

COLLEGE TER BEOORDELING VAN GENEESMIDDELEN

Site Clearance

**MEB-30-1.0
17 juli 2001**

INHOUD

1. Inleiding	3
2. Algemene aspecten	3
3. Site clearance procedure.....	4
4. Wijzigingen na registratie	4

1. Inleiding

Alle fabrikanten en locaties die betrokken zijn bij de productie van een farmaceutisch product horen bij een registratieaanvraag te worden opgegeven in deel I A van het registratiedossier. Onder productie worden hier niet alleen alle (deel)bewerkingen bij de bereiding van het eindproduct inclusief verpakking en etikettering verstaan, maar ook de controles daarop en de uiteindelijke vrijgifte^a van elke partij binnen de EER^b.

Elke fabrikant/productie-/vrijgiftelocatie^c binnen de EER, en in landen waarmee de EU een operationeel GMP Mutual Recognition Agreement (MRA)^d heeft, dient o.a. over een fabricagevergunning^e te beschikken en te voldoen aan de GMP-richtsnoeren. Voor elke site in één van deze landen vormt een kopie van de vergunning - als bijlage bij deel I A - een onderdeel van het dossier. Voor sites in overige landen behoeft geen vergunning in het dossier te worden opgenomen, aangezien dergelijke vergunningen in de EU niet worden erkend. Vanzelfsprekend dienen dergelijke sites wel te voldoen aan de GMP-richtsnoeren.

Bij de behandeling van een registratieaanvraag wordt door het College, in samenwerking met de Inspectie voor de Gezondheidszorg, beoordeeld of elke site waar van toepassing over de vereiste vergunning beschikt, en of deze voldoet aan een adequate standaard van GMP. Na een positieve beoordeling wordt een site vrijgegeven voor de betreffende registratieaanvraag. Dit wordt aangeduid met de term *site clearance*.

In deze circulaire zullen een aantal aspecten met betrekking tot dit onderwerp nader worden toegelicht.

2. Algemene aspecten

- Site clearance is niet van toepassing op registratieaanvragen voor parallelimportproducten en afgeleide registraties. Bij parallelimportproducten is site clearance uitgevoerd door de lidstaat van waaruit het betreffende product wordt geïmporteerd. Bij afgeleide registraties is de site clearance afgedekt door de registratie van het oorspronkelijke product (de fabrikant(en)/productie-/vrijgiftelocatie(s) van beide mogen immers niet van elkaar afwijken)^f.
- Clearance van een bepaalde site is gekoppeld aan een toedieningsvorm (eventueel gekoppeld aan het werkzaam bestanddeel, b.v. penicillines). In het algemeen zal worden beoordeeld of de betreffende site over de vereiste vergunning beschikt voor de productie van de toedieningsvorm van het product waarvoor registratie wordt aangevraagd. Sommige landen geven vergunningen af waarin wordt verwezen naar een of meerdere bijlagen waarop de producten of farmaceutische vormen zijn vermeld waarop de vergunning van toepassing is. In dergelijke gevallen is het derhalve van belang dat deze bijlagen integraal in het registratiedossier zijn opgenomen. Het is niet toegestaan dat de betreffende bijlagen door de houder van de vergunning separaat aan het College worden toegezonden.
- De site clearance betreft in eerste instantie de algemene GMP status van de fabrikant. Daarnaast kan het College de Inspectie voor de Gezondheidszorg verzoeken om product specifieke inspectie gegevens, bij voorbeeld indien sprake is van parametrische vrijgifte. Dit kan leiden tot het uitvoeren van een productgerichte inspectie door de inspectiedienst van de verantwoordelijke lidstaat.
- Het College accepteert documentatie in het Nederlands, Engels, Duits en Frans. Vergunningen die in een andere taal zijn gesteld dienen vergezeld te gaan van een officiële vertaling in een van de genoemde talen.
- Bij een registratieaanvraag volgens de Wederzijdse Erkenningprocedure waarbij Nederland Concerned Member State is zal in het algemeen de site clearance die is gegeven door de Reference Member State worden erkend. Wel dienen kopieën van de betreffende vergunningen in het dossier aanwezig te zijn.

