

Anne Lenaers  
Tél. : 02/524.81.03  
Fax : 02/524.80.01  
e-mail : anne.lenaers@afmps.be

Circulaire n° 596

A l'attention des promoteurs

A l'attention des fabricants et/ou distributeurs de médicaments expérimentaux

A l'attention des pharmaciens d'hôpitaux

A l'attention des médecins chefs d'hôpitaux

A l'attention des directeurs d'hôpitaux

A l'attention des centres pour la recherche de phase I

A l'attention des directeurs de banques de matériel corporel humain

Votre lettre du	Vos références	Nos références	Annexe(s)	Date
-	-	DGPRE/RD/KFB/512415	1	25 FEV. 2013

## ACTIVITES DE PRODUCTION ET DE DISTRIBUTION DES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX

Madame,

Monsieur,

Le but de la présente circulaire est de rappeler les exigences pour les activités de production des médicaments expérimentaux et de clarifier la position de l'afmps sur certains points pouvant être sujets à interprétation tels que les notions de dispensation, de conditionnement et de reconstitution. Cette circulaire remplace et annule la circulaire 567 et est valable pour toute activité de production et de distribution relative à un médicament expérimental, indépendamment de la phase ou du statut (commercial ou non commercial) de l'essai clinique dans lequel il est utilisé.

Suite à la parution de la circulaire 567, un certain nombre de centres pour la recherche de phase I et d'officines hospitalières se sont manifestés auprès de l'afmps afin de notifier des activités de production de médicaments expérimentaux (IMP's= Investigational Medicinal Products).

En conséquence et comme prévu dans la circulaire, des inspecteurs de l'afmps se sont rendus dans la plupart de ces sites. Il s'agissait ici d'une première étape de prise de connaissance de la situation sur le terrain et dans l'ensemble, les résultats de ces inspections ont été jugés encourageants.

Voici maintenant les différentes situations qui peuvent se présenter dans les officines hospitalières et les centres de phase I ainsi que la marche à suivre pour les étapes ultérieures :

1) **L'officine hospitalière ou le centre de phase I a déclaré des activités à l'afmps dans le cadre de la circulaire 567 et a déjà été inspecté :**

Chacun de ces sites va recevoir une note de la DG Inspection de l'afmps contenant un état des lieux de la situation actuelle du site et des différentes possibilités qui s'offrent à lui. Cette note listera selon le cas :

- les opérations autorisables immédiatement
- les opérations autorisables moyennant certaines modifications (tenant compte, le cas échéant du plan CAPA (Corrective and Preventive Actions) à soumettre ou déjà soumis par le site)

Les opérations déclarées dans le cadre de la circulaire 567 et jugées autorisables avec ou sans modifications peuvent se poursuivre durant tout le processus d'autorisation (qui va se poursuivre en tenant compte de l'inspection déjà réalisée). Dans certains cas, une deuxième inspection pourra être programmée avant que l'autorisation soit accordée pour juger des modifications mises en place. Les opérations n'étant pas reprises dans la liste des opérations autorisables avec ou sans modifications ne peuvent plus se poursuivre.

2) **L'officine hospitalière ou le centre de phase I a déclaré des activités à l'afmps dans le cadre de la circulaire 567 et n'a pas encore été inspecté :**

Les opérations déclarées peuvent se poursuivre en attente de l'inspection qui sera planifiée dans les prochains mois par la DG Inspection de l'afmps.

3) **L'officine hospitalière ou le centre de phase I a déclaré des activités à l'afmps dans le cadre de la circulaire 567 et souhaite demander une autorisation pour d'autres activités que celles déjà déclarées :**

Pour ces nouvelles activités, la procédure classique de demande d'autorisation selon l'arrêté royal du 30 juin 2004 doit être suivie, telle que décrite sur le site web de l'afmps ([http://www.fagg-afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/autorisations/autorisation\\_ar-30-06-04/](http://www.fagg-afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/autorisations/autorisation_ar-30-06-04/)). Ces activités ne pourront être effectuées sur le site qu'une fois l'autorisation accordée par l'afmps.

