



Inspectie voor de Gezondheidszorg
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

> Retouradres Postbus 90460 2509 LL Den Haag

Halix B.V.
T.a.v. de heer 5.1.2.e
J.H. Oortweg 15
2333 CH LEIDEN

Datum 17 juni 2013
Onderwerp GMP-Inspectie

Geachte heer 5.1.2.e

Op 30 mei 2013 heb ik een inspectiebezoek gebracht aan Halix B.V. te Leiden naar aanleiding van een aanvraag voor een fabrikantenvergunning. Deze aanvraag is gedaan bij Farmatec (aanvraagnummer 12671). Farmatec heeft IGZ verzocht te adviseren over de GMP compliance van Halix en de geschiktheid van de aangemelde QP's.

Een rapportage van dit inspectiebezoek vindt u bijgevoegd. Indien het rapport significante feitelijke onjuistheden zou bevatten, verzoek ik u mij deze per omgaande schriftelijk mede te delen.

Ik verzoek u aandacht te besteden aan de bevindingen en mij zo spoedig mogelijk doch uiterlijk voor 15 juli 2013 te berichten over uw corrigerende maatregelen en de voorgestelde realisatietermijnen.

Ik dank u voor de gastvrijheid en de openhartige sfeer tijdens ons bezoek.

5.1.2.e

**Geneesmiddelen En
Medische Technologie**

Wilh. van Pruisenweg 52
Den Haag
Postbus 90460
2509 LL Den Haag
T 070 304 15 00
F 070 304 15 70
www.igz.nl

**Inlichtingen bij
5.1.2.e**

5.1.2.e@igz.nl
T (070) 304 5.1.2.e

Ons kenmerk

VGR 58267
2013-520132/Pr8/5.1.2.e



Inspectie voor de Gezondheidszorg
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Rapport van de GMP inspectie aan Halix BV te Leiden op 12 juni 2013

Den Haag, juni 2013



Inspectierapport

1. Geïnspecteerd bedrijf

HALIX B.V.
J.H. Oortweg 15-17
2333 CH Leiden
Postbus 1204
2302 BE Leiden

2. Activiteiten

	Humaan	Veterinair	IMP
Fabrikant van eindproduct(en)			
Steriel	☐	☐	☐
Niet-steriel	☐	☐	☐
Biologisch	☐	☐	☒
Sterilisatie van excipient, actieve substantie of medicinaal product	☐	☐	☐
Primair verpakken	☐	☐	☒
Secundair verpakken	☐	☐	☒
Controle laboratorium	☐	☐	☐
Importeren	☐	☐	☐
Batch certificatie (vrijgifte)	☐	☐	☒
Opslag en distributie	☐	☐	☐
Produce van actieve stof	☐	☐	☒
Anders:	☐	☐	☐

3. Datum van inspectie

30 mei 2013

4. Inspecteurs

5.1.2.e

Inspectie voor de Gezondheidszorg, Den Haag

5. Referenties

Vergunning nr: nieuw Farmatec aanvraag 12671

6. Introductie

HALIX is een zusterbedrijf van HAL Allergy. HAL Allergy (HAL) beschikt reeds over een fabrikantenvergunning. Beide bedrijven zijn onderdeel van dezelfde holding. HALIX is beoogd als contract manufacturing organisatie (CMO) welke op zijn beurt weer een aantal bereidingsstappen zal uitbesteden aan HAL. De fabrikantenvergunning van HALIX zal zich in eerste instantie voornamelijk richten op de productie van biotechnologische en immunologische producten (recombinanten en virale producten onder BSL2 regime) welke zich nog in de fase van klinisch onderzoek bevinden. Het farmaceutisch handelen strekt zich verder uit tot aseptisch afvullen van 5.1.1.c en labelling. Aan HAL worden handelingen uitbesteed als vriesdrogen, formuleren, fill en finish, verpakken, QC testen en batch release.

HALIX BV vraagt een fabrikantenvergunning aan voor het produceren van geneesmiddelen voor onderzoek. Dit beperkt zich voor wat betreft de vergunning en het certificaat tot het bereiden en vrijgeven (1.1.3 en 1.2.2) van immunologische producten (1.3.1.2) en biotechnologische producten (1.3.1.5). Voor het aseptisch afvullen van klein volume vloeistoffen is de faciliteit ten tijde van de inspectie nog niet gereed. Hiervoor zal in een later stadium een aanvullende aanvraag worden gedaan.

