



Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen  
en Gezondheidsproducten

LW BRIEF VAN

LW REF.

ONZE REF. FAGG/O&O/KFB/96852

DATUM

BIJLAGE(N) /

CONTACT

TEL. 02 524 80 00

FAX 02 524 80 01

E-MAIL ct.rd@fagg-afmps.be

## Omzendbrief nr. 567

**Aan opdrachtgevers van klinische proeven  
Aan producenten van geneesmiddelen voor onderzoek**

**Aan de ziekenhuisapothekers**

**Aan de hoofdgeneesheren van de ziekenhuizen**

**Aan de ziekenhuisdirecties**

**BETREFT Productie-activiteiten met geneesmiddelen voor onderzoek**

Geachte Mevrouw, Geachte Heer,

### **1. Wettelijke vereisten voor het produceren van geneesmiddelen voor onderzoek**

De wet inzake experimenten op de menselijke persoon dd. 07/05/2004 beschrijft in artikel 24 de noodzaak voor een vergunning voor de vervaardiging van geneesmiddelen voor onderzoek (Investigational Medicinal Products of IMPs):

*Art. 24. § 1 Voor de vervaardiging en de invoer van geneesmiddelen voor onderzoek is een vergunning vereist, verleend door de minister. Een vergunning is ook vereist indien het geneesmiddel voor onderzoek wordt vervaardigd met het oog op uitvoer.*

Het KB van 30/06/2004 beschrijft dit verder:

*Art. 16. § 1. De in artikel 24, § 1, van bovenvermelde wet van 7 mei 2004 bedoelde vergunning is voor zowel volledige als gedeeltelijke vervaardiging van geneesmiddelen voor onderzoek vereist, alsmede voor de diverse procédés voor het opsplitsen en verpakken. De vergunning is ook vereist indien de vervaardigde producten voor de uitvoer zijn bestemd.*

*Een vergunning voor invoer is vereist voor de invoer uit derde landen.*

*§ 2. De in artikel 24, § 1, van bovenvermelde wet van 7 mei 2004 bedoelde vergunning is evenwel niet vereist voor de aan het gebruik voorafgaande reconstitutie of voor het verpakken indien deze verrichtingen in ziekenhuizen, gezondheidscentra of klinieken worden uitgevoerd door apothekers en indien de geneesmiddelen voor onderzoek uitsluitend voor gebruik in die instellingen bestemd zijn.*

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten  
Eurostation II  
Victor Hortaplein 40/40  
1060 Brussel  
www.fagg.be

.be

De betrokken diensten van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) realiseren zich echter dat er nog steeds onduidelijkheden bestaan rond het toepassingsgebied van deze bepalingen. Daarom werd door het FAGG een document opgesteld waarin de verschillende mogelijkheden worden beschreven. De rol van de verschillende belanghebbenden wordt in deze omzendbrief verder uitgeklaard. Aan de belanghebbenden wordt gevraagd zich kenbaar te maken en zich in regel te stellen indien dit nog niet zou gebeurd zijn.

## 2. Mogelijkheden

### 2.1 Vergunningshouders volgens het KB van 30/06/2004

Om een geneesmiddel voor onderzoek te vervaardigen vanuit zijn bestanddelen, is een vergunning 30/06/2004 noodzakelijk. Alvorens een dergelijke vergunning zal worden toegekend, zal door middel van een inspectie worden nagegaan of aan de voorwaarden wordt voldaan. Elke instantie kan een dergelijke vergunning aanvragen, ongeacht of ze een farmaceutische firma, een fase I centrum, een ziekenhuisapotheek of een andere "instantie" is.

### 2.2 Ziekenhuisapotheek

Zoals vermeld in het KB van 30/06/2004 kan de ziekenhuisapotheek instaan voor de reconstitutie of voor het verpakken mits het geneesmiddel voor onderzoek wordt gebruikt binnen de instelling waarvoor de ziekenhuisapotheek instaat.

Reconstitutie wordt beschouwd als het proces waarbij:

- het geneesmiddel voor onderzoek wordt opgelost of gedispergeerd alvorens toediening aan een proefpersoon

OF

- het geneesmiddel voor onderzoek wordt verdund of gemengd met andere substanties bedoeld als vehiculum voor toedieningsdoeleinden.

Dit proces moet beschreven zijn in de aanvraag voor klinische proef, het geneesmiddeldossier (Investigational Medicinal Product Dossier - IMPD), het protocol of een ander document beschikbaar op de site waar de proef zal worden uitgevoerd. De toediening moet zo snel mogelijk na de reconstitutie gebeuren.

Het mengen van verschillende ingrediënten, de actieve substantie inbegrepen, om het IMP te produceren kan NIET beschouwd worden als reconstitutie. Een IMP moet vrijgegeven zijn door een Europese bevoegde persoon (EU Qualified Person – QP) alvorens een proces kan beschouwd worden als reconstitutie.