4) **L'officine hospitalière ou le centre de phase I n'a pas déclaré d'activité à l'afmps dans le cadre de la circulaire 567 et souhaite demander une autorisation pour des activités :**

La procédure classique de demande d'autorisation selon l'arrêté royal du 30 juin 2004 doit être suivie, telle que décrite sur le site web de l'afmps ([http://www.fagg-afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/autorisations/autorisation\\_ar-30-06-04/](http://www.fagg-afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/autorisations/autorisation_ar-30-06-04/)). Ces activités ne pourront être effectuées sur le site qu'une fois l'autorisation accordée par l'afmps.

5) **L'officine hospitalière ou le centre de phase I n'a pas déclaré d'activité à l'afmps dans le cadre de la circulaire 567 et ne souhaite pas introduire une demande d'autorisation à l'afmps pour des activités de production :**

Aucune autre activité que celles décrites au point 3. de la présente circulaire ne peut être réalisée dans l'officine hospitalière ou le centre de phase I<sup>1</sup> sans autorisation.

<sup>1</sup> A l'exception du conditionnement qui nécessite une autorisation 30/06/2004 pour être réalisé dans les centres pour la recherche de phase I qui sont des entités juridiquement séparées de l'hôpital.

## **1. Fabrication de médicaments expérimentaux**

La règle de base est la suivante :

**Toute opération de fabrication d'un médicament expérimental nécessite une autorisation de fabrication en application de l'AR du 30 juin 2004 déterminant les mesures d'exécution de la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine.**

Le statut commercial ou non commercial d'un essai clinique, ne change rien à cette règle de base.

Cette exigence est valable pour **tous** les médicaments expérimentaux, quelle que soit leur nature ou technologie, tels que, par exemple, les médicaments:

- issus des nouvelles technologies (ATMPs= Advanced Therapy Medicinal Products)
- de nature radio-pharmaceutique.

Il sera toutefois tenu compte du caractère particulier des procédés de fabrication et chaque demande sera considérée dans sa globalité.

Dans le cas où la fabrication a lieu dans une officine hospitalière, l'autorisation sera accordée à une nouvelle entité légale qui dépend de l'hôpital et qui est créée spécifiquement à cette occasion (et qui peut se trouver ou non dans l'officine hospitalière). L'autorisation n'est donc pas accordée à l'officine hospitalière en tant qu'entité globale.

## **2. Stockage de médicaments expérimentaux**

Pour le stockage des IMP's, le cadre légal dépend du statut de l'instance concernée. Une distinction doit être effectuée entre les hôpitaux et les autres instances, telles que, par exemple, les centres pour la recherche de phase I qui ne font pas juridiquement partie d'un hôpital.

Selon l'arrêté royal du 4 mars 1991 fixant les normes auxquelles une officine hospitalière doit satisfaire pour être agréée, les officines hospitalières sont autorisées à stocker les médicaments expérimentaux qui **sont utilisés dans des essais organisés au sein de l'institution même**<sup>2</sup>. (Note explicative : cela veut dire qu'un patient ambulant mais participant à un essai réalisé au sein de l'hôpital pourra recevoir ces médicaments de l'officine hospitalière mais il ne peut y avoir de distribution vers un autre hôpital)

Les officines hospitalières ne doivent donc pas disposer d'une autorisation de stockage « 30 juin 2004 » pour cette activité.

Si le centre pour la recherche de phase I déclare exister en tant qu'entité juridiquement séparée de l'hôpital<sup>3</sup>, il doit demander une autorisation de stockage selon l'arrêté royal du 30 juin 2004 en cas de détention de médicaments pour essais cliniques.

Si les activités du centre de phase I se limitent à un stockage de médicaments expérimentaux et qu'aucune opération de fabrication n'est réalisée, une demande d'autorisation de distribution de médicaments expérimentaux selon l'arrêté royal du 30 juin 2004 susvisé sera suffisante. Il faudra alors que le centre satisfasse aux règles GDP (Good Distribution Practices-Bonnes pratiques de distribution) et aux conditions légales (AR 30 juin 2004).

