

Anne Lenaers  
Tel. : 02/524.81.03  
Fax : 02/524.80.01  
e-mail : [anne.lenaers@afmps.be](mailto:anne.lenaers@afmps.be)

Omzendbrief nr. 596  
Aan de opdrachtgevers

Aan de fabrikanten en/of distributeurs van geneesmiddelen voor onderzoek

Aan de ziekenhuisapothekers

Aan de hoofdgeneesheren van de ziekenhuizen

Aan de ziekenhuisdirecteurs

Aan de fase-I-centra

Aan de directeurs van instellingen voor menselijk lichaamsmateriaal

| uw bericht van | uw kenmerk | ons kenmerk         | bijlagen | datum        |
|----------------|------------|---------------------|----------|--------------|
| -              | -          | DGPRE/RD/KFB/518415 | 1        | 25 FEB. 2013 |

## PRODUCTIE- EN DISTRIBUTIEACTIVITEITEN MET GENEESMIDDELEN VOOR ONDERZOEK

Geachte Mevrouw,

Geachte Heer,

Deze omzendbrief heeft tot doel om de vereisten voor productieactiviteiten met geneesmiddelen voor onderzoek te herhalen en het standpunt van het FAGG te verduidelijken betreffende een aantal punten die voor interpretatie vatbaar zijn, zoals de begrippen terhandstelling, verpakking en reconstitutie. Deze omzendbrief vervangt en annuleert omzendbrief 567 en geldt voor elke productie- en distributieactiviteit betreffende een geneesmiddel voor onderzoek, ongeacht de fase of het statuut (commercieel of niet-commercieel) van de klinische proef waarin het wordt gebruikt.

Na de publicatie van omzendbrief 567 hebben een aantal centra voor fase-I onderzoek en ziekenhuisapotheken productieactiviteiten met geneesmiddelen voor onderzoek (IMP's = Investigational Medicinal Products) aan het FAGG gemeld.

Naar aanleiding daarvan en zoals voorzien in de omzendbrief, hebben de inspecteurs van het FAGG de meeste van deze instanties bezocht. Het betrof hier vooral een kennismaking met de situatie op het terrein en in het algemeen waren de resultaten van deze inspecties bemoedigend.

Hier kunt u verschillende situaties terugvinden die kunnen voorkomen in ziekenhuisapotheken en fase-I-centra, alsook de werkwijze die gevolgd dient te worden bij latere stappen:

**1) De ziekenhuisapotheek of het fase-I-centrum heeft de activiteiten gemeld aan het FAGG in het kader van omzendbrief 567 en werd reeds geïnspecteerd:**

Deze instanties zullen een nota ontvangen van het DG Inspectie van het FAGG met een inventaris van de actuele situatie van de instantie en de verschillende mogelijkheden die zich voordoen. Deze nota lijst het volgende op, afhankelijk van het geval:

- Verrichtingen die onmiddellijk vergunbaar zijn
- Verrichtingen die vergunbaar zijn mits bepaalde aanpassingen (rekening houdend met het CAPA plan (Corrective and Preventive Actions) waar nodig, dat ingediend moet worden of reeds ingediend werd door de instantie)

De verrichtingen die gemeld werden in het kader van omzendbrief 567 en die als vergunbaar werden beoordeeld, met of zonder aanpassingen, mogen voortgezet worden tijdens het vergunningsproces (dat voortgezet zal worden rekening houdend met de reeds gebeurde inspectie). In bepaalde gevallen kan een tweede inspectie voorzien worden alvorens de vergunning te verlenen om de gedane aanpassingen te beoordelen. De verrichtingen die niet werden opgenomen in de lijst met vergunbare verrichtingen, met of zonder aanpassingen, mogen niet meer voortgezet worden.

**2) De ziekenhuisapotheek of het fase-I-centrum heeft de activiteiten gemeld aan het FAGG in het kader van omzendbrief 567, maar werd nog niet geïnspecteerd:**

De verrichtingen die gemeld werden, mogen voortgezet worden in afwachting van een inspectie die zal plaatsvinden in de komende maanden door het DG Inspectie van het FAGG.

