

**KWALITEITSHANDBOEK
ETHISCH COMITÉ UZA-UA**

KWALITEITSHANDBOEK ETHISCH COMITE UZA-UA

Kennis / Ervaring / Zorg



	HISTORIEK	
Benaming:	Kwaliteitshandboek	Naam en handtekening (gedelegeerd) verantwoordelijke: Prof. Dr. P. Michielsens, voorzitter
Eigenaar:	Ethisch Comité UZA-UA	
Naam auteurs:	Prof. Dr. P. Michielsens Mevr. I. Michielsens Mevr. A. Leeraert	
Kwaliteitsverantwoordelijke	Mevr. I. Michielsens	
Identificatie procedure		
Datum inwerkingtreding	22/04/2022	
Versienummer	1.3	
Datum revisie	22/04/2022	
Einddatum geldigheid van deze versie	31/12/2022	
Datum goedkeuring EC	25/04/2022	
Mailgroep:		leden + uitgenodigde experts Ethisch Comité UZA - UA
Doelgroep:	DEEL 1 Huishoudelijk reglement	onderzoekers van UZA en UA artsen en medewerkers van UZA
	DEEL 2 Standard Operating procedures	onderzoekers van UZA en UA artsen en medewerkers van UZA opdrachtgevers van studies
Publicatie: Intranet dd.: Extranet dd.: Docbase dd.:		

INHOUDSTAFEL

INLEIDING

DEEL 1. HUISHOUELIJK REGLEMENT

- HOOFDSTUK 1. Regelgeving
- HOOFDSTUK 2. Samenstelling
- HOOFDSTUK 3. Administratieve organisatie
- HOOFDSTUK 4. Opdrachten
- HOOFDSTUK 5. Werking

DEEL 2. STANDARD OPERATING PROCEDURES VOOR DOSSIERBEOORDELING ('SOP')

- HOOFDSTUK 1. Begrippenkader
- HOOFDSTUK 2. Beoordeling van studiedossiers
 - 2.1. In te dienen documenten
 - 2.2. Tijdslijnen voor indiening
 - 2.3. Procedure voor experimenten en proeven in de zin van de wet van 7 mei 2004
 - 2.4. Procedure voor proefprojecten
 - 2.5. Procedure voor andere studies
 - 2.6. Procedure voor (substantiële) amendementen
- HOOFDSTUK 3. Opvolging van proeven
- HOOFDSTUK 4. Compassionate use (CU) en Medical Need Programs (MNP)
- HOOFDSTUK 5. Beoordeling van diverse ethische adviesaanvragen
- HOOFDSTUK 6. Financiële bepalingen

BIJLAGEN

AFKORTINGEN

INLEIDING

Het Ethisch Comité UZA-UA werd aanvankelijk opgericht als ethisch comité van het Universitair Ziekenhuis Antwerpen. Ingevolge de nauwe samenwerking met de UA Antwerpen en de steeds meer groeiende rol van het ethisch comité bij de boordeling van dossiers betreffende experimenten van UA-onderzoekers werden een aantal leden van de UA Antwerpen aan de ledenlijst toegevoegd, en werd de naam aangepast naar 'Ethisch Comité UZA-UA'.

Het Ethisch Comité UZA-UA is een volledig erkend ethisch comité in de zin van de wet betreffende experimenten op de menselijke persoon van 7 mei 2004.

Dit kwaliteitshandboek beschrijft de samenstelling, opdrachten en werking van het Ethisch Comité UZA-UA. Het heeft tot doel een leidraad te zijn inzake ethische adviesverlening voor de leden, maar ook voor onderzoekers, artsen en medewerkers van UZA en UA Antwerpen.

Dit kwaliteitshandboek bevat het huishoudelijk reglement van het Ethisch Comité UZA-UA in de zin van het KB van 12 augustus 1994 en de Standard Operating Procedures.

Dit kwaliteitshandboek wordt jaarlijks gereviseerd. Tevens wordt het herzien ter gelegenheid van wetswijzigingen, ministeriële omzendbrieven met nieuwe richtlijnen, wijziging van leden, of omwille van andere oorzaken die de werking van het Ethisch Comité UZA-UA beïnvloeden. De revisie wordt uitgevoerd door de kwaliteitsverantwoordelijke, secretariaatsmedewerkers en voorzitter van het Ethisch Comité. Aanpassingen worden opgelijst in bijlage 1.

Dit kwaliteitshandboek en elke wijziging ervan wordt ter goedkeuring voorgelegd aan alle leden van het Ethisch Comité UZA-UA, en goedgekeurd op de eerstvolgende vergadering bij gewone meerderheid van stemmen van de aanwezige leden alvorens te worden geïmplementeerd.

DEEL 1. HUISHOUELIJK REGLEMENT

HOOFDSTUK 1. REGELGEVING

De opdracht van de ethische comités van ziekenhuizen wordt beschreven in artikel 70 van de ziekenhuiswet (Wet 10 juli 2008). De samenstelling is bepaald bij KB van 12 augustus 1994 (BS dd. 27.09.1994).

Voor wat betreft de beoordeling van dossiers betreffende experimenten worden de samenstelling en de werking van de ethische comités eveneens geregeld in de Wet van 7 mei 2004 inzake Experimenten op de menselijke persoon en de daaropvolgende uitvoeringsbesluiten waaronder het KB van 4 april 2014 alsook omzendbrief nr. 613 van het FAGG (Federaal Agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten).

Voor wat betreft de beoordeling van dossiers betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik wordt de werking van de Ethische Comités eveneens geregeld in Wet van 7 mei 2017 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik en het uitvoeringsKB van 9 oktober 2017.

Het Ethisch Comité is georganiseerd en handelt volgens de principes van Good Clinical Practice (ICH-GCP).

- De leden en de administratief medewerkers zijn verplicht tweejaarlijks een ICH-GCP training te volgen en een ICH-GCP attest te behalen of te hernieuwen. Zij bezorgen hun attest aan het secretariaat van het Ethisch Comité.
- De leden bezorgen jaarlijks een gedateerd en gehandtekend CV en belangenverklaring aan het secretariaat van het Ethisch Comité.
- Indien het een studie betreft waarvoor het Ethisch Comité UZA-UA optreedt als ‘Centraal Ethisch Comité’ (i.e. bevoegd is voor het uitbrengen van het enkel advies) moet een gedateerd en gehandtekend CV van de hoofdonderzoeker(s) van de deelnemende Belgische sites, alsook een kopie van een geldig ICH-GCP-attest bezorgd worden.

HOOFDSTUK 2. SAMENSTELLING

2.1. Algemene bepalingen

Het Ethisch Comité is samengesteld zoals voorzien in de toepasselijke wet- en regelgeving. De leden zijn representatief voor de Universiteit Antwerpen en het Universitair Ziekenhuis Antwerpen en bij de samenstelling is rekening gehouden met diversiteit in expertise.

De leden van het Ethisch Comité worden door de beheerder van het ziekenhuis of van de ziekenhuisgroepering aangewezen :

- wat de artsen betreft, op voorstel van de Medische Raad van het ziekenhuis of van de Medische Raden van de ziekenhuisgroepering.
- wat de verpleegkundigen betreft, op voorstel van het hoofd van het verpleegkundig departement van het ziekenhuis of van de ziekenhuisgroepering.

Op basis van eenvoudige meerderheid kan het Ethisch Comité een gemotiveerd verzoek richten aan de bevoegde instantie om een lid te ontslaan uit het Ethisch Comité.

Belangstellenden, al dan niet aan het ziekenhuis of aan de ziekenhuisgroepering verbonden, kunnen als lid van het Comité worden aangewezen.

Kunnen geen lid van het Comité zijn :

- de directeur van het ziekenhuis
- de hoofddarts
- de voorzitter van de Medische Raad
- het hoofd van het verpleegkundig departement

Het mandaat van lid van het Comité heeft een duur van vier jaar en is hernieuwbaar. Indien een lid niet langer wenst te zetelen in het Comité zal getracht worden een vervanger te zoeken die uit dezelfde geleding komt als het uittredend lid of een persoon met dezelfde kwalificaties.

De ledenlijst wordt als bijlage bij dit kwaliteitshandboek gevoegd.

2.2. Bijzondere bepalingen betreffende Leden ziekenhuisartsen

Bij definitieve samenstelling van het Ethisch Comité UZA-UA zal er steeds over gewaakt worden dat minstens de helft van de effectieve leden ziekenhuisartsen van het UZA zijn.

Indien het aantal ziekenhuisartsen gelijk is aan 6, wordt volgende verdeling nagestreefd :

- 2 artsen uit de internistische richting
- 2 artsen uit de heelkundige richting
- 1 arts uit de pediatrie of gynaecologische richting (1 verplicht)
- 1 arts uit een richting anders dan de hierboven vermelde (verplicht)

Indien het aantal mandaten voor ziekenhuisartsen groter is dan 6, zal bij voorkeur zowel uit de pediatrie als uit de gynaecologische richting een vertegenwoordiger aangeduid worden.

Alle artsen die deel uitmaken van het Ethisch Comité hebben tijdens hun loopbaan voldoende deskundigheid verworven in de methodologie van klinisch onderzoek.

2.3. Dossierspecifieke samenstelling

Ingevolge de veelheid aan opdrachten van het Ethisch Comité UZA-UA, worden diverse wettelijke bepalingen betreffende de samenstelling van ethische comités in functie van de te beoordelen dossiers vertaald naar de praktijk, wat resulteert in de volgende samenstellingen van het Ethisch Comité UZA-UA naargelang het te beoordelen dossiertype:

1. Voor de beoordeling van ethische adviesaanvragen en andere dossiers die niet vallen onder de experimentenwetgeving, zoals Medical Need Programma's en Compassionate Use van geneesmiddelen, wordt het Ethisch Comité als volgt samengesteld, overeenkomstig het KB van 12 augustus 1994:
 - Het ethisch comité bestaat uit tenminste acht en ten hoogste vijftien leden
 - De meerderheid van de leden zijn artsen verbonden aan het UZA
 - Tenminste één huisarts
 - Eén jurist
 - Tenminste één verpleegkundige van het UZA

2. Voor de beoordeling van experimenten, andere dan proeven, wordt het ethisch comité als volgt samengesteld, overeenkomstig de wet van 7 mei 2004 en het KB van 4 april 2014:
- De meerderheid van de leden zijn artsen verbonden aan het UZA
 - Een huisarts
 - Een jurist
 - Twee verpleegkundigen
 - Een ziekenhuisapotheker
 - Een expert in de farmacologie, farmacotherapie en farmacokinetiek
 - Een filosoof of ethicus
 - Een psycholoog
3. Voor de beoordeling van dossiers met betrekking tot klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik, worden aan de hierboven sub 1.2. vermelde samenstelling volgende profielen toegevoegd, overeenkomstig de wet van 7 mei 2017 en het KB van 9 oktober 2017:
- Een arts-specialist in de pediatrie
 - Een patiëntenvertegenwoordiger (geen gezondheidszorgbeoefenaar)

In het kader van de erkenning van het Ethisch Comité UZA-UA voor de beoordeling van Fase 1-studies worden bijkomende nog volgende profielen toegevoegd:

- Een expert in de klinische farmacologie
- Een lid met expertise in de beoordeling of uitvoering van Fase I-studies
- Een vertegenwoordiger van gezonde vrijwilligers (geen gezondheidszorgbeoefenaar, met ervaring in deelname aan Fase I-studies)

2.4. Uitgenodigde experts

Het Comité kan, in het licht van een specifieke probleemstelling waarvoor zijn raadgevende of ondersteunde functie wordt geconsulteerd, bijkomende deskundigen of betrokken partijen uitnodigen zonder stemrecht.

Het Ethisch Comité UZA-UA wordt in dit kader aangevuld met afgevaardigden van de universiteit en met een aantal permanent uitgenodigde experts.

HOOFDSTUK 3. ADMINISTRatieve ORGANISATIE EN ONDERSTEUNING

Het Ethisch Comité wordt administratief ondersteund door een secretariaat met de volgende opdrachten:

- Verwerken en opvolgen inkomende dossiers inzake klinische studies en bijhorende rapporteringen;
- Briefwisseling inzake individuele ethische adviesverlening o.a. euthanasie- en abortusaanvragen;
- Organiseren vergadering;
- Notuleren;
- Telefonische communicatie en briefwisseling met onderzoekers/artsen en farmaceutische bedrijven.

De administratief medewerkers zijn verplicht om een opleiding Good Clinical Practice te volgen en het dienaangaande certificaat te hernieuwen volgens de gangbare termijnen.

De administratieve verwerking van dossiers wordt beschreven in Deel 2, werking van het Ethisch Comité.

De leden en medewerkers van het Ethisch Comité UZA-UA zijn verzekerd onder de polis van het UZA (bijlage 2).

