

**VERORDENING (EG) Nr. 1394/2007 VAN HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD**

**van 13 november 2007**

**betreffende geneesmiddelen voor geavanceerde therapie en tot wijziging van Richtlijn 2001/83/EG en Verordening (EG) nr. 726/2004**

**(Voor de EER relevante tekst)**

HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD VAN DE EUROPESE UNIE,

Gelet op het Verdrag tot oprichting van de Europese Gemeenschap, en met name op artikel 95,

Gezien het voorstel van de Commissie,

Gezien het advies van het Europees Economisch en Sociaal Comité <sup>(1)</sup>,

Na raadpleging van het Comité van de Regio's,

Handelend volgens de procedure van artikel 251 van het Verdrag <sup>(2)</sup>,

Overwegende hetgeen volgt:

- (1) Nieuwe wetenschappelijke vooruitgang op het gebied van de cellulaire en moleculaire biotechnologie heeft geleid tot de ontwikkeling van geavanceerde therapieën zoals genterapie, somatische celtherapie en weefselmanipulatie („tissue engineering”). Dit opkomende gebied van de biogeneeskunde biedt nieuwe mogelijkheden voor de behandeling van ziekten en disfuncties van het menselijk lichaam.
- (2) Voor zover geneesmiddelen voor geavanceerde therapie worden aangediend als middelen die therapeutische of profylactische eigenschappen met betrekking tot ziekten bij de mens hebben of die bij de mens kunnen worden gebruikt of aan de mens kunnen worden toegediend om fysiologische functies te herstellen, te verbeteren of te wijzigen door voornamelijk een farmacologisch, immunologisch of metabolisch effect te bewerkstelligen, zijn het biologische geneesmiddelen in de zin van bijlage I bij Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 november 2001 tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik <sup>(3)</sup>, gelezen in samenhang met de definitie van geneesmiddelen in artikel 1, punt 2 daarvan. Elke regeling op het gebied van de productie, de distributie en het gebruik van deze geneesmiddelen moet daarom de bescherming van de volksgezondheid tot voornaamste doelstelling hebben.
- (3) Omwille van de duidelijkheid moeten complexe therapeutische producten in de wetgeving nauwkeurig worden gedefinieerd. Bijlage I bij Richtlijn 2001/83/EG bevat definities van geneesmiddelen voor genterapie en somatische

celtherapie, maar een definitie van weefselmanipulatieproducten ontbreekt nog in de wetgeving. Wanneer geneesmiddelen gebaseerd zijn op levensvatbare cellen of weefsels, moet het farmacologisch, immunologisch of metabolisch effect als de belangrijkste werkingswijze worden beschouwd. Ook moet duidelijk zijn dat geneesmiddelen die niet voldoen aan de definitie van therapeutische geneesmiddelen, zoals geneesmiddelen die uitsluitend van niet-levensvatbare stoffen zijn vervaardigd die vooral door fysieke middelen werkzaam zijn, per definitie niet kunnen worden beschouwd als geneesmiddelen voor geavanceerde therapie.

- (4) Overeenkomstig Richtlijn 2001/83/EG en de richtlijnen inzake medische hulpmiddelen is de belangrijkste werkingswijze van het gecombineerde product de basis voor een besluit over de regelgeving die van toepassing is op combinaties van therapeutische geneesmiddelen en medische hulpmiddelen. Het complexe karakter echter van gecombineerde geneesmiddelen voor geavanceerde therapie die levensvatbare cellen of weefsels bevatten, vereist echter een specifieke aanpak. Voor deze geneesmiddelen moet, wat ook de rol is van het medische hulpmiddel, het farmacologisch, immunologisch of metabolisch effect van deze cellen of weefsels als de belangrijkste werkingswijze van het gecombineerde geneesmiddel worden beschouwd. Dergelijke gecombineerde producten moeten altijd in het kader van deze verordening worden geregeld.
- (5) Vanwege de nieuwheid, complexiteit en technische specificiteit van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie zijn specifieke geharmoniseerde regels nodig om het vrije verkeer van deze geneesmiddelen in de Gemeenschap te waarborgen en te zorgen dat de interne markt op biotechnologisch gebied goed functioneert.
- (6) Deze verordening is een *lex specialis*, die aanvullende bepalingen invoert op de bepalingen van Richtlijn 2001/83/EG. De verordening heeft tot doel regelgeving te bieden voor geneesmiddelen voor geavanceerde therapie die bestemd zijn om in de lidstaten in de handel te worden gebracht en industrieel of door middel van een industrieel procedé worden vervaardigd, overeenkomstig de algemene werkingssfeer van de EG-wetgeving op farmaceutisch gebied zoals neergelegd in titel II van Richtlijn 2001/83/EG. Geneesmiddelen voor geavanceerde therapie die volledig op individuele basis volgens specifieke kwaliteitsnormen in dezelfde lidstaat in een ziekenhuis worden gebruikt onder de exclusieve beroepsverantwoordelijkheid van een beoefenaar van een medisch beroep, om te voldoen aan een bepaald medisch recept voor een speciaal bereid geneesmiddel voor een bepaalde patiënt, moeten van het toepassingsgebied van deze verordening zijn uitgesloten terwijl er tevens voor wordt gezorgd dat relevante communautaire voorschriften met betrekking tot de kwaliteit en de veiligheid niet worden ondergraven.

<sup>(1)</sup> PB C 309 van 16.12.2006, blz. 15.

<sup>(2)</sup> Advies van het Europees Parlement van 25 april 2007 (nog niet bekendgemaakt in het Publicatieblad) en besluit van de Raad van 30 oktober 2007.

<sup>(3)</sup> PB L 311 van 28.11.2001, blz. 67. Richtlijn laatstelijk gewijzigd bij Verordening (EG) nr. 1901/2006 (PB L 378 van 27.12.2006, blz. 1).

