

**GENEESMIDDELEN VOOR ONDERZOEK****BEGINSEL**

Geneesmiddelen voor onderzoek dienen geproduceerd te worden overeenkomstig de beginselen en de gedetailleerde richtsnoeren inzake GMP (Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Gemeenschap, deel IV). Met andere, door de Europese Commissie gepubliceerde richtsnoeren, dient rekening gehouden te worden wanneer dit relevant is voor, en in overeenstemming is met, de ontwikkelingsfase van het product. De procedures moeten flexibel zijn om wijzigingen mogelijk te maken naarmate de kennis van het proces toeneemt en aangepast zijn aan de ontwikkelingsfase van het product.

In klinische proeven kunnen de deelnemende proefpersonen extra risico's lopen in vergelijking met patiënten die met in de handel gebrachte producten worden behandeld. De toepassing van GMP op de fabricage van geneesmiddelen voor onderzoek is bedoeld om ervoor te zorgen dat proefpersonen geen risico lopen en dat de resultaten van klinische proeven niet worden beïnvloed door onvoldoende veiligheid, kwaliteit of werkzaamheid als gevolg van een onbevredigende fabricage. Het is tegelijkertijd bedoeld om ervoor te zorgen dat de partijen geneesmiddelen voor onderzoek die bij dezelfde of verschillende klinische proeven worden gebruikt, consistent zijn met elkaar en dat veranderingen tijdens de ontwikkeling van een geneesmiddel voor onderzoek voldoende gedocumenteerd en gerechtvaardigd zijn.

De productie van geneesmiddelen voor onderzoek brengt een extra complexiteit met zich mee ten opzichte van in de handel gebrachte geneesmiddelen door het ontbreken van vaste routines, de verscheidenheid aan opstellingen van klinische proeven, het gebrek aan consistente verpakkingontwerpen en de vaak voorkomende behoefte aan randomisatie en blinding, alsook een verhoogd risico op kruiscontaminatie en - mix up. Bovendien kan er sprake zijn van onvolledige kennis van de potentie en toxiciteit van het product en een gebrek aan volledige procesvalidatie, of kunnen in de handel gebrachte producten worden gebruikt die op een of andere manier zijn herverpakt of gewijzigd. Deze uitdagingen vereisen personeel met een grondige kennis en opleiding in GMP voor geneesmiddelen voor onderzoek. Er moet worden samengewerkt met de onderzoekssponsors die de eindverantwoordelijkheid dragen voor alle aspecten van de klinische proef, met inbegrip van de kwaliteit van geneesmiddelen voor onderzoek. De toegenomen complexiteit van de fabricagehandelingen vereist een zeer doeltreffend kwaliteitssysteem.

De bijlage bevat ook richtsnoeren voor het bestellen, verzenden en retourneren van klinische benodigdheden, die aansluiten bij en een aanvulling vormen op de richtsnoeren inzake goede klinische praktijken.

**Noten**

*Zie volgende pagina*

### *Niet voor onderzoek bestemd geneesmiddel<sup>1</sup>*

Er mogen andere producten dan het testproduct, de placebo of de comparator aan proefpersonen worden geleverd. Dergelijke producten kunnen worden gebruikt als adjuvans of reddingsmedicatie voor preventieve, diagnostische of therapeutische doeleinden en/of nodig zijn om ervoor te zorgen dat er voldoende medische zorg aan de proefpersoon wordt verstrekt. Zij kunnen ook overeenkomstig het protocol worden gebruikt om een fysiologische respons te veroorzaken. Deze geneesmiddelen vallen niet onder de definitie van geneesmiddelen voor onderzoek en kunnen door de sponsor of de onderzoeker worden verstrekt. Sponsors dienen ervoor te zorgen dat de geneesmiddelen in overeenstemming zijn met de kennisgeving/aanvraag om toestemming voor de uitvoering van de proef en dat zij van passende kwaliteit zijn voor de proef, rekening houdend met de herkomst van de stoffen, ongeacht of voor de proef al dan niet een vergunning voor het in de handel brengen is verleend en of zij opnieuw zijn verpakt. Het advies en de betrokkenheid van een bevoegd persoon wordt in deze taak aanbevolen.

### *Vergunning voor fabricage en reconstitutie*

Zowel de volledige en gedeeltelijke fabricage van geneesmiddelen voor onderzoek als de verschillende processen van opsplitsing, verpakking of presentatie zijn onderworpen aan de in artikel 13, lid 1, van Richtlijn 2001/20/EG bedoelde vergunning, cf. artikel 9, lid 1, van Richtlijn 2005/28/EG. Deze vergunning is echter niet vereist voor reconstitutie onder de voorwaarden van artikel 9, lid 2, van Richtlijn 2005/28/EG. Voor de toepassing van deze bepaling wordt onder reconstitutie verstaan een eenvoudig proces van:

- het oplossen of dispergeren van het geneesmiddel voor onderzoek met het oog op toediening van het geneesmiddel aan een proefpersoon, of
- het geneesmiddel of de geneesmiddelen voor onderzoek verdunnen of vermengen met een of meerdere andere stoffen die als middel voor de toediening ervan worden gebruikt.

Reconstitutie houdt niet in dat verschillende bestanddelen, waaronder de werkzame stof, worden vermengd om het geneesmiddel voor onderzoek te produceren.

Een geneesmiddel voor onderzoek moet al bestaan voordat een proces als reconstitutie kan worden gedefinieerd.

Het reconstitutieproces moet zo spoedig mogelijk vóór de toediening worden uitgevoerd.

Dit proces moet worden gedefinieerd in de aanvraag van de klinische proef/het IMP dossier en in het protocol van de klinische proef, of een aanverwant document, dat op de locatie beschikbaar is.

## **GLOSSARIUM**

### **Blindering**

Een procedure waarbij één of meerdere partijen bij de proef niet op de hoogte worden gehouden van de behandelopdracht(en). Enkele blindering heeft meestal betrekking op niet-bewuste proefpersonen, en dubbele blindering heeft meestal betrekking op

---

<sup>1</sup> Nadere informatie is te vinden in de richtsnoeren van de Europese Commissie inzake geneesmiddelen voor onderzoek en andere geneesmiddelen die bij klinische proeven worden gebruikt.

proefpersonen, onderzoekers, toezichthouders en in sommige gevallen gegevensanalisten die niet op de hoogte zijn van de behandelopdracht(en). Met betrekking tot een geneesmiddel voor onderzoek wordt onder blinding verstaan het opzettelijk verhullen van de identiteit van het geneesmiddel overeenkomstig de instructies van de sponsor. Onder opheffing van de blinding wordt verstaan de openbaarmaking van de identiteit van geblindeerde producten.

### **Klinische proef**

Elk onderzoek bij menselijke proefpersonen dat bedoeld is om de klinische, farmacologische en/of andere farmacodynamische effecten van geneesmiddelen voor onderzoek op te sporen of te verifiëren en/of bijwerkingen van een of meer geneesmiddelen voor onderzoek vast te stellen en/of absorptie, distributie, metabolisme en uitscheiding van een of meer geneesmiddelen voor onderzoek te bestuderen teneinde de veiligheid en/of werkzaamheid ervan vast te stellen.

