



procedures ziekenhuisapotheek

25042 "STU-APO-07 GGO-handelingen apotheek" V3

Print Date: 13-Mar-2026

Gepubliceerd

Onderstaande procedure is eigendom van UZ Leuven. Deze is uitsluitend bestemd voor toepassing binnen de bedoelde context en mag niet zonder toestemming van de directie verspreid worden buiten UZ Leuven. Dit geprint document is enkel geldig indien de inhoud overeenstemt met de definitieve geldige elektronische versie.

Muzlidoc acties ▾

Protocoleigenaar	Toepassingsdatum	Revisiedatum	Vervaldatum	documentNr	uzVersieNr	eigenCode
Marie Coenen (Apotheek)	2026-03-04	2028-09-04	2029-03-04	25042	3	STU

▾ andere metadata

instelling	UZL UZ Leuven (bron-instelling)
document-type	Procedure
trefwoorden	18779 STU-APO-07
AC	15170000 APO / KLINISCHE STUDIES
Validators	Inge Capoen Stefanie Goris (Apotheek) Patrick Verlinden
Eindvalidators	Marleen Verstraeten
Autorisator	Thomas De Rijdt

- 1. Doel
- 2. Toepassingsgebied
- 3. Rollen en verantwoordelijkheden
- 4. Referenties
- 5. Afkortingen, termen en definities
- 6. Procedure
- Proces beschrijving ziekenhuisapotheek klinische studies
- 7. Historiek
- 8. Annexen

1. Doel

Deze 'Standard Operating Procedure (SOP)' beschrijft de procedure en richtlijnen voor het veilig en verantwoord omgaan met genetisch gemodificeerde organismen binnen de ziekenhuisapotheek UZ Leuven. Deze procedure is belangrijk om de gezondheid en veiligheid van zowel patiënten als medewerkers te waarborgen, en om te voldoen aan de wettelijke regelgeving met betrekking tot genetisch gemodificeerde organismen.

2. Toepassingsgebied

Deze SOP is van toepassing op alle studies waarin 'genetisch gemodificeerd organisme' (GGO) bevattend 'Investigational Medicinal Product (IMP)' betrokken is. Deze procedure beschrijft alle activiteiten en verantwoordelijkheden in kader van het uitvoeren van een studie met GGO bevattend IMP met focus op de afdeling klinische studies van de ziekenhuisapotheek van het Universitair Ziekenhuis (UZ) Leuven.

3. Rollen en verantwoordelijkheden

Alle leden van het team Apotheek Klinische Studies zijn verantwoordelijk voor de implementatie van en compliance met deze procedure, i.e. SOP [STU-APO-07 GGO-handelingen apotheek \(25042\)](#).

Dienst Preventie & Milieu draagt de verantwoordelijkheid inzake adviseren en superviseren van activiteiten met GGO's binnen UZ Leuven. Hiervoor werkt de dienst Preventie & Milieu nauw samen met de ziekenhuisapotheek. De bioveiligheidscoördinator is verantwoordelijk voor het indienen van het technisch dossier incl. risicoanalyse (en evt. publiek dossier i.g.v. RN 2) bij de dienst Bioveiligheid en Biotechnologie (SBB) van Sciensano en het beoordelen van iedere aanvraag tot klinische studies met GGO bevattend IMP.¹⁴ Dienst Preventie & Milieu heeft de betreffende SOP geëvalueerd en goedgekeurd.

4. Referenties

4.1. Afgeleide documenten

/

4.2. Externe referenties

1. RICHTLIJN 90/219/EEG van de Raad van 23 april 1990 inzake het preventie gebruik van genetisch gemodificeerde micro-organismen. PB L 117, 8.5.1990, p.2.
2. RICHTLIJN 90/220/EEG van de Raad van 23 april 1990 inzake de doelbewuste introductie van genetisch gemodificeerde organismen in het milieu. Artikel 2. PB L 117, 8.5.1990, p.16.
3. BIJLAGE I A: Technieken bedoeld in artikel 2, lid 2, van de RICHTLIJN 90/220/EEG van de Raad van 23 april 1990 inzake de doelbewuste introductie van genetisch gemodificeerde organismen in het milieu. PB L 117, 8.5.1990. p22.
4. Belgian Biosaftey Server. Bioveiligheid wereldwijd - Historische achtergrond. Laatst geraadpleegd op 26 maart 2021, van <https://www.bioveiligheid.be/content/bioveiligheid-wereldwijd-historische-achtergrond-5>. [Online]
5. Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (FAGG). Ziekenhuisvrijstelling voor geneesmiddelen voor geavanceerde therapie (ATMP). Laatst geraadpleegd op 26 maart 2021, van https://www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/procedures_vhb/ziekenhuisvrijstelling_voor. [Online]
6. Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO). Onderzoek naar gentherapie of een geneesmiddel met GGO. Laatst geraadpleegd op 26 maart 2021, van <https://www.ccmo.nl/onderzoekers/aanvullende-eisen-voor-bepaalde-soorten-onderzoek/onderzoek-naar-gentherapie-of-een-geneesmiddel-met-ggo>. [Online]
7. Belgian Biosaftey Server. Ingeperkt gebruik - Risico's gekoppeld aan het gebruik van virale vectoren. Laatst geraadpleegd op 26 maart 2021, van <https://www.bioveiligheid.be/content/ingeperkt-gebruik-risicos-gekoppeld-aan-het-gebruik-van-virale-vectoren>. Bioveiligheid. [Online]
8. RICHTLIJN 2000/54/EG van het Europees Parlement en de Raad van 18 september 2000 betreffende de bescherming van de werknemers tegen de risico's van blootstelling aan biologische agentia op het werk.

- (zevende bijzondere richtlijn in de zin van artikel 16, lid 1, van Richtlijn 83/391/EEG), PB L 262, 17.10.2000, p.21.
9. RICHTLIJN 89/391/EEG van de Raad van 12 juni 1989 betreffende de tenuitvoerlegging van maatregelen ter bevordering van de verbetering van de veiligheid en de gezondheid van de werknemers op het werk. PB L 183, 29.6.1989, p.1.
 10. Belgian Biosafety Server. EU-regelgevingskader inzake bioveiligheid: Bescherming van de werknemers blootgesteld aan biologische agentia op het werk. Laatst geraadpleegd op 26 maart 2021, van https://www.bioveiligheid.be/content/eu-regelgevingskader-inzake-bioveiligheid-bescherming-van-de-werknemers-blootgesteld-aan?_ga=2.98478367.1288432594.1538377786-2069870348.1525250038. [Online]
 11. Vlaamse Milieumaatschappij (VMM). VLAREM: Leefmilieu, wetgeving, milieuhinder, hinder, verontreiniging, veiligheidsrisico, vergunning. Laatst geraadpleegd op 26 maart 2021, van <https://www.vmm.be/wetgeving/vlarem-i>. [Online]
 12. RICHTLIJN 98/81/EG van de Raad van 26 oktober 1998 tot wijziging van Richtlijn 90/219/EEG inzake het ingeperkt gebruik van genetisch gemodificeerde micro-organismen. Artikel 5. PB L 330, 5.12.1998, p.15.
 13. Vlaams Interuniversitair Instituut voor Biotechnologie (VIB). Bioveiligheid in het laboratorium. Ed.3, mei 2004, p.13.
 14. Ministerie van de Vlaamse gemeenschap. Besluit Van De Vlaamse Regering van 06 februari 2004 gepubliceerd op 01 april 2004 over het ingeperkte gebruik van genetisch gemodificeerde of pathogene organismen. NUMAC 2004035437, 1.4.2004.
 15. BIJLAGE IV: Inperkings- en andere beschermingsmaatregelen, Algemene beginselen, van de RICHTLIJN 98/81/EG van de Raad van 26 oktober 1998 tot wijziging van Richtlijn 90/219/EEG inzake het ingeperkt gebruik van genetisch gemodificeerde micro-organismen. PB L 330, 2.12.1998, p.23.
 16. TABEL I A: Inperkings- en andere beschermende maatregelen voor laboratoriumactiviteiten, van de RICHTLIJN 98/81/EG van de Raad van 26 oktober 1998 tot wijziging van Richtlijn 90/219/EEG inzake het ingeperkt gebruik van genetisch gemodificeerde micro-organismen. PB L 330, 5.12.1998, p.24-25.
 17. CleanAir by Baker. BioVanhuurd Green Line – Class II Biological Safety Cabinet: Operator, product and environmental protection. BR-BVG-EN-0320.indd, 2.4.2020, p.1-12.
 18. ICU Medical Inc. Drug Preparation and Administration Catalog. 2019, p.1-19.
 19. Becton, Dickinson and Company (BD). BD PhaSeal™ System: Product Catalogue. MED061283. SW 1041 2012-03 ENG, 2012, p.1-12.
 20. Committee ISO/TC 94/SC 13. ISO 374-5:2016(en): Protective gloves against dangerous chemicals and micro-organisms — Part 5: Terminology and performance requirements for micro-organisms risks. Ed.1, 10.2016.
 21. Ansell. MICROFLEX® 93-853. Laatst geraadpleegd op 29 maart 2021, van <https://www.ansell.com/be/nl/products/microflex-93-853>. [Online]
 22. Ansell. TouchNTuf® DermaShield™ 73-701. Laatst geraadpleegd op 29 maart 2021, van <https://www.ansell.com/be/nl/products/touchntuf-dermashield-73-701>. [Online]
 23. Ecolab Life Sciences. Klercide® Sporocidal Active Chlorine: Technical Profile. Revision 3, mei 2018, p.1-88.
 24. STERIS Life Sciences. Spor-Klenz® Cold Sterilant: Technical Data. 11.1.2018, p.1-4.
 25. European Committee for Standardization (CEN). EN 14476:2005+A1 - Chemical disinfectants and antiseptics - Virucidal quantitative suspension test for chemical disinfectants and antiseptics used in human medicine - Test method and requirements (phase 2, step 1). Ed.2, 19.12.2006.
 26. FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu. Lijst van toegelaten biociden en jaarverslag. Laatst geraadpleegd op 29 maart 2021, van <https://www.health.belgium.be/nl/lijst-van-toegelaten-biociden-en-jaarverslag>. [Online]

