av smittestoffer til mottakeren og begrense risikoen for folkehelsen mest mulig.

3.2.1. *Undersøkelser om human farmakologi og virkning*

Humanfarmakologiske undersøkelser bør gi opplysninger om forventet virkemåte, forventet virkning basert på begrunnede endepunkter, biodistribusjon, passende dose og tilførselsplan, samt om hvilke tilførselsmåter eller bruksvilkår som er ønskelige for undersøkelsene av virkning.

Det kan forekomme at det ikke er relevant med konvensjonelle farmakokinetiske undersøkelser for enkelte legemidler for avansert terapi. Noen ganger er det ikke mulig å gjennomføre undersøkelser med friske frivillige forsøkspersoner, og det vil være vanskelig å fastsette dose og kinetikk i kliniske forsøk. Det er imidlertid nødvendig å undersøke legemiddelets distribusjon og atferd in vivo, herunder cellenes formering og funksjon over lang tid samt omfang, genproduktets distribusjon og den ønskede genekspressjons varighet. Egnede prøvinger skal benyttes og om nødvendig utvikles for sporing av celleproduktet eller cellen som uttrykker det ønskede genet i menneskekroppen, samt for overvåking av funksjonen for de tilførte eller transfekterte cellene.

Vurderingen av virkningen av og sikkerheten ved et legemiddel for avansert terapi må omfatte en nøye beskrivelse og vurdering av den terapeutiske framgangsmåten i sin helhet, herunder spesielle tilførselsveier (som transfeksjon av celler ex vivo, manipulering in vitro eller bruk av intervensjonsteknikker) og prøving av eventuelle tilknyttede terapier (herunder immunosuppressiv behandling, antiviralbehandling og cytostatisk behandling).

Hele framgangsmåten må prøves i kliniske forsøk og beskrives i produktopplysningene.

3.2.2. *Sikkerhet*

Sikkerhetsspørsmål som følge av immunsvær på legemidlene eller på de uttrykte proteinene, immunavvisning, immunosuppresjon og sammenbrudd av immunisoleringsutstyr skal tas i betraktning.

Visse legemidler for avansert celleterapi og for somatisk celleterapi (f.eks. legemidler for xenogen celleterapi og visse legemidler for genoverføring) kan inneholde replikasjonsdyktige partikler og/eller smittestoffer. Det kan være nødvendig å overvåke pasienten for å undersøke om det utvikles infeksjoner og/eller patologiske følgetilstander i tiden før og/eller etter godkjenning, og å utvide denne overvåkingen til å omfatte personer som er i nær kontakt med pasienten, herunder helsepersonell.

Risikoen for forurensning med potensielt overførbare agenser kan ikke fjernes helt ved bruken av visse legemidler for somatisk celleterapi og av visse legemidler for genoverføring. Risikoen kan imidlertid minimeres ved egnede tiltak som beskrevet i modul 3.

Tiltakene som inngår i framstillingsprosessen, må suppleres med tilhørende prøvingsmetoder, kvalitetskontrollprosesser og egnede overvåkingsmetoder som må beskrives i modul 5.

Bruken av visse legemidler for avansert somatisk celleterapi kan måtte begrenses, midlertidig eller permanent, til institusjoner som har dokumentert ekspertise og anlegg for å sikre en særlig oppfølging av pasientenes sikkerhet. Det kan være relevant med en tilsvarende begrensning for visse legemidler for genterapi som det er knyttet en mulig risiko for replikasjonsdyktige smittestoffer til.

De langsiktige sidene ved overvåkingen for å undersøke om det utvikles senkomplikasjoner, skal også tas opp og behandles i søknaden der det er relevant.

Der det er hensiktsmessig, skal søkeren legge fram en detaljert risikohåndteringsplan med kliniske data og laboratoriedata om pasienten, epidemiologiske data som dukker opp etter hvert og, dersom det er relevant, data fra arkivmateriale av vevsprøver fra giveren og mottakeren. Et slikt system er nødvendig for å sikre at legemiddelet kan spores og at det kan reageres raskt ved mistenkelige mønstre av uønskede hendelser.

4. SÆRLIG ERKLÆRING OM LEGEMIDLER FOR XENOTRANSPLANTASJON

I dette vedlegg menes med xenotransplantasjon enhver behandling som innebærer transplantasjon, implantasjon eller infusjon til en mottaker av enten levende vev eller organer fra dyr eller av menneskelige kroppsvæsker, celler, vev eller organer som har hatt kontakt ex vivo med levende celler, vev eller organer fra dyr.

Det skal legges særlig vekt på utgangsmaterialene.

I den forbindelse skal det gis detaljerte opplysninger om følgende elementer i samsvar med særlige retningslinjer:

- Dyrenes opprinnelse
 - Dyrehold og -skjøtsel
 - Genmodifiserte dyr (utviklingsmetoder, karakterisering av transgene celler, det innsatte eller det fjernede genets art)
 - Tiltak for å hindre og overvåke infeksjoner hos dyr som er kilde/giver
 - Undersøkelse for smittestoffer
 - Anlegg
 - Kontroll av utgangsmaterialer og råstoffer
 - Sporbarhet
-