### **Comparator-product**

Een geneesmiddel voor onderzoek of een geneesmiddel dat in de handel wordt gebracht (d.w.z. actieve controle), of een placebo, dat als referentie in een klinische proef wordt gebruikt.

### **Geneesmiddel voor onderzoek (investigational medicinal products, IMP)**

Een farmaceutische vorm van een werkzame stof of een placebo die in een klinische proef wordt getest of als referentie wordt gebruikt, met inbegrip van een geneesmiddel waarvoor een vergunning voor het in de handel brengen is afgegeven wanneer het wordt gebruikt of samengesteld (bereid of verpakt) op een andere wijze dan in de toegelaten vorm, wanneer het wordt gebruikt voor een niet-toegelaten indicatie of wanneer het wordt gebruikt om nadere informatie over de toegelaten vorm te verkrijgen.

### **Onderzoeker**

Een persoon die verantwoordelijk is voor de uitvoering van de klinische proef op een proeflocatie. Indien een proef wordt uitgevoerd door een team van personen op een proeflocatie, is de onderzoeker de verantwoordelijke leider van het team en mag bijgevolg de hoofdonderzoeker worden genoemd.

### **Fabrikant/importeur van geneesmiddelen voor onderzoek**

Eenieder die werkzaamheden verricht waarvoor de in artikel 13, lid 1, van Richtlijn 2001/20/EG bedoelde vergunning vereist is.

### **Bestelling**

Instructie voor het verwerken, verpakken en/of verzenden van een bepaald aantal eenheden geneesmiddelen voor onderzoek.

### **Productspecificatiedossier**

Een referentiedossier dat alle informatie bevat of verwijst naar bestanden met alle informatie die nodig is voor het opstellen van de gedetailleerde schriftelijke instructies inzake verwerking, verpakking, van de kwaliteitscontroletesten, het vrijgeven van partijen en het verzenden van een geneesmiddel voor onderzoek.

## **Randomisatie**

Het proces van het toewijzen van proefpersonen aan behandel- of controlegroepen om de opdrachten op willekeurige wijze te bepalen, teneinde vooringenomenheid te beperken.

## **Randomisatiecode**

Een lijst waarin de behandeling wordt geïdentificeerd die aan elke proefpersoon van het randomisatieproces is toegewezen.

## **Verzending**

Verpakkingen voor verzending en het verzenden van bestelde geneesmiddelen voor klinische proeven.

## **Sponsor**

Een individu, bedrijf, instelling of organisatie die de verantwoordelijkheid op zich neemt voor het initiëren, beheren en/of financieren van een klinische proef.

---

## **KWALITEITSBEHEER**

1. Het kwaliteitssysteem, ontworpen, opgezet en geverifieerd door de fabrikant of importeur, dient beschreven te worden in schriftelijke procedures waarover de sponsor beschikt, rekening houdend met de beginselen en richtsnoeren inzake GMP die van toepassing zijn op geneesmiddelen voor onderzoek.
2. De productspecificaties en fabricagevoorschriften kunnen tijdens de ontwikkeling worden gewijzigd, maar de volledige controle en traceerbaarheid van de wijzigingen dienen behouden te blijven.

## **PERSONEEL**

3. Al het personeel dat betrokken is bij geneesmiddelen voor onderzoek dient voldoende opgeleid te worden inzake de specifieke eisen die aan dit soort producten worden gesteld.

Zelfs in gevallen waarin het aantal betrokken personeelsleden gering is, dient er voor elke partij personeel te zijn dat apart verantwoordelijk is voor productie en kwaliteitscontrole.

4. De bevoegde persoon dient ervoor te zorgen dat er systemen aanwezig zijn die voldoen aan de eisen inzake GMP en dient een brede kennis te hebben van farmaceutische ontwikkeling en klinische proefprocessen. Richtlijnen voor de bevoegde persoon in verband met de certificering van geneesmiddelen voor onderzoek worden gegeven in de punten 38 tot en met 41.

## **GEBOUWEN EN UITRUSTING**

5. De toxiciteit, de potentie en het sensibiliserend vermogen van geneesmiddelen voor onderzoek zijn wellicht niet volledig begrepen en dit versterkt de noodzaak om alle risico's van kruiscontaminatie tot een minimum te beperken. De aard van deze

risico's dient tot uiting komen in het ontwerp van de uitrusting en ruimten, de inspectie-/testmethoden en de acceptatiegrenzen die na het reinigen worden gebruikt. Waar nodig dient overwogen te worden om te werken in campagnes. Bij beslissingen over de keuze van het reinigingsmiddel dient rekening gehouden te worden met de oplosbaarheid van het product.

## **DOCUMENTATIE**

### **Specificaties en instructies**

6. De specificaties (voor grondstoffen, primaire verpakkingsmaterialen, tussenproducten, bulkproducten en eindproducten), fabricageformules en instructies voor verwerking en verpakking dienen zo volledig mogelijk te zijn, gegeven de huidige stand van de kennis. Zij dienen tijdens de ontwikkeling periodiek opnieuw geëvalueerd te worden en zo nodig bijgewerkt. Elke nieuwe versie dient rekening te houden met de meest recente gegevens, de huidige gebruikte technologie, de voorschriften van de regelgeving en de farmacopee, en dient de traceerbaarheid naar het vorige document mogelijk te maken. Alle wijzigingen dienen doorgevoerd te worden volgens een schriftelijke procedure, waarbij rekening dient te worden gehouden met eventuele implicaties voor de productkwaliteit, zoals stabiliteit en bio-equivalentie.
7. De beweegredenen voor wijzigingen dienen geregistreerd te worden en de gevolgen van een wijziging in de productkwaliteit en voor eventuele lopende klinische proeven dienen onderzocht en gedocumenteerd te worden.<sup>2</sup>

### **Bestelling**

8. In de bestelling dient de verwerking en/of verpakking van een bepaald aantal eenheden en/of de verzending ervan, gevraagd te worden, en door of namens de sponsor aan de fabrikant te worden verstrekt. Deze dient schriftelijk opgesteld te worden (maar mag langs elektronische weg worden verzonden) en moet nauwkeurig genoeg zijn om dubbelzinnigheid te voorkomen. De bestelling dient formeel goedgekeurd te worden en moet verwijzen naar het productspecificatiedossier en het relevante protocol voor klinische proeven.