5. Afkortingen, termen en definities

5.1. Afkortingen

AAV: Adeno-Associated Virus

ABS: acrylonitril-butadien-styreen

ATMP: Advanced Therapy Medicinal Product (geneesmiddelen voor geavanceerde therapie)

BSC: BioSafety Cabinet

BSL: BioSafety Level (bioveiligheidsniveau)

CEN: European Committee for Standardization

CSTD: Closed System Drug-Transfer Device (gesloten transfersysteem)

CTC: Clinical Trial Center

DNA: Desoxyribo Nucleic Acid (desoxyribonucleïnezuur)

FFP: filtering face piece

FOD: Federale Overheidsdienst

GGM: genetisch gemodificeerd micro-organisme

GGO: genetisch gemodificeerd organisme

GGO-IMP: Investigational Medical Product op basis van een genetisch gemodificeerd organisme

GMP: Good Manufacturing Practice

GTMP: Gene Therapy Medicinal Product

HEPA: High Efficiency Particulate Air

HR: hospital room (ziekenkamer/dienst)

IMP: Investigational Medicinal Product

IPA: isopropylalcohol

IWRS: interactive web response system

L: laboratorium

MVK: microbiologische veiligheidskast

REF: referentie

RMA: risicohoudend medisch afval

RN: risiconiveau

RNA: Ribo Nucleic Acid (ribonucleïnezuur)

SBB: dienst Bioveiligheid en Biotechnologie binnen Sciensano

SEBS: styreen ethyleen butyleen styreen

SOP: Standard Operating Procedure

TPE: thermoplastische elastomeer

PA: polyamide

PBM: persoonlijke beschermingsmiddelen

PBT: polybutyleen tereftalaat

PE: polyethyleen

PES: polyethersulfon

PET: polyethyleen tereftalaat

PI: Principal Investigator

CONFIDENTIAL

PP: polypropylene

ppm av cl: parts per million available chlorine

PTFE: polytetrafluoroethyleen

PTS: potentieel toxische stoffen

PUR: polyurethaan

PVC: polyvinylchloride

UZ Leuven: Universitair Ziekenhuis Leuven

VMT: Veilige Microbiologische Technieken

5.2. Definities

Een GGO, ook wel een 'genetisch gemodificeerd micro-organisme' (GGM), is elke biologische entiteit met het vermogen tot replicatie of tot overdracht van genetisch materiaal, waarvan het genetisch materiaal gewijzigd is op een wijze die niet mogelijk is door voortplanting of natuurlijke recombinitie.^{1,2} Technieken die leiden tot de vorming van een GGO bestaan uit (1) recombinant DNA- en RNA- technieken met gebruik van gastheer of vectorsystemen; (2) micro-injectie, macro-injectie en micro-encapsulatie van genetisch materiaal; en (3) celfusie- of hybridisatietechnieken leidend tot cellen met niet-natuurlijk genetisch materiaal.³ Ook de uitgesloten technieken zijn strikt vastgelegd. Door deze technieken van genetische modificatie op te lijsten en aan regels te onderwerpen (zonder daarbij de uitgesloten technieken te reglementeren), focussen de Europese richtlijnen op de methoden om een GGO te verkrijgen en niet op (de eigenschappen van) het eindproduct om al dan niet een risicobeoordeling uit te voeren.⁴

Geneesmiddelen o.b.v. een GGO behoren tot de genterapie, dat geklassificeerd wordt als een 'Gene Therapy Medicinal Product' (GTMP), dewelke dan weer valt onder de overkoepelende term 'Advanced Therapy Medicinal Product' (ATMP), en vallen daarmee ook onder de Europese classificatie van ATMP.⁵ GTMP's worden onderverdeeld in ex vivo en in vivo GTMP's, resp. geneesmiddelen gericht op de ex vivo of in vivo overdracht van een recombinant stukje nucleïnezuur naar menselijke of dierlijke cellen en de daaropvolgende expressie van het gen in vivo met een profylactisch, diagnostisch of therapeutisch effect. Het is belangrijk op te merken dat, binnen ziekenhuisapotheek UZ Leuven, met GGO-geneesmiddelen enkel de in vivo GTMP's bedoeld worden, waarbij de gen overdracht bijna steeds m.b.v. een virus gebeurt. **M.a.w. de in vivo GTMP's zoals CAR-T celtherapie worden niet beschouwd als GGO-geneesmiddelen en vallen dus niet onder de scope van deze SOP. Studies met CAR-T celtherapie moeten dan ook niet aangevraagd worden m.b.v. het GGO specifiek aanvraagformulier bij ziekenhuisapotheek UZ Leuven.** De gen overdracht bij in vivo GTMP's, GGO-geneesmiddelen, vindt plaats m.b.v. een toedieningssysteem, ook wel 'vector', welke een virale of niet-virale (bv. plasmide) oorsprong kan hebben. Virale vectoren zijn virale partikels die, in vergelijking met de virale stam waarvan de vector is afgeleid, een artificieel gemodificeerd genoom dragen.^{6,7} Gebaseerd op het behoud of het verdwijnen van het vermogen van de virale vector om zich eindeloos te vermeerderen, kunnen twee soorten vectoren onderscheiden worden. Bij **propagerende vectoren** zijn de virale vectoren zelf of zijn hulppartikels competent voor replicatie en gelden bijgevolg strikte inperkingscondities. **Niet-propagerende vectoren** zijn deficiënt voor replicatie. Voorbeelden hiervan zijn vectoren afgeleid van adenovirussen en het Adeno-Associated Virus (AAV). De inperkingscondities zijn minder strikt, maar het risico dat deze vectoren incidenteel het vermogen tot replicatie verkrijgen moet in rekening worden gebracht.