7. Vorige inspectie

De faciliteiten zoals HALIX zal gaan gebruiken zijn dezelfde zoals deze reeds in 2012 zijn goedgekeurd voor de fabrikantenvergunning van HAL. De GMP inspectie voor de faciliteit is uitgevoerd op 12 juni 2012 door de inspecteurs 5.1.2.e en 5.1.2.e. Er zijn destijds geen tekortkomingen geconstateerd.



Sinds de vorige inspectie hebben de volgende veranderingen plaats gevonden:

- Verbouwing van deel van het microbiologisch laboratorium en productiekantoor tot een BSL2 productieafdeling.
- Inrichten van een BSL2 controle laboratorium.
- Plaatsen van een 5.1.1.c vriesdroger en een 5.1.1.c vriesdroger.

8. Doel en reden van de inspectie

- | | | |
|---|------------------------------|--|
| ☒ GMP | ☐ GDP | ☐ GcLP |
| ☐ Melding | | ☒ Op verzoek van: Farmatec |
| ☐ Routine | | ☐ |

Toetsingskader

- ☒ Geneesmiddelenwet (8 februari 2007, Stb. 93), Regeling Geneesmiddelenwet (25 juni 2007, nr. GMT/MVG 2780607, Stcrt. 123).
- ☐ Diergeneesmiddelenwet (27 juni 1985), Diergeneesmiddelenbesluit (18 oktober 2005), Diergeneesmiddelenregeling (15 december 2005, nr. TRCJZ/2005/3760).
- ☒ EU Guidelines to Good Manufacturing Practice for medicinal products for human and veterinary use (EUDRALEX Volume 4).
- ☐ EU Guidelines on Good Distribution Practice of medicinal products for human use (94/C 63/03)
- ☐ Anders: -

9. Geïnspecteerde activiteiten

BSL2 ruimtes
Kwaliteitssysteem
Contracten

Ontvangen documenten

5.1.1.c

Niet geïnspecteerde activiteiten

Routine GMP activiteiten

10. Bij inspectie aanwezige medewerkers

5.1.2.e

11. Observaties en bevindingen van het inspectieteam

11.1 Kwaliteitsbeheersing

De nieuwe activiteiten van HALIX zijn voor een groot deel opgenomen in het bestaande kwaliteitssysteem van HAL. 5.1.1.c is gezien, maar te algemeen van opzet voor HAL en HALIX. Systemen als Change Control en Deviaties zijn wel beheerst, maar niet voldoende herkenbaar. Hiervoor zal er een eigen HALIX systeem moeten worden opgezet.



PQR worden niet door HALIX geschreven, er worden alleen data voor PQR aangeleverd aan de klanten. Voor een overall Quality Performance review van de productieactiviteiten van HALIX is er een 5.1.1.c opgesteld. Gezien en akkoord.

11.2 Personeel

Op het moment van de inspectie bestaat het personeelsbestand uit een managing director (MD), een plant manager (PM), een QA director (gedeeld met HAL), 3 QP's (gedeeld met HAL), een Sr. Developer en een Bio Safety Officer. Al naar gelang de opdrachten die er zullen binnenkomen zal het personeel worden uitgebreid met USP/DSP technicians.

Job descriptions en delegatiecontracten (met HAL) voor de QP's, de QA manager zijn gezien en akkoord. De MD en de PM zijn volledig in dienst van HALIX. Jobdescriptions zijn gezien en akkoord.

De QP die zijn aangemeld zijn eerder goedgekeurde QP's voor HAL (de heer 5.1.2.e en mevrouw 5.1.2.e), daarnaast is er een nieuwe QP aangemeld (de heer 5.1.2.e) die zowel voor HAL als HALIX als QP zal optreden. Er is hiertegen geen bezwaar.

Opleidingsprogramma voor HALIX wordt conform HAL regime doorgevoerd.

11.3 Gebouwen en apparatuur

De faciliteiten zoals HALIX zal gaan gebruiken zijn dezelfde zoals deze reeds in 2012 zijn goedgekeurd voor de fabrikantenvergunning van HAL. De GMP inspectie voor de faciliteit is uitgevoerd op 12 juni 2012 door de inspecteurs 5.1.2.e en 5.1.2.e. Er zijn destijds geen tekortkomingen geconstateerd.