### **Productspecificatiedossier**

9. Het productspecificatiedossier (zie glossarium) dient voortdurend bijgewerkt te worden naarmate de ontwikkeling van het product vordert, zodat de traceerbaarheid naar de vorige versies wordt gewaarborgd. Het dient de volgende documenten te bevatten of te verwijzen naar de volgende documenten:
  - specificaties en analysemethoden voor grondstoffen, verpakkingsmaterialen;
  - tussen-, bulk- en eindproduct;
  - fabricagemethoden;

---

<sup>2</sup> Het richtsnoer van het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik betreffende de vereisten voor de documentatie van de kwaliteit van chemische en farmaceutische producten met betrekking tot geneesmiddelen voor onderzoek in klinische proeven vormt een leidraad voor wijzigingen waarvoor een substantiële aanpassing van het bij de bevoegde autoriteiten ingediend IMP-dossier moet worden aangevraagd.

- in-proces testen en methoden;
- goedgekeurd exemplaar van etiketten;
- relevante protocollen voor klinische proeven en randomisatiecodes, indien van toepassing;
- eventueel relevante technische overeenkomsten met contractverleners;
- stabiliteitsgegevens;
- opslag- en verzendomstandigheden.

De bovenstaande opsomming is niet uitsluitend of limitatief bedoeld. De inhoud varieert afhankelijk van het product en de ontwikkelingsfase. De informatie dient de basis vormen voor de beoordeling van de geschiktheid voor certificering en vrijgave van een bepaalde partij door de bevoegde persoon en dient daarom voor hem/haar toegankelijk zijn. Wanneer verschillende fabricagestappen worden uitgevoerd op verschillende locaties onder de verantwoordelijkheid van verschillende gekwalificeerde personen, is het aanvaardbaar om afzonderlijke dossiers te bewaren die beperkt blijven tot informatie die relevant is voor de activiteiten op de respectieve locaties.

### **Fabricageformules en verwerkingsinstructies**

10. Voor elke fabricage- of leveringshandeling dienen duidelijke en gepaste schriftelijke instructies en documentatie beschikbaar te zijn. Wanneer een handeling niet wordt herhaald, is het mogelijk dat het niet nodig is om basisvoorschriften voor samenstelling en verwerkingsinstructies op te stellen. Documentatie is bijzonder belangrijk voor het opstellen van de definitieve versie van de documenten die bij routinematige fabricage moeten worden gebruikt zodra de vergunning voor het in de handel brengen is verleend.
11. De informatie in het productspecificatiedossier dient gebruikt te worden voor het opstellen van de gedetailleerde schriftelijke instructies over verwerking, verpakking, kwaliteitscontroletesten, opslagomstandigheden en verzending.

### **Verpakkingsinstructies**

12. Geneesmiddelen voor onderzoek worden normaliter voor elke proefpersoon in de klinische proef afzonderlijk verpakt. Het aantal eenheden dat moet worden verpakt, dient vóór het begin van de verpakkingshandelingen gespecificeerd te worden, met inbegrip van eenheden die nodig zijn voor het uitvoeren van de kwaliteitscontrole en eventuele te bewaren retentiemonsters. Er dienen voldoende reconciliaties plaats te vinden om ervoor te zorgen dat in elk stadium van de verwerking de correcte dosis van elk vereist product bekend is.

### **Gegevens over het verwerken, testen en verpakken van partijen**

13. De batch records (partijdocumentatie) dienen voldoende gedetailleerd bewaard te worden om de opeenvolging van handelingen nauwkeurig te kunnen bepalen. Deze documentatie dient alle relevante opmerkingen te bevatten die de gevolgde procedures en eventuele wijzigingen rechtvaardigen, de kennis van het product vergroten en de

fabricagehandelingen ontwikkelen.

14. Partijfabricagegegevens dienen ten minste gedurende de in Richtlijn 2003/94/EG gespecificeerde perioden te worden bewaard.

## **PRODUCTIE**

### **Verpakkingsmaterialen**

15. Specificaties en kwaliteitscontroles dienen maatregelen te omvatten om er voor te zorgen dat er geen onopzettelijke blinding wordt opgeheven als gevolg van wijzingen tussen verschillende partijen van verpakkingsmaterialen.

### **Fabricagehandelingen**

16. Tijdens de ontwikkeling dienen kritische parameters geïdentificeerd te worden en in-proces controles in de eerste plaats gebruikt te worden om het proces te beheersen. Voorlopige productieparameters en in-proces controles kunnen worden afgeleid uit eerdere ervaringen, met inbegrip van eerder ontwikkelingswerk. Sleutelpersoneel moet nauwkeurig te werk gaan bij het formuleren van de benodigde instructies, die voortdurend moeten worden aangepast aan de tijdens de productie opgedane ervaring. De geïdentificeerde en gecontroleerde parameters dienen gerechtvaardigd te kunnen worden op basis van de op dat moment beschikbare kennis.
17. De productieprocessen voor geneesmiddelen voor onderzoek worden niet geacht gevalideerd te zijn in de mate die nodig is voor routineproductie, maar van de gebouwen en uitrusting worden verwacht dat deze gekwalificeerd zijn. Voor steriele producten dient de validatie van sterilisatieprocessen aan dezelfde standaard te voldoen als voor producten vergund om in de handel te worden gebracht. Eveneens, indien nodig, dient de inactivering/verwijdering van virussen en andere onzuiverheden van biologische oorsprong aangetoond te worden om de veiligheid van biotechnologisch afgeleide producten te waarborgen door de wetenschappelijke beginselen en technieken te volgen die in de beschikbare richtsnoeren op dit gebied zijn omschreven.
18. De validatie van aseptische processen levert speciale problemen op wanneer de partij klein is van omvang; in deze gevallen kan het aantal gevulde eenheden het maximumaantal in de productie gevulde eenheden zijn. Indien praktisch uitvoerbaar en anderszins in overeenstemming met het simuleren van het proces, dient een groter aantal eenheden gevuld te worden met media om meer betrouwbare resultaten te krijgen. Het vullen en afdichten is vaak een handmatige of semiautomatische handeling die grote uitdagingen voor de steriliteit met zich meebrengt, zodat er meer aandacht dient besteed te worden aan de opleiding van de operator en het valideren van de aseptische techniek van individuele operatoren.

### **Beginselen die van toepassing zijn op comparatorproducten**

19. Als een product wordt gewijzigd, dienen gegevens beschikbaar zijn (bijv. stabiliteit, vergelijkende dissolutie, biologische beschikbaarheid) om aan te tonen dat deze wijzigingen de oorspronkelijke kwaliteitskenmerken van het product niet significant wijzigen.
20. De vervaldatum die voor het comparatorproduct in de oorspronkelijke verpakking is vermeld, kan mogelijk niet van toepassing zijn op het product wanneer het is

herverpakt in een andere container die mogelijk geen gelijkwaardige bescherming biedt, of niet compatibel is met het product. Door of namens de sponsor dient een geschikte uiterste gebruiksdatum vastgesteld te worden, rekening houdend met de aard van het product, de kenmerken van de container en de opslagomstandigheden waaraan het artikel kan worden onderworpen. Een dergelijke datum dient gemotiveerd te worden en mag niet later zijn dan de vervaldatum op de oorspronkelijke verpakking. De vervaldatum en de duur van de klinische proef dienen verenigbaar te zijn.