HOOFDSTUK 4. OPDRACHTEN

Het Comité oefent de volgende functies uit, telkens het een verzoek in die zin ontvangt :

- een begeleidende en raadgevende functie met betrekking tot de ethische aspecten van de ziekenhuiszorg
- een adviserende functie met betrekking tot alle protocollen inzake experimenten op mensen zoals beschreven in de wetten van 7 mei 2004 en 2017 en de uitvoeringsbesluiten bij die wetgeving.

Het Ethisch Comité UZA kan ook verzocht worden om een advies te verlenen omtrent een ethische vraagstelling die zich situeert buiten het ziekenhuis of de universitaire instelling.

Wel dient het Comité dan inzage te hebben van het advies van andere commissies die zich eventueel reeds over het probleem hebben gebogen.

Elk personeelslid van het ziekenhuis, de ziekenhuisgroepering of iedere arts kan een schriftelijk verzoek richten aan het Comité. Tevens wordt rekening gehouden met de mogelijkheid dat ook patiënten, familieleden of nabestaanden een schriftelijk verzoek bij het Comité indienen.

Het Comité behoudt zich tevens het recht voor een verzoek ter discussie te richten aan personen of instanties binnen het ziekenhuis indien geoordeeld wordt dat zich situaties voordoen of dreigen voor te doen met eventuele ethische repercussies. Dit gebeurt evenwel enkel na voorafgaandelijke bespreking binnen het Comité en op verzoek van een eenvoudige meerderheid.

Het Comité kan, op grond van een gemotiveerde beslissing, weigeren op een verzoek in te gaan.

De adviezen en raadgevingen van het Comité zijn vertrouwelijk en bindend voor klinische proeven vallend onder de wet van 7 mei 2004. De adviezen en raadgevingen zijn het voorwerp van een gemotiveerd verslag dat uitsluitend aan de onderzoeker wordt verzonden en waarin de verschillende standpunten van de leden worden weergegeven. Wanneer het gaat om een klinische proef wordt het advies eveneens medegedeeld aan de Minister van Volksgezondheid.

HOOFDSTUK 5. WERKING

5.1. Algemene bepalingen

Het KB dd. 12 augustus 1994 bepaalt dat een ethisch comité minstens éénmaal per kwartaal bijeenkomt achter gesloten deuren. Het Ethisch Comité UZA-UA vergadert in principe éénmaal per week (op maandag) achter gesloten deuren. In functie van de agenda kan beslist worden deze frequentie te verlagen of te verhogen. Bijzondere vergaderingen kunnen belegd worden ter bespreking van urgente probleemstelling of aangelegenheden waarvan de discussie de normale agenda in dergelijke mate belast dat ze dienen bediscussieerd te worden in een bijzondere vergadering.

De vergaderdata voor het lopende jaar worden vastgelegd tijdens de eerste vergadering van het Comité en nadien op jaarlijkse basis. De leden ontvangen wekelijks een uitnodiging voor de eerstvolgende vergadering, met een agenda van de te bespreken dossiers.

De vergaderingen worden voorgezeten door de voorzitter. Bij diens afwezigheid zit de ondervoorzitter met de hoogste anciënniteit de vergadering voor. Indien ook deze afwezig is zal de aangestelde ziekenhuisarts met de hoogste anciënniteit fungeren als voorzitter.

5.2. Aanwezigheidsquota

Het Comité kan geldig vergaderen indien volgende aanwezigheidsquota zijn bereikt:

Voor de beoordeling van ethische adviesaanvragen, overeenkomstig het KB van 12 augustus 1994:

Om geldig te kunnen vergaderen dienen tenminste de helft van de leden vermeld onder Hoofdstuk 2 §2.3 (1) aanwezig te zijn, alsook minstens de helft van het aantal aangestelde ziekenhuisgeneesheren. Indien het quorum niet bereikt wordt, dan wordt een nieuwe vergadering belegd op dezelfde dag maar met een aanvangsuur dat 15 minuten later zal zijn dan dat van de geplande vergadering. Deze vergadering hoeft niet het vereiste quorum te hebben.

Voor de beoordeling van experimenten (andere dan proeven), overeenkomstig het KB van 4 april 2014:

Om geldig te kunnen vergaderen dienen tenminste de helft van de leden vermeld onder Hoofdstuk 2 §2.3 (2) aanwezig te zijn, alsook minstens de helft van het aantal aangestelde ziekenhuisgeneesheren. Indien het quorum niet bereikt wordt, dan wordt een nieuwe vergadering belegd op dezelfde dag maar met een aanvangsuur dat 15 minuten later zal zijn dan dat van de geplande vergadering. Deze vergadering hoeft niet het vereiste quorum te hebben.

Indien het Ethisch Comité wordt bijeengeroepen met hoogdringendheid volstaat de meerderheid. In uitzonderlijke gevallen kan het Ethisch Comité vergaderen met een beperkte samenstelling.

Voor de beoordeling van dossiers met betrekking tot klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik, overeenkomstig het KB van 9 oktober 2017:

Om geldig te kunnen vergaderen dienen tenminste de helft van de leden vermeld onder Hoofdstuk 2 §2.3 (3) aanwezig te zijn, waaronder ten minste twee artsen, alsook leden die niet deze hoedanigheid hebben. Bijkomend dient ook de patiëntenvertegenwoordiger of zijn plaatsvervanger aanwezig te zijn.

Wanneer het Ethisch comité een advies uitbrengt over een klinische proef van fase I, beraadslaagt het slechts rechtsgeldig wanneer de daarvoor specifiek toegevoegde leden (1 gezonde vrijwilliger met ervaring in fase 1 studies, 1 lid met ervaring in de uitvoering van dergelijke studies, en 1 specialist in de klinische farmacologie) of hun plaatsvervangers, eveneens aanwezig zijn.

Leden kunnen de vergadering ofwel fysiek ofwel online (via livestream) bijwonen. Als algemeen principe geldt dat een lid dat niet aanwezig kan zijn op de vergadering van het Ethisch comité maar dat voor de vergadering zijn verslag of zijn advies schriftelijk aan de voorzitter heeft meegedeeld, wordt meegerekend in het aanwezigheids- en stemquorum.

Wanneer het hierboven beschreven aanwezigheidsquorum niet bereikt is, kan het Ethisch comité beroep doen op een schriftelijke procedure om advies uit te brengen. De voorzitter bepaalt de termijn waarbinnen de leden hun advies moeten uitbrengen. Behoudens uitzonderlijke situaties waarin een afwijkende beslissing desbetreffende van de voorzitter bepalend is, geldt dat voor dossiers die op de wekelijkse vergadering op maandag werden besproken, een voorstel van advies wordt geformuleerd door het secretariaat dat uiterlijk op

dinsdag aan de andere leden wordt bezorgd. Leden die op de vergadering afwezig waren, geven binnen 2 dagen hun akkoord of opmerkingen aan het secretariaat door. De besluitvorming verloopt dan als volgt:

- ofwel gaat de meerderheid van de leden akkoord met het ontwerp van advies en kan dit worden verstuurd,
- ofwel gaat de meerderheid niet akkoord met het ontwerp en wordt dit opnieuw geagendeerd op de eerstvolgende vergadering.

Het aantal schriftelijke adviezen vereist voor de geldige beoordeling van een dossier met betrekking tot klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik dient, overeenkomstig het KB van 9 oktober 2017, overeen te stemmen met het hierboven uitgeschreven vereist aantal aanwezige leden. Ieder lid dat binnen de termijn vastgelegd door de voorzitter geen negatief of positief advies heeft uitgebracht, wordt geacht zich te onthouden.

Indien een lid binnen de termijn vastgelegd door de voorzitter om substantiële redenen verzoekt dat het dossier in de vergadering wordt besproken, wordt dit dossier geagendeerd op de eerstvolgende vergadering van het Ethisch comité, of indien noodzakelijk gelet op te respecteren wettelijke termijnen, op een ad hoc door de voorzitter bijeengeroepen vergadering.

5.3. Dossierbeoordeling

Het Comité behandelt enkel schriftelijke aanvragen. Het Ethisch Comité buigt zich zowel over adviesaanvragen in het kader van de wetten van 7 mei 2004 en 2017 betreffende experimenten op de menselijke persoon en proeven, als over allerhande ethische vragen buiten die wetgeving.

Adviesaanvragen die geen experimenten betreffen, zijn niet aan vormvereisten onderworpen. Voor advies in verband met ethische aspecten van ziekenhuiszorg of in individuele gevallen wordt een uitgebreid schrijven gericht aan de voorzitter, ter inleiding van de probleemstelling. In functie van het probleem, de urgentiegraad, de nood aan bijkomende experts, ... wordt de vraag ter zitting behandeld of wordt een timing opgesteld teneinde de vraag zo vlot mogelijk te behandelen, desnoods door middel van bijkomende vergaderingen.

Voor adviesaanvragen betreffende experimenten (en proeven) gelden specifieke richtlijnen.

Voor een gedetailleerde uiteenzetting van de geldende procedures bij beoordeling van adviesaanvragen verwijzen we naar DEEL 2 van dit kwaliteitshandboek: Standard Operating Procedures voor dossierbeoordeling – SOP.

5.4. Stemprocedure

De volgende leden zijn stemgerechtigd:

1. voor experimenten die vallen onder de toepassing van de wet van 7 mei 2004: de leden vermeld in Hoofdstuk 2 §2.3 (2)
2. voor Klinische proeven die vallen onder de toepassing van de wet van 7 mei 2017: de leden vermeld in Hoofdstuk 2 §2.3 (3)
3. voor aangelegenheden zoals omschreven in het KB van 12 augustus 1994 en alle andere aangelegenheden die niet onder de toepassing vallen van de wetten van 7 mei 2004 en 2017: de leden vermeld in Hoofdstuk 2 §2.3 (1)

Uitgenodigde experts hebben geen stemrecht.

Elk op de vergadering aanwezig en stemgerechtigd lid heeft één stem.

De vergadering beslist in principe steeds bij unanimité van stemmen.

Wanneer geen unanimité kan worden bekomen en een stemming vereist is, dan wel indien een stemming wettelijk vereist is, beslist het Ethisch Comité bij gewone meerderheid van stemmen, tenzij specifieke wetgeving het anders vereist. Bij staking van stemmen is de stem van de voorzitter doorslaggevend.

In het verslag worden de leden opgelijst die aan de stemming hebben deelgenomen. De identiteit van de leden die voor of tegen een voorstel stemden of zich onthielden, wordt niet vrijgegeven.

5.5. Belangenverklaringen en belangenconflicten

Alle leden van het Ethisch Comité bezorgen jaarlijks een belangenverklaring aan het secretariaat (model: bijlage 2 bij omzendbrief 543 van het FAGG aan de Ethische Comité's).

Personen met een belangenconflict betreffende een voorgelegde studie nemen geen deel aan de discussie over die studie. Zij verlaten de vergadering voor de duur van deze discussie. Dit wordt als dusdanig in het verslag genoteerd.

5.6. Besluitvorming

Dossiers betreffende *ethische adviesvragen* worden uiterlijk de vrijdag voorafgaand aan de vergadering bezorgd aan alle leden. Na bespreking wordt een advies opgesteld door de Voorzitter.

Ontvankelijke aanvragen (zoals gedefinieerd in de Deel 2 – SOP) in dossiers betreffende *studies* worden eveneens op de agenda geplaatst van de eerstvolgende vergadering. Op die vergadering zullen de dossiers worden toegewezen aan twee beoordelaren, die geen verbondenheid hebben met betrokken studie. Zij zullen op de daaropvolgende vergadering verslag uitbrengen over de ethische aspecten van de studie. De voorzitter ziet erop toe dat steeds tenminste één van de twee beoordelaren een arts is, tenzij het een masterproef betreft. Indien een beoordelaar binnen de termijn van twee vergaderingen na overhandiging van het dossier nog steeds niet in staat is geweest om zijn dossier aan de vergadering voor te stellen, zal het betreffende dossier toegewezen worden aan een andere beoordelaar. De identiteit van de beoordelaren wordt niet kenbaar gemaakt in het advies.

De beoordelaren maken bij de beoordeling van elk dossier, andere dan ethische adviesaanvragen, gebruik van een gestandaardiseerd beoordelingsformulier.

Tijdens de vergadering volgend op deze waarin de dossiers werden verdeeld, of bij afwezigheid van de beoordeling van één van de beoordelaars op de eerstvolgende vergadering, voor zover mogelijk in functie van de te respecteren termijnen, wordt het dossier besproken.

Het advies wordt alleszins verstrekt binnen de wettelijk bepaalde termijnen.

De leden zullen steeds trachten tot een consensus (unanimité van stemmen) te komen. Enkel bij afwezigheid van consensus zal de in de SOP voorgeschreven stemprocedure (meerderheid van stemmen van aanwezige leden) worden toegepast.