<sup>2</sup> Ce qui signifie que les médicaments seront destinés à des patients de l'entité légale de l'hôpital.

<sup>3</sup> Centre pour la recherche de phase I qui selon les statuts, les responsabilités et le financement est une autre entité légale que l'hôpital

### **3. Opérations ne nécessitant pas d'autorisation de fabrication**

Une autorisation de fabrication n'est pas requise pour la réalisation de certaines opérations préalables à l'utilisation des médicaments expérimentaux.

Ces opérations sont les suivantes :

#### **a) dispensation**

La dispensation est la préparation des médicaments avant l'administration à un patient individuel et peut être considérée comme la prolongation de cet acte. De ce fait, aucune autorisation de fabrication n'est exigée pour cette opération.

La dispensation est considérée comme le processus de transfert d'un médicament expérimental de son emballage primaire vers un autre contenant (seringue, bouteille ou gobelet).

Le médicament doit être utilisé le plus vite possible après la dispensation et en tenant compte des données de stabilité fournies dans la demande pour essai clinique (Clinical Trial Application- CTA) soumise à l'afmps.

#### **b) reconstitution**

La reconstitution peut être vue comme faisant partie du processus de dispensation.

Pour rappel, dans l'annexe 13 des GMP (Good Manufacturing Practices / BPF bonnes pratiques de fabrication), la reconstitution est considérée comme le processus lors duquel:

- le médicament expérimental est dissout ou dispersé avant d'être administré à un des participants de l'essai clinique
- ou
- le médicament expérimental est dilué ou mélangé avec d'autres substances destinées à servir de véhicule à des fins d'administration.

La reconstitution n'est pas le mélange de plusieurs ingrédients, substance active comprise, afin de produire le médicament expérimental.

Un médicament expérimental doit exister avant qu'un processus puisse être défini comme une reconstitution.

L'administration doit se faire le plus vite possible après la reconstitution et en tenant compte des données de stabilités fournies dans le CTA.

Le processus de reconstitution doit être décrit dans le CTA et en particulier dans le dossier du médicament expérimental (IMPD : Investigational Medicinal Product Dossier) ainsi que dans le protocole ou tout document qui s'y rapporte, disponible sur site.

En conclusion, la reconstitution ne peut consister qu'en la dissolution, la dispersion, la dilution ou le **mélange d'un produit fini (IMP : Investigational Medicinal Product/ médicament expérimental) préalablement libéré par une personne qualifiée (Qualified Person- QP).**

### c) conditionnement

L'article 16 de l'AR du 30 juin 2004 indique qu'une autorisation est requise tant pour la fabrication totale ou partielle de médicaments expérimentaux que pour des opérations de division et de conditionnement.

Cette autorisation n'est toutefois pas requise pour la reconstitution préalable à l'utilisation ou le conditionnement lorsque ces opérations sont réalisées **dans les officines hospitalières** et que les médicaments sont destinés à être utilisés **au sein de l'institution même**<sup>4</sup>. **Toute autre instance souhaitant effectuer ce type d'opération doit avoir une autorisation.**

Dans le glossaire des GMP, le conditionnement est défini comme:

#### "Packaging

*All operations, including filling and labelling, which a bulk product has to undergo in order to become a finished product.*

*Note: Sterile filling would not normally be regarded as part of packaging, the bulk product being the filled, but not finally packaged, primary containers."*

Concrètement, cela signifie que les officines hospitalières peuvent réaliser les opérations suivantes sans autorisation:

- emballage primaire des formes non stériles (donc également modifier une forme enregistrée pour l'anonymiser et randomiser)
- emballage secondaire (idem)

Toutes les autres instances doivent disposer d'une autorisation pour réaliser ce type d'opération. Les centres pour la recherche de phase I qui ne font juridiquement pas partie d'un hôpital doivent donc disposer d'une autorisation pour accomplir ces opérations.

## 4. Lien avec le dossier CTA

Les aspects GMP inhérents à la fabrication des médicaments expérimentaux sont contrôlés lors de la validation de chaque dossier CTA.