### **Blinderingshandelingen**

21. Wanneer de producten worden geblindeerd, dienen er systemen te zijn om ervoor te zorgen dat de blinding wordt bewerkstelligd en gehandhaafd, met de mogelijkheid om de geblindeerde producten indien nodig te identificeren, inclusief de partijnummers van de producten vóór het blinderingsproces. Een snelle identificatie van het product dient ook in noodgevallen mogelijk zijn.

### **Randomisatiecode**

22. In procedures dient een beschrijving gegeven te worden van het genereren, beveiligen, distribueren, hanteren en bewaren van willekeurige randomisatiecodes die worden gebruikt voor het verpakken van producten voor onderzoek, alsook voor code ontcijferingsmechanismen. Er dient gepaste documentatie bijgehouden te worden.

### **Verpakking**

23. Tijdens het verpakken van geneesmiddelen voor onderzoek kan het nodig zijn om verschillende producten tegelijkertijd op dezelfde verpakkingslijn te hanteren. Het risico op mix up van producten moet tot een minimum worden beperkt door het gebruik van passende procedures en/of gespecialiseerde apparatuur, naargelang van het geval, en een passende opleiding voor het personeel.

24. De verpakking en etikettering van geneesmiddelen voor onderzoek zijn waarschijnlijk complexer en meer vatbaar voor fouten (die ook moeilijker op te sporen zijn) dan bij in de handel gebrachte geneesmiddelen, met name wanneer geblindeerde producten met een soortgelijk uiterlijk voorkomen worden gebruikt. Voorzorgsmaatregelen tegen verkeerde etikettering, zoals reconciliatie van etiketten, lijnvrijgave, in-proces controles door goed opgeleid personeel, moeten dienovereenkomstig worden versterkt.

25. De verpakking moet ervoor zorgen dat het geneesmiddel voor onderzoek tijdens het vervoer en de opslag op tussenliggende bestemmingen in goede staat blijft. Elke opening van of geknoei met de buitenverpakking tijdens het vervoer dient gemakkelijk waarneembaar te zijn.

### **Etikettering**

26. Tabel 1 geeft een samenvatting van de inhoud van de volgende artikelen 26 tot en met 30. De etikettering dient te voldoen aan de vereisten van Richtlijn 2003/94/EG. De volgende informatie dient op het etiket vermeld te worden, tenzij de afwezigheid ervan kan worden gerechtvaardigd, bijv. door het gebruik van een gecentraliseerd elektronisch randomisatiesysteem:

- (a) naam, adres en telefoonnummer van de sponsor, de gecontracteerde onderzoeksorganisatie of onderzoeker (hoofdcontactpersoon voor



informatie over het product, de klinische proef en de opheffing van de blindering in noodgevallen);

- (b) farmaceutische doseringsvorm, wijze van toediening, hoeveelheid doseringseenheden en, in geval van open onderzoeken, naam/identificatiecode en gehalte/potentie;
- (c) de partij en/of het codenummer ter identificatie van de inhoud en de verpakkingshandeling;
- (d) een onderzoeks-referentiecode waarmee het onderzoek, locatie, onderzoeker en sponsor kunnen worden geïdentificeerd indien deze niet elders zijn vermeld;
- (e) het identificatienummer van de proefpersoon/behandelingsnummer en, indien van toepassing, het bezoeknummer;
- (f) de naam van de onderzoeker (indien niet vermeld onder a) of d));
- (g) aanwijzingen voor het gebruik (verwijzing kan worden gemaakt naar een bijsluiter of ander verklarend document voor de proefpersoon of de persoon die het product toedient);
- (h) „Uitsluitend voor klinisch onderzoek” of een soortgelijke bewoording;
- (i) de opslagomstandigheden;
- (j) gebruiksperiode (uiterste gebruiksdatum, vervaldatum of datum van herkeuring), in „maand/jaar”-formaat en op zodanige wijze dat dubbelzinnigheid wordt vermeden;
- (k) „Buiten het bereik van kinderen houden”, behalve wanneer het product bestemd is voor gebruik in proeven waarbij het product niet door proefpersonen naar huis wordt genomen.

27. Het adres en telefoonnummer van de hoofdcontactpersoon voor informatie over het product, de klinische proef en de opheffing van blindering in noodgevallen hoeven niet op het etiket te worden vermeld wanneer de proefpersoon een bijsluiter of kaartje heeft ontvangen die deze gegevens bevat en de instructie heeft gekregen deze te allen tijde in zijn bezit te houden.

28. De gegevens dienen vermeld te worden in de officiële taal of talen van het land waar het geneesmiddel voor onderzoek zal worden gebruikt. De in artikel 26 bedoelde vermeldingen dienen op de primaire verpakking en op de secundaire verpakking aangebracht te worden (behalve in de gevallen beschreven in de artikelen 29 en 30). Tabel 1 geeft een overzicht van de vereisten met betrekking tot de inhoud van het etiket op de primaire en buitenverpakking. Er kunnen nog andere talen worden gebruikt.

29. Wanneer het product moet worden verstrekt aan de proefpersoon of de toediener van het geneesmiddel in een primaire verpakking die bij de secundaire verpakking moet blijven, en op de secundaire verpakking de in lid 26 bedoelde gegevens worden vermeld, wordt de volgende informatie op het etiket van de primaire verpakking (of op een verzegeld doseerapparaat dat de primaire verpakking bevat) vermeld:

- (a) naam van de sponsor, de gecontracteerde onderzoeksorganisatie of onderzoeker;
- (b) farmaceutische doseringsvorm, wijze van toediening (kan worden uitgesloten voor vaste orale doseringsvormen), hoeveelheid doseringseenheden en in het geval van proeven met open etiketten, naam/identificatie en gehalte/potentie;
- (c) partij- en/of codenummer ter identificatie van de inhoud en de verpakkingshandeling;
- (d) een referentiecode van het onderzoek waarmee het onderzoek, locatie, onderzoeker en sponsor kunnen worden geïdentificeerd indien deze niet elders zijn vermeld;
- (e) het identificatienummer van de proefpersoon/behandelingsnummer en, indien van toepassing, het bezoeknummer;

30. Indien de primaire verpakking komt in de vorm van blisterverpakkingen of kleine eenheden zoals ampullen waarop de in lid 26 voorgeschreven vermeldingen niet kunnen worden aangebracht, dient secundaire verpakking van een etiket met die vermeldingen voorzien te worden. De primaire verpakking dient echter het volgende te bevatten:

- (a) naam van de sponsor, de gecontracteerde onderzoeksorganisatie of onderzoeker;
- (b) de wijze van toediening (kan worden uitgesloten voor vaste orale doseringsvormen) en in het geval van proeven met open etiketten, naam/identificatie en gehalte/potentie;
- (c) partij- en/of codenummer ter identificatie van de inhoud en de verpakkingshandeling;
- (d) een referentiecode van het onderzoek waarmee het onderzoek, locatie, onderzoeker en sponsor kunnen worden geïdentificeerd indien deze niet elders zijn vermeld;
- (e) het identificatienummer van de proefpersoon/behandelingsnummer en, indien van toepassing, het bezoeknummer;

31. Er mogen symbolen of pictogrammen worden aangebracht om bepaalde hierboven vermelde informatie te verduidelijken. Aanvullende informatie, waarschuwingen en/of hanteringsinstructies kunnen worden weergegeven.