Indien bijkomende inlichtingen noodzakelijk blijken kan het dossier verdaagd worden. In het geval een dossier afgevoerd of verdaagd wordt, worden de vragen en opmerkingen schriftelijk overgemaakt aan de onderzoeker.

Te allen tijde kan een onderzoeker of één van de deelnemende leden opgeroepen worden ter mondelinge verduidelijking teneinde de snelheid van de procedure te bevorderen.

Het Comité kan een gunstig (goedkeuring) of een ongunstig (afwijzing) advies afleveren. De onderzoeker wordt hiervan door het secretariaat schriftelijk op de hoogte gebracht worden. Het gemotiveerd advies reflecteert de bezorgdheden van het Ethisch Comité en maakt tevens melding van de bij de discussie aanwezige leden in het Comité.

Een goedkeuring kan soms nog bijkomende suggesties bevatten die bijdragen tot de verbetering van de documenten maar de goedkeuring niet in de weg staan.

Ongunstige adviezen (afwijzing) kunnen steeds mondeling met de onderzoeker ter zitting worden besproken. Voor zover wettelijk bepaald zal het beoordelingsrapport worden opgesteld in overeenstemming met de bij wet voorgeschreven vereisten, waaronder deze van het EU-portaal.

Amendementen aan een studie worden beoordeeld door de voorzitter en zijn/haar vervanger wanneer ze geen implicaties hebben voor de veiligheid van de studie. Ze worden in de vergadering beoordeeld wanneer dit wel het geval is. Het betreft dan substantiële amendementen. De procedure wordt gedetailleerd beschreven in Deel 2 – SOP.

Ten behoeve van de onderzoeker wordt akte gemaakt van meldingen van nevenwerkingen of andere briefwisseling in verband met een studie. Slechts wanneer er een wezenlijk gevolg is voor de proefpersonen wordt deze briefwisseling in de vergadering besproken.

5.7. Verslaglegging

Na elke vergadering wordt een verslag opgemaakt. Dit bevat ondermeer een aanwezigheidslijst en eventuele belangenconflicten, en is een schriftelijke neerslag van de gevoerde discussies. Het verslag wordt aan de leden toegestuurd ter goedkeuring.

De discussies met betrekking tot de ethische aspecten van het ziekenhuis of individuele ethische vraagstellingen worden tevens in een afzonderlijk document verslagen en verzonden aan de onderzoeker.

Het Comité legt een elektronisch archief aan.

De toegang tot het archief is beperkt tot de leden van het Ethisch Comité.

Het secretariaat van het Ethisch Comité UZA-UA stelt een jaarlijks activiteitenverslag op dat minstens de volgende elementen bevat:

- een kwantitatieve evaluatie van de werkzaamheden van het Comité
- de lijst van de behandelde onderwerpen

5.8. Confidentialiteit

Alle leden van het Comité zijn gehouden tot de strikte geheimhouding van alle vertrouwelijke gegevens die hun als lid zijn ter kennis gekomen.

5.9. Kwaliteitsbewaking

Het Ethisch Comité is georganiseerd en handelt volgens de principes van Good Clinical Practice.

Het CV van alle leden is beschikbaar op het secretariaat Ethisch Comité. Alle leden zijn verplicht om een opleiding Good Clinical Practice te volgen en het dienaangaande certificaat te hernieuwen volgens de gangbare termijnen. Het Ethisch Comité beschikt over een kader om de leden te ondersteunen bij het evalueren van studies. Het Ethisch Comité organiseert mededelingen in de context van de wekelijkse Research Club. Deze interventies maken deel uit van de continue vorming van leden van het Ethisch Comité. Tijdens de vergaderingen worden symposia van het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek en andere organisaties bekend gemaakt aan de leden.

De besluitvorming is verantwoordbaar, transparant en tijdig. Er zijn procedurele KPI's (kritieke prestatie-indicatoren) beschikbaar zoals aanwezigheid van leden, tijdsinterval tot verlenen van advies en aanwezigheid van een jaarverslag. Deze KPI's worden jaarlijks opgevolgd.

5.10. Bewaring en archivering van dossiers

Alle documenten betreffende de dossiers die worden voorgelegd aan het Ethisch Comité worden digitaal opgeslagen in de databank van het Ethisch Comité.

Zowel de digitale bestanden als de papieren dossiers worden bewaard gedurende de wettelijk voorgeschreven termijnen, te weten 20 jaar na voltooiing van experimenten, 25 jaar na voltooiing van proeven, en voor alle andere dossiers gedurende vijf jaar na voltooiing van het betreffende project of dossier of ingeval van ethische adviezen na bespreking in het ethisch comité.

Vanaf 01/05/2021 worden alle documenten betreffende dossiers digitaal ingediend via het online platform.

DEEL 2. STANDARD OPERATING PROCEDURES VOOR DOSSIERBEOORDELING ('SOP')

HOOFDSTUK 1. BEGRIPPENKADER

Voor zover hier niets anders wordt bepaald, hebben de in deze tekst gebruikte begrippen de betekenis die eraan wordt verleend in de wetten van 7 mei 2004 betreffende experimenten op de menselijke persoon en van 7 mei 2017 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik.

Experiment en Proef

Een **experiment** is elke op de menselijke persoon uitgevoerde proef, studie of onderzoek, met het oog op de ontwikkeling van de kennis eigen aan de uitoefening van de gezondheidszorgberoepen zoals bedoeld in koninklijk besluit n° 78 van 10 november 1967 betreffende de uitoefening van de gezondheidszorgberoepen. Zij worden beheerd door de Wet van 7 mei 2004 betreffende experimenten op de menselijke persoon.

Een **proef** is elk onderzoek bij de menselijke persoon dat bedoeld is om de klinische, farmacologische en/of andere farmacodynamische effecten van één of meerdere geneesmiddelen voor onderzoek vast te stellen of te bevestigen, en/of eventuele bijwerkingen van één of meer geneesmiddelen voor onderzoek te signaleren en/of de resorptie, de distributie, het metabolisme en de uitscheiding van één of meer geneesmiddelen voor onderzoek te bestuderen, teneinde de veiligheid en/of de werkzaamheid van deze geneesmiddelen vast te stellen. Zij worden beheerd door de Wet van 7 mei 2017 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik.

Studie

In deze tekst wordt de term 'studie' gebruikt voor alle vormen van onderzoek, daarin begrepen de experimenten, de proeven en de zuiver retrospectieve onderzoeken die niet onder specifieke wetgeving vallen maar toch aan het Ethisch Comité worden voorgelegd.

Observationeel / interventioneel (Zie art. 2, 8° Wet 7 mei 2004)

- **observationeel onderzoek (niet-interventioneel onderzoek):**
 - het onderzoeksproduct wordt voorgeschreven volgens marketing applicatie, overeenkomstig de in de vergunning voor het in de handel brengen vastgestelde voorwaarden.
 - er wordt uitgegaan van de gangbare medische praktijk. Het besluit om het geneesmiddel voor te schrijven staat geheel los van het besluit om een patiënt te laten deelnemen aan het onderzoek.
 - er hoeven geen extra diagnostische of controleprocedures doorlopen te worden. Voor de analyse van de verkregen resultaten worden epidemiologische methodes gebruikt.
- **prospectief observationeel onderzoek:** deelnemers worden geselecteerd en gevolgd in de tijd. Deze onderzoeken vallen onder de wet en vereisen goedkeuring door een ECPSO en krijgen een BUN (Belgisch Uniek Nummer)

→ **retrospectief observationeel onderzoek:** er wordt gebruik gemaakt van bestaande gegevens in het verleden verzameld. Deze onderzoeken vallen niet onder de wet.

- **interventioneel onderzoek:** dit behelst elk onderzoek bij de mens (in de wet een “proef” en “experiment” genoemd) waarbij afgeweken wordt van de normale standaardtherapie (extra bloedname, RX, ..)

Commercieel / niet-commercieel (academisch) (Zie art. 2, 15° Wet 7 mei 2004)

- **commerciële studies:** studies met een industriële opdrachtgever
- **niet-commerciële (academische) studies:** studies met een (erkende) niet-industriële opdrachtgever: universiteiten, ziekenhuizen, wetenschappelijke fondsen, EORTC,...

Monocentrisch / multicentrisch (Zie art. 2, 13°-14° Wet 7 mei 2004)

- **monocentrische studie:** één enkel centrum
- **multicentrische studie:** meerdere centra

HOOFDSTUK 2. BEOORDELING VAN STUDIEDOSSIEERS

2.1. In te dienen documenten

Nieuwe studies die ter beoordeling voorgelegd worden, moeten steeds voorzien zijn van:

- Begeleidende brief (ondertekend door hoofdonderzoeker of gedelegeerd persoon)
- Clinical trial Application Form (http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/application-form2009_en.pdf) indien het een studie met geneesmiddelen betreft.
- Het applicatiedocument - dit document dient ingevuld te worden via het online platform 'application.ecuzaua.be'
 - Dit formulier moet volledig ingevuld en ondertekend worden door de hoofdonderzoeker en het diensthoofd van de dienst waar de studie zal doorgaan. (voor studenten moet het applicatiedocument ondertekend zijn door de studenten zelf en de promotor)
 - Enkel beoefenaars van een gezondheidsberoep (cfr. de gecoördineerde wet betreffende de uitoefening van de gezondheidsberoepen dd. 10 mei 2015) kunnen fungeren als onderzoeker.
- Het informatie- en toestemmingsformulier voor de patiënt.
 - Dit document moet voorgelegd worden in beide landstalen (NL/FR) en moet opgesteld worden in een duidelijke begrijpbare taal die de patiënt machtig is.
 - Bevat informatie zoals: doel, procedures, risico's/voordelen, inzage in gegevens en vertrouwelijkheid, beslissing om niet deel te nemen/vroegtijdig te stoppen en alternatieven...
 - Moet ondertekend worden door arts, patiënt, eventueel door familie en/of getuigen.
- Het informatie- en toestemmingsformulier voor de minderjarige patiënt (indien van toepassing)
 - Dit document moet voorgelegd worden in beide landstalen (NL/FR) en moet opgesteld worden in een duidelijke begrijpbare taal die de patiënt machtig is.
 - Bevat informatie zoals: doel, procedures, risico's/voordelen, inzage in gegevens en vertrouwelijkheid, beslissing om niet deel te nemen/vroegtijdig te stoppen en alternatieven...
 - Moet ondertekend worden door arts, patiënt, eventueel door familie en/of getuigen.
 - Het document moet opgesteld worden in een voor de minderjarige patiënt begrijpbare taal, eventueel voorzien van verduidelijkende tekeningen.
 - Voor kinderen tussen 6 en 11 jaar is het informatie- en toestemmingsformulier aangeraden, vanaf 12 jaar is het verplicht.
- Het informatie- en toestemmingsformulier voor de ouders van minderjarigen/voogd of wettelijke vertegenwoordiger(s) (indien van toepassing)
 - Dit document moet opgesteld worden in een duidelijke begrijpbare taal die de patiënt machtig is.
 - Bevat informatie zoals: doel, procedures, risico's/voordelen, inzage in gegevens en vertrouwelijkheid, beslissing om niet deel te nemen/vroegtijdig te stoppen en alternatieven...
 - Moet ondertekend worden door arts, patiënt, door familie en/of getuigen.
- Het definitieve protocol.
- Samenvatting van het protocol. (Nederlandstalige versie)

- Het farmacologisch/toxicologisch dossier. (Samenvatting van de productkenmerken/Bijsluiter/IB) (Enkel van toepassing bij geneesmiddelenonderzoek.)
- CE-certificaat – enkel geldig bij medical device studies
- Technische fiches, gebruiksaanwijzingen, ...
- Alle dagboeken, schalen of vragenlijsten die aan de proefpersoon worden voorgelegd.
- Alle middelen die worden toegepast om de rekrutering te bevorderen.
- Contracten die gesloten worden tussen onderzoekers en sponsors.
 - Alle contracten van alle deelnemende onderzoekers, met vermelding van de vergoedingen moeten voorgelegd worden.
 - Als het contract voor alle sites gelijk is, volstaat het om één contract in te dienen met schriftelijke verklaring van de opdrachtgever dat alle contracten identiek zijn voor alle centra, ook wat de vergoedingen betreft.
 - Met voorkeur de ondertekende versie
 - Het indienen van een draft versie, niet ondertekende versie, van het contract is aanvaardbaar.
 - Het contract moet na ondertekening alsnog aan het Ethisch Comité wordt bezorgd.
 - Het ontwerp van de overeenkomst moet vergezeld zijn van een volledig ingevuld en ondertekend facturatieschema
- Het bewijs van ‘no fault’ verzekering. Dit hoeft niet de polis te zijn, wel moet op het attest het verzekerd bedrag en de tijdsduur van de dekking van het risico vermeld staan.
- Indien het een studie betreft waarvoor het Ethisch Comité UZA-UA optreedt als ‘Centraal Ethisch Comité’ (i.e. bevoegd is voor het uitbrengen van het enkel advies): het gedateerd en gehandtekend CV van de hoofdonderzoeker(s) van de deelnemende Belgische sites, alsook een kopie van een geldig ICH-GCP-attest.
- Een lijst van de lokale ethische comités die deelnemen aan de studie (voorzien van telefoonnummer en e-mail adres)
- Facturatieschema (enkel nodig bij commerciële studies)

Wijze van indiening van de vereiste documenten:

Het indienen van nieuwe studies gebeurt via het online platform ‘application.ecuzaua.be’



Enkel dossiers die alle hierboven opgesomde vereiste documenten bevatten worden ontvankelijk verklaard en kunnen op de agenda van de eerstvolgende vergadering van het Ethisch Comité worden geplaatst.