- (7) De communautaire regelgeving voor geneesmiddelen voor geavanceerde therapie mag niet raken aan beslissingen van lidstaten om het gebruik van specifieke soorten menselijke cellen, zoals embryonale stamcellen, of dierlijke cellen al dan niet toe te staan. Ook moet zij de toepassing van de nationale wetgeving waarbij de verkoop, de verstrekking of het gebruik van geneesmiddelen die geheel of gedeeltelijk uit deze cellen bestaan of daaruit zijn bereid, onverlet laten.
- (8) Deze verordening eerbiedigt de grondrechten en neemt de beginselen in acht die zijn verankerd in het Handvest van de grondrechten van de Europese Unie, en houdt bovendien rekening met het Verdrag van de Raad van Europa tot bescherming van de rechten van de mens en de waardigheid van het menselijke wezen met betrekking tot de toepassing van de biologie en de geneeskunde: Verdrag inzake de rechten van de mens en de biogeneeskunde.
- (9) Alle overige moderne biotechnologische geneesmiddelen waarvoor momenteel communautaire regelgeving geldt, zijn al aan een gecentraliseerde toelatingsprocedure onderworpen waarbij het Europees Geneesmiddelenbureau, opgericht bij Verordening (EG) nr. 726/2004 van het Europees Parlement en de Raad van 31 maart 2004 tot vaststelling van communautaire procedures voor het verlenen van vergunningen en het toezicht op geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik<sup>(1)</sup> (hierna „het bureau” genoemd) één wetenschappelijke beoordeling van de kwaliteit, de veiligheid en de werkzaamheid van het geneesmiddel op het hoogst mogelijke niveau uitvoert. Deze procedure moet ook verplicht worden voor geneesmiddelen voor geavanceerde therapie om de beperkte capaciteit aan deskundigheid in de Gemeenschap optimaal te benutten, te waarborgen dat deze geneesmiddelen in de Gemeenschap een wetenschappelijke beoordeling op hoog niveau ondergaan, het vertrouwen van patiënten en de medische sector in de beoordeling te behouden en de toegang van deze innoverende technologieën tot de interne markt te vergemakkelijken.
- (10) Voor de beoordeling van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie is veelal zeer specifieke deskundigheid vereist, die niet beperkt blijft tot het traditionele farmaceutische gebied maar ook grensgebieden met andere sectoren, zoals biotechnologie en medische hulpmiddelen, omvat. Daarom moet binnen het bureau een Comité voor geavanceerde therapieën worden ingesteld, dat verantwoordelijk dient te zijn voor het opstellen van een ontwerp-advies inzake de kwaliteit, veiligheid en doelmatigheid van ieder geneesmiddel voor geavanceerde therapie, voor de definitieve goedkeuring door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik van het bureau. Het Comité voor geavanceerde therapieën dient bovendien te worden geraadpleegd in verband met de beoordeling van andere geneesmiddelen wanneer daarvoor specifieke, tot het werkterrein van dat comité behorende deskundigheid vereist is.
- (11) In het Comité voor geavanceerde therapieën moet de beste deskundigheid op het gebied van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie die in de Gemeenschap beschikbaar is, worden bijeengebracht. Het Comité voor geavanceerde therapieën moet zodanig worden samengesteld dat alle wetenschappelijke terreinen die voor geavanceerde therapieën van belang zijn, waaronder genterapie, celtherapie, weefselmanipulatie, medische hulpmiddelen, geneesmiddelenbewaking en ethiek, op passende wijze worden bestreken. Ook patiëntenverenigingen en klinici die wetenschappelijke ervaring met geneesmiddelen voor geavanceerde therapie hebben, moeten vertegenwoordigd zijn.
- (12) Om de wetenschappelijke samenhang en de doeltreffendheid van het systeem te waarborgen moet het bureau zorgen voor coördinatie tussen het Comité voor geavanceerde therapieën en de overige comités, adviesgroepen en werkgroepen, met name het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, het Comité voor weesgeneesmiddelen en de Werkgroep wetenschappelijk advies.
- (13) Voor geneesmiddelen voor geavanceerde therapie moeten dezelfde regelgevingsbeginselen gelden als voor andere soorten biotechnologische geneesmiddelen. De technische voorschriften, en met name het soort en de hoeveelheid kwalitatieve, preklinische en klinische gegevens die nodig zijn om de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van het middel aan te tonen, kunnen echter zeer specifiek zijn. Bijlage I bij Richtlijn 2001/83/EG bevat reeds voorschriften voor geneesmiddelen voor genterapie en somatische celtherapie, maar voor weefselmanipulatieproducten moeten deze voorschriften nog worden vastgesteld. Hiervoor moet een procedure worden gevolgd die voldoende flexibiliteit biedt, zodat gemakkelijk kan worden ingespeeld op de snelle ontwikkeling van de wetenschap en de technologie.
- (14) Bij Richtlijn 2004/23/EG van het Europees Parlement en de Raad<sup>(2)</sup> zijn kwaliteits- en veiligheidsnormen voor het doneren, verkrijgen, testen, bewerken, bewaren en distribueren van menselijke weefsels en cellen vastgesteld. In deze verordening dient niet van de in Richtlijn 2004/23/EG neergelegde basisbeginselen te worden afgeweken, maar dienen deze slechts waar nodig aangevuld met bijkomende voorschriften. Wanneer een geneesmiddel voor geavanceerde therapie menselijke cellen of weefsels bevat, moet Richtlijn 2004/23/EG uitsluitend van toepassing zijn op het doneren, verkrijgen en testen, aangezien de overige aspecten in deze verordening worden geregeld.
- (15) Met betrekking tot het doneren van menselijke cellen of weefsels moeten bepaalde principes zoals anonimiteit van zowel de donor als de ontvanger, altruïsme van de donor en solidariteit tussen donor en ontvanger worden geëerbiedigd. De menselijke cellen en weefsels in geneesmiddelen voor geavanceerde therapie moeten principieel door vrijwillige, onbetaalde donatie worden verkregen. De lidstaten dienen alles in het werk te stellen om een sterke betrokkenheid van het publiek en de non-profitsector bij het verkrijgen van menselijke cellen en weefsels aan te moedigen, daar vrijwillige, onbetaalde weefsel- en celdonaties kunnen bijdragen tot het bereiken van een hoog veiligheidsniveau van weefsels en cellen en daarmee tot de bescherming van de volksgezondheid.

<sup>(1)</sup> PB L 136 van 30.4.2004, blz. 1. Verordening gewijzigd bij Verordening (EG) nr. 1901/2006.

<sup>(2)</sup> PB L 102 van 7.4.2004, blz. 48.

- (16) Klinische proeven met geneesmiddelen voor geavanceerde therapie moeten worden uitgevoerd in overeenstemming met de algemene beginselen en ethische voorschriften die zijn neergelegd in Richtlijn 2001/20/EG van het Europees Parlement en de Raad van 4 april 2001 betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de lidstaten inzake de toepassing van goede klinische praktijken bij de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik <sup>(1)</sup>. Richtlijn 2005/28/EG van de Commissie van 8 april 2005 tot vaststelling van beginselen en gedetailleerde richtsnoeren inzake goede klinische praktijken wat geneesmiddelen voor onderzoek voor menselijk gebruik betreft en tot vaststelling van de eisen voor vergunningen voor de vervaardiging of invoer van die geneesmiddelen <sup>(2)</sup> dient te worden gewijzigd door het vaststellen van specifieke voorschriften teneinde volledig rekening te houden met de specifieke technische eigenschappen van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie.
- (17) De vervaardiging van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie moet plaatsvinden overeenkomstig de beginselen inzake goede praktijken bij het vervaardigen die zijn neergelegd in Richtlijn 2003/94/EG van de Commissie van 8 oktober 2003 tot vaststelling van de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor menselijk gebruik en geneesmiddelen voor onderzoek voor menselijk gebruik <sup>(3)</sup>, en zo nodig aangepast aan het specifieke karakter van de geneesmiddelen. Voorts moeten specifieke richtsnoeren voor geneesmiddelen voor geavanceerde therapie worden opgesteld waarin terdege rekening wordt gehouden met de bijzondere wijze van vervaardiging van deze geneesmiddelen.
- (18) In geneesmiddelen voor geavanceerde therapie kunnen medische hulpmiddelen of actieve implanteerbare medische hulpmiddelen worden opgenomen. Dergelijke hulpmiddelen moeten aan de essentiële eisen in respectievelijk Richtlijn 93/42/EEG van de Raad van 14 juni 1993 betreffende medische hulpmiddelen <sup>(4)</sup> en Richtlijn 90/385/EEG van de Raad van 20 juni 1990 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen van de lidstaten inzake actieve implanteerbare medische hulpmiddelen <sup>(5)</sup> voldoen om een passend kwaliteits- en veiligheidsniveau te waarborgen. De resultaten van de beoordeling van het medische hulpmiddel of het actieve implanteerbare medische hulpmiddel door een overeenkomstig deze richtlijnen aangeelde instantie zouden moeten worden erkend door het bureau in de evaluatie van een gecombineerd geneesmiddel voor geavanceerde therapie die overeenkomstig deze verordening door het bureau wordt verricht.
- (19) De voorschriften in Richtlijn 2001/83/EG ter zake van de samenvatting van de kenmerken van het product, de etikettering en de bijsluiter, dienen aangepast te worden aan de technische bijzonderheden van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie door het vaststellen van specifieke
- voorschriften voor deze producten. Deze voorschriften dienen volledig te stroken met het recht van de patiënt om de oorsprong te kennen van cellen of weefsels die worden gebruikt bij de bereiding van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie, waarbij de anonimiteit van de donor wordt geëerbiedigd.
- (20) Het volgen van de doeltreffendheid en de bijwerkingen vormen een cruciaal aspect van de regeling inzake geneesmiddelen voor geavanceerde therapie. De aanvrager moet derhalve in zijn aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen, aangeven of en zo ja, welke maatregelen voorzien zijn om zo'n follow-up te garanderen. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen moet ook worden verplicht met het oog op de risico's in verband met geneesmiddelen voor geavanceerde therapie een geschikt risicobeheerssysteem toe te passen indien dit omwille van volksgezondheid gerechtvaardigd is.
- (21) Voor de tenuitvoerlegging van deze verordening zijn richtsnoeren nodig, die hetzij door het bureau, hetzij door de Commissie moeten worden opgesteld. Open raadpleging van alle betrokken partijen, en met name de autoriteiten van de lidstaten en de industrie is, nodig om de beperkte expertise op dit gebied te bundelen en proportionaliteit te waarborgen. De richtsnoeren voor goede klinische praktijken en goede praktijken bij het vervaardigen, moeten zo spoedig mogelijk worden vastgesteld, bij voorkeur in het eerste jaar na de datum van inwerkingtreding en voordat deze verordening wordt toegepast.
- (22) Een systeem waarmee de patiënt, het geneesmiddel en de gebruikte grondstoffen volledig kunnen worden getraceerd is van wezenlijk belang voor het toezicht op de veiligheid van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie. Een dergelijk systeem moet zodanig worden opgezet en onderhouden dat het samenhang vertoont en verenigbaar is met de traceerbaarheidseisen voor menselijke weefsels en cellen in Richtlijn 2004/23/EG alsmede met die in Richtlijn 2002/98/EG van het Europees Parlement en de Raad van 27 januari 2003 tot vaststelling van kwaliteits- en veiligheidsnormen voor het inzamelen, testen, bewerken, opslaan en distribueren van bloed en bloedbestanddelen van menselijke oorsprong <sup>(6)</sup>. Het traceringsstelsel moet tevens in overeenstemming zijn met Richtlijn 95/46/EG van het Europees Parlement en de Raad van 24 oktober 1995 betreffende de bescherming van natuurlijke personen in verband met de verwerking van persoonsgegevens en betreffende het vrije verkeer van die gegevens <sup>(7)</sup>.
- (23) Vanwege de snelle wetenschappelijke ontwikkelingen op dit terrein moeten bedrijven die geneesmiddelen voor geavanceerde therapie ontwikkelen in staat worden gesteld wetenschappelijk advies bij het bureau in te winnen, met inbegrip van advies over activiteiten na toelating. Bij wijze van stimuleringsmaatregel moet voor dergelijk wetenschappelijk advies een minimale vergoeding worden gevraagd van kleine en middelgrote ondernemingen en ook een lagere van andere aanvragers.