**3) De ziekenhuisapotheek of het fase-I-centrum heeft de activiteiten gemeld aan het FAGG in het kader van omzendbrief 567 en wil een vergunning aanvragen voor andere activiteiten dan degene die reeds gemeld werden:**

Voor deze nieuwe activiteiten dient de klassieke procedure gevolgd te worden voor het aanvragen van een vergunning volgens het Koninklijk Besluit van 30 juni 2004, eveneens beschreven op de website van het FAGG ([http://www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK\\_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/vergunningen/vergunning\\_KB\\_30\\_06\\_2004/](http://www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/vergunningen/vergunning_KB_30_06_2004/)). Deze activiteiten mogen niet uitgevoerd worden op de site vooraleer de vergunning werd verleend door het FAGG.

**4) De ziekenhuisapotheek of het fase-I-centrum heeft geen activiteiten gemeld aan het FAGG in het kader van omzendbrief 567 en wil een vergunning aanvragen voor deze activiteiten:**

De klassieke procedure moet gevolgd worden voor het aanvragen van een vergunning volgens het Koninklijk Besluit van 30 juni 2004, eveneens beschreven op de website van het FAGG ([http://www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK\\_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/vergunningen/vergunning\\_KB\\_30\\_06\\_2004/](http://www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/vergunningen/vergunning_KB_30_06_2004/)). Deze activiteiten mogen niet uitgevoerd worden op de site vooraleer de vergunning werd verleend door het FAGG.

**5) De ziekenhuisapotheek of het fase-I-centrum heeft geen activiteiten gemeld aan het FAGG in het kader van omzendbrief 567 en wil geen vergunning aanvragen voor deze productieactiviteiten:**

Geen enkele andere activiteit dan degene beschreven in punt 3. van deze omzendbrief mag uitgevoerd worden in de ziekenhuisapotheek of in het fase-I-centrum<sup>1</sup> zonder vergunning.

<sup>1</sup> Met uitzondering van de verpakking die een vergunning 30/06/2004 vereist om gerealiseerd te worden in de centra voor fase-I onderzoek die juridisch een gescheiden entiteit vormen van het ziekenhuis.

## **1. Fabricage van geneesmiddelen voor onderzoek**

De basisregel luidt:

**Elke verrichting bestaande uit de fabricage van een geneesmiddel voor onderzoek vereist een vergunning voor fabricage overeenkomstig het KB van 30 juni 2004 tot uitvoering van de wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon.**

Het commerciële of niet-commerciële statuut van een klinische proef beïnvloedt deze basisregel niet.

Deze vereiste geldt voor **alle** geneesmiddelen voor onderzoek, ongeacht hun aard of technologie; bijvoorbeeld:

- geneesmiddelen voor geavanceerde therapie (ATMPs = Advanced Therapy Medicinal Products)
- radiofarmaceutica

Er zal evenwel rekening worden gehouden met de bijzondere kenmerken van deze fabricageprocédés, en elke aanvraag zal in haar totaliteit bekeken worden.

In het geval waar de fabricage gebeurt in een ziekenhuisapotheek, zal de vergunning toegekend worden aan een nieuwe wettelijke entiteit die afhangt van het ziekenhuis en die specifiek hiervoor wordt gecreëerd (al dan niet binnen de ziekenhuisapotheek) en dus niet aan de ziekenhuisapotheek als geheel.

## **2. Opslaan van geneesmiddelen voor onderzoek**

Wat betreft de opslag van IMP's, hangt het wettelijke kader af van het statuut van de betrokken instantie. Er wordt een onderscheid gemaakt tussen ziekenhuizen en andere instanties zoals fase-I-centra die juridisch geen deel uitmaken van een ziekenhuis.