5.3. EU-regelgevingskader inzake bioveiligheid

De reglementaire teksten betreffende het ingeperkt gebruik van GGO's^{8,9} kunnen in verband worden gebracht met Europese regels over de **bescherming van de gezondheid en de veiligheid van werknemers blootgesteld aan biologische agentia** (micro-organismen, celculturen en menselijke endoparasieten, die infectie of allergie kunnen veroorzaken, of toxisch zijn).¹⁰ Aangezien de bescherming van het leefmilieu een Vlaamse bevoegdheid is, wordt de wettelijke basis van deze Europese regels geleverd door het Vlaams reglement betreffende de milieuvergunning of Vlare^m.¹¹ Deze regels klasseren de biologische agentia in **vier risiconiveaus (RN)**, die beschrijven welke **inperkingsmaatregelen** aangewend moeten worden (afhankelijk van de aard van de activiteit, de risicobeoordeling voor de werknemers en de eigenschappen van het betrokken biologisch agens) en definiëren de verplichtingen van de werkgevers.^{12,13,14}

5.3.1. Classificatie van de biologische agentia in vier risicogroepen

De biologische agentia, waaronder ook de GGO's, worden geklasseerd in vier RN's zoals weergegeven in Tabel 1.^{12,13,14} Bij wijze van voorbeeld behoren de adenovirussen meestal tot RN 2; vectoren hiervan afgeleid behoren meestal tot RN 1 of 2.¹³

Tabel 1. Classificatie van de biologische agentia in vier risicogroepen.^{12,13,14} BSL = BioSafety Level, GGO = genetisch gemodificeerd organisme, RN = risiconiveau.

R N	Pathogeniciteit van het biologisch agens (vb. GGO)	Infectierisico van het GGO	Inperkingsniveau ter bescherming van mens en milieu
1	<u>Niet-pathogeen</u> : een agens waarvan het onwaarschijnlijk is dat het bij de mens ziekten kan veroorzaken.	Geen of verwaarloosbaar risico	Inperkingsniveau 1 (BSL 1)
2	<u>Zwak pathogeen</u> : een agens dat bij de mens een ziekte kan veroorzaken en een gevaar voor de veiligheid en gezondheid van de medewerkers kan opleveren. Verspreiding van het agens onder de bevolking is onwaarschijnlijk en er bestaat een effectieve profylaxe of behandeling.	Weinig risico	Inperkingsniveau 2 (BSL 2)
3	<u>Matig pathogeen</u> : een agens dat bij de mens een ernstige ziekte kan veroorzaken en een groot gevaar is voor de veiligheid en gezondheid van de medewerkers en studenten. Het is zeer infectieus maar goed te bestrijden of matig infectieus maar nauwelijks te bestrijden.	Matig risico	Inperkingsniveau 3 (BSL 3)

4	Zwaar pathogeen: een agens dat bij de mens een ernstige ziekte veroorzaakt en een groot gevaar is voor de veiligheid en gezondheid van de medewerkers. Verspreiding van het agens onder de bevolking is zeer waarschijnlijk en er bestaat geen effectieve profylaxe of behandeling.	Veel risico	Inperkingsniveau 4 (BSL 4)
---	--	-------------	-------------------------------

5.3.2 Inperkingsmaatregelen

Aan de vier risicoklassen zijn vier basisinperkingsniveaus gekoppeld.¹⁴ Gezien de inhoudelijke beheersing van de bioveiligheid wordt ook wel gesproken over **bioveiligheidsniveaus** of **BioSafety Level (BSL)**. Inperking van de gevaren wordt bereikt door de toepassing van een combinatie van infrastructurele maatregelen en het hanteren van speciale werkvoorschriften.¹³ Voor elk niveau zijn deze maatregelen vastgelegd. Hoe hoger het inperkingsniveau, hoe meer eisen aan infrastructuur en werkvoorschriften worden gesteld.¹³ Bij **infrastructurele maatregelen** gaat het om fysieke inperking zoals vb. het verplicht gebruik van een microbiologische veiligheidswerkkast (MVK), ook wel BioSafety Cabinet (BSC) genoemd. De **speciale werkvoorschriften** gaan over de manier van werken zoals vb. het al dan niet dragen van handschoenen en andere persoonlijke beschermingsmiddelen (PBM). Onafhankelijk van het risiconiveau bestaan er steeds geldende basisvoorschriften¹⁵ die de principes vormen van 'Veilige Microbiologische Technieken (VMT)'.¹³

6. Procedure

UZ Leuven kan enkel deelnemen aan klinische studies met GGO's van BSL 1 en 2, aangezien het ziekenhuis op het niveau van klinische studies een omgevingsvergunning voor activiteiten van ingeperkt gebruik van GGO's heeft bekomen van maximaal RN 2, en dit voor onbepaalde termijn o.b.v. besluitnummer OMV/2018102597 (mits regelmatige actualisering).

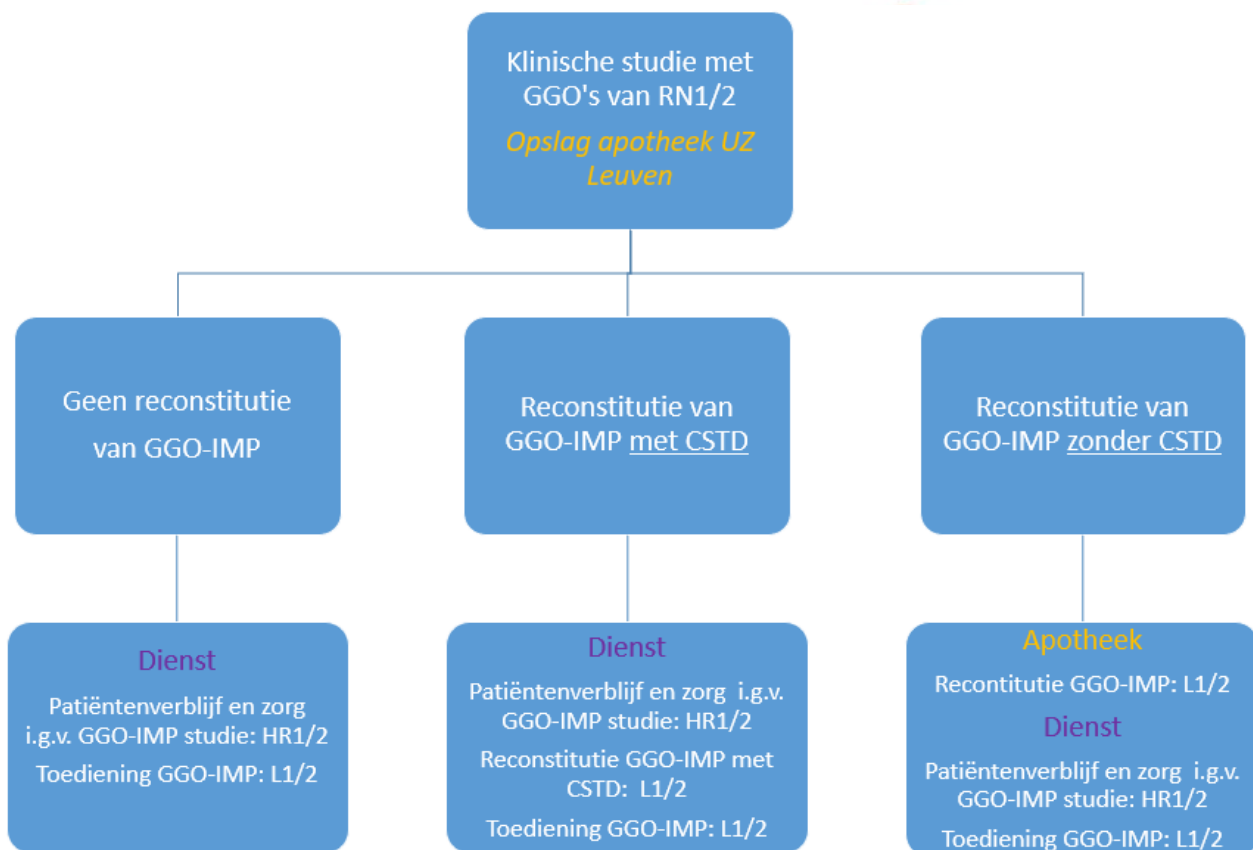
Bij elke aanvraag voor het ingeperkt gebruik van een GGO in studieverband in UZ Leuven dient de bioveiligheidscoördinator van UZ Leuven allereerst het technisch dossier incl. risicoanalyse (en evt. publiek dossier i.g.v. RN 2) voor te leggen aan de technisch deskundige van SBB van Sciensano, dewelke optreedt als raadgever aan het departement Omgeving teneinde goedkeuring voor ingeperkt gebruik van het betreffende GGO in UZ Leuven te verkrijgen.¹⁴ Uitzondering: Indien het GGO in studieverband een geneesmiddel betreft dat reeds toegelaten is op de Europese en/of Belgische markt én met dezelfde voorwaarden (wijze van toediening, patiënten, ...) overeenstemt zoals beschreven in de toelating, dan is de betrokkenheid van de Dienst Preventie & Milieu (m.i.v. bioveiligheidscoördinator) als ondersteunende dienst niet nodig, aangezien dit dan niet meer onder de regelgeving van "ingeperkt gebruik" valt.