(1) PB L 121 van 1.5.2001, blz. 34. Richtlijn gewijzigd bij Verordening (EG) nr. 1901/2006.

(2) PB L 91 van 9.4.2005, blz. 13.

(3) PB L 262 van 14.10.2003, blz. 22.

(4) PB L 169 van 12.7.1993, blz. 1. Richtlijn laatstelijk gewijzigd bij Richtlijn 2007/47/EG van het Europees Parlement en de Raad (PB L 247 van 21.9.2007, blz. 21).

(5) PB L 189 van 20.7.1990, blz. 17. Richtlijn laatstelijk gewijzigd bij Richtlijn 2007/47/EG.

(6) PB L 33 van 8.2.2003, blz. 30.

(7) PB L 281 van 23.11.1995, blz. 31. Richtlijn gewijzigd bij Verordening (EG) nr. 1882/2003 (PB L 284 van 31.10.2003, blz. 1).

- (24) Het bureau moet worden gemachtigd wetenschappelijke aanbevelingen te doen over de vraag of een bepaald product op basis van genen, cellen of weefsels al dan niet voldoet aan de wetenschappelijke criteria waarop de definitie van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie berust, zodat in een zo vroeg mogelijk stadium kan worden ingegaan op vraagstukken betreffende de afbakening met andere gebieden, zoals cosmetische producten of medische hulpmiddelen, die zich bij de ontwikkeling van de wetenschap kunnen voordoen. Het Comité voor geavanceerde therapieën dient, met zijn unieke expertise, een prominente rol te spelen bij het verstrekken van zulk advies.
- (25) Studies die nodig zijn om de kwaliteit en de niet-klinische veiligheid van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie aan te tonen, worden vaak door kleine en middelgrote ondernemingen uitgevoerd. Om de uitvoering van deze studies te stimuleren, moet een systeem worden ingevoerd waarmee de onderzoeksresultaten onafhankelijk van eventuele vergunningaanvragen door het bureau worden beoordeeld en gecertificeerd. Dit systeem moet er ook toe bijdragen dat de beoordeling van eventuele latere aanvragen voor klinische proeven en van vergunningen voor het in de handel brengen die op dezelfde gegevens berusten, eenvoudiger wordt, ook al zou certificering niet wettelijk bindend zijn.
- (26) De Commissie moet worden gemachtigd de benodigde wijzigingen van de technische voorschriften voor aanvragen van vergunningen om geneesmiddelen voor geavanceerde therapie in de handel te brengen, de samenvatting van de kenmerken van het product, de etikettering en de bijsluiters, goed te keuren teneinde rekening te houden met de wetenschappelijke en technische ontwikkelingen. De Commissie dient ervoor te zorgen dat relevante informatie over geplande maatregelen onverwijld beschikbaar wordt gesteld aan belanghebbenden.
- (27) Bepaald moet worden dat verslag wordt gedaan over de toepassing van deze verordening nadat daarmee de nodige ervaring is opgedaan, waarbij met name aandacht moet worden besteed aan de verschillende soorten geneesmiddelen voor geavanceerde therapie die zijn toegelaten.
- (28) Er is rekening gehouden met de adviezen van het Wetenschappelijk Comité voor geneesmiddelen en medische hulpmiddelen inzake weefselmanipulatie en met het advies van de Europese Groep ethiek van de exacte wetenschappen en de nieuwe technologieën, alsmede met internationale ervaring op dit terrein.
- (29) De voor de uitvoering van deze verordening vereiste maatregelen moeten worden vastgesteld overeenkomstig Besluit 1999/468/EG van de Raad van 28 juni 1999 tot vaststelling van de voorwaarden voor de uitoefening van de aan de Commissie verleende uitvoeringsbevoegdheden <sup>(1)</sup>.
- (30) In het bijzonder moet de Commissie de bevoegdheid worden gegeven, de wijzigingen goed te keuren van de bijlagen I tot en met IV bij deze verordening en van bijlage I bij Richtlijn 2001/83/EG. Daar het maatregelen van algemene strekking betreft tot wijziging van niet-essentiële onderdelen van deze verordening en van Richtlijn 2001/83/EG, moeten zij worden vastgesteld volgens de in artikel 5 bis

van Besluit 1999/468/EG vastgestelde regelgevingsprocedure met toetsing. Daar deze maatregelen van essentieel belang zijn voor de goede werking van het gehele regelgevingskader, moeten zij zo spoedig mogelijk worden vastgesteld.

- (31) Richtlijn 2001/83/EG en Verordening (EG) nr. 726/2004 moeten derhalve dienovereenkomstig worden gewijzigd,

HEBBEN DE VOLGENDE VERORDENING VASTGESTELD:

## HOOFDSTUK 1

### ONDERWERP EN DEFINITIES

#### Artikel 1

#### Onderwerp

In deze verordening worden specifieke regels vastgesteld voor het verlenen van vergunningen, het toezicht en de geneesmiddelenbewaking met betrekking tot geneesmiddelen voor geavanceerde therapie.

#### Artikel 2

#### Definities

1. Naast de definities in artikel 1 van Richtlijn 2001/83/EG en artikel 3, onder a) tot en met l), en onder o) tot en met q), van Richtlijn 2004/23/EG, gelden voor de toepassing van deze verordening de volgende definities:

- a) onder „geneesmiddel voor geavanceerde therapie” wordt verstaan elk van de volgende geneesmiddelen voor menselijk gebruik:
- een geneesmiddel voor genterapie, als gedefinieerd in bijlage I, deel IV, bij Richtlijn 2001/83/EG,
  - een geneesmiddel voor somatische celtherapie, als gedefinieerd in bijlage I, deel IV, bij Richtlijn 2001/83/EG,
  - een weefselmanipulatieproduct, als gedefinieerd onder b);
- b) onder „weefselmanipulatieproduct” wordt verstaan een product dat:
- geheel of gedeeltelijk uit gemanipuleerde cellen of weefsels bestaat, en
  - wordt aangediend als hebbende eigenschappen om menselijk weefsel te regenereren, te herstellen of te vervangen of daarvoor bij de mens wordt gebruikt dan wel aan de mens wordt toegediend.

Een weefselmanipulatieproduct kan cellen of weefsels van menselijke of dierlijke oorsprong, dan wel van menselijke en dierlijke oorsprong bevatten. De cellen of weefsels kunnen levensvatbaar of niet-levensvatbaar zijn. Het kan ook aanvullende stoffen bevatten, zoals cellulaire producten, biomoleculen, biomaterialen, chemische stoffen, scaffolds of matrices.

<sup>(1)</sup> PB L 184 van 17.7.1999, blz. 23. Besluit gewijzigd bij Besluit 2006/512/EG (PB L 200 van 22.7.2006, blz. 11).