Overeenkomstig het Koninklijk Besluit van 4 maart 1991 houdende vaststelling van de normen waaraan een ziekenhuisapotheek moet voldoen om te worden erkend, mogen ziekenhuisapotheken geneesmiddelen voor onderzoek opslaan die **worden gebruikt in proeven die plaatsvinden in de instelling zelf**<sup>2</sup>. (Nota : dit wil zeggen dat een ambulante patiënt die deelneemt aan een proef in een ziekenhuis, de geneesmiddelen voor onderzoek kan ontvangen van de ziekenhuisapotheek, maar dat er géén distributie kan gebeuren naar een ander ziekenhuis.)

Ziekenhuisapotheken moeten voor deze activiteiten dus niet over een opslagvergunning 30 juni 2004 beschikken.

Indien het centrum voor fase-I onderzoek juridisch een aparte entiteit is van het ziekenhuis<sup>3</sup>, moet het een opslagvergunning volgens het Koninklijk Besluit van 30 juni 2004 aanvragen indien het geneesmiddelen voor klinisch onderzoek opslaat.

Indien de activiteiten van het fase-I-centrum zich beperken tot het opslaan van geneesmiddelen voor onderzoek en er geen enkele fabricage plaatsvindt, volstaat een distributievergunning voor geneesmiddelen voor onderzoek volgens het Koninklijk Besluit van 30 juni 2004. Het centrum moet in dat geval aan de GDP-regels (Good Distribution Practices) en de wettelijke voorwaarden (KB 30 juni 2004) voldoen.

<sup>2</sup> Hetgeen betekent dat de geneesmiddelen bestemd zijn voor patiënten binnen de legale entiteit van het ziekenhuis.

<sup>3</sup> Centrum voor fase-I onderzoek dat volgens de statuten, de verantwoordelijkheden en de financiering een andere legale entiteit is dan het ziekenhuis.



### **3. Verrichtingen die geen fabricagevergunning vereisen**

Er is geen fabricagevergunning noodzakelijk voor het uitvoeren van bepaalde verrichtingen voorafgaand aan het gebruik van geneesmiddelen voor onderzoek.

Deze verrichtingen zijn:

#### **a) terhandstelling**

De terhandstelling ("dispensing") is de voorbereiding van geneesmiddelen vóór de toediening ervan aan een individuele patiënt en kan worden beschouwd als het verlengde van deze verrichting. Daarom is er geen fabricagevergunning noodzakelijk voor deze handeling.

De terhandstelling wordt beschouwd als het overbrengingsproces van een geneesmiddel voor onderzoek van zijn primaire verpakking naar een ander omhulsel (spuit, fles of beker).

Het geneesmiddel moet zo snel mogelijk na de terhandstelling worden gebruikt, rekening houdend met de stabiliteitsgegevens zoals vermeld in de aanvraag voor een klinische proef (Clinical Trial Application – CTA), ingediend bij het FAGG.

#### **b) reconstitutie**

De reconstitutie kan worden beschouwd als zijnde een deel van het terhandstellingsproces.

Ter herinnering: in bijlage 13 van de GMP's (Good Manufacturing Practices) wordt reconstitutie beschouwd als het proces waarbij:

- het geneesmiddel voor onderzoek wordt opgelost of gedispergeerd alvorens te worden toegediend aan de deelnemers van een klinische proef
- of
- het geneesmiddel voor onderzoek wordt opgelost of gemengd met andere substanties die als excipiëns dienen voor de toediening.

Het mengen van meerdere ingrediënten, actieve substantie inbegrepen, om een geneesmiddel voor onderzoek te produceren, kan in geen geval als reconstitutie worden beschouwd.

Een geneesmiddel voor onderzoek moet er zijn alvorens een proces gedefinieerd kan worden als reconstitutie.

De toediening moet zo snel mogelijk na reconstitutie gebeuren, rekening houdend met de stabiliteitsgegevens zoals vermeld in de CTA.

Het proces van reconstitutie moet beschreven zijn in de CTA en bovendien ook in het dossier van het geneesmiddel voor onderzoek (IMPD: Investigational Medicinal Product Dossier) alsook in het protocol of elk document, ter plaatse beschikbaar, dat ermee verband houdt.