Proces beschrijving ziekenhuisapotheek klinische studies

6.1 Voorbereiding van de GGO studie

Bij aanmelding van een klinische studie met GGO bevattend IMP bij het clinical trial center (CTC) van UZ Leuven ontvangt de onderzoeker als Principal Investigator (PI) een automatische mail om de aanvraag al dan niet goed te keuren. Door het aanvaarden van de studie-aanvraag gaat de PI automatisch akkoord met de apotheek specifieke GGO-processen en -procedures zoals beschreven in deze SOP (m.n. de slotenplanning, zie 6.5.4 Slotenplanning).

Daar bovenop is de sponsor verantwoordelijk om een elektronisch aanvraagformulier 'Aanvraagformulier studies met GGO bevattend IMP ziekenhuisapotheek' in te dienen bij de ziekenhuisapotheek via de externe website van UZ Leuven – ziekenhuisapotheek – klinische studies via <https://www.uzleuven.be/nl/ziekenhuisapotheek/klinische-studies#nieuwe-klinische-studie-aanmelden>. Aangezien ook de aanvraag bij Dienst Preventie & Milieu hierin verwerkt is, ontvangt zowel de bioveiligheidscoördinator als de ziekenhuisapotheek het elektronisch ingediende aanvraagformulier inclusief alle nodige studie specifieke documentatie. In overleg met de bioveiligheidscoördinator beoordeelt de apotheek de feasibility van de reconstitutie, aflevering, levering, stockage en accountability van het GGO bevattend IMP. Op basis van de flowchart in Figuur 1 beoordeelt de ziekenhuisapotheek samen met de bioveiligheidscoördinator (en na nodig overleg met het betreffende trialbureau) of de reconstitutie in de ziekenhuisapotheek dient plaats te vinden of decentraal op de verpleegeenheid mogelijk is en welke vereisten hieraan worden gesteld m.n. op vlak van gebruik van 'Closed System Drug-Transfer Device (CSTD)'.



Figuur 1. Flowchart gebruik van CSTD en plaats van reconstitutie. CSTD = Closed System Drug-Transfer Device, GGO = genetisch gemodificeerd organisme, GGO-IMP = investigational medical product op basis van een genetisch gemodificeerd organisme, HR = hospital room (oftewel ziekenkamer of dienst), L = laboratorium, RN = risiconiveau.

De verdere beoordeling van het aanvraagformulier wordt uitgevoerd door een stafmedewerker van de ziekenhuisapotheek. Daarbij wordt beoordeeld of alle materialen kunnen voorzien worden en beoordeelt de haalbaarheid van andere mogelijke bereidingen en/of afleveringen die via de ziekenhuisapotheek zullen verlopen. De ziekenhuisapotheek beslist finaal over het al dan niet goedkeuren voor het geheel van de studie betreffende activiteiten voor de ziekenhuisapotheek. De ziekenhuisapotheek communiceert deze beslissing aan CTC door het elektronisch goedkeuren/afkeuren van het aanvraagformulier. Voor het overige volgt de studie-aanvraag de gebruikelijke procedure (CTC en andere ondersteunende diensten).

6.2 Opstart van een studie met GGO-IMP

Voor opstart van een studie met GGO bevattend IMP wordt vereist dat tijdens de initiatie van de ziekenhuisapotheek een toelichting wordt gegeven door de verantwoordelijke van de sponsor inzake bioveiligheid specifiek voor het GGO-IMP. De bioveiligheidscoördinator in UZ Leuven wordt uitgenodigd voor deze toelichting.

De rest van de opstart van een studie met GGO-IMP volgt de gangbare werkwijze zoals beschreven in de SOP [STU-APO-01 Procedure van de procedures \(25030\)](#) en SOP [STU-APO-02 Opstarten nieuwe klinische studie \(25031\)](#) waarbij er maximaal wordt gestreefd naar het gebruik van interne templates om uniformiteit te verhogen. Indien nodig wordt een studie specifieke opleiding voorzien voor de medewerkers (operatoren) van de ziekenhuisapotheek klinische studies.

6.3 Levering en ontvangst van GGO-IMP

De levering, ontvangst en stockage van GGO-IMP gebeurt in de ziekenhuisapotheek klinische studies, ongeacht de plaats van reconstitutie. De bewaarcondities zijn conform de vereisten van het studieprotocol. Ontvangst van GGO-IMP wordt gedocumenteerd op de documenten voorzien door de sponsor en indien nodig bevestigd in elektronische inbelsystemen zoals 'Interactive Web Response System (IWRIS)'. De conformiteit van de levering wordt nagekeken gebruikmakend van een interne checklist voor levering (zie SOP [STU-APO-03 Ontvangst en bewaring studiemedicatie \(25032\)](#)).

6.4 Aflevering (zonder reconstitutie) van GGO-IMP

Wanneer er geen reconstitutie nodig is, wordt het GGO bevattend IMP (zowel van RN 1 als van RN 2) 'kant en klaar' afgeleverd op individueel voorschrift door de ziekenhuisapotheek aan de verantwoordelijke van het betrokken trialbureau. Tot het moment van aflevering zal het GGO bevattend IMP worden bewaard in de ziekenhuisapotheek zodat steeds de juiste bewaarcondities kunnen gewaarborgd worden. Het is dus niet mogelijk om een studie met GGO bevattend IMP bij ontvangst in transit door te sturen naar het betrokken trialbureau om het decentraal te stockeren.

6.5 Reconstitutie van GGO-IMP

De rol van de ziekenhuisapotheek in de bereidingsactiviteit van de aangemelde klinische studie met GGO bevattend IMP wordt geëvalueerd door de ziekenhuisapotheek in samenspraak met de bioveiligheidscoördinator van UZ Leuven, waarbij de flowchart in Figuur 1 wordt aangewend.

6.5.1 Biosafety level (BSL) 1

Aangezien BSL 1 van toepassing is op een klinische setting waarin gewerkt wordt met micro-organismen waarbij de activiteiten (bereiding en toediening) een verwaarloosbaar of geen infectierisico inhouden, worden slechts minimale veiligheidseisen gesteld aan de omgeving waarin BSL 1 activiteiten worden uitgevoerd. De werkpraktijken inzake BSL 1 activiteiten, alsook de faciliteit waar de BSL 1 handelingen plaatsvinden, moeten daarbij voldoen aan de vereisten van **inperkingsniveau L1** ('inperkingsniveau laboratorium 1'), hetgeen in UZ Leuven mogelijk is zowel in de **ziekenhuisapotheek L1** als **decentraal L1**, i.e. op de dienst (in de ziekenhuiskamers) waar het GGO-IMP wordt toegediend.¹⁴ Het is hierbij belangrijk onderscheid te maken tussen de specifieke BSL 1 handelingen: de werkpraktijken en omgeving van BSL 1 handelingen moeten voldoen aan de vereisten van inperkingsniveau HR1 ('inperkingsniveau hospital room 1') wanneer die beperkt blijven tot patiëntenverblijf en zorg op dienst i.g.v. studie met GGO-IMP, terwijl de vereisten van inperkingsniveau L1 moeten gehaald worden bij BSL 1 handelingen die

verder gaan dan patiëntenverblijf en zorg, zoals de reconstitutie en toediening van GGO-IMP met RN 1. Een variërend inperkingsniveau binnen een lokaal is toegelaten mits voorafgaand het verlagen/opgeven van het inperkingsniveau het lokaal werd 'vrijgegeven'. Onder 'vrijgeven' wordt een 'adequate' decontaminatie van de ruimte verstaan, zijnde de werkoppervlakken, toestellen, uitrusting, zichtbare verontreinigingen alsook de verwijdering van het biologisch afval. Zie ook: [Bioveiligheid](#).