Producten die niet-levensvatbare menselijke of dierlijke cellen en/of weefsels bevatten dan wel geheel daarvan zijn vervaardigd, die geen levensvatbare cellen of weefsels bevatten en die niet voornamelijk een farmacologisch, immunologisch of metabolisch effect bewerkstelligen, vallen niet onder deze definitie;

c) cellen of weefsels worden beschouwd als zijnde „gemanipuleerd” wanneer zij aan ten minste een van de volgende voorwaarden voldoen:

— de cellen of weefsels zijn wezenlijk gemanipuleerd, waarbij hun voor de beoogde regeneratie, reparatie of vervanging relevante biologische eigenschappen, fysiologische functies of structurele eigenschappen zijn verwezenlijkt. Met name de in de bijlage I opgesomde manipulaties worden niet beschouwd als wezenlijke manipulaties;

— de cellen of weefsels zijn niet bestemd om bij de ontvanger voor dezelfde essentiële functie(s) te worden gebruikt als die waarvoor zij bij de donor dienden;

d) onder „gecombineerd geneesmiddel voor geavanceerde therapie” wordt verstaan een geneesmiddel voor geavanceerde therapie dat aan de volgende voorwaarden voldoet:

— het moet als integrerend deel van het product een of meer medische hulpmiddelen in de zin van artikel 1, lid 2, onder a), van Richtlijn 93/42/EEG of een of meer actieve implanteerbare medische hulpmiddelen in de zin van artikel 1, lid 2, onder c), van Richtlijn 90/385/EEG omvatten, en

— het uit cellen of weefsels bestaande gedeelte ervan moet levensvatbare cellen of weefsels bevatten, of

— het uit cellen of weefsels bestaande gedeelte ervan dat niet-levensvatbare cellen of weefsels bevat, moet een werking op het menselijk lichaam kunnen hebben die kan worden beschouwd als primair voor de werking van de bedoelde hulpmiddelen.

2. Indien een product levensvatbare cellen of weefsels bevat, wordt de farmacologische, immunologische of metabolische werking van deze cellen of weefsels beschouwd als de voornaamste werkwijze van het product.

3. Een geneesmiddel voor geavanceerde therapie dat zowel autologe (van de patiënt zelf afkomstige) als allogene (van een andere mens afkomstige) cellen of weefsels bevat, wordt beschouwd als een geneesmiddel voor alloon gebruik.

4. Een geneesmiddel dat zowel onder de definitie van een „weefselmanipulatieproduct” als onder de definitie van een geneesmiddel voor somatische celtherapie kan vallen, wordt beschouwd als een weefselmanipulatieproduct.

5. Een product dat kan vallen onder de definitie van:

— een „geneesmiddel voor somatische celtherapie” of een „weefselmanipulatieproduct”, en

— een „geneesmiddel voor genterapie”

wordt beschouwd als een geneesmiddel voor genterapie.

## HOOFDSTUK 2

### VOORSCHRIFTEN BETREFFENDE VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

#### Artikel 3

#### Doneren, verkrijgen en testen

Wanneer een geneesmiddel voor geavanceerde therapie menselijke cellen of weefsels bevat, worden deze cellen of weefsels overeenkomstig Richtlijn 2004/23/EG gedoneerd, verkregen en getest.

#### Artikel 4

#### Klinische proeven

1. De voorschriften voor geneesmiddelen voor genterapie en somatische celtherapie in artikel 6, lid 7, en artikel 9, leden 4 en 6, van Richtlijn 2001/20/EG zijn van toepassing op weefselmanipulatieproducten.

2. De Commissie stelt na raadpleging van het bureau specifieke gedetailleerde richtsnoeren inzake goede klinische praktijken op voor geneesmiddelen voor geavanceerde therapie.

#### Artikel 5

#### Goede praktijken bij het vervaardigen

De Commissie stelt na raadpleging van het bureau specifieke richtsnoeren op overeenkomstig de beginselen inzake goede praktijken bij het vervaardigen voor geneesmiddelen voor geavanceerde therapie.

#### Artikel 6

#### Specifieke aspecten voor medische hulpmiddelen

1. Medische hulpmiddelen die deel uitmaken van gecombineerde geneesmiddelen voor geavanceerde therapie, moeten voldoen aan de essentiële eisen in bijlage I bij Richtlijn 93/42/EEG.

2. Actieve implanteerbare medische hulpmiddelen die deel uitmaken van gecombineerde geneesmiddelen voor geavanceerde therapie, moeten voldoen aan de essentiële eisen in bijlage I bij Richtlijn 90/385/EEG.

#### Artikel 7

#### Specifieke voorschriften voor geneesmiddelen voor geavanceerde therapie die hulpmiddelen bevatten

Vergunningaanvragen voor geneesmiddelen voor geavanceerde therapie die medische hulpmiddelen, biomaterialen, scaffolds of matrices bevatten, moeten naast de in artikel 6, lid 1, van Verordening (EG) nr. 726/2004 bedoelde gegevens en bescheiden ook een beschrijving van de fysieke eigenschappen en prestaties van het product en een beschrijving van de methoden voor het ontwerpen van het product, overeenkomstig bijlage I bij Richtlijn 2001/83/EG, bevatten.

## HOOFDSTUK 3

**PROCEDURE VOOR HET VERLENEN VAN VERGUNNINGEN  
VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN***Artikel 8***Beoordelingsprocedure**

1. Het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (hierna „het bureau” genoemd) raadpleegt het Comité voor geavanceerde therapieën over wetenschappelijke beoordelingen van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie die nodig zijn voor de opstelling van de in artikel 5, leden 2 en 3, van Verordening (EG) nr. 726/2004 bedoelde wetenschappelijke adviezen. Het Comité voor geavanceerde therapieën wordt ook geraadpleegd in geval van heronderzoek van het advies uit hoofde van artikel 9, lid 2, van Verordening (EG) nr. 726/2004.

2. Bij de opstelling van een ontwerp-advies voor definitieve goedkeuring door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, streeft het Comité voor geavanceerde therapieën naar wetenschappelijke consensus. Als deze niet kan worden bereikt, keurt het Comité voor geavanceerde therapieën het standpunt van de meerderheid van zijn leden goed. In het ontwerpadvies worden de afwijkende standpunten en de redenen waarop deze zijn gebaseerd, vermeld.

3. Het ontwerp-advies dat het Comité voor geavanceerde therapieën uit hoofde van lid 1 uitbrengt, worden tijdig naar de voorzitter van het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik gezonden, zodat de in artikel 6, lid 3, of artikel 9, lid 2, van Verordening (EG) nr. 726/2004 vermelde uiterste termijn kan worden nageleefd.

4. Wanneer het uit hoofde van artikel 5, leden 2 en 3, van Verordening (EG) nr. 726/2004 door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik opgestelde advies afwijkt van het ontwerp-advies van het Comité voor geavanceerde therapieën, voegt het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik een gedetailleerde uiteenzetting van de wetenschappelijke redenen voor de verschillen als bijlage bij zijn advies.

5. Het bureau stelt specifieke procedures voor de toepassing van de leden 1 tot en met 4 vast.

*Artikel 9***Gecombineerde geneesmiddelen voor  
geavanceerde therapie**

1. In het geval van gecombineerde geneesmiddelen voor geavanceerde therapie wordt het volledige geneesmiddel onderworpen aan een eindbeoordeling door het bureau.

2. Bij de vergunningsaanvraag voor een gecombineerd geneesmiddel voor geavanceerde therapie moet worden aangetoond dat wordt voldaan aan de essentiële eisen zoals bedoeld in artikel 6.

3. De aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen van een gecombineerd geneesmiddel voor geavanceerde therapie gaat vergezeld van de resultaten, indien beschikbaar, van de beoordeling overeenkomstig Richtlijn 93/42/EEG of Richtlijn 90/385/EEG van het medische hulpmiddel of actief implanteerbare medische hulpmiddel dat er deel van uitmaakt, door een aangemelde instantie.

Het bureau erkent bij de beoordeling van het gecombineerde geneesmiddel de resultaten van de beoordeling door die aangemelde instantie.

Het bureau kan de betrokken aangemelde instantie verzoeken informatie over de resultaten van haar beoordeling te verstrekken. De aangemelde instantie zendt deze informatie binnen een maand.

Als de aanvraag niet vergezeld gaat van de resultaten van een dergelijke beoordeling, verzoekt het bureau een samen met de aanvrager aangewezen aangemelde instantie advies uit te brengen over de conformiteit van het medische-hulpmiddelgedeelte met bijlage I bij Richtlijn 93/42/EEG of bijlage 1 bij Richtlijn 90/385/EEG, tenzij het Comité voor geavanceerde therapieën op advies van zijn deskundigen op het gebied van medische hulpmiddelen besluit dat de inschakeling van een aangemelde instantie niet vereist is.