Er is tijdens de huidige inspectie een korte rondgang gemaakt door de relevante productie ruimtes. Er zijn geen significante veranderingen doorgevoerd. De ruimtes zijn een jaar in gebruik zonder noemenswaardige problemen. Voor de mogelijkheid tot het aseptisch afvullen van 5.1.1.c zal de B/C ruimte worden voorzien van een nieuwe Biohazard/LAF Unit, welke GMP klasse A condities kan waarborgen; deze Unit is nog niet geplaatst en de ruimte is derhalve ook nog voor deze handeling gekwalificeerd. Er wordt verwacht dat in Q4 2013 de ruimte is gekwalificeerd.

Environmental Monitoring van het laatste kwartaal (rapport Q1 2013) voor de BSL2 is gezien en akkoord. De klasse B/C ruimte is in deze periode alleen als klasse C gebruikt en als zodanig gemonitord. Procedures voor gebruik van de ruimte als klasse B zijn aanwezig; personeel zal in dat geval gemonitord worden (contactafdrukken, vingerafdrukken).

11.4 Documentatie

Veel HALIX procedures zijn gedeeld met HAL. Er is nog te weinig identiteit voor HALIX procedures, waarmee het risico wordt gelopen dat verschillende verantwoordelijkheden door elkaar heen gaan lopen.

In het documentatiesysteem zijn een flink aantal procedures opgenomen zoals deze met de klant 5.1.1.c worden gedeeld, en die worden beheerd door de klant.

Er zijn een aantal batchrecords gezien voor de producten die er in de BSL2 ruimte het afgelopen jaar zijn gemaakt 5.1.1.c. Er waren hierover geen opmerkingen.

11.5 Productie

Beoordeeld tijdens vorige inspectie. Er wordt nog geen gebruik gemaakt van de klasse A/B mogelijkheden voor wat betreft aseptisch afvullen 5.1.1.c. Dit zal worden geïmplementeerd en in een later stadium geïnspecteerd.

11.6 Kwaliteitsbewaking

Alle QC werkzaamheden zijn uitbesteed aan HAL, en worden bij de inspectie van HAL beoordeeld.

11.7 Loonfabricage en -analyse

Het QA agreement met HAL Allergy is gezien. Er is opgemerkt dat er erg veel gedeelde verantwoordelijkheden zijn vermeld, waardoor het contract voor een deel zijn waarde verliest. Er dient een nieuw contract te worden opgesteld waarbij de verantwoordelijkheden duidelijk zijn opgesplitst. Taken kunnen worden gedeeld.



11.8 Klachtenbehandeling en terugroepen van producten
Niet geïnspecteerd

11.9 Zelfinspectie
Niet geïnspecteerd

11.10 Distributie en verzending
Niet geïnspecteerd

11.11 Overige specifieke zaken

11.12 5.1.1.c
5.1.1.c

De SMF dient te worden herschreven naar een HALIX document, waarin wordt beschreven wat HALIX is en doet. Het is nu nog een document wat te veel is verweven met HAL.

12. Overige zaken

- ☒ Niet van toepassing
- ☐ Monsternamen door inspecteur
- ☐ Wettelijke bepalingen

13. Verspreiding van het rapport

- * Bedrijf
- * IGZ

14. Lijst van bijlage(n)

Niet van toepassing

15. Lijst van tekortkomingen

15.1 en 15.2:

Er zijn geen kritische of belangrijke tekortkomingen geconstateerd.

Overige tekortkomingen:

15.3.1

Veel HALIX procedures zijn gedeeld met HAL. Er is nog te weinig identiteit voor HALIX procedures, waarmee het risico wordt gelopen dat verschillende verantwoordelijkheden door elkaar heen gaan lopen.

15.3.2

De beheerssystemen als bijvoorbeeld Change Control en Deviaties van HALIX zijn voor een groot deel opgenomen in het bestaande kwaliteitssysteem van HAL. Hiervoor zal er een eigen HALIX systeem moeten worden opgezet. Tevens zal er een eigen vrijgifte procedure voor HALIX moeten worden ontwikkeld.