Ziekenhuisapotheek UZ Leuven voldoet aan volgende **infrastructurele BSL 1 eisen**^{14,16} in de bereidingsruimte voor GGO's: aanwezigheid van kapstokken voor PBM, aanwezigheid van een wasbak als decontaminatie voorziening voor het personeel, water ondoordringbare wanden, vloer en plafond, goed te reinigen werkoppervlakken, en verplichte vermeldingen (inperkingsniveau en naam van de verantwoordelijke) op de toegangsdeur. Alhoewel toegangsbeperking wettelijk niet verplicht is voor BSL 1, wordt hier aan voldaan. Wat betreft **vereiste werkvoorschriften**^{14,16} worden basisrichtlijnen rond microbiologische veiligheid en microbiële praktijken steeds nageleefd: het dragen van PBM, naleven van lokale regelgeving voor risico houdend medisch afval (RMA), hygiëne (handen wassen bij start en beëindigen van de bereiding), verbod op drinken, eten en roken, opleiding van personeel, en het ter beschikking houden van een procedure bij morsen (zie 5.5.5.4 *Spillkoffer bij incidenten*). Bijkomend worden alle GGO gerelateerde activiteiten in een register vermeld.

Op vlak van beheersing en inperking van het micro-organisme is een **BSC niet vereist voor BSL 1**.¹³ Een omgeving voor BSL 1 activiteiten bestaat daarom meestal uit een (steriel) werkveld zonder het gebruik van speciale apparatuur voor verontreiniging en hoeft niet geïsoleerd te worden van omliggende instellingen. Bijgevolg kunnen activiteiten zoals reconstitutie van een GGO met RN 1 plaatsvinden op de verpleegeenheid waar het GGO bevattend IMP ook zal worden toegediend waarbij de dienst moet voldoen aan bovenstaande vereiste infrastructurale maatregelen en werkvoorschriften. Uit veiligheidsoverwegingen voor het personeel op de dienst worden de bereidingsactiviteiten decentraal gelimiteerd tot bereidingen waarbij de reconstitutie van het GGO bevattend IMP kan plaatsvinden d.m.v. een naaldvrij gesloten transfersysteem oftewel CSTD (zie 5.5.3 *Gebruik van 'Closed System Drug-Transfer Device (CSTD)'*). De reconstitutie zal wel in de ziekenhuisapotheek plaatsvinden, meer specifiek in een BSC, wanneer het gebruik van CSTD o.w.v. gegronde redenen niet goedgekeurd kan worden door de sponsor en de reconstitutie met spuit en naald moet geschieden of wanneer er bijkomende bereidingsstappen zijn verbonden aan de bereiding van het GGO-IMP, die de complexiteit verhogen.

6.5.2 Biosafety level (BSL) 2

Aangezien BSL 2 van toepassing is op een klinische setting waarin gewerkt wordt met micro-organismen waarbij de activiteiten (bereiding en toediening) een laag infectierisico inhouden, worden, bovenop de minimale BSL 1 veiligheidseisen, bijkomende eisen gesteld aan de werkpraktijken, alsook de omgeving waarin BSL 2 activiteiten worden uitgevoerd. Dit gaat over de vereisten van **inperkingsniveau L2** ('inperkingsniveau laboratorium 2'). Zie ook richtlijn L2: <https://wiki.uz.kuleuven.ac.be/display/preventie/Bioveiligheid>.

De lokalen van de ziekenhuisapotheek UZ Leuven voldoen aan de bijkomende **infrastructurale BSL 2 eisen**^{14,16}: een afgesloten 'vergrendelbare' omgeving en toegangsbeperking tot medewerkers die op de hoogte zijn van de procedures. Ook aan de bijkomende **BSL 2 werkvoorschriften**^{14,16} wordt voldaan: de bijkomende vermelding van het biorisicoteken op de toegangsdeur, alsook op frigo's en een SOP over ongedierte bestrijding.

Ook **voor BSL 2 is een BSC niet vereist, maar wel optioneel**¹³ aangezien deuren en ramen tijdens de activiteiten steeds gesloten moeten zijn zodat de ruimte als een gesloten systeem fungeert waarin levensvatbare micro-organismen fysisch worden inperkt. Bijgevolg kunnen BSL 2 handelingen ook op de verpleegeenheid (in de ziekenhuiskamers) plaatsvinden wanneer de dienst voldoet aan de bijkomende BSL 2 vereisten. Het is hierbij belangrijk onderscheid te maken tussen de specifieke BSL 2 handelingen: de werkpraktijken en omgeving van BSL 2 handelingen moeten voldoen aan de vereisten van inperkingsniveau HR2 ('inperkingsniveau hospital room 2') wanneer die beperkt blijven tot patiëntenverblijf en zorg op dienst i.g.v. studie met GGO-IMP, terwijl de vereisten van inperkingsniveau L2 moeten gehaald worden bij BSL 2 handelingen die verder gaan dan patiëntenverblijf en zorg, zoals de reconstitutie en toediening van GGO-IMP met RN 2. Een variërend inperkingsniveau binnen een lokaal is toegelaten mits voorafgaand het verlagen/opgeven van het inperkingsniveau het lokaal werd 'vrijgegeven'.

Onder 'vrijgeven' wordt een 'adequate' decontaminatie van de ruimte verstaan, zijnde de werkoppervlakken, toestellen, uitrusting, zichtbare verontreinigingen alsook de verwijdering van het biologisch afval.

De locatie (apotheek L2 of decentraal L2) waar reconstitutie zal plaatsvinden, wordt ook hier bepaald o.b.v. de mogelijkheid tot gebruik van CSTD (zie ook bij 6.5.1 *Biosafety level (BSL) 1*).

Ziekenhuisapotheek klinische studies beschikt voor het klaar voor toediening maken ('reconstitutie') van een GGO met RN 2 over een sas (locatie 407.21.02.75) en een afgesloten ruimte (locatie 407.21.02.74) met **1 BSC** (BioVanguard B4)¹⁷. Het sas geeft ook toegang tot een tweede afgesloten ruimte (locatie 407.21.02.76) met 1 BSC (identiek qua merk en type), die in uitzonderlijke situaties ook kan gebruikt worden om GGO-IMP te reconstitueren. Deze BSC's voldoen aan de internationale bioveiligheidsstandaarden NSF49 (**Klasse II Type A2**), EN12469 (Klasse II), en DIN 12980 (Klasse II), en aan de PIC/S. Het werkoppervlak is geclassificeerd als ISO 14644-1 (Klasse 5) en GMP Annex 1 (Klasse A).¹⁷ Zowel de in- als uitstromende lucht wordt gefilterd doorheen HEPA-filters (EN 1822, H14) waarbij 30% van de gefilterde lucht uitgestoten wordt en 70% gerecirculeerd wordt binnenin de BSC d.m.v. een verticaal neerwaartse laminaire luchtstroom met een downflow snelheid van 0,36 m/s.¹⁷

6.5.3 Gebruik van 'Closed System Drug-Transfer Device (CSTD)'

Om het personeel maximaal te beschermen, wordt er gebruik gemaakt van een naaldvrij gesloten transfersysteem of 'Closed System Drug-Transfer Device (CSTD)' bij het bereiden van GGO-IMP, wanneer toegelaten door de sponsor. De ziekenhuisapotheek van UZ Leuven werkt standaard met volgende producten van **ChemoClave™ series** van **ICU Medical**:¹⁸