## HOOFDSTUK 4

**SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT,  
ETIKETTERING EN BIJSLUITER***Artikel 10***Samenvatting van de kenmerken van het product**

In afwijking van artikel 11 van Richtlijn 2001/83/EG bevat de samenvatting van de kenmerken van het product voor geneesmiddelen voor geavanceerde therapie de in bijlage II bij deze verordening genoemde informatie, in de daarin vermelde volgorde.

*Artikel 11***Etikettering van buitenverpakking en primaire verpakking**

In afwijking van artikel 54 en artikel 55, lid 1, van Richtlijn 2001/83/EG worden de in bijlage III bij deze verordening genoemde gegevens op de buitenverpakking, of indien er geen buitenverpakking is op de primaire verpakking, van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie vermeld.

*Artikel 12***Speciale primaire verpakking**

Naast de in artikel 55, leden 2 en 3, van Richtlijn 2001/83/EG genoemde gegevens worden op de primaire verpakking van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie de volgende gegevens vermeld:

- a) de unieke codes voor de donatie en het product, als bedoeld in artikel 8, lid 2, van Richtlijn 2004/23/EG;
- b) in geval van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie voor autoloog gebruik, de unieke identificatiegegevens van de patiënt en de vermelding „Uitsluitend voor autoloog gebruik”.

*Artikel 13***Bijsluiter**

1. In afwijking van artikel 59, lid 1, van Richtlijn 2001/83/EG bevat de overeenkomstig de samenvatting van de kenmerken van het product opgestelde bijsluiter van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie de in bijlage IV genoemde informatie, in de daarin vermelde volgorde.

2. Bij de opstelling van de bijsluiter wordt rekening gehouden met de resultaten van raadplegingen van groepen patiënten die tot de doelgroep behoren om ervoor te zorgen dat de bijsluiter leesbaar, duidelijk en gebruiksvriendelijk is.

## HOOFDSTUK 5

**VOORSCHRIFTEN VOOR DE PERIODE NA TOELATING***Artikel 14***Follow-up van de werkzaamheid en de negatieve effecten, en risicobeheer na toelating**

1. Onverminderd de voorschriften voor geneesmiddelenbewaking in de artikelen 21 tot en met 29 van Verordening (EG) nr. 726/2004 zet de aanvrager in de aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen de voorgenomen vervolgmaatregelen uiteen waarmee de werkzaamheid en de negatieve effecten van het geneesmiddel voor geavanceerde therapie wordt gecontroleerd.

2. Wanneer er bijzondere reden tot zorg is, verlangt de Commissie op advies van het bureau in het kader van de vergunning voor het in de handel brengen dat de vergunninghouder een risicobeheerssysteem opzet om de risico's die verbonden zijn aan geneesmiddelen voor geavanceerde therapie te bepalen, te karakteriseren, te vermijden of tot een minimum te beperken, met inbegrip van de beoordeling van de doeltreffendheid van dat systeem, of specifieke studies na het in de handel brengen uitvoert en ter beoordeling aan het bureau voorlegt.

Het bureau kan bovendien verlangen dat aanvullende verslagen worden ingediend waarin de doeltreffendheid van een eventueel risicobeheerssysteem en de resultaten van de eventueel uitgevoerde studies worden geëvalueerd.

Een evaluatie van de doeltreffendheid van het eventuele risicobeheerssysteem en van de resultaten van de eventueel uitgevoerde studies wordt opgenomen in de bijgewerkte periodieke veiligheidsverslagen, als bedoeld in artikel 24, lid 3, van Verordening (EG) nr. 726/2004.

3. Indien het bureau vaststelt dat de houder van de vergunning voor het in de handel brengen niet aan de in lid 2 bedoelde voorschriften heeft voldaan, stelt het de Commissie daarvan onverwijld in kennis.

4. Het bureau stelt gedetailleerde richtsnoeren op voor de toepassing van de leden 1, 2 en 3.

5. Indien een gecombineerd geneesmiddel voor geavanceerde therapie serieuze negatieve resultaten of effecten heeft, brengt het bureau de ter zake bevoegde nationale instanties die verantwoordelijk zijn voor de tenuitvoerlegging van Richtlijnen 90/385/EEG, 93/42/EEG en 2004/23/EG daarvan op de hoogte.

*Artikel 15***Traceerbaarheid**

1. De houder van een vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel voor geavanceerde therapie moet een systeem opzetten en bijhouden waarmee wordt gewaarborgd dat elk individueel geneesmiddel en de uitgangsmaterialen en grondstoffen ervan, met inbegrip van alle stoffen die met de weefsels of cellen die het eventueel bevat in contact komen, kunnen worden getraceerd gedurende het hele proces van de keuze van de bron, de vervaardiging, het verpakken, de opslag, het vervoer en de aflevering bij het ziekenhuis, de instelling of de particuliere praktijk waar het wordt gebruikt.

2. Het ziekenhuis, de instelling of de particuliere praktijk waar het geneesmiddel voor geavanceerde therapie wordt gebruikt, moet een patiënt- en producttracingssysteem opzetten en bijhouden. Dat systeem moet voldoende gedetailleerd zijn om voor elk product te kunnen nagaan bij welke patiënt het is gebruikt, en omgekeerd.

3. Wanneer een geneesmiddel voor geavanceerde therapie menselijke cellen of weefsels bevat, waarborgen de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en het ziekenhuis, de instelling of de particuliere praktijk waar het geneesmiddel wordt gebruikt, dat de overeenkomstig de leden 1 en 2 van dit artikel opgezette tracingssystemen complementair en verenigbaar zijn met de voorschriften in de artikelen 8 en 14 van Richtlijn 2004/23/EG ten aanzien van menselijke cellen en weefsels met uitzondering van bloedcellen, en in de artikelen 14 en 24 van Richtlijn 2002/98/EG ten aanzien van menselijke bloedcellen.

4. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen bewaart de in lid 1 bedoelde gegevens ten minste gedurende 30 jaar na afloop van de uiterste gebruiksdatum van het product, of langer indien de Commissie dit in de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen verlangt.

5. Bij faillissement of opheffing van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen worden de in lid 1 bedoelde gegevens aan het bureau overgedragen, tenzij de vergunning voor het in de handel brengen aan een andere rechtspersoon wordt overgedaan.

6. Wanneer de vergunning voor het in de handel brengen wordt geschorst of ingetrokken, blijven de in de leden 1, 3 en 4 bedoelde verplichtingen gelden voor de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

7. De Commissie stelt gedetailleerde richtsnoeren op voor de toepassing van de leden 1 tot en met 6, met name betreffende het soort en de hoeveelheid van de in lid 1 bedoelde gegevens.

## HOOFDSTUK 6

**STIMULERINGSMAATREGELEN***Artikel 16***Wetenschappelijk advies**

1. De aanvrager of houder van een vergunning voor het in de handel brengen kan het bureau om advies vragen over de opzet en de uitvoering van de geneesmiddelenbewaking en het in artikel 14 bedoelde risicobeheerssysteem.

2. In afwijking van artikel 8, lid 1, van Verordening (EG) nr. 297/95 van de Raad van 10 februari 1995 inzake de vergoedingen die aan het Europees Geneesmiddelenbureau dienen te worden betaald<sup>(1)</sup>, wordt de vergoeding die aan het bureau moet worden betaald voor ingevolge lid 1 van dit artikel en artikel 57, lid 1, onder n), van Verordening (EG) nr. 726/2004 gegeven wetenschappelijk advies betreffende geneesmiddelen voor geavanceerde therapie, met 90 % verlaagd voor kleine en middelgrote ondernemingen en met 65 % voor andere aanvragers.

#### Artikel 17

### Wetenschappelijke aanbeveling over de indeling van geavanceerde therapieën

1. Aanvragers die een product op basis van genen, cellen of weefsels ontwikkelen, kunnen het bureau om een wetenschappelijke aanbeveling vragen teneinde te bepalen of het product op wetenschappelijke gronden onder de definitie van een geneesmiddel voor geavanceerde therapie valt. Het bureau doet deze aanbeveling na raadpleging van de Commissie en binnen 60 dagen na ontvangst van de aanvraag.

2. Het bureau publiceert samenvattingen van de aanbevelingen die het overeenkomstig lid 1 doet, waarbij alle commercieel vertrouwelijke informatie wordt weggelaten.

#### Artikel 18

### Certificering van de kwalitatieve en niet-klinische gegevens

Kleine en middelgrote ondernemingen die een geneesmiddel voor geavanceerde therapie ontwikkelen, kunnen alle relevante kwalitatieve, en in voorkomend geval niet-klinische, gegevens die overeenkomstig bijlage I, modules 3 en 4, bij Richtlijn 2001/83/EG vereist zijn, met het oog op wetenschappelijke beoordeling en certificering aan het bureau voorleggen.