Dans le cas où une demande d'autorisation GMP pour une opération liée à l'essai est en cours de traitement à la DG Inspection, une autorisation conditionnelle pourra être accordée au dossier CTA. L'essai clinique ne pourra commencer qu'après régularisation des aspects GMP.

Dans le cas où le centre ne s'est pas encore fait connaître à la DG inspection, le dossier CTA introduit sera déclaré non valide par la division R&D.

Pour rappel, les données de stabilité associées à la dispensation devront être incluses dans l'Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD) lors de la soumission du dossier CTA.

---

<sup>4</sup> Ce qui signifie que les médicaments seront destinés à des patients de l'entité légale de l'hôpital.

## 5. Récapitulatif

En résumé, voici les démarches à entreprendre auprès de l'afmps en fonction des opérations réalisées dans chaque site :

	Stockage	Dispensation et reconstitution	Conditionnement (cfr GMP glossary)	Autres activités de fabrication
Centres pour la recherche de phase I	Autorisation « GDP » 30/06/2004	*	Autorisation « GMP » 30/06/2004	Autorisation « GMP » 30/06/2004
Officines hospitalières	V	V	V	Autorisation « GMP » 30/06/2004
Autres	Autorisation « GDP » 30/06/2004	Pas d'application	Autorisation « GMP » 30/06/2004	Autorisation « GMP » 30/06/2004

\* = dans les centres pour la recherche de phase I, la dispensation et la reconstitution sont autorisées sans démarche nécessaire. Toute autre opération, y compris le stockage, nécessite une autorisation.

V = dans les officines hospitalières, le stockage, la dispensation et la reconstitution et le conditionnement sont autorisés sans démarche nécessaire à condition que ces opérations soient réalisées dans les officines hospitalières et que les médicaments soient destinés à être utilisés dans le même hôpital. Toute autre opération nécessite une autorisation.

Autorisation « GDP » = autorisation de stockage et / ou de distribution

Autorisation « GMP » = autorisation de fabrication

En pratique, une demande d'autorisation 30/06/2004 doit être introduite auprès de la DG Inspection de l'afmps. Les démarches à effectuer sont renseignées sur le site web de l'afmps : [http://www.faggafmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/autorisations/autorisation\\_ar-30-06-04/](http://www.faggafmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/autorisations/autorisation_ar-30-06-04/)

Il est également important de noter:

- qu'une autorisation est toujours accordée pour des opérations spécifiques. En cas de changement de la situation existante (autres opérations, modification des locaux, autre type de produit, ...), une demande d'extension ou de modification doit être introduite à la DG Inspection de l'afmps et une enquête sera effectuée afin d'autoriser les nouvelles activités.
- En cas de question concernant l'introduction d'une demande d'autorisation auprès de la DG Inspection, le point de contact pour les firmes inscrites sous le rôle linguistique francophone est le suivant : [olivier.pauwels@afmps.be](mailto:olivier.pauwels@afmps.be) et le point de contact pour les firmes inscrites sous le rôle linguistique néerlandophone est le suivant : [isabelle.verschaeve@fagg.be](mailto:isabelle.verschaeve@fagg.be). En cas de doute quant aux démarches à entreprendre (ou non) auprès de l'afmps, un e-mail peut toujours être envoyé à l'adresse générale de la division Recherche & Développement ([ct.rd@afmps.be](mailto:ct.rd@afmps.be)).

Nous vous remercions pour l'attention que vous accorderez à cette circulaire.

Veuillez agréer, Madame, Monsieur, l'expression de ma considération distinguée.



Xavier De Cuyper

Administrateur général

### Questions générales

1. *Est-ce que les conditions "spéciales" inhérentes à la recherche early phase (ex: données de stabilité limitées, manque de temps pour les essais de contrôle de qualité, ...) seront prises en compte lors de l'inspection GMP?*

Les GMP telles que décrites dans Eudralex volume 4 tiennent compte des spécificités des processus.