32. Voor klinische proeven met de in artikel 14 van Richtlijn 2001/20/EG genoemde kenmerken dienen de volgende gegevens aan de oorspronkelijke recipiënt toegevoegd te worden, maar dienen de oorspronkelijke etikettering niet te bedekken:

- i) naam van de sponsor, de gecontracteerde onderzoeksorganisatie of onderzoeker;
- ii) referentiecode van het onderzoek waarmee de locatie, de onderzoeker en de proefpersoon kunnen worden geïdentificeerd;

33. Indien de uiterste gebruiksdatum moet worden gewijzigd, dient een extra etiket op het

geneesmiddel voor onderzoek te worden aangebracht. Dit aanvullende etiket dient de nieuwe uiterste gebruiksdatum te vermelden en het partijnummer te herhalen. Het mag over de oude uiterste gebruiksdatum worden aangebracht, maar vanwege de kwaliteitscontrole niet over het oorspronkelijke partijnummer. Deze handeling dient uitgevoerd te worden in een op een gepaste wijze vergunde fabricagesite. Echter, wanneer dit gerechtvaardigd is, kan het op de onderzoekslocatie worden uitgevoerd door of onder toezicht van de apotheker van de klinische proeflocatie of een andere beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg overeenkomstig de nationale regelgeving. Indien dit niet mogelijk is, mag dit worden uitgevoerd door (de) toezichthouder(s) van de klinische proef, die op een passende wijze dienen te zijn opgeleid. De handeling dient uitgevoerd te worden in overeenstemming met de beginselen inzake GMP, alsook met specifieke en standaardwerkvoorschriften en moet, indien van toepassing, onder contract gebeuren. Daarnaast dient de handeling door een tweede persoon gecontroleerd te worden. Deze aanvullende etikettering dient naar behoren gedocumenteerd te worden in zowel de documentatie van de proef als in de batch records.

## **KWALITEITSCONTROLE**

34. Aangezien het mogelijk is dat processen niet gestandaardiseerd of volledig gevalideerd zijn, wordt het testen belangrijker om ervoor te zorgen dat elke partij aan zijn specificaties voldoet.
35. De kwaliteitscontrole dient te worden uitgevoerd in overeenstemming met het productspecificatiedossier en overeenkomstig de krachtens artikel 9, lid 2, van Richtlijn 2001/20/EG meegedeelde informatie. De effectiviteit van blinding moet worden gecontroleerd en geregistreerd.
36. De monsters worden voor twee doeleinden bewaard: ten eerste om een monster te verschaffen voor analytisch onderzoek en ten tweede om een monster van het eindproduct te leveren. De monsters kunnen daarom in twee categorieën worden ingedeeld:

*Referentiemonster:* een monster van een partij grondstoffen, verpakkingsmateriaal, product in de primaire verpakking of eindproduct dat wordt opgeslagen om te worden geanalyseerd indien nodig. Wanneer de stabiliteit dit toelaat, dienen referentiemonsters uit cruciale tussenstadia (bijv. die welke analytisch moeten worden getest en vrijgegeven) of tussenproducten die buiten de controle van de fabrikant om worden vervoerd, bewaard te blijven.

*Retentiemonster:* een monster van een verpakte eenheid uit een partij met eindproducten voor elke verpakkings-/proefperiode. Het wordt opgeslagen voor identificatiedoeleinden. Bijvoorbeeld presentatie, verpakking, etikettering, bijsluiting, partijnummer, vervaldatum indien nodig.

In veel gevallen zullen de referentie- en retentiemonsters op identieke wijze worden gepresenteerd, d.w.z. als volledig verpakte eenheden. In zo'n omstandigheden mogen referentie- en retentiemonsters als onderling verwisselbaar worden beschouwd. Referentie- en retentiemonsters van geneesmiddelen voor onderzoek, met inbegrip van geblindeerde geneesmiddelen, dienen ten minste twee jaar na voltooiing of formele stopzetting van de laatste klinische proef waarin de partij is gebruikt, worden bewaard, afhankelijk van welke periode het langst duurt.

Het dient te worden overwogen om de retentiemonsters te bewaren totdat het klinische rapport is opgesteld, zodat de identiteit van het product kan worden bevestigd in geval van en als deel van een onderzoek naar inconsistente onderzoeksresultaten.

37. De opslaglocatie van referentie- en retentiemonsters moet worden vastgesteld in een technische overeenkomst tussen de sponsor en de fabrikant(en) en dient tijdige toegang door de bevoegde autoriteiten mogelijk maken.

*Referentiemonsters* van eindproducten dienen binnen de EER of in een derde land opgeslagen te worden, indien de Gemeenschap met het land van uitvoer passende regelingen heeft getroffen om ervoor te zorgen dat de fabrikant van het geneesmiddel voor onderzoek normen inzake GMP toepast die ten minste gelijkwaardig zijn aan die welke door de Gemeenschap zijn vastgesteld. In uitzonderlijke omstandigheden mogen de referentiemonsters van het eindproduct door de fabrikant in een ander derde land worden opgeslagen, in welk geval dit moet worden gemotiveerd en gedocumenteerd in een technische overeenkomst tussen de sponsor, de importeur in de EER en de fabrikant in dat derde land.

Het referentiemonster dient groot genoeg te zijn om ten minste tweemaal volledige analytische controles te kunnen uitvoeren van de partij overeenkomstig het IMP-dossier dat voor toelating voor de uitvoering van de klinische proef is ingediend.

Bij *retentiemonsters* is het aanvaardbaar om informatie met betrekking tot de eindverpakking als schriftelijke of elektronische documentatie op te slaan indien deze voldoende informatie bevat. In het laatste geval dient het systeem te voldoen aan de vereisten van bijlage 11.