**Kortom, reconstitutie mag enkel bestaan uit de oplossing, dispersie, verdunning of vermenging van een eindproduct (IMP: Investigational Medicinal Product / geneesmiddel voor onderzoek) dat op voorhand werd vrijgegeven door een bevoegde persoon (Qualified Person – QP).**

### c) verpakking

Volgens artikel 16 van het KB van 30 juni 2004 is een vergunning vereist voor zowel de volledige en gedeeltelijke fabricage van geneesmiddelen voor onderzoek, als voor het opsplitsen en verpakken ervan.

Deze vergunning is echter niet vereist voor de reconstitutie voorafgaand aan het gebruik of de verpakking wanneer deze verrichtingen plaatsvinden **in ziekenhuisapotheken** en de geneesmiddelen bestemd zijn **voor gebruik binnen de instelling zelf**<sup>4</sup>. **Elke andere instelling die deze verrichting wil uitvoeren, moet een vergunning hebben.**

In het glossarium van GMP wordt verpakken als volgt omschreven:

*"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."*

Concreet betekent dit dat ziekenhuisapotheken de volgende verrichtingen mogen doen zonder over een vergunning te moeten beschikken:

- Primaire verpakking van niet-steriele vormen (dus ook blinderen en randomiseren)
- Secundaire verpakking (idem)

Alle andere instanties moeten over een vergunning beschikken voor dit type handelingen. Centra voor fase-I onderzoek die juridisch niet tot een ziekenhuis behoren, moeten dus voor deze verrichtingen wel degelijk over een vergunning beschikken.

#### 4. Link met het CTA-dossier

De GMP-aspecten inherent aan de fabricage van geneesmiddelen voor onderzoek worden gecontroleerd bij de validatie van elk CTA-dossier.

Indien er voor een verrichting uitgevoerd in de proef een GMP-vergunningsaanvraag loopt bij het DG Inspectie, kan een voorwaardelijke vergunning worden toegekend aan het CTA-dossier. De klinische proef mag pas starten na regularisatie van de GMP-aspecten.

Indien het centrum zich nog niet gemeld heeft bij het DG Inspectie, zal het ingediende CTA-dossier door de Afdeling R&D ongeldig worden verklaard.

Ter herinnering: het Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD) moet bij de indiening van het CTA-dossier de stabiliteitsgegevens verbonden aan de terhandstelling bevatten.

---

<sup>4</sup> Hetgeen betekent dat de geneesmiddelen bestemd zijn voor patiënten binnen de legale entiteit van het ziekenhuis.

## 5. Samenvatting

Hieronder vindt u een samenvatting van de stappen die bij het FAGG moeten worden ondernomen afhankelijk van de verrichtingen uitgevoerd door elke site:

|                          | Opslag                       | Terhandstelling<br>en reconstitutie | Verpakking<br>(cf. GMP<br>glossary) | Overige<br>fabrikage-<br>activiteiten |
|--------------------------|------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
| Fase-I-centra            | GDP-vergunning<br>30/06/2004 | *                                   | GMP-vergunning<br>30/06/2004        | GMP-vergunning<br>30/06/2004          |
| Ziekenhuis-<br>apotheken | V                            | V                                   | V                                   | GMP-vergunning<br>30/06/2004          |
| Andere                   | GDP-vergunning<br>30/06/2004 | Niet van<br>toepassing              | GMP-vergunning<br>30/06/2004        | GMP-vergunning<br>30/06/2004          |

\* = in de centra voor fase-I onderzoek zijn de terhandstelling en de reconstitutie toegelaten zonder verdere stappen. Voor alle andere verrichtingen, ook voor de opslag, is een vergunning vereist.

V = in de ziekenhuisapotheken zijn de opslag, de terhandstelling en reconstitutie en de verpakking toegelaten zonder verdere stappen op voorwaarde dat deze verrichtingen plaatsvinden in een ziekenhuisapotheek en dat de geneesmiddelen bestemd zijn om in datzelfde ziekenhuis te worden gebruikt. Voor elke andere verrichting is een vergunning vereist.