2.2. Tijdslijnen voor indiening

Het Ethisch Comité vergadert wekelijks op maandag, behalve op feestdagen, bruggedagen en tussen Kerstmis en nieuwjaar.

De in te dienen documenten dienen **ten laatste op dinsdag voor 12.00 u** op het secretariaat van het Ethisch Comité bezorgd te worden.

2.3. Procedure voor experimenten en proeven in de zin van de wet van 7 mei 2004

2.3.1. AANVRAAG

1. Aanvragen van welke aard ook worden via het online platform ingediend en dienen drie werkdagen voor de geplande vergadering aanwezig te zijn in al hun volledigheid. Het dossier voor een klinische *proef* dient te voldoen aan de voorwaarden die gesteld zijn in het KB van 30 juni 2004, waarin verwezen wordt naar de ‘Detailed guidance on the application format and documentation to be submitted in application for an Ethics Committee opinion on the clinical trial on a medicinal product for human use’ in de meest recente beschikbare uitgave.

2. Voor *proeven* dient de aanvrager, alvorens dit project in te dienen bij het Ethisch Comité, bij het Europees Bureau voor Geneesmiddelen om een Eudract-nummer te verzoeken dat het protocol van de opdrachtgever van de klinische proef zal identificeren binnen de gegevensbank beheerd door het Europees Bureau voor Geneesmiddelen.

3. Indien de aanvraag volledig is, meldt het Ethisch Comité dit aan de aanvrager binnen drie dagen na de ontvangst van de aanvraag. Indien de aanvraag onvolledig is, meldt het Ethisch Comité dit aan de aanvrager binnen drie dagen na de ontvangst van de aanvraag, met de vermelding van de elementen die ontbreken. De termijn waarbinnen het Ethisch Comité haar advies dient af te leveren, bedoeld in artikel 11 van de wet van 7 mei 2004, vangt slechts aan bij de ontvangst van het volledig dossier door het Ethisch Comité.

4. Alle experimenten in verband met de menselijke persoon, waarvoor een aanvraag wordt ingediend bij het Comité krijgen een projectnummer (project ID) toebedeeld (dit is een volgnummer dat automatisch wordt toegekend door het online platform).

2.3.2. BEOORDELINGSPROCEDURE

1. Wanneer het dossier ontvankelijk werd verklaard zal het op de agenda van de eerstvolgende vergadering worden geplaatst. Op die vergadering zal het dossier worden toegewezen aan twee beoordelaren, die geen verbondenheid hebben met betrokken studie overeenkomstig de bepalingen opgenomen in het huishoudelijk reglement. De identiteit van de beoordelaren wordt niet kenbaar gemaakt. De beoordelaren zullen op de volgende vergadering verslag uitbrengen over de ethische aspecten van de studie. Wanneer het een *proef* betreft worden ook de technisch-wetenschappelijke aspecten van het dossier (zoals proefopzet en de geschiktheid van onderzoeker(s) en faciliteiten) onder de loep genomen. De beoordelaren maken bij de

beoordeling van elk dossier, andere dan ethische adviesaanvragen, gebruik van een gestandaardiseerd beoordelingsformulier.

2. Tijdens de vergadering volgend op deze waarin de dossiers werden verdeeld, of bij afwezigheid van de beoordeling van één van de beoordelaars, voor zover mogelijk in functie van de te respecteren termijnen, op de eerstvolgende vergadering, wordt het dossier besproken. De leden zullen steeds trachten tot een consensus (unanimiteit van stemmen) te komen. Enkel bij afwezigheid van consensus zal de stemprocedure zoals uiteengezet in het huishoudelijk reglement worden toegepast.

3. Indien bijkomende inlichtingen noodzakelijk blijken kan het dossier verdaagd worden. In het geval een dossier afgevoerd of verdaagd wordt, worden de vragen en opmerkingen schriftelijk overgemaakt aan de onderzoeker.

4. Te allen tijde kan een onderzoeker of één van de deelnemende leden opgeroepen worden ter mondelinge verduidelijking teneinde de snelheid van de procedure te bevorderen.

5. Voor zover wettelijk bepaald zal het beoordelingsrapport worden opgesteld in overeenstemming met de bij wet voorgeschreven vereisten, waaronder deze van het EU-portaal (voor *proeven*).

2.3.3. ADVIES

1. Het advies wordt gegeven binnen de termijnen zoals ze bepaald zijn in de wet van 7 mei 2004. Indien het Ethisch Comité UZA – UA optreedt als enig Ethisch Comité voor een monocentrische studie, of ingeval van een multicentrische studie indien het Ethisch Comité UZA-UA bevoegd is voor het uitbrengen van het enkel advies ('Centraal Ethisch Comité'), wordt het advies binnen de 28 dagen aan de aanvrager bezorgd. De opmerkingen van de Ethische Comités die niet bevoegd zijn voor het uitbrengen van het enkel advies (de 'lokale Ethische Comités') worden binnen die periode door het Ethisch Comité UZA – UA dat bevoegd is voor het uitbrengen van het enkel advies verzameld en maken deel uit van het advies van het Ethisch Comité UZA – UA. Indien niet alle adviezen van lokale Ethische Comités ontvangen zijn binnen de vastgestelde termijn, wordt aan de onderzoeker of initiatiefnemer van de studie gevraagd of ze akkoord gaan met een uitstel.

2. Indien het Ethisch Comité UZA – UA optreedt als lokaal Ethisch Comité dat niet bevoegd is voor het uitbrengen van het enkel advies voor een multicenter studie, wordt binnen een termijn van 25 dagen na het bekomen van het volledig dossier een advies geformuleerd. Dit advies wordt bezorgd aan het Ethisch Comité dat bevoegd is voor het uitbrengen van het enkel advies.

3. Wanneer vragen worden gesteld aan de onderzoekers wordt het dossier in clockstop geplaatst. Dat betekent dat de termijn niet loopt vanaf de datum van de vraagstelling tot de datum waarop het Ethisch Comité een voldoende antwoord ontvangt van de onderzoeker. Documenten moeten in track changes aangepast worden. Indien na 6 maanden nog geen antwoord werd bekomen op een vraag naar bijkomende inlichtingen, wordt de onderzoeker nogmaals een brief/mail verstuurd met de vraag een antwoord te formuleren. Indien dan binnen de maand niet gereageerd wordt, wordt de studie van de agenda afgevoerd. Indien men de studie dan toch nog wil laten doorgaan moet ze volledig opnieuw ingediend worden.

4. Een goedkeuring kan soms nog bijkomende suggesties bevatten die bijdragen tot de verbetering van de documenten maar de goedkeuring niet in de weg staan.

5. Het Comité kan een gunstig (goedkeuring) of een ongunstig (afwijzing) advies afleveren. De onderzoeker wordt hiervan door het secretariaat schriftelijk op de hoogte gebracht worden. Het gemotiveerd advies reflecteert de bezorgdheden van het Ethisch Comité en maakt tevens melding van de bij de discussie

aanwezige leden in het Comité. Ongunstige adviezen (afwijzing) kunnen steeds mondeling met de onderzoeker ter zitting worden besproken.

2.4. Procedure voor Proefprojecten

Voor de beoordeling van proeven die worden aangeboden volgens de bij wet van 7 mei 2017 vernieuwde procedure ('Proefprojecten' cfr artikel 47 KB 9 oktober 2017) geldt volgende procedure:

- het dossier wordt aangeleverd door het CT-college
- de beoordelingsprocedure wordt toegepast zoals uitgeschreven sub 2.3.2.
- de besluiten van het Ethisch Comité worden opgenomen in de daarvoor door het FAGG ter beschikking gestelde formulieren
- de bij wet voorgeschreven termijnen voor het uitbrengen van het advies worden gerespecteerd zoals uiteengezet sub 2.3.3.

2.5. Procedure voor andere studies

Studies die geen experiment of proef zijn in de zin van de wetten van 7 mei 2004 en 2017 maar die toch ter beoordeling worden voorgelegd aan het Ethisch Comité UZA-UA omwille van ethische bekommernissen van de opdrachtgever of onderzoeker, privacygerelateerde bezorgdheden, enz. worden ingediend zoals elk ander studiedossier (cfr bepalingen sub 2.1. en 2.2.).

Het Ethisch Comité UZA-UA zal deze dossiers op dezelfde wijze beoordelen als experimenten die wel onder de wet van 2004 vallen, zonder evenwel het advies in te winnen van andere mogelijk betrokken ethische comités (behoudens ingeval het Ethisch Comité dit zelf nuttig of noodzakelijk acht), en zonder aan specifieke tijdslijnen te zijn gevonden. Desondanks zal het Ethisch Comité haar advies uitbrengen binnen de kortst mogelijke termijn.

2.6. Procedure voor (substantiële) amendementen

2.6.1. BEGRIP

Een *amendement* is een wijziging aan de wetenschappelijke documenten die een klinische proef ondersteunen. Een amendement wordt als substantieel beschouwd wanneer de wijziging een effect kan hebben op de veiligheid of de fysieke en/of mentale integriteit van de deelnemers aan de klinische proef en/of kan leiden tot een andere interpretatie van de wetenschappelijke gegevens.

Een substantieel amendement moet altijd ingediend worden bij de bevoegde overheid en het Ethisch Comité dat bevoegd is voor het uitbrengen van het enkel advies. Het is echter mogelijk dat bepaalde wijzigingen enkel door het Ethisch Comité moeten goedgekeurd worden (en dus ter notificatie naar de bevoegde overheid moeten gezonden worden) of het tegenovergestelde.

2.6.2. IN TE DIENEN DOCUMENTEN:

- begeleidend schrijven met korte omschrijving van het amendement (inclusief EudraCTnr / Belgisch uniek nummer, protocolnummer, titel van de proef, amendement code en datum) en de redenen van indiening van het amendement.

- verklaring door de hoofdonderzoeker dat hij/zij kennis genomen heeft van de geamendeerde documenten en geen wetenschappelijke noch ethische bezwaren heeft.
- de gewijzigde documenten voorzien van aangepast versienummer en versiedatum. Er dient een versie met en zonder aangeduide wijzigingen (track changes) voorgelegd te worden.
- bijkomende, ondersteunende informatie, indien aanwezig.
- clinical trial amendment form - annex 2: request for autorisation of a substantial amendment (bij een interventionele studie)
- review and approval form
- facturatieschema (enkel bij commerciële studies)

2.6.3. PROCEDURE:

Amendementen aan een studie worden beoordeeld door de voorzitter en zijn/haar vervanger wanneer ze geen implicaties hebben voor de veiligheid van de studie. Ze worden in de vergadering beoordeeld wanneer dit wel het geval is. Ten behoeve van de onderzoeker wordt akte gemaakt van meldingen van nevenwerkingen of andere briefwisseling in verband met een studie. Slechts wanneer er een wezenlijk gevolg is voor de proefpersonen wordt deze briefwisseling in de vergadering besproken.

2.6.4. TOEVOEGING VAN ONDERZOEKSLOCATIES:

Indien aan een eerder goedgekeurde studie bijkomende onderzoekslocaties dienen te worden toegevoegd, worden de hierna vermelde documenten voorgelegd ter beoordeling aan het Comité. De procedure is identiek aan deze voor substantiële amendementen. Een amendement voor het toevoegen van extra centra kan ten vroegste 3 maanden na de initiële goedkeuring ingediend worden.