## **VRIJGAVE VAN PARTIJEN**

38. De vrijgave van geneesmiddelen voor onderzoek (zie paragraaf 43) dient pas plaats te vinden nadat de bevoegde persoon heeft verklaard dat aan de eisen van artikel 13, lid 3, van Richtlijn 2001/20/EG is voldaan (zie paragraaf 39). De bevoegde persoon dient waar nodig rekening te houden met de in paragraaf 40 opgesomde elementen.
39. De taken van de bevoegde persoon met betrekking tot geneesmiddelen voor onderzoek worden beïnvloed door de verschillende omstandigheden die zich kunnen voordoen en waarnaar hieronder wordt verwezen. Tabel 2 geeft een overzicht van de elementen die in aanmerking moeten worden genomen voor de meest voorkomende omstandigheden:
- (a) i) Producten die in de EU zijn gefabriceerd maar waarvoor geen EU-vergunning voor het in de handel brengen vereist is: de taken zijn vastgelegd in artikel 13, lid 3, onder a), van Richtlijn 2001/20/EG.
  - (b) ii) Producten die overeenkomstig artikel 80, onder b), van Richtlijn 2001/83/EG afkomstig zijn van de vrije markt in de EU en waarvoor een EU-vergunning voor het in de handel brengen vereist is, ongeacht de oorsprong van de producten: de taken zijn zoals hierboven beschreven, maar het toepassingsgebied van de certificering kan worden beperkt tot de garantie dat de producten in overeenstemming zijn met de kennisgeving/aanvraag om toestemming te verlenen voor het uitvoeren van de proef en alle verdere productie met het oog op blinding, proef specifieke verpakking en

etikettering. Het productspecificatiedossier zal op vergelijkbare wijze in toepassingsgebied worden beperkt (zie 9).

- (c) Rechtstreeks uit een derde land ingevoerde producten: de taken zijn vastgelegd in artikel 13, lid 3, onder b), van Richtlijn 2001/20/EG. Wanneer geneesmiddelen voor onderzoek uit een derde land worden ingevoerd en deze vallen onder regelingen tussen de Gemeenschap en dat land, zoals een overeenkomst inzake wederzijdse erkenning (MRA), zijn gelijkwaardige normen voor GMP van toepassing, mits een dergelijke overeenkomst relevant is voor het product in kwestie. Bij afwezigheid van een dergelijke overeenkomst dient de bevoegde persoon vast te stellen dat gelijkwaardige normen inzake GMP van toepassing zijn op basis van de kennis van het bij de fabrikant gebruikte kwaliteitssysteem. Deze kennis wordt gewoonlijk verkregen door een controle van de kwaliteitssystemen van de fabrikant. In beide gevallen kan de bevoegde persoon vervolgens certificeren aan de hand van documentatie verstrekt door de fabrikant van het derde land (zie 40).
- (d) Voor ingevoerde comparatorproducten waarvoor geen afdoende zekerheid kan worden verkregen om te certificeren dat elke partij is gefabriceerd volgens gelijkwaardige normen inzake GMP, wordt de plicht van de bevoegde persoon gedefinieerd in artikel 13, lid 3, onder c), van Richtlijn 2001/20/EG.

40. De beoordeling van elke partij met het oog op certificering vóór de vrijgave kan zo nodig het volgende omvatten:

- batch records, met inbegrip van controleverslagen, in-proces testen en vrijgaverapporten waaruit blijkt dat het productspecificatiedossier, het order, het protocol en de randomisatiecode worden nageleefd. Deze documentatie dient alle afwijkingen of geplande wijzigingen en alle daaruit voortvloeiende aanvullende controles of tests te bevatten en dient ingevuld en goedgekeurd te worden door het personeel dat gemachtigd is dit te doen volgens het kwaliteitssysteem;
- productieomstandigheden;
- de valideringsstatus van faciliteiten, processen en methoden;
- onderzoek van afgewerkte verpakkingen;
- in voorkomend geval, de resultaten van eventuele analyses of tests die na invoer zijn uitgevoerd;
- stabiliteitsrapporten;
- bron en verificatie van de omstandigheden voor opslag en verzending;
- auditverslagen betreffende het kwaliteitssysteem van de fabrikant;
- documenten met certificering dat de fabrikant een vergunning heeft om geneesmiddelen voor onderzoek te fabriceren of vergelijkbare geneesmiddelen te fabriceren voor uitvoer door de bevoegde autoriteiten in het land van uitvoer;
- in voorkomend geval, de wettelijke voorschriften voor vergunningen voor het in de handel brengen, de toepasselijke normen inzake GMP en elke officiële verificatie van de conformiteit met GMP;

- alle andere factoren waarvan de bevoegde persoon op de hoogte is en die relevant zijn voor de kwaliteit van de partij.

De relevantie van bovenstaande elementen wordt beïnvloed door het land van oorsprong van het product, de fabrikant en de status van het product (met of zonder vergunning voor het in de handel brengen, in de EU of in een derde land), alsook de ontwikkelingsfase ervan. De sponsor dient ervoor te zorgen dat de elementen waarmee de bevoegde persoon rekening houdt bij het certificeren van de partij in overeenstemming zijn met de overeenkomstig artikel 9, lid 2, van Richtlijn 2001/20/EG meegedeelde informatie. Zie ook punt 44.

41. Wanneer geneesmiddelen voor onderzoek op verschillende locaties onder toezicht van verschillende gekwalificeerde personen worden gefabriceerd en verpakt, dienen de aanbevelingen in bijlage 16 van de GMP de gids, waar van toepassing, opgevolgd te worden.
42. Wanneer verpakking of etikettering wordt uitgevoerd overeenkomstig de plaatselijke voorschriften op de locatie van de onderzoeker door of onder toezicht van een farmaceut van klinische proeven, of een andere beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg zoals toegestaan in die voorschriften, dan is de bevoegde persoon niet verplicht om de betrokken activiteit te certificeren. De sponsor is er niettemin verantwoordelijk voor dat de activiteit naar behoren wordt gedocumenteerd en uitgevoerd in overeenstemming met de beginselen inzake GMP en dient hierover advies in te winnen bij de bevoegde persoon.

## **VERZENDING**

43. Geneesmiddelen voor onderzoek dienen onder het toezicht van de sponsor te blijven tot na voltooiing van een procedure in twee stappen: certificering door de bevoegde persoon; en vrijgave door de sponsor voor gebruik in een klinische proef nadat is voldaan aan de eisen van artikel 9 (Aanvang met een klinische proef) van Richtlijn 2001/20/EG. Beide stappen dienen geregistreerd<sup>3</sup> en bewaard te worden in de desbetreffende dossiers van de onderzoeken die door of namens de sponsor worden bijgehouden. De sponsor dient ervoor te zorgen dat de in de aanvraag voor een klinische proef vermelde en door de bevoegde persoon in overweging genomen details overeenstemmen met wat uiteindelijk door de bevoegde autoriteiten wordt aanvaard. Er dienen passende regelingen getroffen te worden om aan deze eis te voldoen. Praktisch gezien kan dit het best worden bereikt door middel van een controleproces voor veranderingen voor het productspecificatiedossier en vastgelegd in een technische overeenkomst tussen de bevoegde persoon en de sponsor.
44. De verzending van producten voor onderzoek dient te gebeuren volgens de instructies die door of namens de sponsor in het verzendorder worden gegeven.
45. Voordat geneesmiddelen voor onderzoek naar de locatie van de onderzoeker worden verzonden, dienen decoderingsprocedures beschikbaar te zijn voor de desbetreffende verantwoordelijke personeelsleden.
46. Er moet een gedetailleerde inventaris van de zendingen van de fabrikant of importeur worden bijgehouden. Deze moet met name de identificatie van de geadresseerden

---

<sup>3</sup>In bijlage 3 is een geharmoniseerd formaat voor partijcertificering opgenomen om het verkeer tussen de lidstaten te vergemakkelijken.

vermelden.