GDP-vergunning = vergunning voor opslag en/of distributie

GMP-vergunning = vergunning voor fabrikage

In de praktijk moet een vergunningsaanvraag 30/06/2004 worden ingediend bij het DG Inspectie van het FAGG. De te volgen procedure wordt uitgelegd op de website van het FAGG: [http://www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK\\_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/vergunningen/vergunning\\_KB\\_30\\_06\\_2004/](http://www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/vergunningen/vergunning_KB_30_06_2004/)

Belangrijke opmerking:

- een vergunning wordt steeds toegekend voor specifieke verrichtingen. Bij wijziging van de bestaande situatie (andere verrichtingen, wijziging van lokalen, ander type van producten,...) moet een aanvraag tot uitbreiding of wijziging worden ingediend bij het DG Inspectie van het FAGG, waarna een onderzoek zal worden uitgevoerd om de nieuwe activiteiten toe te staan.
- Bij vragen rond het indienen van een vergunningsaanvraag bij het DG inspectie, is het contactpunt voor de firma's die ingeschreven zijn op de Franse taalrol: [olivier.pauwels@fagg.be](mailto:olivier.pauwels@fagg.be) en het contactpunt voor de firma's die ingeschreven zijn op de Nederlandse taalrol: [isabelle.verschaeve@fagg.be](mailto:isabelle.verschaeve@fagg.be). In geval van twijfel betreffende de te volgen procedure bij het FAGG, kunt u steeds een e-mail versturen naar het algemene e-mailadres van de Afdeling Onderzoek & Ontwikkeling ([ct.rd@fagg.be](mailto:ct.rd@fagg.be)).

Wij danken u voor de aandacht die u aan deze omzendbrief zal schenken.

Met de meeste hoogachting,



Xavier De Cuyper

Administrateur-generaal



|   |
|---|
| <b>Bijlage van de omzendbrief GMP voor klinische proeven – Document vragen/antwoorden</b> |
|---|

### **Algemene vragen**

1. *Zullen de "speciale" omstandigheden die inherent zijn aan "early phase" onderzoek (b.v. beperkte stabiliteitsgegevens, geen tijd voor kwaliteitscontroletesten, ...) in rekening worden gebracht tijdens de GMP inspectie?*

De GMP zoals beschreven in Eudralex volume 4 houden rekening met het specifiek karakter van het proces.

2. *Er zijn regelmatig wijzigingen tijdens de "early phase" ontwikkeling, vooral voor nieuwe types producten of nieuwe bereidingen. Hoe snel zal er een inspectie kunnen plaatsvinden om de vergunning te bekomen?*

Een nieuwe inspectie zal enkel ingepland worden in geval van belangrijke wijzigingen aan de vergunning, zoals bijvoorbeeld een wijziging van de farmaceutische vorm (zie annex I van vergunning KB 30/06/2004: [http://www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK\\_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/vergunningen/vergunning\\_KB\\_30\\_06\\_2004/](http://www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/vergunningen/vergunning_KB_30_06_2004/))

### **Vragen omtrent vergunningen**

- a) Types vergunningen en toegelaten activiteiten

3. *Is het correct om te stellen dat de toegekende vergunning onbeperkt geldig is en hernieuwd wordt na een opvolginginspectie?*

Ja. De inspecties vinden om de 2 à 3 jaar plaats en laten toe om een GMP certificaat te bekomen om de vergunning te ondersteunen.

4. *Welke zijn de criteria voor de persoon die verantwoordelijk is voor de vrijgave van de loten? Ziekenhuisapotheker? QP?*

Het moet een QP zijn.

Alle informatie betreffende de QP kan bekomen worden bij het FAGG bij Mevr. Ingeborg Dhaese ([ingeborg.dhaese@fagg.be](mailto:ingeborg.dhaese@fagg.be)). Ter herinnering: het is niet altijd noodzakelijk om een voltijdse QP te hebben.