De Commissie stelt bepalingen voor de beoordeling en certificering van deze gegevens vast volgens de in artikel 26, lid 2, bedoelde regelgevingsprocedure met toetsing.

#### Artikel 19

### Verlaging van de vergoeding voor de vergunning voor het in de handel brengen

1. In afwijking van Verordening (EG) nr. 297/95 wordt de vergoeding voor het verlenen van een vergunning voor het in de handel brengen met 50 % verlaagd, wanneer de aanvrager een hospitaal of een klein of middelgroot bedrijf is en kan aantonen dat er in de Gemeenschap een bijzonder belang voor de openbare gezondheidszorg bestaat bij het betrokken geneesmiddel voor geavanceerde therapie.

<sup>(1)</sup> PB L 35 van 15.2.1995, blz. 1. Verordening laatstelijk gewijzigd bij Verordening (EG) nr. 1905/2005 (PB L 304 van 23.11.2005, blz. 1).

2. Lid 1 geldt tevens voor vergoedingen die het bureau in rekening brengt voor activiteiten na toelating in het eerste jaar na het verlenen van de vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel voor geavanceerde therapie.

3. De leden 1 en 2 zijn van toepassing gedurende de overgangsperioden bedoeld in artikel 29.

#### HOOFDSTUK 7

### COMITÉ VOOR GEAVANCEERDE THERAPIEËN

#### Artikel 20

### Comité voor geavanceerde therapieën

1. Binnen het bureau wordt een Comité voor geavanceerde therapieën ingesteld.

2. Op het Comité voor geavanceerde therapieën is Verordening (EG) nr. 726/2004 van toepassing tenzij in deze verordening anders is bepaald.

3. De directeur van het bureau zorgt voor passende coördinatie tussen het Comité voor geavanceerde therapieën en de andere comités van het bureau, met name het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik en het Comité voor weesgeneesmiddelen, de werkgroepen van die comités en eventuele overige wetenschappelijke adviesgroepen.

#### Artikel 21

### Samenstelling van het Comité voor geavanceerde therapieën

1. Het Comité voor geavanceerde therapieën bestaat uit de volgende leden:

- a) vijf leden of gecoöpteerde leden van het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, uit vijf lidstaten, met plaatsvervangers die ofwel door hun lidstaat worden voorgesteld, ofwel — in het geval van de gecoöpteerde leden van het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik — door dit laatste worden gekozen op advies van het overeenkomstige gecoöpteerde lid. Deze vijf leden en hun plaatsvervangers worden benoemd door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik;
- b) één lid en één plaatsvervanger die worden benoemd door elke lidstaat waarvan de nationale bevoegde autoriteit niet wordt vertegenwoordigd door de leden en plaatsvervangers die door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik zijn benoemd;
- c) twee leden en twee plaatsvervangers die worden benoemd door de Commissie op basis van een openbare oproep tot het indienen van blijken van belangstelling en na raadpleging van het Europees Parlement, als vertegenwoordigers van de ziekenhuisartsen;



- d) twee leden en twee plaatsvervangers die worden benoemd door de Commissie op basis van een openbare oproep tot het indienen van blijken van belangstelling en na raadpleging van het Europees Parlement, als vertegenwoordigers van de patiëntenorganisaties.

De plaatsvervangers wonen de vergaderingen bij en hebben stemrecht in geval van afwezigheid van het betrokken vaste lid.

2. Alle leden van het Comité voor geavanceerde therapieën worden gekozen vanwege hun wetenschappelijke kwalificaties of ervaring op het gebied van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie. Voor de toepassing van lid 1, onder b), werken de lidstaten, onder coördinatie van de directeur van het bureau, samen om te waarborgen het Comité voor geavanceerde therapieën uiteindelijk zodanig is samengesteld dat alle wetenschapsgebieden die van belang zijn voor geavanceerde therapieën, waaronder medische hulpmiddelen, weefselmanipulatie, gentherapie, celtherapie, biotechnologie, chirurgie, geneesmiddelenbewaking, risicobeheer en ethiek, op passende en evenwichtige wijze worden bestreken.

Tenminste twee leden en twee plaatsvervangers van het Comité voor geavanceerde therapieën moeten over wetenschappelijke deskundigheid op het gebied van medische apparatuur beschikken.

3. De leden van het Comité voor geavanceerde therapieën worden benoemd voor een termijn van drie jaar, met mogelijkheid tot verlenging. Zij mogen op vergaderingen van het Comité voor geavanceerde therapieën door deskundigen worden vergezeld.

4. Het Comité voor geavanceerde therapieën kiest een van zijn leden als voorzitter voor een termijn van drie jaar, met mogelijkheid tot eenmalige verlenging.

5. De namen en wetenschappelijke kwalificaties van alle leden worden door het bureau openbaar gemaakt, met name op de website van het bureau.

#### Artikel 22

### Belangenconflicten

Naast de eisen die zijn neergelegd in artikel 63 van Verordening (EG) nr. 726/2004 mogen de leden en plaatsvervangers van het Comité voor geavanceerde therapieën geen financiële of andere belangen in de sector medische hulpmiddelen of de biotechnologiesector hebben waardoor hun onpartijdigheid in het gedrang kan komen. Alle indirecte belangen die verband kunnen houden met deze sectoren worden opgenomen in het in artikel 63, lid 2, van Verordening (EG) nr. 726/2004 bedoelde register.

#### Artikel 23

### Taken van het Comité voor geavanceerde therapieën

Het Comité voor geavanceerde therapieën heeft de volgende taken:

- a) een ontwerp-advies over de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van een geneesmiddel voor geavanceerde therapie opstellen, met het oog op de uiteindelijke goedkeuring door

het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, en dit comité adviseren over de gegevens die bij de ontwikkeling van dat geneesmiddel zijn verkregen;

- b) het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik overeenkomstig artikel 17 advies verstrekken over de vraag of een product onder de definitie van een geneesmiddel voor geavanceerde therapie valt;
- c) op verzoek het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik over een geneesmiddel adviseren wanneer deskundigheid op een van de in artikel 21, lid 2, genoemde wetenschapsgebieden vereist is om de kwaliteit, de veiligheid of de werkzaamheid van dat geneesmiddel te kunnen beoordelen;
- d) op verzoek van de directeur van het bureau of de Commissie advies geven over vraagstukken betreffende geneesmiddelen voor geavanceerde therapie;
- e) wetenschappelijke ondersteuning bieden bij de opstelling van documenten in verband met de verwezenlijking van de doelstellingen van deze verordening;
- f) op verzoek van de Commissie wetenschappelijke deskundigheid ter beschikking stellen en advies geven in verband met communautaire initiatieven met betrekking tot de ontwikkeling van innovatieve geneesmiddelen en therapieën, wanneer deskundigheid op een van de in artikel 21, lid 2, genoemde wetenschapsgebieden vereist is.
- g) bijdragen tot de procedures inzake wetenschappelijk advies die genoemd worden in artikel 16 van deze verordening en artikel 57, lid 1, letter n), van Verordening (EG) nr. 726/2004.

## HOOFDSTUK 8

### ALGEMENE BEPALINGEN EN SLOTBEPALINGEN

#### Artikel 24

### Aanpassing van de bijlagen

Na raadpleging van het bureau wijzigt de Commissie de bijlagen I tot en met IV volgens de in artikel 26, lid 3, bedoelde regelgevingsprocedure met toetsing om deze bijlagen aan de wetenschappelijke en technische vooruitgang aan te passen.

#### Artikel 25

### Verslag en herziening

De Commissie publiceert uiterlijk op 30 december 2012 een algemeen verslag over de toepassing van deze verordening, waarin uitgebreide informatie wordt gegeven over de verschillende soorten geneesmiddelen voor geavanceerde therapie die overeenkomstig deze verordening zijn toegelaten.

In dit verslag beoordeelt de Commissie de effecten van de technische vooruitgang op de toepassing van deze verordening. Het zal ook een herziening omvatten van de werkingssfeer van deze verordening en met name van het regelgevende kader voor gecombineerde geneesmiddelen voor geavanceerde therapieën.

## Artikel 26

**Comitéprocedure**

1. De Commissie wordt bijgestaan door het bij artikel 121, lid 1, van Richtlijn 2001/83/EG ingestelde Permanente Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik.

2. Wanneer naar dit lid wordt verwezen, zijn de artikelen 5 en 7 van Besluit 1999/468/EG van toepassing, met inachtneming van artikel 8 van dat besluit.