- begeleidend schrijven (aanvraag)
- overzicht van de toe te voegen centra met de naam van de lokale onderzoeker en adresgegevens Ethisch Comité.
- CV + een geldig ICH-GCP attest van de betrokken lokale onderzoeker(s), deze documenten dienen ondertekend en gedateerd te zijn.
- protocol signature page van de betrokken onderzoeker(s)
- clinical trial amendment form - annex 2: request for autorisation of a substantial amendment (bij een interventionele studie)
- facturatieschema (enkel bij commerciële studies)

Indien het een arts of specialist betreft die diensten levert in een privé-praktijk en niet verbonden is aan een ziekenhuis met Ethisch Comité:

- begeleidend schrijven (aanvraag) met vermelding van de naam van de toe te voegen onderzoeker
- CV + een geldig ICH-GCP attest van de onderzoeker, deze documenten dienen ondertekend en gedateerd te zijn.
- protocol signature page van de betrokken onderzoeker(s)
- **overeenkomst tussen sponsor/trial sites/onderzoekers** (Clinical Trial Agreement). Dit mag een voorlopige versie zijn maar van zodra het document door alle betrokken partijen ondertekend is moet er een kopie bezorgd worden.
- clinical trial amendment form - annex 2: request for autorisation of a substantial amendment (bij een interventionele studie)
- facturatieschema (enkel bij commerciële studies)

HOOFDSTUK 3. OPVOLGING VAN PROEVEN

3.1. (Ernstige) ongewenste voorvallen, (Ernstige) (onverwachte) bijwerkingen

3.1.1. BEGRIPPEN:

Adverse event (ongewenst voorval): een schadelijk verschijnsel bij een patiënt of een deelnemer aan de behandelde groep tijdens een experiment, dat niet noodzakelijk met die behandeling verband houdt (art. 2, § 9).

Adverse reaction (bijwerking): elke schadelijke en niet gewenste reactie op een geneesmiddel voor onderzoek of op een experiment, en wanneer het om een geneesmiddel voor onderzoek gaat, ongeacht de toegediende dosis (art. 2, § 5).

Serious adverse event of serious adverse reaction (ernstig ongewenst voorval of ernstige bijwerking): een ongewenst voorval of een bijwerking die dodelijk is, levensgevaar oplevert voor de proefpersoon, opname in een ziekenhuis of een verlenging van de opname noodzakelijk maakt, blijvende of significante invaliditeit of arbeidsongeschiktheid veroorzaakt, dan wel zich uit in een aangeboren afwijking of misvorming en dit, wanneer het om een proef gaat, ongeacht de dosis (art. 2, § 10).

Unexpected adverse reaction (onverwachte bijwerking): een bijwerking waarvan de aard of de ernst niet overeenkomt met de informatie over het experiment en, wanneer het om een proef gaat, met de informatie over het product (zoals het onderzoeks dossier voor een geneesmiddel voor onderzoek waarvoor geen vergunning is afgegeven of in het geval van een geneesmiddel waarvoor een vergunning is afgegeven, de in de bijsluiter vervatte samenvatting van de kenmerken van het product); (art. 2, § 6)

3.1.2. PROCEDURE:

Serious adverse events, serious adverse reactions of unexpected adverse reactions die in het eigen centrum optreden moeten onmiddellijk via het online platform gemeld worden aan het Ethisch Comité.

Indien het UZA opdrachtgever is van een academische multicentrische studie dienen alle individuele rapporten over SAE's die in België voorgekomen zijn, onmiddellijk gemeld te worden aan het Ethisch Comité van het UZA.

Rapporten over SAE's van deze studies die zich buiten België hebben voorgedaan dienen ten minste op jaarlijkse basis gerapporteerd te worden onder de vorm van listings.

Gezien de sponsor en de onderzoeker het beste op de hoogte zijn van het protocol, blijft het in de eerste plaats de verantwoordelijkheid van de sponsor en de onderzoeker om de SAE's te evalueren en, indien nodig, er gevolg aan te geven. Het Ethisch Comité neemt enkel akte van de rapporten.

3.2. Opvolging van proeven

Het Ethisch Comité volgt studies op van bij het begin tot op het einde van de studie. Voor de opvolging van proeven gelden een aantal bijzondere regels.

Vooreerst worden de onderzoekers ten minste éénmaal per jaar verzocht verslag uit te brengen over de stand van zaken in verband met een goedgekeurde studie, het aantal gerekruteerde patiënten en eventuele onverwachte nevenwerkingen voor farmacologische studies. Tevens wordt in de brief houdende het gunstig advies van het Comité, aan de onderzoekers gevraagd om te melden wanneer de proef wordt beëindigd.

Voor proeven gelden verder de volgende verplichtingen voor onderzoekers / opdrachtgevers:

3.3. Einde van de proef

De opdrachtgever informeert het Ethisch Comité over het einde van de proef binnen een termijn van 90 kalenderdagen na het einde van de proef.

Gelieve hiervoor het formulier: Clinical trial form - annex 3: 'Declaration of the end of trial form' te gebruiken indien het een interventionele studie (proef met interventie) betreft.

3.4. Voortijdig einde van de proef

De termijn van 90 dagen wordt tot 15 dagen verminderd wanneer een proef voortijdig moet worden stopgezet. Naast het ingevulde 'declaration of the end of trial form' moet de kennisgeving duidelijk de redenen voor de voortijdige stopzetting uiteenzetten.

3.5. Tijdelijke stopzetting van een proef

Wanneer een opdrachtgever een proef tijdelijk stopzet, moet het Ethisch Comité onmiddellijk op de hoogte gebracht worden, ten laatste binnen 15 kalenderdagen.

De redenen voor de stopzetting en de draagwijdte moeten duidelijk worden beschreven.



Gelieve duidelijk te vermelden of het de afsluiting van de inclusieperiode of het volledig afsluiten van de proef betreft en of dit voor alle onderzoekscentra of het lokale onderzoekscentrum betreft.

3.6. Herstarten van een proef

Om een tijdelijk stopgezette proef te herstarten, moet de opdrachtgever een verzoek tot herstarten indienen, geformuleerd als een substantieel amendement. De nodige onderbouwing rond de veiligheid voor het herstarten wordt eveneens bijgevoegd.

De proef kan pas hervat worden nadat de goedkeuring van het centraal Ethisch Comité en de bevoegde overheid werd bekomen.

HOOFDSTUK 4. COMPASSIONATE USE (CU) EN MEDICAL NEED PROGRAM (MNP)

4.1. Compassionate Use (CU)

4.1.1. BEGRIP:

Het beschikbaar stellen, om redenen van medeleven, van een geneesmiddel waarvoor een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen is ingediend, of waarvoor de klinische proeven nog gaande zijn.

Voorwaarden:

- patiënten die lijden aan een chronische ziekte of
- patiënten die lijden aan een ziekte die de gezondheid ondermijnt of
- patiënten die lijden aan een levensbedreigende ziekte en deze ziekte kan niet op een bevredigende wijze behandeld worden met een geneesmiddel dat in België in de handel is en dat vergund is voor die aandoening

Het betrokken geneesmiddel is nog niet toegelaten, voor geen enkele indicatie

4.1.2. PROCEDURE:

De bevoegdheid van het Ethisch Comité volgt uit artikel 106 §1 van het KB van 14 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik.

De procedure voor een aanvraag tot uitvoering van een programma inzake het ter beschikking stellen van geneesmiddelen voor gebruik in schrijnende gevallen is beschreven in art. 106-107 van het KB van 14 december 2006.

Als de firma een gunstig advies van het Ethisch Comité ontvangen heeft, kan zij een verzoek richten tot het FAGG. Het gunstig advies van het Ethisch Comité moet toegevoegd worden.

Bij goedkeuring van zowel het Ethisch Comité als het FAGG kunnen patiënten in het programma opgenomen worden.

4.1.3. IN TE DIENEN DOCUMENTEN:

- een document met:
 - de criteria volgens dewelke de patiënten kunnen worden opgenomen in het programma
 - de indicatie voor dewelke het geneesmiddel ter beschikking zal worden gesteld
 - de periode gedurende dewelke het programma loopt
 - de verdeling van de kosten voor transport en toediening
 - de modaliteiten volgens dewelke de niet-gebruikte geneesmiddelen zullen worden behandeld
- een standaarddocument van geïnformeerde toestemming dat door de behandelende arts aan de patiënten die worden opgenomen in het programma zal worden voorgelegd.
- eventueel de gegevens vermeld in de gedetailleerde richtsnoeren aangaande geneesmiddelen voor gebruik in schrijnende gevallen bekendgemaakt door de Europese Commissie

4.2. Medical Need Program (MNP)

4.2.1. BEGRIP:

Het ter beschikking stellen van een geneesmiddel voor menselijk gebruik teneinde tegemoet te komen aan de medische noden van de patiënten.

Het betrokken geneesmiddel moet het onderwerp uitmaken van een aanvraag voor het op de markt brengen maar de indicatie voor de behandeling van deze aandoening is niet toegelaten of het geneesmiddel voor menselijk gebruik is nog niet op de markt op een daadwerkelijke manier met deze aanvaarde indicatie.

Voorwaarden:

- patiënten die lijden aan een chronische ziekte of
- patiënten die lijden aan een ziekte die de gezondheid ondermijnt of
- patiënten die lijden aan een levensbedreigende ziekte en deze ziekte kan niet op een bevredigende wijze behandeld worden met een geneesmiddel dat in België in de handel is en dat vergund is voor die aandoening

Het betrokken geneesmiddel voor menselijk gebruik moet het onderwerp hebben uitgemaakt van een vergunningsaanvraag maar de indicatie voor de behandeling van de beoogde aandoening is echter niet toegestaan of het geneesmiddel voor menselijk gebruik is nog niet op de markt voor deze indicatie.

4.2.2. PROCEDURE:

De bevoegdheid van het Ethisch Comité volgt uit artikel 108 §2 van het KB van 14 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik.

De procedure voor een aanvraag tot uitvoering van een programma inzake het ter beschikking stellen van geneesmiddelen voor gebruik in schrijnende gevallen is beschreven in art. 108-109 van het KB van 14 december 2006.

Na gunstig advies door het Ethisch Comité wordt een vraag gericht naar het FAGG (door de onderzoeker). Het gunstig advies van het Ethisch Comité moet toegevoegd worden.

Behoudens uitzonderingen zoals beschreven in het KB van 14 december 2006 mag de vergunninghouder, indien geen bezwaar wordt gemaakt door het FAGG binnen de 2 weken, het programma uitvoeren.

4.2.3. IN TE DIENEN DOCUMENTEN:

- een document met:
 - de criteria volgens dewelke de patiënten kunnen worden opgenomen in het programma
 - de indicatie voor dewelke het geneesmiddel ter beschikking zal worden gesteld
 - de periode gedurende dewelke het programma loopt
 - de verdeling van de kosten voor transport en toediening
 - de modaliteiten volgens dewelke de niet-gebruikte geneesmiddelen zullen worden behandeld
- een standaarddocument van geïnformeerde toestemming dat door de behandelende arts aan de patiënten die worden opgenomen in het programma zal worden voorgelegd.
- eventueel de gegevens vermeld in de gedetailleerde richtsnoeren aangaande geneesmiddelen voor gebruik in schrijnende gevallen bekendgemaakt door de Europese Commissie

HOOFDSTUK 5. BEOORDELING VAN DIVERSE ETHISCHE ADVIESAANVRAGEN

Dossiers betreffende ethische adviesaanvragen andere dan studies, worden besproken op de eerstvolgende vergadering na indiening van de adviesvraag. Het Ethisch Comité formuleert haar advies overeenkomstig de desbetreffende bepalingen in het huishoudelijk reglement van het Ethisch Comité UZA-UA. Noch de indiening, noch de adviesverlening zijn aan specifieke vormen of termijnen onderworpen. Het Ethisch Comité tracht steeds binnen de kortst mogelijk termijn (afhankelijk van de aard en omvang van de vraag) haar advies te verlenen.

HOOFDSTUK 6. FINANCIËLE BEPALINGEN

6.1. BTW-plicht

Vanaf 01.07.2009 is het UZA BTW-plichtig. In verband met de klinische studies dienen de volgende richtlijnen opgevolgd te worden:

Alle vorderingen uit hoofde van klinische studies (o.a. facturatie voor prestaties tot uitvoering van studies) zijn onderworpen aan het stelsel van de BTW op verkopen. De BTW-heffing gebeurt op basis van de aan derden gefactureerde bedragen.

Wat betreft studies die uitgevoerd worden in het UZA, vraagt de Dienst Administratie en Financiën dat de onderzoekers een kostencalculatie en een facturatieschema opmaken. Desgewenst kunnen de onderzoekers daarvoor beroep doen op een door de Dienst Administratie en Financiën ter beschikking gesteld kostencalculatieprogramma, en op de hulp van de dienst boekhouding (mevr. D. Van Mieghem, tel. 03/821.31.91 – mevr. B. Logisse, tel. 03/821.52.63)

6.2. Betaling

De bedragen worden bepaald overeenkomstig het KB van 15 juli 2004, mits toepassing van de gebruikelijke indexaties.

Betaling is niet vereist voor studies met niet-commerciële opdrachtgever (universiteit, ziekenhuis, wetenschappelijke fondsen, EORTC, ...).