15.3.3

De SMF dient te worden herschreven naar een HALIX document, waarin wordt beschreven wat HALIX is en doet. Het is nu nog een document wat te veel is verweven met HAL.

15.3.4

Het QA agreement tussen HALIX HAL Allergy bevat teveel gedeelde verantwoordelijkheden, waardoor het contract voor een deel zijn waarde verliest. Er dient een nieuw contract te worden opgesteld waarbij de verantwoordelijkheden duidelijk zijn opgesplitst.



16. Aanbevelingen aan de instantie die om de inspectie heeft verzocht

Kort na de inspectie is aan Farmatec positief advies uitgebracht over de aanvraag fabrikantenvergunning en het toevoegen van de QP's.

17. Conclusie

Op grond van bovenstaande concludeert de inspecteur dat het bedrijf HALIX BV te Leiden voor wat betreft de geïnspecteerde activiteiten voldoet aan GMP. Later in 2013 zal een aanvullende inspectie worden uitgevoerd bij HALIX voor de handeling aseptisch afvullen van kleinvolume vloeistoffen. HALIX zal tzt en aanvullende aanvraag indienen bij Farmatec.

0-0-0-0-0

5.1.2.e



Definition of Significant Deficiencies

1 Critical Deficiency:

A deficiency which has produced, or leads to a significant risk of producing either a product which is harmful to the human or veterinary patient or a product which could result in a harmful residue in a food producing animal.

2 Major Deficiency:

A non-critical deficiency:

which has produced or may produce a product, which does not comply with its marketing authorisation;

or

which indicates a major deviation from EU Good Manufacturing Practice;

or

(within EU) which indicates a major deviation from the terms of the manufacturing authorisation;

or

which indicates a failure to carry out satisfactory procedures for release of batches or (within EU) a failure of the Qualified Person to fulfil his legal duties;

or

a combination of several "other" deficiencies, none of which on their own may be major, but which may together represent a major deficiency and should be explained and reported as such;

3. Other Deficiency:

A deficiency, which cannot be classified as either critical or major, but which indicates a departure from good manufacturing practice.

(A deficiency may be "other" either because it is judged as minor, or because there is insufficient information to classify it as a major or critical).



Inspectie voor de Gezondheidszorg
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

> Retouradres Postbus 90460 2509 LL Den Haag

Ministerie van VWS,
CIBG, Unit Farmatec
T.a.v. de heer 5.1.2.e
plv. 5.1.2.e
Postbus 16114
2500 BC DEN HAAG

**Geneesmiddelen En
Medische Technologie**

Wilh. van Pruysenweg 52
Den Haag
Postbus 90460
2509 LL Den Haag
T 070 304 15 00
F 070 304 15 70
www.igz.nl

**Inlichtingen bij
Ondergetekende**

Telf.nr.
070 3041639

Ons kenmerk
VGR-58267
2013-516996/Pr8/5.1.2.e

Datum 3 juni 2013
Onderwerp Advies HALIX BV te Leiden

Geachte heer 5.1.2.e

Uw kenmerk:
Farmatec-BMC/JZ-12671

Naar aanleiding van uw bovenstaand verzoek om advies en op basis van de door u aangeleverde stukken deel ik u mee dat ik positief adviseer over de aanvraag voor de fabrikantenvergunning van door HALIX BV te Leiden

Uw brief
12 februari 2013

HALIX BV te Leiden. is op 30 mei 2013 door mij geïnspecteerd, en na het beantwoorden van aanvullende vragen voldoende in staat geacht om als fabrikant conform GMP te kunnen handelen. Er is geen bezwaar tegen inschrijving, conform de aangepaste lijst van handelingen zoals u per PDF en email zijn toegezonden op 31 mei 2013 door de heer 5.1.2.e van Helix B.V.

Er is aangegeven dat de heer 5.1.2.e zal optreden als primair QP en en dat mevrouw 5.1.2.e en de heer 5.1.2.e zullen optreden als back up QP. Zij voldoen alle aan de eisen en er is dus geen bezwaar tegen inschrijving.

Ik meen hiermee uw verzoek om advies te hebben beantwoord. Graag verzoek ik u mij uw reactie of de relevante stukken te doen toekomen, waarin dit advies is verwerkt.

5.1.2.e

5.1.2.e