De in artikel 5, lid 6, van Besluit 1999/468/EG bedoelde termijn wordt vastgesteld op drie maanden.

3. Wanneer naar dit lid wordt verwezen zijn de artikelen 5 bis, leden 1 tot en met 4, en artikel 7 van Besluit 1999/468/EG van toepassing, met inachtneming van artikel 8 daarvan.

## Artikel 27

**Wijzigingen in Verordening (EG) nr. 726/2004**

Verordening (EG) nr. 726/2004 wordt als volgt gewijzigd:

1) Artikel 13, lid 1, eerste alinea, eerste zin wordt vervangen door:

„Onverminderd artikel 4, leden 4 en 5 van Richtlijn 2001/83/EG is een vergunning voor het in de handel brengen die overeenkomstig deze verordening is afgeleverd, in de hele Gemeenschap geldig.”.

2) Artikel 56 wordt als volgt gewijzigd:

a) in lid 1 wordt het volgende punt ingevoegd:

„d bis) het Comité voor geavanceerde therapieën”;

b) in lid 2, eerste alinea, eerste zin, worden de woorden „lid 1, onder a) tot en met d)” vervangen door „lid 1, onder a) tot en met d bis)”.

3) De bijlage wordt als volgt gewijzigd:

a) het volgende punt wordt ingevoegd:

„1 bis. Geneesmiddelen voor geavanceerde therapie, zoals gedefinieerd in artikel 2 van Verordening (EG) nr. 1394/2007 van het Europees Parlement en de Raad van 13 november 2007 betreffende geneesmiddelen voor geavanceerde therapie (\*).

(\*) PB L 324 van 10.12.2007, blz. 121.”;

b) de tweede alinea van punt 3 wordt vervangen door volgende tekst:

„Na 20 mei 2008 kan de Commissie, na raadpleging van het bureau, eventuele passende voorstellen indienen tot wijziging van dit punt, waarover het Europees Parlement en de Raad overeenkomstig het Verdrag besluiten.”.

## Artikel 28

**Wijzigingen in Richtlijn 2001/83/EG**

Richtlijn 2001/83/EG wordt als volgt gewijzigd:

1) Aan artikel 1 wordt het volgende punt toegevoegd:

„4 bis. Geneesmiddel voor geavanceerde therapie:

een product als gedefinieerd in artikel 2 van Verordening (EG) nr. 1394/2007 van het Europees Parlement en de Raad van 13 november 2007 betreffende geneesmiddelen voor geavanceerde therapie (\*).

(\*) PB L 324 van 10.12.2007, blz. 121”.

2) Aan artikel 3 wordt het volgende punt toegevoegd:

„7. geneesmiddelen voor geavanceerde therapie, zoals gedefinieerd in Verordening (EG) nr. 1394/2007, die volgens een individueel medisch recept voor een op bestelling gemaakt product die voor een bepaalde patiënt op niet routinematige basis volgens specifieke kwaliteitsnormen worden bereid en binnen dezelfde lidstaat in een ziekenhuis worden gebruikt onder de exclusieve professionele verantwoordelijkheid van een beoefenaar van een medisch beroep.

Toestemming tot de vervaardiging van deze producten wordt verleend door de bevoegde autoriteit van de lidstaat. De lidstaten zorgen ervoor dat de nationale tracerbaarheid en de vereisten van geneesmiddelen-waakzaamheid, alsook de specifieke kwaliteitsnormen die in deze paragraaf worden genoemd, gelijkwaardig zijn aan die welke op communautair niveau worden gehanteerd voor geneesmiddelen voor geavanceerde therapieën, waarvoor een vergunning is vereist op grond van Verordening (EG) nr. 726/2004 van het Europees Parlement en de Raad van 31 maart 2004 tot vaststelling van communautaire procedures voor het verlenen van vergunningen en het toezicht op geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik en tot oprichting van een Europees Geneesmiddelenbureau (\*).

(\*) PB L 136 van 30.4.2004, blz. 1. Verordening gewijzigd bij Verordening (EG) nr. 1901/2006 (PB L 378 van 27.12.2006, blz. 1).”.

3) Aan artikel 4 wordt het volgende lid toegevoegd:

„5. Deze richtlijn en alle verordeningen waarnaar in deze richtlijn wordt verwezen, laten de toepassing onverlet van de nationale wetgeving waarbij het gebruik van specifieke soorten menselijke of dierlijke cellen dan wel de verkoop, de verstrekking of het gebruik van geneesmiddelen die geheel of gedeeltelijk uit dergelijke cellen bestaan of daaruit zijn bereid, wordt verboden of beperkt om redenen die niet aan de orde worden gesteld in voornoemde communautaire wetgeving. De lidstaten delen de desbetreffende nationale wetgeving aan de Commissie mede. De Commissie maakt deze informatie openbaar in een register.”.

4) Artikel 6, lid 1, eerste alinea, wordt vervangen door:

„Een geneesmiddel mag in een lidstaat slechts in de handel worden gebracht wanneer door de bevoegde autoriteiten van die lidstaat een vergunning voor het in de handel brengen is afgegeven overeenkomstig deze richtlijn of wanneer een vergunning is afgegeven overeenkomstig Verordening (EG) nr. 726/2004 in samenhang met Verordening (EG) nr. 1394/2007.”.

#### Artikel 29

### Overgangperiode

1. Geneesmiddelen voor geavanceerde therapie, uitgezonderd producten vervaardigd uit weefsels, die op 30 december 2008 overeenkomstig de nationale of communautaire wetgeving rechtmatig in de Gemeenschap in de handel waren, moeten uiterlijk op 30 december 2011 aan deze verordening voldoen.

Deze verordening is verbindend in al haar onderdelen en is rechtstreeks toepasselijk in elke lidstaat.

Gedaan te Straatsburg, 13 november 2007.

Voor het Europees Parlement  
De voorzitter  
H.-G. PÖTTERING

2. Producten vervaardigd uit weefsels die regelmatig op de markt van de Gemeenschap in de handel waren overeenkomstig de nationale of communautaire wetgeving op 30 december 2008 moeten uiterlijk op 30 december 2012 aan de bepalingen van deze verordening voldoen.

3. In afwijking van artikel 3, lid 1, van Verordening (EG) nr. 297/95 is voor vergunningaanvragen voor de in lid 1 en lid 2 bedoelde geneesmiddelen voor geavanceerde therapie geen vergoeding aan het bureau verschuldigd.

#### Artikel 30

### Inwerkingtreding

Deze verordening treedt in werking op de twintigste dag volgende op die van haar bekendmaking in het *Publicatieblad van de Europese Unie*.

Zij is van toepassing met ingang van 30 december 2008.

Voor de Raad  
De voorzitter  
M. LOBO ANTUNES

## BIJLAGE I

**In artikel 2, lid 1, onder c), eerste streepje, bedoelde manipulaties**

- snijden;
  - malen;
  - vormen;
  - centrifugeren;
  - onderdompelen in antibiotische of antimicrobiële oplossingen;
  - steriliseren;
  - bestralen;
  - scheiden, concentreren of reinigen van cellen;
  - filtreren;
  - lyofiliseren;
  - invriezen;
  - cryopreserveren;
  - vitrificeren.
-

## BIJLAGE II

**Samenvatting van de kenmerken van het product bedoeld in artikel 10**

1. Naam van het geneesmiddel.
2. Samenstelling van het geneesmiddel:
  - 2.1. algemene beschrijving van het product, zo nodig geïllustreerd met tekeningen of foto's;
  - 2.2. kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling wat werkzame stoffen en andere bestanddelen van het product betreft waarvan de kennis onmisbaar is om het product op juiste wijze te gebruiken, toe te dienen of te implanteren. Indien het product cellen of weefsels bevat, moet een gedetailleerde beschrijving van deze cellen of weefsels en van hun specifieke oorsprong worden gegeven, met inbegrip van de diersoort in gevallen van niet-menselijke oorsprong.  
  