5. *Is er slechts één type fabricagevergunning of is het mogelijk om een onbeperkte vergunning aan te vragen voor een bepaalde activiteit zoals bv. het afwegen van poeders? Of enkel voor het mengen van hulpstoffen en actieve substanties?*

Ja, het is mogelijk (zie ook de verschillende activiteiten in annex I van vergunning KB 30/06/2004: [http://www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK\\_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/vergunningen/vergunning\\_KB\\_30\\_06\\_2004/](http://www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/vergunningen/vergunning_KB_30_06_2004/))

Er dient opgemerkt te worden dat een vergunning wordt toegekend voor de fabricage van één of meerdere types producten (bv. een poeder, capsules, kleine biologische volumes,...). De vergunning laat toe om een activiteit uit te voeren met deze types producten of om deze types producten te maken. Voor elke andere farmaceutische vorm, elk ander type product of elke andere activiteit moet een nieuwe vergunningsaanvraag ingediend worden.

6. *Indien een centrum een fabricagevergunning heeft bekomen, mag dit centrum dan het geneesmiddel voor onderzoek verdelen naar een ander centrum/andere centra in België in het kader van een multicentrische fase-I studie?*

Ja, indien naar het naar een Belgisch centrum is.  
In geval van verzending buiten België moet een vergunning 30/06/2004 IC out naar de EU landen aangevraagd worden.

7. *Moet een distributievergunning aangevraagd worden voor IMPs die geproduceerd worden in het centrum en die bestemd zijn voor ambulante behandeling of kan dezelfde redenering gevolgd worden als voor de ziekenhuizen (geen distributievergunning) ?*

Een fabricagevergunning omvat automatisch een vergunning voor stockage en distributie zodat deze niet afzonderlijk moeten aangevraagd worden.

8. *Kan een fase-I centrum met een GDP-vergunning fungeren als depot voor distributie naar andere klinische centra?*

Ja, de activiteiten zullen opgelijst zijn in de vergunning.

9. *Is het mogelijk om extemporaneuze bereidingen te maken zonder bijkomende analytische stappen alvorens het IMP toe te dienen aan vrijwilligers?*

Ja, indien de stabiliteitsgegevens die werden aangeleverd door de sponsor beschikbaar zijn én indien de instantie over een vergunning beschikt om dergelijke verrichtingen uit te voeren .

b) Terhandstelling

**Algemene opmerking**

**De terhandstelling betreft enkel geneesmiddelen die gebruikt worden in hetzelfde centrum**

10. *Wordt het overbrengen van bv. tabletten van een bulk pot naar individuele potjes volgens een randomisatieschema beschouwd als 'terhandstelling'?*

Ja, indien de bulk pot werd vrijgegeven door een QP (het moet gaan om een afgewerkt en vrijgegeven geneesmiddel).

11. *Wordt het aanbrengen van labels voor het individualiseren van de individuele behandelingen beschouwd als 'terhandstelling'?*

Ja, indien het gaat om een afgewerkt en vrijgegeven geneesmiddel.

12. *Wordt het verdelen van een bulk poeder naar individuele dosissen voor de patiënten beschouwd als 'terhandstelling'?*

Neen, aangezien het bulk poeder geen afgewerkt en vrijgegeven geneesmiddel is.

13. *Wordt het opsplitsen van een IMP blisterverpakking naar meerdere eenheden beschouwd als 'terhandstelling'?*

Ja, indien het gaat om een afgewerkt product dat werd vrijgegeven door een QP.

14. *Wordt de verdeling per patiënt van een commercieel beschikbaar geneesmiddel in een randomisatiebox beschouwd als 'terhandstelling'?*

Ja, vermits het gaat om een afgewerkt en vrijgegeven product en bestemd is voor een bepaalde patiënt die behandeld wordt in het centrum.

c) Reconstitutie

**Algemeen principe**

**Om als 'reconstitutie' beschouwd te kunnen worden, moeten de verrichtingen in al de gevallen uitgevoerd worden op een afgewerkt en vrijgegeven geneesmiddel met als doel een geïndividualiseerde behandeling op te stellen op naam van elke persoon die deelneemt aan de proef en die behandeld zal worden in hetzelfde centrum.**

Voorbeelden

- 1) Oncologie : cytostatica : Reconstitutie van een gelyofiliseerd poeder met een solvens, waarna een fractie van deze oplossing wordt gebruikt om te injecteren in een baxter.
- 2) Het bereiden van een orale oplossing of suspensie door steriel water toe te voegen aan een poeder of aan antibiotische granulen voor kinderen tot aan een markering op de fles.