- **Spiros™ (gesloten mannelijke luer-aansluiting)**: voor gebruik op een spuit om de oplossing met GGO bevattend IMP op te trekken uit de vial en evt. toe te voegen aan een infuuszak. De Spiros™ bestaat uit polycarbonaat en silicone;
- **Vial spike CH-74 met Clave™ connector**: voor gebruik op een vial die oplossing met GGO bevattend IMP bevat. Dit betreft een 'geventileerde' spike, wat wil zeggen dat de druk in de vial automatisch geëgaliseerd wordt doorheen een filter. De Clave® bestaat uit silicone, Cyrex® (acrylaat/polycarbonaat legering) en Valox® (polybutyleen tereftalaat (PBT) en/of polyethyleen tereftalaat (PET) polymeren);
- **Vial spike CH-74S met Clave™ connector**: voor gebruik op een vial die oplossing met GGO bevattend IMP bevat. Dit betreft een 'geventileerde' spike, wat wil zeggen dat de druk in de vial automatisch geëgaliseerd wordt doorheen een filter die extra beschermd is tegen lekkage. De Clave® bestaat uit silicone, Cyrex® (acrylaat/polycarbonaat legering) en Valox® (PBT en/of PET polymeren);
- **Vial Spike CH-72 met Clave™ connector**: voor gebruik op een vial die oplossing met GGO bevattend IMP bevat. Deze spike is speciaal voor kleine vials met sluiting van 13 mm bedoeld. Dit betreft een 'geventileerde' spike, wat wil zeggen dat de druk in de vial automatisch geëgaliseerd wordt doorheen een filter. De Clave® bestaat uit silicone, Cyrex® (acrylaat/polycarbonaat legering) en Valox® (PBT en/of PET polymeren);
- **Infusieleiding 42 cm met spike en compatibele Clave™ poort (zonder filter) "REF 011-H2504"**: voor gebruik op een infuuszak via de spike. Via de Clave® connector kan de oplossing met GGO-IMP (in de spuit met Spiros™) worden toegevoegd op een naaldvrije manier. De infusieleiding bestaat uit polyurethaan (PUR);
- **Infusieleiding 44 cm met spike en compatibele Clave™ poort (met 0.2 µm in line filter) "REF 011-H2862"**: voor gebruik op een infuuszak via de spike. Via de Clave® connector kan de oplossing met GGO-IMP (in de spuit met Spiros™) worden toegevoegd op een naaldvrije manier. De filter is 'low protein binding'. De infusieleiding bestaat uit PUR en de filter uit polyethersulfon (PES).

Als alternatief en in samenspraak met Apotheek Klinische Studies kan het **PhaSeal™ systeem** van **BD** geopteerd worden.¹⁹

De sponsor draagt de verantwoordelijkheid te evalueren of een van bovenstaande CSTD systemen compatibel zijn met de producten gebruikt in de studie. De sponsor houdt daarbij rekening dat het ChemoClave™ systeem van ICU Medical de voorkeur geniet in UZ Leuven. Slechts wanneer dit systeem niet kan worden goedgekeurd, kan het alternatieve PhaSeal™ systeem van BD worden geopteerd (indien compatibel). Indien de sponsor beide systemen afkeurt en een ander systeem verkiest om naadloos te werken, moet het alternatief tijdig worden aangeboden worden zodat de ziekenhuisapotheek kan evalueren of dit een haalbare optie is.

6.5.4 Slotenplanning

Er werd een risicoanalyse uitgevoerd om te beoordelen of een slotenplanning en quotum voor het aantal toegelaten GGO bereidingen per dag noodzakelijk is in de ziekenhuisapotheek Klinische Studies van UZ Leuven. In deze risicoanalyse werden onder meer volgende elementen in rekening gebracht: impact op doorlooptijden van niet-GGO bevattende IMP-bereidingen, risico op kruiscontaminatie, vereiste handelingen bij spill incidenten, specifieke eigenschappen en bewaringscondities van GGO's, personeelsbezetting, infrastructuurbelasting en kwaliteitsborging. Op basis hiervan werden 3 categorieën studiebereidingen in de ziekenhuisapotheek onderscheiden: (1) studiebereidingen met monoklonale antilichamen; (2) studiebereidingen met cytostatica; en (3) studiebereidingen met GGO's. Gezien de verhoogde complexiteit, bijkomende (bio)veiligheidsvereisten en potentiële impact op andere bereidingsprocessen, worden (3) **GGO-bereidingen uitsluitend uitgevoerd binnen vooraf vastgelegde tijdssloten**. Deze regeling waarborgt de beheersing van de operationele (bio)veiligheidsrisico's, minimale interferentie (kruiscontaminatie) met andere IMP-bereidingen, optimale kwaliteitsstandaarden en behoud van aanvaardbare doorlooptijden voor studiebereidingen met (1) monoklonale antilichamen en (2) cytostatica.

→ Een tijdsslot voor het reconstitueren ('bereiden') van GGO-bevattende IMP's wordt **uitsluitend voorzien in de namiddag**, met een **starttijd ten vroegste om 14u**.

→ Per geopende namiddag wordt maximaal **1 GGO slot** ingepland.

→ De concrete wekdagen waarop GGO-bereidingen kunnen plaatsvinden, worden niet vooraf structureel vastgelegd. **Afspraken voor GGO-bevattende IMP-bereidingen moeten worden aangevraagd via het systeem van een slotenplanning**, waarbij boekingen uitsluitend kunnen worden ingepland **volgens de beschikbare sloten** in de elektronische agenda (Appoint), zoals opengesteld door de ziekenhuisapotheek via de externe website van UZ Leuven (ziekenhuisapotheek – klinische studies – afspraak maken).

→ De ziekenhuisapotheek behoudt zich het recht voor om, in functie van werkdruk, personeelsbezetting, infrastructuurcapaciteit en prioritaire studiebereidingen, **het aantal en de timing van beschikbare sloten op geregelde tijdstippen te herzien** om de continuïteit en doorlooptijd van andere studiebereidingen te waarborgen.

→ De studietoördinator **boekt tijdig een beschikbaar GGO-slot** in de elektronische agenda (Appoint) bij het inplannen van de toediening van het GGO-IMP, in samenspraak met de behandelde arts. Bij reservatie wordt steeds het patiëntnummer binnen de studie vermeld. Bij inclusie van een patiënt worden, waar mogelijk, onmiddellijk ook de daaropvolgende toedieningsmomenten ingepland.

Het beleid UZ Leuven erkent dat het namiddag-tijdstip van bereiding van GGO's kan resulteren in de noodzaak tot hospitalisatie van patiënten, vb. in bepaalde studieprotocollen waarin specifieke opvolgingsvereisten zijn vastgelegd. Deze impact werd zorgvuldig afgewogen tegenover de operationele impact op andere niet-GGO bevattende IMP-bereidingen (vnl. voor dagzaal patiënten). Het inplannen van GGO-bereidingen tijdens piekperiodes van andere studiebereidingen (tussen 11u en 13u) zou significante vertraging veroorzaken voor 90% van de studiebereidingen met een negatieve invloed op de werking van de dagzaal. We rekenen op het begrip m.b.t. de doorgevoerde tijdsbegrenzing en de medewerking van de betrokken onderzoekers en trialbureaus.

6.5.5 Benodigde materialen voor reconstitutie van GGO-IMP

6.5.5.1 Persoonlijke beschermingsmiddelen (PBM)

Hieronder vindt u een overzicht van de PBM die gebruikt worden in de ziekenhuisapotheek van UZ Leuven.

- **Schort:** Medline schort 'Prevention™ Plus' (REF. DYNJPE2301P)
 - Biedt optimale bescherming zowel tegen cytostatica als biologische agentia (zoals bacteriën en virussen)
 - Gecertificeerd volgens wetgeving om te voldoen aan volgende veiligheidsnormen:
 - EN 14605:2005 + A1:2009 **Type PB[4]**, hetgeen bescherming biedt tegen spraydichte verbindingen
 - EN 14126:2003 **Type PB[4]-B** voor gecertificeerde bescherming tegen ziekteverwekkers, incl virussen. Zie Figuur 2.



Figuur 2. Symbool EN 14126 norm. Noodzakelijke vereiste werkpraktijk voor manipulatie van GGO producten.

- **Handschoenen:** Er wordt gekozen om 2 paar handschoenen te dragen tijdens de manipulatie van GGO producten o.w.v. (bio)veiligheidsoverwegingen: één paar niet-steriele handschoenen en één paar steriele handschoenen.
 - Niet-steriele handschoenen: ABENA Excellent nitril handschoenen blauw (maat S ref. 1000027911, maat M ref. 1000027912, maat L ref. 290420).
 - Gecertificeerd volgens de wetgeving om te voldoen aan volgende veiligheidsnormen:
 - **EN ISO 374-5:2016 VIRUS** (getest tegen viruspenetratie).²⁰
 - **EN ISO 374-1:2016 + A1:2018/Type B** (getest tegen chemicaliën in algemeen).
 - Steriele handschoenen: TouchNTuff® (Ansell) DermaShield™ ref. 73-701.
 - Gecertificeerd volgens de wetgeving om te voldoen aan volgende veiligheidsnormen:
 - **EN ISO 374-5:2016 VIRUS** (getest tegen viruspenetratie).²⁰
 - **EN ISO 374-1:2016 + A1:2018/Type A (met testnorm EN/ISO 16523-1:2015)** (getest tegen chemicaliën in algemeen).
- **Masker:** Chirurgisch mondmasker.
- **Veiligheidsbril:** (voorhanden, indien op vraag van Sponsor).