Indien een ziekenhuisapotheek bijkomende handelingen zou willen uitvoeren, moet een vergunning volgens het KB 30/06/2004 worden aangevraagd (zie punt 2.1), of moet een inspectie worden aangevraagd in het kader van het project “minimal GMP requirements for phase I trials” (zie verder).

### 2.3 Fase I – centra

Gezien fase I-onderzoekscentra niet gedefinieerd zijn in de Belgische wetgeving, is het voor een dergelijk centrum niet altijd duidelijk wat nu juist de regelgeving is. Voor een fase I- centrum zijn er eveneens twee mogelijkheden: ofwel wordt een vergunning volgens het KB 30/06/2004 aangevraagd (zie punt 2.1), of wordt een inspectie aangevraagd in het kader van het project “minimal GMP requirements for phase I trials” (zie verder).

## 3. Procedures

Het FAGG laat een overgangperiode toe waarin verwacht wordt van de verschillende betrokkenen dat ze zich kenbaar maken, en dat ze een duidelijke keuze maken tussen de twee onderstaande procedures. Deze overgangperiode zal lopen tot 15/06/2010. Aanvragen voor klinische proeven waaraan instanties deelnemen die zich niet in regel gesteld hebben, zullen na deze datum onmiddellijk geweigerd worden.

Verwacht wordt dat in de loop van 2010 alle aanvragers bezocht zullen worden en dat tegen begin 2011 alle procedures doorlopen zullen zijn.

### 3.1 Inspectie op basis van het document “GMP requirements for early phase trials”

Een dergelijke inspectie zal louter nakijken of de verschillende aspecten die in het document “GMP requirements for early phase trials” (zie document in bijlage 2) worden opgelijst, aanwezig zijn. Beperkte en duidelijk beschreven productie-activiteiten zijn mogelijk, in overleg met de betrokken inspecteur(s).

Er moet duidelijk benadrukt worden dat de activiteiten van de aanvrager van een “early phase inspectie” zich beperken tot reconstitutie / verpakking / productie (indien van toepassing) voor:

- o proeven in de exploratieve fase of fase I / II die binnen de definitie van early phase proeven vallen. (voor de definitie zie bijlage 1)

EN

- o gebruik binnen het betrokken centrum / instantie / ... (dus niet voor verdere distributie buiten het centrum of de instantie).

Tevens wordt GEEN vergunning uitgereikt naar aanleiding van een dergelijke inspectie – het rapport en de eventuele conclusies worden echter wel gebruikt ter verificatie van toekomstige aanvragen voor klinische proeven – dit wil zeggen dat bij negatieve bevindingen toekomstige aanvragen voor klinische studies geweigerd zullen worden indien voor deze studie handelingen nodig zijn die volgens deze bevindingen niet correct kunnen worden uitgevoerd.

“Early phase GMP” is een project binnen het FAGG. De resultaten van dit project zullen uitwijzen of een specifieke approach voor early phase proeven al dan niet noodzakelijk is.

### 3.2 Aanvraag KB 30/06/2004

De vergunningsaanvraag – KB 30/06/2004 (nieuwe aanvraag, aanvraag tot wijziging van de vergunning of aanvraag tot wijziging van de erkende installaties) moet ingediend worden met alle vereiste documenten bij het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Eurostation, Blok II, 8<sup>e</sup> verdieping, Victor Hortaplein 40, bus 40 te 1060 Brussel.

Meer informatie op :

[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 vergunning is de “standaardvergunning” die ook aan farmaceutische firma’s kan worden toegekend. De instantie die ze aanvraagt, moet de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor onderzoek naleven. De bepalingen zoals beschreven in het KB van 30/06/2004, gelden.

#### 4. Aanvraag voor vergunning of inspectie

Zoals hierboven vermeld, wordt van elke instantie die bovenvermelde handelingen uitvoert, verwacht dat ze zich kenbaar maakt voor 15/06/2010. De verschillende mogelijkheden zijn :

- voor de ziekenhuisapotheek :
  - enkel reconstitutie / verpakking zoals beschreven in het KB van 30/06/2004  
→ formulier in bijlage 3, keuze “enkel reconstitutie / verpakking”
  - beperkte productie in het kader van early phase proeven voor gebruik binnen de instelling → formulier in bijlage 3, “early phase”;
  - productie → formulier in bijlage 3, “vergunning 30/06/2004”.
- voor andere instanties (fase I centra, producenten van radiofarmaca in ziekenhuizen, ...):
  - reconstitutie / verpakking / productie in het kader van early phase proeven voor gebruik binnen de instelling → formulier in bijlage 3, “early phase”;
  - productie → formulier in bijlage 3, “vergunning 30/06/2004”.

Wij danken u voor de aandacht die u aan deze omzendbrief zal besteden en verblijven inmiddels met de meeste hoogachting,



Xavier De Cuyper  
Administrateur-Generaal