Het afwegen of mengen van één of meerdere actieve substanties met één of meerdere hulpstoffen om het afgewerkt product te bereiden, mag daarentegen in geen enkel geval beschouwd worden als 'reconstitutie'.

15. *Wordt het verdunnen van aseptische of steriele formulaties beschouwd als 'reconstitutie'?*

Ja, indien het gaat om een afgewerkt en vrijgegeven geneesmiddel.



*16. Wordt het aanmaken van een vehiculum bestaande uit meerdere hulpstoffen waarin de IMP wordt gemengd, beschouwd als 'reconstitutie'?*

Neen, het gaat hier om fabricage.

Indien daarentegen het vehiculum en ook de actieve substantie worden aangemaakt en vrijgegeven, dan kan dit beschouwd worden als 'reconstitutie'.

*17. Wordt het mengen van een commercieel beschikbare tablet (dus geproduceerd en vrijgegeven door een QP) met lactose (vergunde grondstof vrijgegeven door een QP) beschouwd als 'reconstitutie' of 'productie'?*

Het gaat hier om productie vermits er in dit geval een nieuwe farmaceutische vorm wordt gecreëerd: een capsule bestaande uit een tablet van een farmaceutische specialiteit, vermengd met lactose. Een GMP-vergunning die beperkt is tot overencapsulatie kan evenwel worden bekomen.

*18. Wordt het mengen van een vergunde grondstof, vrijgegeven door een QP, met lactose (vergunde grondstof en vrijgegeven door een QP) beschouwd als 'reconstitutie' of 'productie'?*

Het gaat hier om productie vermits door het mengen van de twee grondstoffen er een afgewerkt product wordt gecreëerd dat vrijgegeven zal moeten worden.

*19. Wordt het afmeten (bv. in een maatcilinder) van hulpstoffen (vergunde grondstoffen en vrijgegeven door een QP) beschouwd als 'reconstitutie' of 'productie'?*

Het is niet het afmeten in een maatcilinder dat zal bepalen of het om fabricage gaat, maar hetgene wat vervolgens zal worden uitgevoerd: indien het doel is een nieuw geneesmiddel te maken (een afgewerkt product dat nog niet bestaat), dan gaat het om productie.

*20. Wordt het afmeten (bv. in een maatcilinder) van hulpstoffen (vrijgegeven door een QP en afgeleverd door de sponsor) beschouwd als 'reconstitutie' of 'productie'?*

Het is niet het afmeten in een maatcilinder dat zal bepalen of het om fabricage gaat, maar hetgene wat vervolgens zal worden uitgevoerd: indien het doel is een nieuw geneesmiddel te maken (een afgewerkt product dat nog niet bestaat), dan gaat het om productie.

*21. Wordt het afwegen van hulpstoffen beschouwd als 'reconstitutie' of 'productie'?*

Het is niet het afwegen dat zal bepalen of het om fabricage gaat, maar hetgene wat vervolgens zal worden uitgevoerd: indien het doel is een nieuw geneesmiddel te maken (een afgewerkt product dat nog niet bestaat), dan gaat het om productie.

*22. Wordt overencapsulatie beschouwd als 'reconstitutie' of 'productie'?*

Het gaat om productie (zie vraag 17).



*23. Is het eindproduct het vrijgegeven IMP door de sponsor of is dit het IMP en de hulpstoffen die nodig zijn voor de toediening?*

In principe gaat het om het IMP vrijgegeven door de sponsor. In bepaalde gevallen hebben we echter bijkomende informatie nodig betreffende de reconstitutie van het geneesmiddel alvorens het toe te dienen om een volledig en correct antwoord te kunnen geven.