Voor de lijst van excipiënten, zie punt 6.1.
3. Farmaceutische vorm.
4. Klinische gegevens:
  - 4.1. therapeutische indicaties;
  - 4.2. dosering en gedetailleerde aanwijzingen voor gebruik, aanbrenging, implantatie of toediening bij volwassenen en, zo nodig, kinderen of andere bijzondere populaties, zo nodig geïllustreerd met tekeningen of foto's;
  - 4.3. contra-indicaties;
  - 4.4. bijzondere waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen bij gebruik, met inbegrip van bijzondere voorzorgsmaatregelen die moeten worden genomen door degenen die met deze producten omgaan en ze aan patiënten toedienen of bij patiënten implanteren, alsmede voorzorgsmaatregelen die eventueel door de patiënt moeten worden genomen;
  - 4.5. interactie met andere geneesmiddelen en andere interacties;
  - 4.6. gebruik tijdens zwangerschap en lactatie;
  - 4.7. invloed op de bekwaamheid om een voertuig te besturen en machines te bedienen;
  - 4.8. bijwerkingen;
  - 4.9. overdosering (symptomen, spoedbehandelingen).
5. Farmacologische eigenschappen:
  - 5.1. farmacodynamische eigenschappen;
  - 5.2. farmacokinetische eigenschappen;
  - 5.3. preklinische veiligheidsgegevens.
6. Kwalitatieve gegevens:
  - 6.1. lijst van excipiënten waaronder conserveringssystemen;
  - 6.2. onverenigbaarheden;
  - 6.3. houdbaarheid, zo nodig na reconstitutie van het geneesmiddel of wanneer de primaire verpakking voor het eerst wordt geopend;

- 6.4. bijzondere voorzorgsmaatregelen bij opslag;
  - 6.5. aard en inhoud van de recipiënt en bijzondere apparatuur voor het gebruik, de toediening of de implantatie, zo nodig met toelichting in de vorm van tekeningen en afbeeldingen;
  - 6.6. bijzondere voorzorgsmaatregelen en aanwijzingen voor de behandeling en verwijdering van gebruikte geneesmiddelen voor geavanceerde therapie of afvalmaterialen van dergelijke producten, indien van toepassing en, zo nodig, met toelichting in de vorm van tekeningen en afbeeldingen.
  7. Houder van de vergunning voor het in de handel brengen.
  8. Nummer(s) van de vergunning(en) voor het in de handel brengen.
  9. Datum waarop de eerste vergunning is verleend of datum waarop de vergunning is verlengd.
  10. Datum waarop de tekst is aangepast.
-

## BIJLAGE III

**Etikettering van buitenverpakking en primaire verpakking bedoeld in artikel 11**

- a) Naam van het geneesmiddel en, in voorkomend geval, vermelding of het geneesmiddel bedoeld is voor baby's, kinderen of volwassenen; de internationale generieke benaming (INN) moet worden vermeld of, bij ontstentenis daarvan, de algemene benaming.
  - b) Een kwalitatieve en kwantitatieve beschrijving van de werkzame stof(fen), waarbij voor producten die cellen of weefsels bevatten de tekst „Dit product bevat cellen van menselijke/dierlijke (naar gelang van het geval) oorsprong” wordt vermeld en een korte beschrijving van deze cellen of weefsels en van de specifieke oorsprong ervan wordt gegeven, met inbegrip van de diersoort in gevallen van niet-menselijke oorsprong.
  - c) De farmaceutische vorm en indien van toepassing de inhoud per gewicht, volume of aantal doses van het geneesmiddel.
  - d) Een lijst excipiënten, met inbegrip van conserveringssytemen.
  - e) De wijze van gebruik, aanbrenging, toediening of implantatie en, zo nodig, de toedieningsweg. In voorkomend geval moet ruimte worden opengelaten waar de voorgeschreven dosering kan worden vermeld.
  - f) Een speciale waarschuwing dat het geneesmiddel buiten het bereik en zicht van kinderen dient te worden bewaard.
  - g) Eventuele bijzondere waarschuwingen die voor het specifieke geneesmiddel nodig zijn.
  - h) Begrijpelijke aanduiding van de uiterste gebruiksdatum (maand en jaar, en in voorkomend geval dag).
  - i) Zo nodig, de bijzondere voorzorgsmaatregelen voor bewaring.
  - j) Specifieke voorzorgsmaatregelen voor de verwijdering van niet-gebruikte geneesmiddelen of afvalmaterialen van geneesmiddelen, indien van toepassing, en een vermelding van het eventueel hiervoor bestaande verzamelstelsel.
  - k) Naam en adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en, in voorkomend geval, naam van degene die de houder heeft aangewezen om hem te vertegenwoordigen.
  - l) Nummers van de vergunning(en) voor het in de handel brengen.
  - m) Het chargenummer van de fabrikant en de unieke codes voor de donatie en het product, als bedoeld in artikel 8, lid 2, van Richtlijn 2004/23/EG.
  - n) In geval van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie voor autoloog gebruik, de unieke identificatiegegevens van de patiënt en de vermelding „Uitsluitend voor autoloog gebruik”.
-

## BIJLAGE IV

**Bijsluiter bedoeld in artikel 13**

- a) Ter identificatie van het geneesmiddel voor geavanceerde therapie:
- i) naam van het geneesmiddel voor geavanceerde therapie en, zo nodig, vermelding of het geneesmiddel bedoeld is voor baby's, kinderen of volwassenen. De algemene benaming moet worden vermeld;
  - ii) de farmacotherapeutische categorie of het soort werking, in voor de patiënt gemakkelijk te begrijpen bewoordingen;
  - iii) indien het product cellen of weefsels bevat, een beschrijving van deze cellen of weefsels en van hun specifieke oorsprong, met inbegrip van de diersoort in gevallen van niet-menselijke oorsprong;
  - iv) wanneer het geneesmiddel medische hulpmiddelen bevat of actieve implanteerbare medische hulpmiddelen, een beschrijving van deze hulpmiddelen en van hun specifieke oorsprong.
- b) De therapeutische indicaties.
- c) Een lijst met informatie waarover men moet beschikken alvorens het geneesmiddel te gebruiken, waaronder:
- i) contra-indicaties;
  - ii) de nodige voorzorgsmaatregelen bij gebruik;
  - iii) interactie met andere geneesmiddelen en andere interacties (bijvoorbeeld met alcohol, tabak of levensmiddelen) die de werking van het geneesmiddel kunnen beïnvloeden;
  - iv) speciale waarschuwingen;
  - v) in voorkomend geval, mogelijke effecten op de bekwaamheid om een voertuig te besturen en machines te bedienen;
  - vi) de excipiënten waarvan de kennis belangrijk is om het geneesmiddel veilig en doelmatig te kunnen gebruiken en die zijn vermeld in de gedetailleerde richtsnoeren die uit hoofde van artikel 65 van Richtlijn 2001/83/EG zijn gepubliceerd.
- Bij de opstelling van de lijst moet ook rekening worden gehouden met de bijzondere situatie van bepaalde gebruikersgroepen, zoals kinderen, vrouwen tijdens de zwangerschap of de lactatie, ouderen en personen die aan specifieke ziekten lijden.
- d) De aanwijzingen die nodig en gebruikelijk zijn voor een goed gebruik, in het bijzonder:
- i) de dosering;
  - ii) de wijze van gebruik, aanbrenging, toediening of implantatie en, zo nodig, de toedieningsweg;  
en, in voorkomend geval, afhankelijk van de aard van het product:
  - iii) de toedieningsfrequentie, waarbij zo nodig het juiste tijdstip waarop het geneesmiddel kan of moet worden toegediend, wordt vermeld;
  - iv) de duur van de behandeling, indien hiervoor een beperking geldt;
  - v) maatregelen in geval van overdosering (zoals symptomen en spoedbehandelingen);
  - vi) informatie over de maatregelen die moeten worden genomen indien een of meer doses niet zijn toegediend;
  - vii) een specifiek advies om in voorkomend geval de arts of apotheker te raadplegen indien men vragen heeft over het gebruik van het product.
- e) Een beschrijving van de bijwerkingen die kunnen optreden bij een normaal gebruik van het geneesmiddel en, in voorkomend geval, van de maatregelen die dan moeten worden genomen; de patiënt wordt uitdrukkelijk verzocht zijn arts of apotheker elke bijwerking mede te delen die niet in de bijsluiter wordt genoemd.



- 
- f) Een verwijzing naar de uiterste gebruiksdatum op de verpakking met:
- i) een waarschuwing tegen overschrijding van deze datum;
  - ii) zo nodig, bijzondere voorzorgsmaatregelen in verband met de bewaring;
  - iii) in voorkomend geval, een waarschuwing betreffende bepaalde zichtbare tekenen van bederf;
  - iv) de volledige kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling;
  - v) naam en adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en, in voorkomend geval, naam van zijn vertegenwoordigers in de lidstaten;
  - vi) naam en adres van de fabrikant.
- g) De datum waarop de bijsluiter voor het laatst herzien is.
-