3. Site clearance procedure

- Site gelegen in Nederland
Aan de hand van de overgelegde vergunning wordt beoordeeld of de site de aangevraagde toedieningsvorm mag produceren. Voorts wordt, zo nodig in overleg met de Hoofdinspectie, beoordeeld of de GMP-status van de betreffende site voldoende is. Tot voor kort werd in Nederland geen termijn van geldigheid op de vergunning vermeld. Met name indien een procedure van wederzijdse erkenning gestart gaat worden met Nederland als RMS kan het zinvol zijn ook een recent (< 2 jaar) GMP-certificaat te overleggen.
In voorkomende gevallen kan het nodig worden geacht dat voor de site clearance een inspectie wordt uitgevoerd. Dit kan o.a. het geval zijn indien de site langer dan 2 jaar geleden is geïnspecteerd.
- Site gelegen buiten Nederland maar binnen de EER of in MRA-landen
Aan de hand van de overgelegde vergunning wordt beoordeeld of de site de aangevraagde toedieningsvorm mag produceren, of de vergunning nog geldig is, en of de GMP-status van de betreffende site ten tijde van het indienen van de registratieaanvraag door de bevoegde inspectiedienst recent (< 3 jaar) als voldoende is beoordeeld. Niet in alle landen worden regelmatig vernieuwde vergunningen verstrekt. In geval op de vergunning van een site geen uiterste geldigheidsdatum is vermeld en deze langer dan 3 jaar geleden is verstrekt of hernieuwd, dient een recent GMP-certificaat (< 3 jaar) of een recent Certificate of Pharmaceutical Product volgens het WHO model (< 3 jaar) bij de aanvraag in het dossier te worden opgenomen. Voor MRA-landen is een speciaal format voor een certificaat opgesteld. Indien de overgelegde informatie onvoldoende wordt geacht kan het noodzakelijk zijn dat via de Hoofdinspectie aanvullende gegevens worden opgevraagd bij de bevoegde inspectiedienst van het desbetreffende land.
- Site gelegen buiten de EER en buiten MRA-landen
Aangezien vergunningen en GMP-certificaten uit deze landen niet worden erkend, zal door de Hoofdinspectie worden nagegaan of de betreffende site recent is geïnspecteerd door de bevoegde inspectiedienst van één der lidstaten van de EER, en of deze inspectie betrekking had op het product, althans de farmaceutische vorm, waarvoor registratie wordt aangevraagd. Indien dit het geval is, kan site clearance worden afgegeven op basis van het samenvattend inspectieverlag. In andere gevallen zal de site vóór registratie moeten worden geïnspecteerd, in principe door de bevoegde inspectiedienst van het land waar het farmaceutische product in de EER wordt geïmporteerd, d.w.z. het land waar de uiteindelijke vrijgifte plaatsvindt.
De site clearance procedure kan door de registratieaanvrager worden versneld door het samen met de aanvraag inzenden van gegevens die betrekking hebben op een recente inspectie door de inspectiedienst van één der lidstaten van de EER.

4. Wijzigingen na registratie

Site clearance is niet alleen noodzakelijk bij een registratieaanvraag, maar ook alvorens voor een eenmaal geregistreerd product een aanvraag tot wijziging of toevoeging van een site kan worden goedgekeurd. Indien de voorgestelde nieuwe site is gelegen buiten de EER en in een land zonder MRA kan het noodzakelijk zijn dat ter plaatse een inspectie wordt uitgevoerd. Een en ander dient te zijn geregeld alvorens een dergelijke wijziging (in de regel via een Type I-variatie) wordt ingediend.

^a conform Art. 22 van Richtlijn 75/319 (zie: <http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-1/pdfs-en/750319en.pdf>)

^b thans zijn dit de EU-lidstaten, Noorwegen, IJsland en Liechtenstein

^c in het vervolg aangeduid met de term 'site'

^d hierna te noemen MRA-landen. Thans zijn dit Australië en Nieuw-Zeeland

^e of vergelijkbaar document in geval van een MRA-land, hierna inbegrepen in de term 'vergunning'

^f zie CBG Beleidsdocument Afgeleide registratie: MEB-15-1.0 (<http://www.cbg-meb.nl/nl/reghoudr/afgeleid.htm>)