BIJLAGEN

1. Lijst van wijzigingen ten opzicht van een vroegere versie
2. Verzekering van de leden van het EC
3. EC – UZA facturatieschema
4. Omzendbrief 575 van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten:
‘Aanvragen voor klinische proeven en indiening van substantiële amendementen – nieuwe versie van de detailed guidance ‘CT-1.’
5. Ledenlijst

AFKORTINGEN

ECPLO	Ethics Committee Providing Local Opinion
ECPSO	Ethics Committee Providing Single Opinion (Ethisch Comité bevoegd om het Enkel Advies uit te brengen)
FAGG	Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Bijlage 2. Verzekering van leden van het EC

Verzekeringsattest (bijlage)

Uittreksel uit de polisvoorwaarden:

4 2 35 De verzekering geldt ook voor de organen die binnen het UZA functioneren zoals daar ondermeer zijn de Medische Raad en de Ethische Commissie. De persoonlijke aansprakelijkheid van de leden van deze organen is eveneens gedekt voor de uitoefening van deze functies

Bijlage 3. EC UZA facturatieschema

FACTURATIESCHEMA: algemene inlichtingen				
Identificatie klinische studie (steeds volledig invullen)				
Commercieel		Academisch		
Inschrijvingsnummer EC				
EDGE Nummer				
EudraCT/BUN				
Protocolnummer				
Identificatie onderzoeker (steeds volledig invullen)				
Naam				
Functie				
Dienst				
E-mail onderzoeker				
Identificatie onderaannemer (enkel invullen indien van toepassing) (apotheek, labo, pathologie, radiologie)				
Benaming dienst				
Identificatie opdrachtgever				
Naam				
Adres				
Contactpersoon				
Tel. contactpersoon				
E-mail contactpersoon				
Geen BTW plichtige		Belgische BTW plichtige		
Intracommunautair		Extracommunautair		
BTW nummer				
Identificatie uitvoerder (CRO)				
Naam				
Adres				
Contactpersoon				
Tel. contactpersoon				
E-mail contactpersoon				
Geen BTW plichtige		Belgische BTW plichtige		
Intracommunautair		Extracommunautair		
BTW nummer				

Factureren aan:		
Opdrachtgever		Uitvoerder
PO nummer		
Wijze vergoeding kosten studie (aanduiden wat van toepassing is)		
	<input checked="" type="checkbox"/>	toelichting
Geen vergoeding	<input type="checkbox"/>	
In natura	<input type="checkbox"/>	
Overige (toelichten)	<input type="checkbox"/>	via overschrijving

inhoudelijke aspecten overeenkomst		
Algemene inlichtingen		
	<input checked="" type="checkbox"/>	
Studieduur	<input type="checkbox"/>	
Maxim. geïnc. patiënten	<input type="checkbox"/>	
Overige (verduidelijk)	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	
Contractuele vergoedingen (exclusief BTW)		
	<input checked="" type="checkbox"/>	verduidelijk contractuele vergoedingen
Vaste bedragen	<input type="checkbox"/>	
Per geïnc. patiënt	<input type="checkbox"/>	
Overige	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	
Heffing vergoeding Ethisch Comité (exclusief BTW) (bedragen 2022)		
Monocentrisch experiment		1.398,39 €
Multicentrisch experiment - enig advies		1.398,39 €
Multicentrisch experiment - lokaal advies		419,53 €
Niet-interventioneel experiment - enig advies		559,36 €
Niet-interventioneel experiment - lokaal advies		139,86 €
Amendement interventionele studie		349,59 €
Amendement niet-interventionele studie		139,86 €
Advies commerciële studie – niet vallend onder de wet van 07/05/2004		550,00 €
Vergoedingen onderaannemers (exclusief BTW)		
Naam onderaannemer	<input checked="" type="checkbox"/>	verduidelijk vergoedingen onderaannemers

Bijlage 4. Omzendbrief 575 van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten: ‘Aanvragen voor klinische proeven en indiening van substantiële amendementen – nieuwe versie van de detailed guidance ‘CT-1.’



DG PRE
Afdeling onderzoek en ontwikkeling

UW BRIEF VAN
UW REF.
ONZE REF. FAGG/O&O/
DATUM
BIJLAGE(N)
CONTACT
TEL. 02/524.80.00
FAX 02/524.80.01
E-MAIL GT.RD@FAGG.BE

Omzendbrief nr. : 575
Aan de opdrachtgevers en aanvragers van
klinische proeven

BETREFT: Aanvragen voor klinische proeven en indiening van substantiële amendementen - nieuwe versie van de detailed guidance ‘CT-1’

Geachte mevrouw
Geachte heer

Deze omzendbrief geeft geactualiseerde informatie betreffende de indiening van aanvragen voor klinische proeven, substantiële wijzigingen en verklaringen van het einde van een proef aan de bevoegde instantie (met name het FAGG) in België als gevolg van de bekendmaking van de nieuwe versie van de “Gedetailleerde richtsnoeren voor verzoeken aan de bevoegde instanties om toelating van een klinische proef met een geneesmiddel voor menselijk gebruik, voor kennisgevingen van substantiële wijzigingen en voor verklaringen dat de proef is beëindigd”¹ (hierna richtsnoeren CT-1 of “detailed guidance” genoemd) in het Publicatieblad van de Europese Unie op 30 maart 2010.

Dit document verduidelijkt de aanpassingen die op het Belgische niveau door het FAGG werden doorgevoerd om de nieuwe versie van de “detailed guidance” in de praktijk te brengen. Het gaat echter niet over een vertaling of een verduidelijking van de richtsnoeren CT-1 als geheel. Zo zijn bepaalde aspecten duidelijk omschreven in de “detailed guidance” en hoeven daardoor geen verdere toelichting; andere betreffen dan weer de Ethische Comit es. Beide documenten (richtsnoeren CT-1 en deze omzendbrief) moeten dus in acht genomen worden..

Deze nieuwe omzendbrief vervangt de omzendingen 493 en 528 vanaf heden. Niettemin is een overgangsperiode voorzien tot 31 januari 2011.

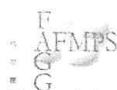
De bepalingen van de “detailed guidance CT-1” en deze omzendbrief zijn van toepassing op de klinische proeven zoals gedefinieerd in artikel 2 a) van de Richtlijn 2001/20/EC. Om te bepalen of een experiment ook effectief een klinische proef is en onder het toepassingsgebied valt van deze richtlijn, verwijzen wij naar het algoritme dat beschikbaar is als bijlage van het document “Questions & Answers”, versie 7 in hoofdstuk 5 van EudraLex volume 10². Wij verwijzen eveneens naar de Verordening (EG) 1394/200 betreffende geneesmiddelen voor geavanceerde therapie³.

¹ http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm

² http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/v10_chap5_qa_v7.pdf

³ <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:324:0121:0137:en:PDF>

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé
Eurostation II
Placer Victor Horta 40/40
1060 Bruxelles
0884.579.424
www.afmps.be



Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en
Gezondheidsproducten

AANVRAGEN VOOR KLINISCHE PROEVEN

Algemeen

- De behandelingstermijn van een aanvraag voor een klinische proef ("Clinical Trial Application" – CTA) bedraagt 15 dagen (monocentrische proef van fase I) of 28 dagen (alle andere fasen) vanaf de validatiedatum van het dossier (T0). Zoals beschreven in art.13 van de wet van 07/05/2004 inzake experimenten op de menselijke persoon, kan die periode echter worden verlengd afhankelijk van de aard van het onderzochte product.

De procedure voorziet in een clock-stop systeem van maximum één maand indien belangrijke opmerkingen worden geformuleerd door onze deskundigen.

Voor commerciële klinische proeven stuurt de afdeling R&D een bevestiging van ontvangst per e-mail naar de aanvrager ("confirmation of receipt" of CoR) zodra een CTA-dossier EN de de overeenkomstige betaling op de bankrekening heeft ontvangen⁴.

Voor niet commerciële klinische proeven is er geen betaling verplicht.

- De validatieperiode van CTA-dossiers door de beheerder blijft 3 dagen.

Er zijn drie mogelijke scenario's:

- **Het dossier is volledig: de startdatum van het dossier is dan de datum van ontvangst (de T0 datum zoals vermeld in de 'bevestigingse-mail' verstuurd door de beheerder is dezelfde als die vermeld in de e-mail van ontvangst van het dossier).**
- Het dossier is onvolledig maar de tekortkomingen worden als mineure tekortkomingen beschouwd (zie bijlage 1: mineure tekortkomingen voor validatie): er wordt een e-mail verstuurd met de mededeling dat het dossier wordt gestart (T0), met vermelding van de ontbrekende documenten/inlichtingen die moeten worden bezorgd uiterlijk tegen het einde van de wettelijk vastgelegde termijn voor de behandeling van het dossier (in de praktijk meestal 15/28 dagen). In dit geval is de startdatum (T0) de dag waarop de beheerder de validatiemail heeft verstuurd en niet noodzakelijk de dag van bevestiging van ontvangst van het dossier.
- Het dossier is onvolledig en de tekortkomingen worden als majeure tekortkomingen beschouwd (zie bijlage 1: majeure tekortkomingen voor validatie): de beheerder stuurt de aanvrager een e-mail met de lijst van tekortkomingen en vermelding van de uiterste datum om deze te verhelpen... Er wordt geen T0 toegekend, het opstarten van het dossier gebeurt pas als de ontbrekende documenten of inlichtingen worden geleverd. Indien majeure tekortkomingen blijven bestaan of wanneer de ontbrekende inlichtingen niet worden geleverd binnen de tijdslimiet, kan gevraagd worden een nieuwe aanvraag in te dienen. Op het ogenblik dat alle noodzakelijke documenten bezorgd zijn en het dossier als volledig wordt beschouwd, zal een bevestiging van de opstartdatum (T0) via e-mail worden verstuurd door de beheerder.

⁴ http://www.fagg-afmips.be/nl/MENSELIJK_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/onderzoek_ontwikkeling/klinische_proeven/index.jsp

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Eurostation II
Victor Hortaplein 40/40
1060 Brussel
0884.579.424
www.fagg.be



Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en
Gezondheidsproducten

Samengevat

Dossier volledig: startdatum T0 = datum ontvangstbevestiging (CoR)

Dossier onvolledig (mineur): startdatum T0 = datum ontvangstbevestiging (CoR) + maximum 3 dagen

Dossier onvolledig (majeur): startdatum T0 = datum waarop dossier volledig is

- De volgende documenten hoeven niet langer te worden ingediend wanneer een CTA-dossier wordt ingediend bij het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG):
 - De verklaring van de opdrachtgever waarmee hij de aanvrager toestemming geeft in zijn naam te handelen
 - Het ontvangstbewijs van het EudraCT-nummer
 - De lijst met lopende klinische proeven met hetzelfde geneesmiddel voor onderzoek (Investigational Medicinal Product/IMP)
- Voortaan is het ook mogelijk dat de indiener (aanvullende/vergeten) documentatie aan het dossier toevoegt tijdens de behandeling van het dossier. Maar, als deze toevoeging betrekking heeft op de wetenschappelijke documentatie nodig voor de beoordeling door onze deskundigen (bijvoorbeeld het Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD), de Investigators Brochure (IB), de risico/baten verhouding of het protocol), herbegint de wettelijke termijn (nieuwe T0).
- Het dossier moet elektronisch worden ingediend. Enkel de begeleidende brief zal dan nog op papier worden ingediend, samen met een cd-rom waarop het CTA-dossier staat in het formaat zoals bepaald in bijlage 2 van dit document. De praktische modaliteiten (overgangperiode) worden eveneens in bijlage 2 uiteengezet.

Begeleidende brief (cover letter)

Ter herinnering volgen hierna de elementen die moeten worden opgenomen in de begeleidende brief overeenkomstig de "detailed guidance":

- EudraCT-nummer
- Titel van de proef
- Protocolnummer
- Bijzonderheden van de proef (bv. ongewone en bijzondere IMP's zoals genetisch gewijzigde organismen (GGO's), proef met ongewoon design) (enkel vermelden indien van toepassing)
- Proef met speciale populatie (enkel vermelden indien van toepassing)
- Eerste toediening van een nieuwe werkzame stof (enkel vermelden indien van toepassing)
- Wetenschappelijk advies verleend door een bevoegde overheid met betrekking tot het IMP (enkel vermelden indien van toepassing)

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Eurostation II
Victor Hortaplein 40/40
1060 Brussel
0884.579.424
www.fagg.be



Volgens de nieuwe versie van de richtsnoeren CT-1 moeten een aantal nieuwe elementen worden vermeld in de begeleidende brief:

- Of de proef deel uitmaakt (of zal uitmaken) van een “Pediatric Investigation Plan” (PIP).
- Of het IMP of een Non Investigational Medicinal Product (NIMP) een verdovend of psychotroop geneesmiddel is.
- Verwijzing naar de sectie/pagina van het protocol, de Investigators Brochure of een ander document waar de “reference safety information” voor de definiëring van SUSARs (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction) kan teruggevonden worden.
- Indien het gaat om een herindiening, moeten de wijzigingen in vergelijking met de voorgaande indiening duidelijk worden aangeduid.