2. *Il y a de fréquents changements pendant le développement early phase, particulièrement pour les nouveaux types de produits ou les nouvelles préparations. Sera-t-il possible qu'une inspection soit rapidement organisée afin d'obtenir une autorisation?*

Une nouvelle inspection sera programmée uniquement en cas de changement important de l'autorisation, tel que par exemple un changement de forme pharmaceutique (voir annexe I de l'autorisation 30/06/2004 :

[http://www.fagg-afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/autorisations/autorisation\\_ar-30-06-04/](http://www.fagg-afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/autorisations/autorisation_ar-30-06-04/)).

### Questions autorisations

- a) Types d'autorisations et activités permises

3. *Est-ce qu'il est correct de dire que l'autorisation accordée est valable de manière illimitée et est renouvelée après une inspection de suivi?*

Oui. Les inspections ont lieu tous les 2 à 3 ans et permettent d'obtenir un certificat GMP pour soutenir l'autorisation.

4. *Quels sont les critères pour la personne responsable de la libération des lots? Pharmacien hospitalier? QP?*

Ce doit être un QP.

Les informations relatives au QP peuvent être obtenues à l'afmps auprès de Madame Ingeborg Dhaese ([ingeborg.dhaese@fagg.be](mailto:ingeborg.dhaese@fagg.be)). Pour rappel, il n'est pas toujours nécessaire d'avoir un QP à temps plein.

5. *Y-a-t-il seulement un seul type d'autorisation de fabrication ou est-il possible de demander une autorisation limitée à un type d'activité comme peser les poudres par exemple ? Ou uniquement pour le mélange d'excipients et de substances actives?*

Oui, c'est possible (voir différentes activités reprises à l'annexe I de l'autorisation 30/06/2004 : [http://www.fagg-afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/autorisations/autorisation\\_ar-30-06-04/](http://www.fagg-afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/autorisations/autorisation_ar-30-06-04/)). Il faut noter qu'une autorisation est accordée pour la fabrication d'un ou de plusieurs types de produits (ex : une poudre, des gélules, des petits volumes biologiques, ...). L'autorisation permet de réaliser l'activité avec le ou les types de produits ou de fabriquer ce ou ces types de produit. Pour toute autre forme pharmaceutique ou tout autre type de produit ou toute autre activité, une nouvelle demande d'autorisation devra être introduite.

6. *Si un centre obtient une autorisation de fabrication, ce centre peut-il alors distribuer ce médicament expérimental vers un (des) autre(s) centre(s) en Belgique dans le contexte d'un essai de phase I multicentrique ?*

Oui si vers un centre belge.  
Dans le cas d'un envoi hors Belgique, une autorisation 30/06/2004 IC out vers les pays EU devra être sollicitée.

7. *Est-ce qu'une autorisation de distribution doit être demandée pour des IMPs fabriqués dans le centre et destinés à un traitement ambulatoire ou la même logique que pour les hôpitaux peut-elle être suivie (pas d'autorisation de distribution)?*

Une autorisation de fabrication comprend automatiquement l'autorisation pour le stockage et la distribution qui ne doivent pas être demandés séparément.

8. *Est-ce qu'un centre de phase I disposant d'une autorisation GDP peut faire fonction de dépôt pour la distribution vers d'autres centres cliniques?*

Oui, les opérations seront listées dans l'autorisation

9. *Est-ce qu'il est possible de réaliser des préparations extemporanées sans étapes analytiques additionnelles avant l'administration de l'IMP aux volontaires?*

Oui, si les données de stabilités fournies par le sponsor sont disponibles **et** si l'instance dispose d'une autorisation pour effectuer de telles opérations.

b) Dispensation

**Remarque générale**

**La dispensation concerne uniquement des médicaments utilisés dans le même centre**

10. *Est-ce que le transfert de, par exemple, des comprimés d'un pot de bulk vers des petits pots individuels suivant un schéma de randomisation est de la dispensation?*

Oui, si le pot de bulk a été libéré par un QP (il doit s'agir d'un médicament fini libéré).

11. *Est-ce que l'étiquetage pour individualisation des traitements peut être considéré comme de la dispensation?*

Oui, s'il s'agit d'un médicament fini, libéré.

12. *Est-ce que la division d'un bulk de poudre en doses individuelles pour les patients est de la dispensation?*

Non, car le bulk de poudre n'est pas un médicament fini libéré.