47. Overdracht van geneesmiddelen voor onderzoek van de ene locatie naar de andere dient een uitzondering te blijven. Voor dergelijke overdrachten dienen standaardwerkvoorschriften te gelden. De geschiedenis van het product, wanneer dit zich niet bij de fabrikant bevindt, bijvoorbeeld in de vorm van monitorverslagen en verslagen over de opslagomstandigheden op de oorspronkelijke proeflocatie, dient te worden herzien als onderdeel van de beoordeling van de geschiktheid van het product voor overdracht en het advies van de bevoegde persoon dient ingewonnen te worden. Het product dient teruggezonden te worden naar de fabrikant of een andere bevoegde fabrikant voor heretikettering, indien nodig, en certificering door een bevoegd persoon. Er dient documentatie bijgehouden te worden en de volledige traceerbaarheid dient gewaarborgd te worden.

## **KLACHTEN**

48. De conclusies van elk onderzoek naar aanleiding van een klacht die uit de kwaliteit van het product kan voortvloeien, dienen tussen de fabrikant of importeur en de sponsor (indien verschillend) besproken te worden. Hierbij dienen de bevoegde persoon en degenen die verantwoordelijk zijn voor de desbetreffende klinische proef betrokken te worden om eventuele mogelijke gevolgen voor de proef, de productontwikkeling en de proefpersonen te beoordelen.

## **TERUGROEPINGEN EN TERUGZENDINGEN**

### **Terugroepingen**

49. Procedures voor het terugnemen van geneesmiddelen voor onderzoek en het documenteren van deze terugname dienen overeengekomen te worden door de sponsor, in samenwerking met de fabrikant of importeur, indien verschillend. De onderzoeker en de toezichthouder moeten hun verplichtingen in het kader van de terugnameprocedure begrijpen.
50. De sponsor dient ervoor te zorgen dat de leverancier van elk comparator product of andere medicatie die in een klinische proef wordt gebruikt, beschikt over een systeem om aan de sponsor mee te delen dat elk geleverd product moet worden teruggeroepen.

### **Terugzendingen/Retours**

51. Geneesmiddelen voor onderzoek dienen teruggezonden te worden onder door de sponsor overeengekomen voorwaarden die in goedgekeurde schriftelijke procedures zijn gespecificeerd.
52. Teruggezonden geneesmiddelen voor onderzoek dienen duidelijk geïdentificeerd te worden en worden opgeslagen in een op passende wijze gecontroleerde, specifieke ruimte. Van de teruggezonden geneesmiddelen dienen inventarislijsten te worden bijgehouden.

## **VERNIETIGING**

53. De sponsor is verantwoordelijk voor de vernietiging van ongebruikte en/of teruggezonden geneesmiddelen voor onderzoek. Geneesmiddelen voor onderzoek dienen daarom niet te worden vernietigd zonder voorafgaande schriftelijke

toestemming van de sponsor.

54. De geleverde, gebruikte en teruggewonnen hoeveelheden van het product dienen voor elke proeflocatie en elke proefperiode door of namens de sponsor geregistreerd, geïnventariseerd en geverifieerd te worden. De vernietiging van ongebruikte geneesmiddelen voor onderzoek dient voor een gegeven proeflocatie of een bepaalde proefperiode alleen uitgevoerd te worden nadat eventuele discrepanties zijn onderzocht en op bevredigende wijze zijn verklaard en de reconciliatie is aanvaard. De vernietiging dient op zodanige wijze geregistreerd te worden dat alle handelingen kunnen worden verantwoord. De gegevens dienen door de sponsor bijgehouden te worden.
55. Wanneer geneesmiddelen voor onderzoek worden vernietigd, dient aan de sponsor een gedateerd certificaat of ontvangstbewijs voor vernietiging worden verstrekt. Deze documenten dienen de betrokken partijen en/of patiëntnummers en de werkelijk vernietigde hoeveelheden duidelijk te identificeren of de traceerbaarheid ervan mogelijk te maken.



**TABEL 1 :SAMENVATTING VAN DE BIJZONDERHEDEN INZAKE ETIKETTERING (§26 -30)**

a) naam, adres en telefoonnummer van de sponsor, de gecontracteerde onderzoeksorganisatie of onderzoeker (de belangrijkste contactpersoon voor informatie over het product, de klinische proef en de opheffing van de blinding in noodgevallen);

(b) farmaceutische doseringsvorm, wijze van toediening, hoeveelheid doseringseenheden en, in geval van open proeven, naam/identificatie en gehalte/potentie;

(c) de partij en/of het codenummer ter identificatie van de inhoud en de verpakkingshandeling;

(d) een referentiecode van het onderzoek waarmee het onderzoek, locatie, onderzoeker en sponsor kunnen worden geïdentificeerd indien deze niet elders zijn vermeld;

(e) het identificatienummer van de proefpersoon/behandelingsnummer en, indien van toepassing, het bezoeknummer;

(f) de naam van de onderzoeker (indien niet vermeld onder a) of d));

(g) aanwijzingen voor het gebruik (verwijzing kan worden gemaakt naar een bijsluiter of ander verklarend document voor de proefpersoon of de persoon die het product toedient);

(h) „Uitsluitend voor klinisch onderzoek” of een soortgelijke bewoording;

(i) de opslagomstandigheden;

(j) gebruiksperiode (uiterste gebruiksdatum, vervaldatum of datum van herkeuring), in „maand/jaar”-formaat en op zodanige wijze dat dubbelzinnigheid wordt vermeden;

(k) „Buiten het bereik van kinderen houden”, behalve wanneer het product bestemd is voor gebruik in proeven waarbij het product niet door proefpersonen naar huis wordt genomen.

### **ALGEMENE REGEL**

Voor zowel primaire als secundaire verpakking (§26)

Bijzonderheden a<sup>4</sup> tot en met k

### **PRIMAIRE VERPAKKING**

Indien primaire en secundaire verpakking gedurende de gehele periode bij elkaar blijven (§29)<sup>5</sup>

a<sup>6</sup> b<sup>7</sup> c d e

### **PRIMAIRE VERPAKKING**

Blisterverpakking of kleine verpakkingseenheden (§30)<sup>5</sup>

a<sup>6</sup> b<sup>7,8</sup> c d e

<sup>4</sup> Het adres en telefoonnummer van de hoofdcontactpersoon voor informatie over het product, de klinische proef en de opheffing van de blinding in noodgevallen hoeven niet op het etiket te worden vermeld wanneer de proefpersoon een bijsluiter of kaartje heeft ontvangen die deze gegevens bevat en de instructie heeft gekregen deze te allen tijde in zijn bezit te houden (§ 27).