Om de validatie van het dossier te vereenvoudigen en te versnellen, raden wij u aan desgevallend de volgende inlichtingen in de begeleidende brief te vermelden, indien van toepassing:

- Belgische fabricagesites: welke handelingen en waar?
- NIMP(s): welke en waarom beschouwt de opdrachtgever die als NIMP(s)⁵?
- Exploratory proeven (zoals gedefinieerd in de Belgische richtsnoeren voor exploratory proeven)
- Etikettering: aanvraag voor afwijking indien van toepassing (cf. einde van deze omzendbrief) of herinnering aan de afwijking toegekend aan fase I centra.
- Antwoorden op eventuele mineure bezwaren die werden geformuleerd door het FAGG bij de goedkeuring van vorige aanvragen met hetzelfde IMP, indien aanwezig in het dossier
- Eventuele radiofarmaceutica en een copie van de vergunning van het Federaal Agentschap voor Nucleaire Controle (FANC).

Protocol

- Het protocol moet een samenvatting van het protocol bevatten. Deze samenvatting kan een apart document zijn en opgesteld zijn in het Engels of één van de nationale landstalen. Het ontbreken van de samenvatting wordt beschouwd als een majeure tekortkoming voor de validatie van het dossier.
- Er dient rekening te worden gehouden met de verschillende aspecten van het protocol zoals beschreven in de Gedetailleerde richtsnoeren CT-1 (bijvoorbeeld definiëring van de End of Trial, ...)

Investigators Brochure (IB)

- De samenvatting van de kenmerken van het product (SKP) (Summary of Product Characteristics: SmPC) mag de IB vervangen indien het IMP is toegelaten in een EU-Lidstaat of ICH-land en gebruikt wordt volgens de vergunning voor het in de handel brengen (VHB).
- De IB moet jaarlijks worden bijgewerkt (voor het einde van het kalenderjaar volgend op het jaar van de laatste versie van de IB).

⁵ Zie “Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and other medicinal products used in Clinical Trials”, EudraLex Volume 10



Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en
Gezondheidsproducten

Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD)

- De informatie moet aangeleverd worden volgens het CTD-formaat (Common Technical Document).
- Het is raadzaam de gegevens in tabellen weer te geven met een beknopte uitleg over de cruciale punten.
- De SKP (of vergelijkbare documentatie) mag het IMPD vervangen op voorwaarde dat het IMP geregistreerd is in een andere lidstaat (of in een ICH-land).
- Er hoeft geen GMP-documentatie te worden ingediend als het IMP een vergunning voor het in de handel brengen heeft in de EU of in een ICH-land, niet gewijzigd is en in de EU vervaardigd wordt.
- De inhoud van een vereenvoudigd dossier van een geneesmiddel voor onderzoek is vermeld in punt 87, tabel 1 van de gedetailleerde richtsnoeren CT-1
- Er hoeft geen IMPD te worden bezorgd indien:
 - Het IMP een placebo is en het placebo dezelfde samenstelling heeft als het geteste product, vervaardigd wordt door dezelfde fabrikant en niet steriel is.
 - Het IMP een placebo is waarvan het IMPD werd ingediend in een CTA in de betrokken lidstaat.

Bijkomende documenten

- De inhoud van de etikettering van het IMP (**een concreet voorbeeld is niet langer verplicht**).
- De kopie van de goedkeuring van het leidend Ethisch Comité (hierna EC genoemd) indien beschikbaar op het ogenblik van de indiening. Zo niet dient de indiener de opinie te bezorgen zodra deze beschikbaar is.
- Een kopie van elk wetenschappelijk advies gegeven over een van de aspecten van het dossier, indien beschikbaar.
- Een kopie van de beslissing van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) en van de mening van het Pediatrisch Comité of de proef al dan niet deel uitmaakt van een erkend PIP (behalve indien beschikbaar op internet).
- Een bewijs van betaling van de bijdrage is aanbevolen, teneinde de betaling aan het overeenstemmende dossier te kunnen koppelen. De ontvangst van de betaling is niettemin noodzakelijk alvorens de behandeling van het dossier kan aanvangen.

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Eurostation II
Victor Hortaplein 40/40
1060 Brussel
0884.579.424
www.fagg.be

AMENDEMENTEN

Substantiële wijzigingen

Algemeen

- Het is de verantwoordelijkheid van de opdrachtgever om te bepalen of een substantieel amendement bestemd is voor de bevoegde instantie (FAGG) of het EC. Een wijziging van de documenten behorend tot de bevoegdheid van het EC hoeft enkel ingediend te worden bij het EC. Echter, het Koninklijk Besluit van 15 juli 2004 voorziet dat de bijdrage voor een substantieel amendement beoordeeld door het EC dubbel wordt gestort: een eerste keer rechtstreeks aan het EC (art. 2 §3) en een tweede keer aan het FAGG (art. 1 §3). Daarom moet, in afwachting van een wijziging van de Belgische wetgeving inzake de bijdragen voor klinische proeven, de betaling van een substantieel amendement geëvalueerd door het EC altijd gebeuren aan het EC EN het FAGG. Uitgezonderd voor de niet commerciële klinische proeven, vragen wij daarom dat het kennisgevingsformulier voor een substantieel amendement (Substantial Amendment Notification Form) ook altijd verzonden wordt aan het FAGG (zonder alle andere documenten) om gekoppeld te kunnen worden aan de overeenkomstige betaling.
- Het doel van de verduidelijkingen aangebracht aan de gedetailleerde richtsnoeren CT1 op het gebied van amendementen is om te vermijden dat er overdreven veel substantiële amendementen zouden worden ingediend.
- Een substantieel amendement wordt er omschreven als een wijziging die effect kan hebben op de veiligheid of de fysieke en/of mentale integriteit van de deelnemers aan de klinische proef en/of kan leiden tot een andere interpretatie van de wetenschappelijke gegevens.

Bevoegde instantie

- Een actuele versie van het XML-bestand moet bij elke indiening van een amendement worden ingediend, ook al werd er geen enkele wijziging aangebracht aan het document in vergelijking met de vorige indiening.
- Elk substantieel amendement moet worden aangeduid met een specifiek referentienummer waarmee het duidelijk kan worden onderscheiden van andere substantiële amendementen in het dossier.
- Eenzelfde substantieel amendement kan verschillende wijzigingen omvatten.
- Als het substantieel amendement betrekking heeft op meerdere proeven van dezelfde opdrachtgever met hetzelfde IMP, volstaat het om één dossier voor te leggen aan het FAGG (één Europees aanvraagformulier en één exemplaar van de bewijsdocumentatie). Er moet echter een betaling worden uitgevoerd voor elk EudraCT-nummer.
- De behandelingstermijn voor een substantieel amendement is dezelfde als voor de overeenkomstige initiële CTA's (15/28 dagen). De validatiedatum blijft echter de datum van ontvangst van het substantieel amendement en van de overeenkomstige betaling.



Federale Agentschap voor Geneesmiddelen en
Gezondheidsproducten

Ethisch comité

- Substantiële amendementen betreffende de onderzoekers (bijv. wijziging van een onderzoeker) worden door het EC beoordeeld.
- Substantiële amendementen betreffende de onderzoeks-site worden door het EC beoordeeld : na de aanpassing van de wetgeving betreffende de bijdragen voor klinische proeven, moet deze wijziging niet meer aan het FAGG worden voorgelegd maar moet de wijziging worden uitgevoerd via het Europees aanvraagformulier en het aangepaste XML-bestand met het volgende substantieel amendement bij het FAGG worden ingediend.
- De substantiële amendementen met betrekking tot het informed consent formulier worden door het EC beoordeeld.

Niet-substantiële wijzigingen

- Niet-substantiële wijzigingen moeten worden geregistreerd (niet ingediend) en toegevoegd aan de documentatie die wordt ingediend met het volgende substantieel amendement. De opdrachtgever is zelf verantwoordelijk voor de beslissing om een wijziging van de CTA-documentatie al dan niet in te dienen als substantieel amendement. Dit moet geval per geval bekeken worden. In de nieuwe versie van de detailed guidance vindt u voorbeelden van substantiële amendementen en niet-substantiële wijzigingen (cfr. punt 3.4. van de CT1).
- De indiening van het jaarlijks veiligheidsrapport (Annual Safety Report of ASR) wordt niet beschouwd als een substantieel amendement. Echter, als de voorgestelde gegevens een substantiële wijziging van het CTA dossier vereisen, moet bijgevolg wel een substantieel amendement worden ingediend.
- De indiening van een update van de IB wordt niet beschouwd als een substantieel amendement, uitgezonderd wanneer de ingediende gegevens een substantiële aanpassing van het CTA dossier vereisen.
- De jaarlijkse IB update (uitgezonderd wanneer ze wordt beschouwd als substantieel amendement) moet niet worden ingediend bij het FAGG.
- Beide documenten (ASR + update van de IB) mogen enkel nog op cd-rom worden ingediend. Enkel de begeleidende brief moet op papier worden ingediend.
- Een verandering van contactpersoon of van de gegevens van de contactpersoon (bv. e-mailadres, postadres) is geen substantieel amendement zolang de opdrachtgever en de wettelijke vertegenwoordiger niet veranderen. De opdrachtgever moet ervoor zorgen dat het FAGG zo snel mogelijk op de hoogte wordt gebracht van de wijziging, ten laatste bij de indiening van het eerstvolgende substantieel amendement. Als de opdrachtgever meent dat de tijdsduur voor de indiening van de volgende substantieel amendement te lang is, is het zijn verantwoordelijkheid om de informatie apart aan het FAGG te bezorgen.

Federale Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Eurostation II
Victor Hortaplein 40/40
1060 Brussel
0884.579.424
www.fagg.be



Tijdelijke stopzetting en dringende veiligheidsmaatregelen

- Wanneer een proef tijdelijk wordt stopgezet, moet het FAGG uiterlijk binnen 15 kalenderdagen na de beslissing op de hoogte worden gebracht. Dit is geen substantieel amendement maar wordt meegedeeld aan het FAGG door middel van een Substantial Amendment Notification Form (rubriek E.4).
Om de proef te kunnen herstarten moet een substantiële wijziging worden ingediend. De proef kan pas van start gaan na goedkeuring van het EC en/of bij ontstentenis van gemotiveerde bezwaren van het FAGG aan het einde van de wettelijke termijn.
- Dringende veiligheidsmaatregelen kunnen genomen worden zonder voorgaande melding aan de bevoegde overheid. Deze laatste moet echter wel nadien op de hoogte worden gebracht. Indien deze maatregelen substantiële wijzigingen aan de initiële documentatie veroorzaken, moet zo spoedig mogelijk een substantieel amendement worden ingediend.

Einde van een klinische proef

- Wanneer de proef in alle betrokken landen beëindigd is, moet het formulier "Declaration of the End of Trial Form" aan het FAGG worden bezorgd.

ADRES VOOR INDIENING VAN CTA DOSSIERS EN AMENDEMENTEN

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Onderzoek en Ontwikkeling
T.a.v. Kristof Bonnarens
Eurostation, 8^e verdieping
Victor Hortaplein 40 bus 40
1060 Brussel

BIJDRAGEN

Voor een initieel dossier moet het bedrag vastgelegd op de datum van deze omzendbrief worden overgemaakt op het volgende rekeningnummer (gelieve de mededeling 'EudraCT' gevolgd door het EudraCT-nummer te vermelden):

679-0001514-59

Bankgegevens:

Financiële Post
Antwerpsesteenweg 59
B-1100 Brussel (België)
SWIFT-code: PCHQBEBB
IBAN-code: BE84 6790 0015 1459

Dit geldt eveneens voor de substantiële amendementen, met het bedrag van toepassing op de datum van deze omzendbrief en de bijkomende vermelding 'amendement'.

Een aparte betaling is vereist voor elk dossier of wijziging.

Voor niet-commerciële proeven is geen bijdrage verschuldigd.