6.5.5.2 Schoonmaak en desinfectantia

De ruimten en werkoppervlakken in de BSC, dienen na het uitvoeren van handelingen met GGO bevattend IMP gereinigd en ontsmet te worden om blootstelling, zowel van medewerkers als van daaropvolgende bereidingen (kruiscontaminatie), via mogelijk besmette oppervlakken en eventuele aerosolvorming tegen te gaan. Zoals bij het

schoonmaken van ruimten en oppervlakken waar met cytostatica en andere potentieel toxische stoffen (PTS) wordt gewerkt, wordt hetzelfde reinigingsmiddel en desinfectans, respectievelijk **Klercide® Neutral Detergent** en **ethanol (70%)**, aangewend door het achtereenvolgens aan te brengen en minstens 10 seconden te laten inwerken. Er wordt voor ethanol (70%) gekozen gezien zijn snelle, korte werking en sterke activiteit tegen (myco)bacteriën, schimmels en geënveloppeerde virussen (en in mindere mate naakte virussen). Alhoewel isopropylalcohol (IPA) (60%) nog sneller zou droger en minder residu achterlaten, is het niet actief tegen naakte virussen en wordt het dus niet gebruikt binnen de ziekenhuisapotheek.

Voor het afdoden van GGO-IMP zijn meestal bijkomende desinfectantia nodig o.w.v. hun spectrum. De keuze van het desinfectans en de overeenstemmende contacttijd gedurende dewelke het desinfectans moet inwerken, is afhankelijk van het GGO bevattend IMP zelf (vb. het micro-organisme waaruit de vector is afgeleid). Het formularium van UZ Leuven bevat twee steriele, stabiele en gemakkelijk hanteerbare desinfectantia met goede virucide activiteit:

- (1) **Klercide® Sporocidal Active Chlorine** o.b.v. natriumhypochloriet met 0.5% beschikbaar chloor (5000 ppm av Cl). Deze Klercide® heeft een sterke virucide activiteit met bewezen activiteit tegen het Human Adenovirus C;²³
- (2) **Spor-Klenz® Cold Sterilant** o.b.v. waterstofperoxide (en perazijnzuur en azijnzuur) met een minimale contacttijd van 10–30 minuten bij kamertemperatuur (afhankelijk van het gebruikte micro-organisme). Spor-Klenz® Cold Sterilant is niet getest op adenovirussen of AAV's, maar wel op (moeilijker te doden) naakte virussen zoals het norovirus en heeft hiertegen een bewezen activiteit bij een contacttijd van 10 minuten bij kamertemperatuur.²⁴

Als bijkomend desinfectans i.g.v. GGO-IMP bereidingen geeft ziekenhuisapotheek klinische studies UZ Leuven de voorkeur aan **Klercide® Sporocidal Active Chlorine**. Voor GGO-IMP afgeleid van adenovirussen of AAV's wordt een standaard contacttijd van **10 minuten** bij kamertemperatuur vooropgesteld. Afhankelijk van het gebruikte micro-organisme wordt deze contacttijd herzien en evt. verlengd. Gezien de beperkte houdbaarheid (relatief korte stabiliteit) van chloorverbindingen wordt standaard aangeraden de oplossing één keer per week te verversen.¹³ Toch garandeert Ecolab Life Sciences® een blijvende houdbaarheid tijdens gebruik van Klercide® Sporocidal Active Chlorine in 1 L verpakkingen aangezien deze fungeren als een gesloten systeem (SteriShield Delivery System) dat tevens ook zorgt voor blijvende steriliteit.²³ Vanuit het oogpunt van 'best practice' stellen we een houdbaarheid van maximaal **3 maanden** voorop in de ziekenhuisapotheek, waarna de oplossing zal verversen worden.

De sponsor draagt de verantwoordelijkheid te evalueren of Klercide® Sporocidal Active Chlorine (of evt. Spor-Klenz® Cold Sterilant) voldoende afdodend is voor het betreffende GGO bevattend IMP en als bevestiging zijn schriftelijke goedkeuring voor gebruik te geven. Het is daarbij ook de verantwoordelijkheid van de sponsor om de minimale contacttijd (bij kamertemperatuur) in functie van het gebruikte micro-organisme te bepalen. **M.a.w. ziekenhuisapotheek klinische studies UZ Leuven vereist van de sponsor een schriftelijke goedkeuring van het door ons voorgestelde desinfectans met vermelding van de minimaal vereiste contacttijd alvorens de studie met GGO bevattend IMP kan starten.**

Indien bovenstaande desinfectantia niet afdodend zijn voor het bestudeerde GGO-IMP en/of niet goedgekeurd kunnen worden door sponsor, is het **aanleveren van een 'geschikt' desinfectans zoals beschreven in het protocol de verantwoordelijkheid van de sponsor**, gezien de specificiteit van GGO bevattend IMP. De sponsor heeft de meeste expertise en kennis omtrent de eigenschappen van het bestudeerde micro-organisme (en evt. daaruit afgeleide vector) en dus hoe deze te bestrijden. Deze werkwijze is verschillend van niet-GGO studies waarbij standaard Klercide® Neutral Detergent en ethanol (70%) worden aangewend bij desinfectie. Dit is een noodzakelijke voorwaarde voor goedkeuren van de opstart van de studie.

*Vereisten opdat een desinfectans 'geschikt' is voor gebruik binnen ziekenhuisapotheek klinische studies UZ Leuven:

1. Bewezen **activiteit** tegen het GGO of tegen het micro-organisme van waaruit de vector van het GGO werd afgeleid (vb. lipide vs. non-lipide virucidaal) uitgetest in 3 fasen volgens de NBN EN 14476+A1 normen van het European Committee for Standardization (CEN)²⁵ of volgens gelijkgestelde normen
2. **Irreversibele** afdoding van het micro-organisme
3. **Steriel** (0.2 micron filtered), i.e. geen groei van bacteriën in gebruikoplossing (vnl. non-fermenters zoals *B. cepacia*)
4. **Stabiele** oplossing (evt. vastgelegd per tijdseenheid)
5. **Weinig agressief/corrosief** o.v. roestvrij staal in BSC
6. **Hanteerbare** (kleine) verpakking van maximaal 1 L
7. Oplossing (> poeder) in **sprayvorm**
8. Realistische en vooraf vastgelegde **contacttijd bij kamertemperatuur** v.v. de concentratie van het product en het gebruikte micro-organisme met een maximum van 30 minuten
9. Verkregen toelating op de **Belgische biocidenmarkt** en de daaropvolgende opname in de lijst van toegelaten biociden van de FOD. We verwijzen hiervoor naar <https://www.health.belgium.be/>, waarna verder te gaan naar Milieu – Chemische stoffen – Pesticiden en biociden – Lijst van toegelaten biociden.²⁶ Ter info: de lijst van toegelaten biociden als medische materialen valt hierbuiten.

6.5.5.3 Spoeltijd in de BSC

Om te verzekeren dat eventuele aerosolvorming (ontstaan tijdens het bereiden van GGO-IMP en/of schoonmaken van de BSC) volledig verwijderd is na het reinigen en desinfecteren van de BSC, wordt er een spoeltijd ingesteld vooraleer een volgende bereiding kan worden aangevat om zo de kans te verkleinen dat het nieuwe IMP geïnactiveerd of besmet (kruiscontaminatie) wordt. Gedurende deze tijd wordt de BSC niet gebruikt zodat een ongestoorde laminaire luchtstroom de lucht in de BSC kan verversen ('flushen' van de BSC). De spoeltijd wordt pas getimed na het beëindigen van de contacttijd (inwerken van het desinfectans) én het reinigen van het restant aan desinfectans in de BSC. **Standaard wordt een spoeltijd toegepast van 10 minuten**, hetgeen overeenkomt met minimaal 660 luchtwisselingen in de BSC beschikbaar in de apotheek na desinfectie met Klercide® Sporocidal Active Chlorine of Spor-Klenz® Cold Sterilant. Indien de spoeltijd langer is in functie van het GGO-IMP of een specifiek desinfectans, is het de verantwoordelijkheid van de sponsor om stafmedewerker klinische studies hiervan op de hoogte te stellen.