<sup>5</sup> Wanneer op de buitenverpakking de in artikel 26 genoemde vermeldingen zijn aangebracht.

<sup>6</sup> Het adres en telefoonnummer van de hoofdcontactpersoon voor informatie over het product, de klinische proef en de opheffing van de blinding in noodgevallen hoeven niet te worden vermeld.

<sup>7</sup> De wijze van toediening hoeft ook niet te worden vermeld voor vaste orale doseringsvormen.

<sup>8</sup> De farmaceutische doseringsvorm en -hoeveelheid van de doseereenheden mogen worden weggelaten.

**Tabel 2: PARTIJVRIJGAVE VAN PRODUCTEN**

**IN AANMERKING TE NEMEN ELEMENTEN(3)**

**PRODUCT VERKRIJGBAAR IN DE EU**      **UIT DERDE LANDEN INGEVOERD PRODUCT**

<p><b>Product gefabriceerd in de EU zonder vergunning voor het in de handel brengen</b></p>	<p><b>Product met vergunning voor het in de handel beschikbaar op de EU-markt</b></p>	<p><b>Product zonder EU-vergunning voor het in de handel brengen</b></p>	<p><b>Product met EU-vergunning voor het in de handel brengen</b></p>	<p><b>Comparatorproduct wanneer documentatie, certificerend dat elke partij is gefabriceerd in omstandigheden die ten minste vergelijkbaar zijn met die van Richtlijn 2003/94/EG, niet kan worden verkregen.</b></p>
---	---	--	---	--

**VÓÓR DE PRODUCTIE VAN KLINISCHE PROEVEN**

a) Verzendings- en opslagomstandigheden

Ja

b) Alle relevante factoren (1) waaruit blijkt dat elke partij is gefabriceerd en vrijgegeven overeenkomstig: Richtlijn 2003/94/EG, of normen inzake GMP die ten minste vergelijkbaar zijn aan die van Richtlijn 2003/94/EG.

Ja

Ja (2)

c) Documentatie waaruit blijkt dat elke partij in de EU is vrijgegeven overeenkomstig de vereisten inzake GMP van de EU (zie Richtlijn 2001/83/EG, artikel 51) of documentatie waaruit blijkt dat het product op de EU-markt beschikbaar is en is aangeschaft overeenkomstig artikel 80, onder b), van Richtlijn 2001/83/EG.

Ja

d) Documentatie waaruit blijkt dat het product op de lokale markt beschikbaar is en documentatie waaruit blijkt dat de lokale wettelijke voorschriften voor vergunningen voor het in de handel brengen en vrijgave voor lokaal gebruik betrouwbaar zijn.

Ja

e) Resultaten van alle analyses, tests en controles die zijn uitgevoerd om de kwaliteit van de ingevoerde partij te beoordelen overeenkomstig: de eisen voor de vergunning voor het in de handel brengen (zie Richtlijn 2001/83/EG, artikel 51, onder b)), of het productspecificatiedossier, het order, artikel 9, lid 2, ingediend bij de regelgevende instanties.

Ja

Ja

Ja

Wanneer deze analyses en tests niet in de EU worden uitgevoerd, dient dit te worden gemotiveerd en moet de bevoegde persoon verklaren dat zij zijn uitgevoerd in overeenstemming met de normen inzake GMP die ten minste vergelijkbaar zijn met die van Richtlijn 2003/94/EG.

Ja

Ja

Ja

**NA DE PRODUCTIE VAN DE KLINISCHE PROEVEN**

f) naast de beoordeling vóór de productie van de klinische proef, alle andere relevante factoren (1) die aantonen dat elke partij is verwerkt met het oog op blinding, proef-specifieke verpakking, etikettering en beproeving overeenkomstig de volgende punten: Richtlijn 2003/94/EG,

Ja

of normen inzake GMP die ten minste vergelijkbaar zijn met die van Richtlijn 2003/94/EG

Ja (2)

## AANHANGSEL 3

[BRIEFHOOFD VAN DE FABRIKANT]

### Inhoud van het partijcertificaat waarnaar wordt verwezen in artikel 13, lid 3, van Richtlijn 2001/20/EG

- (1) Indien van toepassing, na(a)m(en) van het (de) product(en)/productidentificatie(s) waarnaar in de aanvraag voor de klinische proef wordt verwezen.
- (2) EudraCT-nummer(s) en codenummer van het protocol van de sponsor, indien beschikbaar.
- (3) Gehalte.  
*Identiteit (naam) en hoeveelheid per doseringseenheid voor alle werkzame stoffen voor elke IMP (inclusief placebo's). De wijze waarop deze informatie wordt verstrekt mag niet leiden tot de opheffing van de blindering van het onderzoek.*
- (4) Doseringvorm (farmaceutische vorm).
- (5) Verpakkingsgrootte (inhoud van de verpakking) en type (bijv. flacons, flessen, blisters).
- (6) Charge-/partijnummer.
- (7) Vervaldatum/datum van herkeuring/uiteerste gebruiksdatum.
- (8) Naam en adres van de fabrikant waar de bevoegde persoon die het certificaat uitgeeft is gevestigd.
- (9) Nummer van de fabricagevergunning van de in rubriek 8 vermelde site.
- (10) Opmerkingen/aantekeningen.
- (11) Alle aanvullende informatie die door de bevoegde persoon relevant wordt geacht.
- (12) Certificeringsverklaring.
- (13) „Hierbij verklaar ik dat deze partij voldoet aan de voorschriften van artikel 13, lid 3, van Richtlijn 2001/20/EG.”
- (14) Naam van de bevoegde persoon die het certificaat ondertekent.
- (15) Handtekening.
- (16) Datum ondertekening.

#### **Toelichting**

Geneesmiddelen voor onderzoek mogen in een lidstaat van de Europese Economische Ruimte pas in een klinische proef worden gebruikt nadat de in punt 43 van deze bijlage bedoelde procedure in twee stappen is voltooid. In de eerste stap gaat de bevoegde persoon van de fabrikant of importeur na of elke partij de bepalingen van artikel 13, lid 3, onder a), b) of c), van Richtlijn 2001/20/EG naleeft. Dit moet vervolgens worden gedocumenteerd overeenkomstig artikel 13, lid 4, van diezelfde richtlijn. Volgens Richtlijn 2001/20/EG hoeft een partij geneesmiddelen voor onderzoek geen verdere controles in verband met de bepalingen van artikel 13, lid 3, onder a), b) of c), van dezelfde richtlijn te ondergaan wanneer die partij tussen lidstaten wordt verplaatst en vergezeld gaat van een door de bevoegde persoon ondertekend partijcertificaat. Om het vrije verkeer van geneesmiddelen voor onderzoek tussen de lidstaten te vergemakkelijken, dient de inhoud van deze certificaten in overeenstemming te zijn met bovengenoemd geharmoniseerd formaat. Dit formaat mag ook worden gebruikt om partijen te certificeren die bestemd zijn voor gebruik in de lidstaat van de fabrikant of importeur.