13. *Est-ce que la division en plusieurs unités d'un IMP emballé dans des blisters est de la dispensation?*

Oui s'il s'agit d'un produit fini et libéré par un QP.

14. *Est-ce que la division par patient d'un médicament commercialement disponible dans une boîte de randomisation est de la dispensation?*

Oui car il s'agit d'un produit fini libéré et destiné à un patient particulier traité dans le centre.

c) Reconstitution

**Principe général**

**Dans tous les cas, les opérations, pour être considérées comme de la reconstitution, doivent être réalisées sur un médicament fini et libéré et dans le but de préparer des traitements individualisés et nominatifs pour chacun des participants à l'essai qui sera traité dans le même centre.**

Exemples

- 1) En oncologie : cytostatiques : Reconstitution d'une poudre lyophilisée avec un solvant, puis utilisation d'une fraction de la solution obtenue pour l'injecter dans un baxter.
- 2) Préparation d'une solution ou une suspension orale en ajoutant de l'eau stérile à une poudre ou des granulés antibiotiques pour enfants jusqu'à une marque sur la bouteille.

Par contre, peser ou mélanger une ou plusieurs substances actives avec un ou plusieurs excipients afin de préparer le produit fini ne peut en aucun cas être considéré comme de la reconstitution.

15. *Est-ce que la dilution de formulations aseptiques ou stériles est de la reconstitution ?*

Oui, s'il s'agit d'un médicament fini et libéré.

*16. Est-ce que la préparation d'un véhicule constitué de plusieurs excipients et dans lequel l'IMP sera mélangé est de la reconstitution?*

Non, il s'agit d'une fabrication.

Par contre, si le véhicule est préparé et libéré et le principe actif également préparé et libéré, c'est acceptable en tant que reconstitution.

*17. Est-ce que le mélange d'un comprimé commercialement disponible (donc produit et libéré par un QP) avec du lactose (matière première autorisée et libérée par un QP) est de la reconstitution ou de la production?*

Il s'agit de production car ici, on crée une nouvelle forme pharmaceutique qui est une gélule contenant un comprimé d'une spécialité pharmaceutique mélangé à du lactose. Cependant, une autorisation GMP limitée à l'overencapsulation peut être obtenue.

*18. Est-ce que le mélange d'une matière première autorisée et libérée par un QP avec du lactose (matière première autorisée et libérée par un QP) est de la reconstitution ou de la production?*

Il s'agit de production car par le mélange des deux matières premières, on crée le produit fini qui devra être libéré.

*19. Est-ce que la mesure (par exemple dans un cylindre de mesure) d'excipients (matières premières autorisées et libérées par un QP) de la reconstitution ou de la production?*

Ce n'est pas le fait de mesurer dans un cylindre qui va déterminer si c'est une fabrication, mais ce qui va être effectué par la suite: si le but est de fabriquer un nouveau médicament (un produit fini qui n'existe pas encore), alors, il s'agit d'une production.

*20. Est-ce que la mesure (par exemple dans un cylindre de mesure) d'excipients (libérés par un QP et livrés par le sponsor) de la reconstitution ou de la production?*

Ce n'est pas le fait de mesurer dans un cylindre qui va déterminer si c'est une fabrication, mais ce qui va être effectué par la suite: si le but est de fabriquer un nouveau médicament (un produit fini qui n'existe pas encore), alors, il s'agit d'une production.

*21. Est-ce que peser des excipients est de la reconstitution ou de la production ?*

Ce n'est pas le fait de peser qui va déterminer si c'est une fabrication, mais ce qui va être effectué par la suite: si le but est de fabriquer un nouveau médicament (un produit fini qui n'existe pas encore), alors, il s'agit d'une production.

*22. Est-ce que l'overencapsulation est de la reconstitution ou de la production?*

Il s'agit de production (voir question 17.)

23. *Est-ce que le produit fini est l'IMP libéré par le sponsor ou est-ce l'IMP et les excipients nécessaires à son administration?*

Il s'agit en principe de l'IMP libéré par le sponsor. Toutefois, dans certains cas, il nous faudra des informations sur la manière dont le médicament sera reconstitué avant l'administration pour pouvoir donner une réponse complète et correcte.