#### **Vragen i.v.m. ziekenhuisapotheek versus fase-I eenheid**

*24. Punt 2. en 3.c) van de omzendbrief : wat verstaat men onder "juridisch gescheiden entiteit"?*

Alles hangt af van de status van de wettelijke entiteit, van de persoon die wettelijk verantwoordelijk is (die de officiële documenten ondertekent zoals contracten bv.), van de oorsprong van de financieringen, enz.  
Om te bepalen of een fase-I centrum deel uitmaakt van dezelfde juridische entiteit als de ziekenhuisapotheek, kan hiervoor de ziekenhuisbeheerder geraadpleegd worden.

In het geval waar de situatie nog steeds niet duidelijk is na deze raadpleging, kan een advies aangevraagd worden bij het FAGG volgens de procedure van wetenschappelijk advies zoals beschreven op de website van het FAGG ([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. Indien het fase-I centrum en de ziekenhuisapotheek deel uitmaken van dezelfde juridische entiteit, kan de verpakking dan plaatsvinden in het fase-I centrum?*

Neen, de verpakking moet plaatsvinden in de ziekenhuisapotheek, zoals voorzien in artikel 16 van het KB van 30/06/2004.

#### **Vragen QP release & qualified person (QP)**

*26. Is een vrijgave door de QP vereist bij fabricagestappen die worden uitgevoerd in de ziekenhuisapotheek ?*

Ja, indien het gaat om verrichtingen waarvoor een vergunning vereist is.

*27. Is een vrijgave door de QP vereist voor de fase-I eenheid die de geproduceerde IMPs ontvangt, alvorens de toediening ervan kan starten?*

Neen, het gaat enkel om terhandstelling en toediening.

*28. Indien een fase-I centrum zowel terhandstelling en reconstitutie als fabricage-activiteiten uitvoert, is het dan aanvaardbaar dat het centrum geen vrijgave uitvoert voor de terhandstelling en de reconstitutie gezien er geen vergunning vereist is voor deze activiteiten?*

Ja, aangezien er voor deze activiteiten geen vergunning vereist is.

## Vragen met betrekking tot het CTA dossier

*29. De GMP-aspecten inherent aan de fabricage van geneesmiddelen voor onderzoek worden gecontroleerd bij de validatie van elk CTA-dossier. Betekent dit dat bij elke nieuwe studie er een on-site controle gebeurt van het gehele proces verbonden aan de studie? Of volstaat de vergunning bekomen voor de productie van bepaalde vormen (bv. steriele bereidingen van ampullen, oplossingen voor injectie, capsules, ...) bij het indienen van het CTA-dossier in geval deze vormen gebruikt worden in de nieuwe studie?*

Het gaat om een vergunning die verleend werd voor een activiteit met een bepaalde farmaceutische vorm. Deze vergunning is gelinkt aan de activiteit en kan bijgevolg als rechtvaardiging gebruikt worden bij het indienen van meerdere CTA-dossiers voor aanvragen van klinische studies.

*30. Bij het indienen van het CTA-dossier moet het Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD) de stabiliteitsgegevens bevatten die verbonden zijn aan de terhandstelling van het IMP. Betekent dit enkel de stabiliteitsgegevens m.b.t. het product in het algemeen of eveneens de analyse van elke individuele bereiding (bepaald lot en onafhankelijk van de lotgrootte)? Wat zijn algemeen gezien de verwachtingen betreffende de stabiliteitsstudies?*

Alles hangt af van het type dossier : indien het gaat om een geregistreerd geneesmiddel dat uit zijn commerciële primaire verpakking werd verwijderd om de individuele toedieningen te bereiden voor elke deelnemer aan de studie, is het niet noodzakelijk om stabiliteitsstudies in te dienen.

Indien er daarentegen een aanpassing is van de vorm van het geneesmiddel (zoals bv. overencapsulatie), kunnen de eigenschappen van het product gewijzigd zijn. In dit geval moeten studies ingediend worden om aan te tonen dat de eigenschappen van het product onveranderd zijn gebleven.

Bv. de eigenschappen van tocoferol A kunnen wijzigen naargelang de hulpstoffen.

Wanneer het gaat om een nieuwe substantie zijn alle stabiliteitsstudies noodzakelijk om een goede bewaring van het product te verzekeren.