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Eurostation II
Victor Hortaplein 40/40
1060 Brussel
0884.579.424
www.fagg.be



Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en
Gezondheidsproducten

ETIKETTERING VAN GENEESMIDDELEN VOOR KLINISCHE PROEVEN

Algemene regel:

- Annex 13 van EudraLex volume 4 moet nageleefd worden
- 3 nationale talen op de primaire en secundaire verpakking

Uitzonderingen:

1) *NIMP*'s:

- Voor geneesmiddelen toegelaten in België, al dan niet gebruikt in een goedgekeurde indicatie: geen specifieke etikettering
- Andere producten: algemene regel

2) *Talen*:

- Fase I centra: een algemene afwijking kan bekomen worden indien de IMPs worden toegediend in het centrum, de taal begrijpelijk is voor het klinisch team en de deelnemers het IMP niet zelf toedienen. In dit geval kan een etiketteg in slechts één taal geaccepteerd worden (Engels inbegrepen). Een kopie van de algemene afwijking moet steeds worden toegevoegd aan het aanvraagdossier
- Andere fases: de algemene regel is van toepassing behalve als:
 - Het IMP wordt toediend in het hospitaal
 - De deelnemers aan de proef het IMP niet manipuleren
 - Het klinisch team de gebruikte ta(a)l(en) begrijpt
 - De reden waarom het niet mogelijk is de algemene regel toe te passen, duidelijk wordt gemotiveerd
 In deze gevallen kan een specifieke afwijking worden toegestaan die enkel geldig is voor de betrokken proef indien de verantwoording toereikend wordt geacht.

Opgelet: bij multinationale proeven worden geen uitzonderingen toegestaan; het booklet systeem biedt een oplossing voor dit soort moeilijkheden.

In geen enkel geval wordt een uitzondering op de regel van de drie landstalen toegestaan als de deelnemers aan de proef het/de geneesmiddel(en) mee naar huis nemen.

VERKLARING VAN DE BEVOEGDE PERSOON

In bijlage 3 vindt u een template die moet worden ingevuld door de Europese Bevoegde Persoon van de invoerder in het geval van geneesmiddelen vervaardigd buiten de EU/EER. Die template is slechts een voorbeeld; de vorm kan variëren maar de gegevens op deze template zijn de minimale gegevens die in de eigenlijke verklaring moeten voorkomen.

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Eurostation II
Victor Hortaplein 40/40
1060 Brussel
0884.579.424
www.fagg.be



Wij danken u voor de aandacht die u aan deze omzendbrief zal schenken en verwijzen u voor eventuele vragen graag door naar de algemene mailbox van de afdeling R&D (CT.RD@fagg.be).

Greet Musch
Directeur-generaal DG Pre-vergunning

Xavier De Cuyper
Administrateur-generaal van het FAGG

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Eurostation II
Victor Hortaplein 40/40
1060 Brussel
0884.579.424
www.fagg.be

10



Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en
Gezondheidsproducten

Bijlage 1

MAJEURE TEKORTKOMINGEN

- protocol: ontbrekend
- samenvatting van het protocol: ontbrekend
- investigators brochure: ontbrekend
- voor producten met vergunning om op de markt te komen: ontbrekende SKP
- GMP: EU toelating voor fabricage ontbreekt / operatie niet toegelaten
- GMP: ontbrekende Belgische fabricagevergunning
- GMP: "Declaration of GMP compliance" ontbrekend voor een biologische substantie
- GMP: "Declaration of GMP status" ontbrekend of ontoereikend
- IMPD: ontbrekend
- IMPD: geen informatie over de blindering
- IMPD: geen informatie over de overencapsulering (bioequivalentie)
- IMPD: geen informatie over de placebo
- IMPD: niet conform aan de CTD structuur
- IMPD: ontbrekende firma's in sectie P.3
- EU application form: ontbrekende PDF versie of niet conform aan het XML bestand
- EU application form: niet getekend door de indiener (gescande versie volstaat)
- EC's: foutieve keuze van het ECBEA (ethisch comité bevoegd voor het geven van het enkel advies) (zie omzendbrief 543)

MINEURE TEKORTKOMINGEN

- onvolledige begeleidende brief (cfr. Detailed Guidance)
- etikettering niet conform
- IMPD: ontbrekende TSE certificaten
- FANC vergunningen: voor radiofarmaceutica
- EU application form: tegenstrijdigheden
- NIMPs: informatie over NIMP(s) niet aanwezig of onvolledig

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Eurostation II
Victor Hortaplein 40/40
1060 Brussel
0884.579.424
www.fagg.be



Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en
Gezondheidsproducten

Bijlage 2

1. ALGEMEEN

Voor een vlottere verwerking en archivering zullen aanvragen voor klinische proeven en substantiële amendementen in de toekomst elektronisch moeten worden ingediend.

Vanaf heden zullen enkel nog elektronische aanvragen voor klinische proeven in rekening worden genomen.

Tijdens de overgangperiode en tot 28/02/2011 kunnen dossiers nog elektronisch of op papier worden ingediend. Het is echter raadzaam om van nu af aan het volledige dossier elektronisch in te dienen.

2. DRAGER

De elektronische data moeten op een compact disc worden gebrand (cd of dvd).

Wij aanvaarden enkel de volgende dvd-formaten:

-DVD-ROM

-DVD-RAM

Dossiers die worden ingediend op niet-standaard schijven worden niet aanvaard.

3. FORMAAT

Elektronisch ingediende documenten moeten in **PDF-formaat** worden ingediend, met uitzondering van het Europees aanvraagformulier (EU Application Form), dat naast het PDF-formaat ook in XML-formaat moet worden ingediend.

Om verdere verwerking te vereenvoudigen moeten deze PDF-bestanden bewerkbaar zijn (bv.: kopiëren en plakken, opzoeken van sleutelwoorden enz.)

Verplichtingen op het vlak van de voorbereiding van de PDF-bestanden:

1. De bestanden moeten handelingen toelaten zoals kopiëren en plakken of andere. Indien om een of andere reden het brondocument niet meer beschikbaar is, mag de aanvrager een gescande kopie indienen. De ingediende documenten moeten echter goed leesbaar zijn.
2. Attesten, certificaten, vergunningen en andere documenten met een handtekening moeten gescand worden.
3. De opmaak moet zo overzichtelijk mogelijk zijn. In de mate van het mogelijke vragen wij een gedetailleerde inhoudsopgave te voorzien waarmee op een snelle manier kan worden overgegaan naar bepaalde tekstonderdelen.
4. De bestanden mogen niet beschermd zijn met een wachtwoord.
5. Voor elk stuk uit het aanvraagdossier voor een klinische proef moet een apart bestand bestaan.
6. De bestandsnamen moeten een zekere syntaxis volgen (cf. volgend punt).
7. De PDF-versie van het Europees aanvraagformulier moet in twee keer worden opgeslagen: een eerste deel bevat het formulier op zich en het tweede deel bevat enkel de gescande bladzijde met de handtekening.

Hetzelfde principe is van toepassing op het "Substantial Amendment Notification Form".

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Eurostation II
Victor Hortaplein 40/40
1060 Brussel
0884.579.424
www.fagg.be



Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en
Gezondheidsproducten

4. BESTANDSNAAM

Gelieve de volgende syntaxis te volgen bij het benoemen van de verschillende bestanden: eerst het EudraCT-nummer, gevolgd door de bestandsnaam in het Engels (cf. lijst hieronder):

Voorbeeld:

EudraCTnummer-Naam bestand.pdf
2010-090094-00-Covering-Letter.pdf

Bijzondere gevallen:

1°) Voor de benaming van de gescande documenten met handtekening wordt u verzocht de vermelding "signature" aan de naam toe te voegen.

Voorbeeld: 2010-090094-00-Application-Form-Signature.pdf

2°) Indien het document verwijst naar een bepaald geneesmiddel (experimenteel of vergund geneesmiddel), wordt u verzocht de naam van het geneesmiddel in de bestandsnaam op te nemen.

Voorbeeld: EudraCT-nummer-Manufacturing-Authorisation-Naam geneesmiddel.pdf

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Eurostation II
Victor Hortaplein 40/40
1060 Brussel
0884.579.424
www.fagg.be



Federiaal Agentschap voor Geneesmiddelen en
Gezondheidsproducten

Hieronder vindt u een (niet-beperkende) lijst met bestandsnamen.

Initiële dossiers

INFORMATIE	NAAM PDF-BESTAND
Begeleidende brief	Covering-Letter.pdf
Aanvraagformulier (PDF)	Application-Form.pdf
Aanvraagformulier (XML)	Application-Form.xml
Handtekening	Application-Form_Signature.pdf
Lijst van Europese bevoegde instanties waarbij de aanvraag werd ingediend	Competent-Authorities.pdf
Mening van het ethisch comité	Ethics-Committee-Opinion.pdf
Kopie/Samenvatting wetenschappelijk advies	Scientific-Advice.pdf
Protocol	Protocol.pdf
Investigators Brochure	Investigator-Brochure.pdf
Dossier van het geneesmiddel voor onderzoek (IMPD)	Impd.pdf
Vereenvoudigd dossier van het geneesmiddel voor onderzoek	Simplified-Impd.pdf
Samenvatting van de kenmerken van het product (SKP)	Smpc.pdf
Kopie van de vergunning voor de vervaardiging	Manufacturing-Authorisation.pdf
Verklaring van de bevoegde persoon	Qp-Declaration.pdf
GMP-certificaat voor biologische werkzame stof	Gmp-Active-Substance.pdf
Kopie van de invoervergunningen	Importers-Authorisation.pdf
Viral safety studies	Viral-Study.pdf
TSE-certificaten	Tse-Certificate.pdf
Etikettering in alle landstalen	Labels.pdf

Amendementen

INFORMATIE	NAAM PDF-BESTAND
Begeleidende brief	Covering-Letter.pdf
Substantial Amendment Notification Form (PDF)	Amendment-Application-Form.pdf
Handtekening	Amendment-Application-Form-Signature.pdf
<i>Lijst met gewijzigde documenten</i>	<i>Zie nomenclatuur in voorgaande tabel</i>
Aanvraagformulier (PDF)	Application-Form.pdf
Aanvraagformulier (XML)	Application-Form.xml
Handtekening	Application-Form-Signature.pdf

Federiaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Eurostation II
Victor Hortaplein 40/40
1060 Brussel
0884.579.424
www.fagg.be



Bijlage 3

QUALIFIED PERSON DECLARATION CONCERNING INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS MANUFACTURED IN THIRD COUNTRIES.

**THIS MUST BE PROVIDED IN SUPPORT OF A
REQUEST FOR AUTHORISATION OF A CLINICAL TRIAL ON A MEDICINAL
PRODUCT FOR HUMAN USE WHERE THE PRODUCT IS IMPORTED FROM
OUTSIDE THE EEA.**

MANUFACTURING AUTHORISATION NUMBER – under which product(s) are to be
imported.....

INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCT

SITE(S) OF MANUFACTURE OUTSIDE THE EEA

(Please list others on a separate sheet if more than 2 manufacturing sites are involved)

1.....

Activities carried out at this site.....

2.....

Activities carried out at this site.....

I certify that I am a EU Qualified Person and that the Investigational Medicinal Product imported into
the EU/EEA and used in this clinical trial, has been/will be manufactured at the named site(s) in
accordance with standards of Good Manufacturing Practice equivalent to those applied in the EU

Signature.....

Name

Date.....

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Eurostation II
Victor Hortaplein 40/40
1060 Brussel
0884.579.424
www.fagg.be

Bijlage 5 – Samenstelling Ethisch Comité UZA/UA sinds 01/04/2022Voorzitter

MICHELSEN Peter	Voorzitter/Gastro-enteroloog	M
-----------------	------------------------------	---

Ondervoorzitter

CRAS Patrick	Ondervoorzitter/Neuroloog	M
IEVEN Greet	Ondervoorzitter/Klinisch Bioloog	F

Leden EC UZA

BLAUMEISER Bettina	Medisch geneticus	F
DE BAETSELIER Elyne	Verpleegkundige	F
EYSKENS François	Pediater	M
FIERENS Lina	Verpleegkundige	F
HENS Kristien	Ethicus	F
KENIS Daan	Apotheker	M
KWAKKEL-VAN ERP Hanneke	Pneumoloog	F
MICHELIS Barbara	Huisarts	F
PAELINCK Bernard	Cardiochirurg	M
SCHOETERS Veerle	Verpleegkundige	F
VAN DEN BRANDE Jan	Oncoloog	M
VAN DEN EEDE Filip	Psychiater	M
VAN DYCK Pieter	Radioloog	M
VAN PRAAG Dominique	Psychologe	F
VANSWEEVELT Thierry	Jurist	M
VOETEN Michiel	Neonatoloog	M
WYERS Griet	Apotheker	F

Toegevoegde leden UA

BORTIER Hilde	Arts, emerita hoogleraar UA	F
DE MEESTER Ingrid	Farmacoloog / Onderzoeker UA	F
CLAES Sarah	Medewerkster Dep. Onderzoek	F

Uitgenodigde Experts

IDES Kris	Kinesitherapeut	M
LUYTEN Leon	Arts in het beheer van gezondheidsgegevens	M
MICHELSENS Inge	Jurist	F
MOONS Pieter	Coördinator bio- en weefselbank	M
POSSEL Michael	Gezonde vrijwilliger	M
SMULDERS Kris	Verpleegkundige	M
VAN HONSTE Guy	Patiëntenvertegenwoordiger	M
VANDERMOTTEN Yves	Gezonde vrijwilliger	M