#### **Questions officine hospitalière versus Unité phase I**

24. *Points 2. Et 3.c) de la circulaire: qu'entend-on par "entité juridiquement séparée"?*

Tout dépend des statuts de l'entité légale, de la personne responsable légalement (qui signe les documents officiels comme les contrats par ex.), de l'origine des financements, etc ...

Pour déterminer si un centre de phase I fait partie de la même entité juridique que la pharmacie hospitalière, l'administrateur de l'hôpital peut être consulté.

Dans le cas où la situation n'est toujours pas claire après cette consultation, une demande d'avis peut être introduite à l'AFMPS selon la procédure d'avis scientifique telle que décrite sur le site web de l'AFMPS ([http://www.fagg-afmps.be/en/human\\_use/medicines/medicines/scientific\\_technical\\_advice/application\\_procedures/](http://www.fagg-afmps.be/en/human_use/medicines/medicines/scientific_technical_advice/application_procedures/)).

25. *Si le centre de phase I et la pharmacie hospitalière font partie de la même entité juridique, est-ce que le conditionnement peut avoir lieu dans le centre de phase I?*

Non, le conditionnement doit avoir lieu dans l'officine hospitalière, comme prévu à l'article 16 de l'AR du 30/06/2004.

#### **Questions QP release & personne qualifiée (QP)**

26. *Est-ce que les étapes de fabrication réalisées à la pharmacie hospitalière nécessitent une libération par un QP?*

Oui, s'il s'agit d'opérations nécessitant une autorisation.

27. *Est-ce que l'unité phase I qui reçoit les IMPs fabriqués a besoin d'une libération par un QP avant que l'administration puisse commencer ?*

Non, s'il s'agit uniquement de dispensation et d'administration.

28. *Si un centre de phase I réalise de la dispensation et de la reconstitution ainsi que des opérations de fabrication, est-il acceptable que le centre ne réalise pas de libération pour la dispensation et la reconstitution vu que ces opérations ne nécessitent pas d'autorisation ?*

Oui, puisque ces opérations ne nécessitent pas d'autorisation.

## Questions sur lien avec le dossier CTA

29. *Les aspects GMP inhérents à la fabrication des médicaments expérimentaux sont contrôlés lors de la validation du dossier CTA: cela signifie-t-il que pour chaque nouvel essai, un contrôle sur site de toutes les étapes liées à l'essai sera effectué? Ou est-ce que l'autorisation obtenue pour la production de certaines formes (par exemple la production d'ampoules stériles, de solution pour injection, de gélules, ...) suffira-t-elle lors de la soumission du dossier CTA dans le cas où ces formes sont utilisées dans le nouvel essai en question?*

Il s'agit d'une autorisation donnée pour une opération relative à une forme pharmaceutique en particulier. Cette autorisation est liée à l'opération et peut donc servir de justificatif lors de la soumission de plusieurs dossiers CTA de demandes pour essais cliniques.

30. *Lors de la soumission du dossier CTA, l'Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD) doit contenir les données de stabilité liées à la dispensation de l'IMP. Cela signifie-t-il uniquement les données de stabilité relatives au produit en général ou également l'analyse que chaque préparation individuelle (liée à chaque lot et indépendamment de la taille du lot)? D'une manière générale, quelles sont les attentes en matières d'études de stabilité?*

Tout dépend du type de dossier: s'il s'agit d'un médicament enregistré qui est retiré de son emballage primaire commercial pour préparer l'administration individuelle à chaque participant à l'essai, il ne sera pas nécessaire de fournir des études de stabilité.

Par contre, si il y a modification de la forme du médicament (par ex: overencapsulation), les caractéristiques du produits peuvent être modifiées. Des études doivent alors être fournies afin de démontrer que les caractéristiques du produit restent inchangées.  
Ex: le tocopherol A peut voir ses caractéristiques modifiées par certains excipients.

Et s'il s'agit d'une nouvelle substance, toutes les études de stabilité nécessaires à la garantie de la bonne conservation du produit seront nécessaires.