6.5.5.4 Spillkoffer bij incidenten

De interne richtlijnen voor incidenten met cytostatica en potentieel toxische stoffen – spillkoffer zijn van toepassing:

Zie Muzlidoc: Incidenten met cytostatica en potentieel toxische stoffen – spillkoffer

6.6 Vrijgave van GGO therapie

Bij bereiding van GGO bevattend IMP in de apotheek zal het GGO-IMP na bereiding finaal worden vrijgegeven door een apotheker. Het proces van vrijgave is stap voor stap beschreven in een checklist in de studie specifieke bereidingsprocedure. Het opstellen van de bereidingsprocedure is de verantwoordelijkheid van een stafid binnen het team klinische studies in de ziekenhuisapotheek. In de bereidingsprocedure worden in-process controles opgenomen.

Wanneer GGO-IMP decentraal wordt gereconstitueerd (i.e. op de dienst waar het ook zal worden toegediend) door een medewerker van het betrokken trialbureau, is het trialbureau zelf verantwoordelijk voor het naleven van de basisrichtlijnen (en evt. bijkomende richtlijnen) rond bioveiligheid, microbiologische veiligheid en microbiële praktijken en staat daarmee garant voor de goede afloop van de bereiding en voor aansluitende toediening van de GGO therapie.

6.7 Accountability

De apotheek is verantwoordelijk voor het uitvoeren van algemene accountability, ook wel 'Drug Inventory', van GGO bevattend IMP conform de vereisten in het studieprotocol. Het uitvoeren van patiënt specifieke accountability wordt gedelegeerd door de apotheek aan het betrokken trialbureau. De studiecoördinator van het trialbureau voert deze uit conform de specifieke vereisten zoals beschreven in het studieprotocol.

6.8 Transport van GGO-IMP

Al dan niet na bereiding en finale vrijgave door de apotheek wordt het product in de gepaste transportcontainer geplaatst. **Het is de verantwoordelijkheid van de sponsor om een geschikte transportcontainer te voorzien** aangezien er geen voorhanden is in de ziekenhuisapotheek UZ Leuven.

Minimum vereisten opdat een transportcontainer 'geschikt' is voor gebruik binnen UZ Leuven (bv. type DuraPorter™):

1. Hermetisch afsluitbaar (leak-proof)
2. Hard materiaal (desinfecteerbaar)
3. Biorisicoteken op de buitenkant van de container
4. (Indien bereiding GGO-IMP koel, i.e. tussen 2-8°C, moet worden bewaard) Koelbox met mogelijkheid tot invoegen koelement

De apotheek is verantwoordelijk voor het plaatsen van de studiemedicatie onder geschikte condities in de transportcontainer zoals vastgelegd in het studieprotocol. De container kan vervolgens afgehaald worden door de studiecoördinator aan het loket van de ziekenhuisapotheek. De studiecoördinator is verantwoordelijk voor het terugbrengen en desinfecteren van de transportcontainer na toediening op een afgesproken tijdstip.

6.9 Toediening van GGO-IMP

De toediening van de GGO therapie zal gebeuren o.b.v. de richtlijnen beschreven door de onderzoeker.

Richtlijnen waaraan L1, L2 moeten voldoen bij toedienen van GGO-IMP met resp. RN 1 en RN 2: <https://wiki.uz.kuleuven.ac.be/display/preventie/Bioveiligheid>

De richtlijnen voor toediening van geneesmiddelen zijn van toepassing: <http://wiki/display/public/muzlidoc/Toediening+van+geneesmiddelen>

De verpleegeenheid is verantwoordelijk voor het beschikbaar hebben van medicatie die moet toegediend worden in geval van adverse event en ondersteunende medicatie.

Adverse drug reactions worden gemeld volgens de bestaande richtlijnen: <http://wiki/display/public/muzlidoc/Medicatiegerelateerde+incidentens+definities>

6.10 Verwijdering van GGO-IMP

Op vlak van verwijdering van studiemedicatie zijn onze interne procedures ook van toepassing voor GGO bevattend materiaal (zie SOP [STU-APO-06 Destructie van studiemedicatie \(25053\)](#)). De restanten van de toegediende medicatie worden verwijderd via het circuit 'risico houdend medisch afval (RMA)'. Uit veiligheidsoverwegingen is het niet mogelijk om de gebruikte vials of andere restanten van GGO-IMP te laten ophalen voor destructie door de sponsor. Gebruikte vials worden onmiddellijk na bereiding vernietigd o.w.v. veiligheidsredenen. Er wordt dus ook niet gewacht tot het vervolledigen van de accountability om de gebruikte vials te vernietigen.

<http://wiki/display/public/muzlidoc/Verwijderen+en+vernietigen+van+geneesmiddelen>

7. Historiek

Versienummer	Reden verandering	Beschrijving verandering
3	<p>Conform regelgeving "ingeperkt gebruik"</p> <p>Correctie materiaal PBM</p> <p>Conform regelgeving bioveiligheid</p>	<p>6. Procedure: Nuancering uitzondering betrokkenheid van Dienst Preventie & Milieu indien GGO in studieverband als geneesmiddel reeds op EU/Belgische markt: Toevoeging voorwaarden.</p> <p>6.5.5 PBM: Aanpassing: Deel handschoenen geüpdatet. Niet-steriele handschoenen vervangen door Honeywell KCL SivoChem® 759 (i.p.v. Microtouch Nitra-Tex). Steriele handschoenen vervangen door TouchNTuff® DermaShield™ 73-701.</p> <p>6.8 Transport van GGO-IMP: Toevoeging: Minimum vereisten opdat een transportcontainer 'geschikt' is voor gebruik binnen UZ Leuven</p>

CONFIDENTIEEL

Versienummer	Reden verandering	Beschrijving verandering
2	<p>Harmonisatie GSOP-template Conform regelgeving "ingeperkt gebruik"</p> <p>Conform regelgeving inperkingsniveaus</p> <p>Conform STU-APO-05 Distributie van studiemedicatie - deel CSTD</p> <p>Aanpassing materiaal PBM</p> <p>Verduidelijking definitie GGO-geneesmiddel en uitsluiting CAR-T celtherapie</p>	<p>Toevoeging van afgeleide documenten en historiek. Wijziging lay-out conform met GSOPS.</p> <p>Toevoeging: geen betrokkenheid van Dienst Preventie & Milieu indien GGO in studieverband als geneesmiddel reeds op EU/Belgische markt.</p> <p>Correctie geldende inperkingsniveaus: De werkpraktijken inzake patiëntenverblijf en zorg op dienst i.g.v. studie met GGO-IMP moeten voldoen aan de vereisten van inperkingsniveau HR1/HR2. De werkpraktijken inzake handelingen op dienst (in de ziekenhuiskamers) die verder gaan dan patiëntenverblijf en zorg (bv. toedienen van GGO-IMP) moeten voldoen aan de vereisten van inperkingsniveau L1/L2.</p> <p>Correctie geldende inperkingsniveaus in Figuur 1 (Flowchart).</p> <p>Toevoeging opmerking variërend inperkingsniveau binnen een lokaal is toegelaten mits voorafgaand het verlagen / opgeven van het inperkingsniveau het lokaal werd 'vrijgegeven'.</p> <p>Schrapping uitleg en beschikbaarheid PhaSeal™ systeem van BD. Kan slechts in samenspraak met Apotheek Klinische Studies worden geopteerd als alternatief i.p.v. vaste 2de keuze.</p> <p>Aanpassing PBM: Berner short Z+B+ vervangen door Medline short 'Prevention™ Plus'. Vereiste EN normen toegevoegd. Figuur 2 toegevoegd.</p> <p>Aanpassing PBM: Deel handschoenen geüpdatet. Steriele handschoenen vervangen door Honeywell KCL SivoChem® 759. Niet-steriele handschoenen aangevuld met alternatief Microtouch Nitra-Tex. Vereiste wetgeving EN ISO normen geüpdatet.</p> <p>Aanpassing PBM: Toevoeging veiligheidsbril.</p> <p>Toevoeging afkorting GTMP</p> <p>Verduidelijking van definitie GGO-geneesmiddel naar domein in vivo GTMP. Verduidelijking dat ex vivo GTMP, zoals CAR-T celtherapie, niet behoort tot de scope van deze SOP.</p>

8. Annexen

Annex	Annexnaam
/	/

CONFIDENTIAL