

VOTRE LETTRE DU  
VOS RÉF.

**Circulaire n°528**  
**Aux promoteurs d'essais cliniques**

NOS RÉF. AFMPS/R&D/GM/LSA/  
DATE 01/11/2008

ANNEXE(S)

CONTACT DR GREET MUSCH  
TÉL. 02/524.80.65  
FAX 02/524.80.01  
E-MAIL CT.RD@AFMPS.BE

**OBJET MISES A JOUR ET CLARIFICATIONS RELATIVES A LA SOUMISSION ET AU TRAITEMENT DES DEMANDES POUR ESSAIS CLINIQUES**

Chère Madame, Cher Monsieur,

Cette circulaire a pour objectif de fournir des informations sur la procédure de soumission et de traitement des dossiers d'essai clinique (Clinical Trial Application: CTA). Pour que la procédure respecte les exigences légales et qu'elle coïncide avec la façon de procéder des comités d'éthique, une nouvelle approche concernant le démarrage et la vérification du dossier sera d'application à partir du 1er décembre 2008. Cette circulaire rappelle et précise les éléments suivants : la lettre d'accompagnement, les amendements substantiels, l'étiquetage des médicaments pour essais cliniques et la déclaration de la Personne Qualifiée.

**1. Démarrage des dossiers CTA**

a) Début du traitement:

Le traitement d'une application pour un essai clinique interventionnel (Clinical Trial Application: CTA) ou d'un amendement ne peut commencer que quand deux conditions sont remplies:

- le département R&D de l'AFMPS est en possession du dossier contenant:
  - une version papier du CTA complet
  - une version électronique du fichier XML correspondant sur CD (exception: amendements sans changement du XML/de l'application form à condition que ce soit bien mentionné dans la lettre d'accompagnement)
- le département R&D de l'AFMPS a reçu la redevance pour l'application ou l'amendement correspondant
  - Le montant correct doit être versé sur le compte correct avec le numéro EudraCT correct en communication (plusieurs numéros EudraCT=> plusieurs paiements !)
  - Le paiement n'est pas nécessaire pour les essais non commerciaux (à mentionner dans la lettre d'accompagnement).

Quand le dossier et le paiement ont été reçus, un E-mail de confirmation est envoyé à l'applicant. La vérification du caractère complet du dossier peut commencer, selon le système du « first-in first-out ».

b) Vérification du caractère complet du dossier:

Le dossier est vérifié dans les 3 jours après l'envoi de l'E-mail de confirmation. Si le dossier est complet, la suite du traitement débute immédiatement et la date de départ (« T0 ») est confirmée par l'envoi d'un second E-mail. Quand le dossier est incomplet, les manquements peuvent être classés en:

- **MANQUEMENTS MAJEURS:** des documents importants sont manquants (voir liste en annexe 1)

En cas de manquements majeurs, le gestionnaire envoie un E-mail à l'applicant, déclarant que le traitement du CTA ne commencera pas tant que les documents manquants n'auront pas été fournis.

L'applicant sera contacté afin de fixer un délai pour fournir les informations manquantes. Si des manquements majeurs persistent, ou si l'information manquante n'est pas fournie dans les délais impartis, une nouvelle soumission pourra être demandée.

- **MANQUEMENTS MINEURS:** des documents sont manquants mais qui n'interfèrent pas avec le traitement du CTA. (voir liste en annexe 1)

Le traitement commence, mais les documents manquants doivent être fournis pendant le délai légal de traitement.

## **2. Lettre d'accompagnement**

Pour rappel, voici la liste des mentions qui doivent idéalement figurer dans la lettre d'accompagnement du CTA, reprise dans la "detailed guidance for the request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial":

- Numéro EudraCT
- Titre de l'essai
- Numéro de protocole
- Essai avec population spéciale (à mentionner uniquement le cas échéant)
- Première administration d'une nouvelle substance active (à mentionner uniquement le cas échéant)
- IMP's inhabituels et particuliers (ex: OGM) (à mentionner uniquement le cas échéant)
- Essai avec design inhabituel (à mentionner uniquement le cas échéant)
- Avis scientifique (à mentionner uniquement le cas échéant)

Afin de faciliter et d'accélérer la validation du dossier, nous demandons en particulier pour la Belgique de mentionner les informations suivantes dans la lettre d'accompagnement:

- Firmes belges: quelles opérations et où
- NIMP(s): lesquels et pourquoi le promoteur les considère comme des NIMPs
- Autres CTA en Belgique (en cours ou pas) avec le même IMP (numéros EudraCT)
- Essai exploratoire (référence à l'éventuelle pré-soumission (ou avis scientifique))
- PIP: approuvé ou en cours (état du dossier PIP)
- Etiquetage: demande de dérogation si applicable ou rappel de la dérogation obtenue pour les unités phase 1.

- Réponses à des objections mineures posées dans des soumissions antérieures pour le même IMP: si présentes dans le dossier
- Radiopharmaceutiques: lesquels + autorisation FANC

### **3. Amendements substantiels**

Des discussions sont en cours au niveau européen à ce sujet afin d'harmoniser les procédures dans les différents états membres. Dans l'attente d'une décision à ce niveau, la circulaire 493 reste d'application.

### **4. Etiquetage des médicaments pour essais cliniques**

#### **Règle générale:**

- respect de l'annexe 13 des GMP volume 4
- 3 langues nationales pour l'emballage primaire et secondaire
- un exemple concret doit être ajouté au dossier CTA

#### **Exceptions:**

##### 1. NIMPs:

- a) pour les médicaments autorisés en Belgique et fabriqués et utilisés conformément à leur autorisation: **pas d'étiquetage spécifique**
- b) pour les médicaments autorisés, modifiés par rapport à leur autorisation ou utilisés dans une indication non approuvée: **règle générale** (voir ci-dessus)

##### 2. Médicaments utilisés dans des essais cliniques non commerciaux:

- a) pour les médicaments autorisés en Belgique, utilisés dans une indication approuvée ou non: **pas d'étiquetage spécifique**
- b) Autres produits: **règle générale** (voir ci-dessus)

##### 3. Langues :

- a) Unités phases 1: une dérogation générale peut être obtenue si l'IMP est administrée dans l'unité et si les sujets ne manipulent pas le produit. Dans ce cas, un étiquetage dans une seule langue peut être accepté (y compris l'anglais). Une copie de la dérogation générale doit toujours être jointe à la lettre d'accompagnement du CTA.
- b) Autres phases: la règle générale est d'application sauf si:
  - l'IMP est administré sur site
  - les participants à l'essai clinique ne manipulent pas le produit
  - les raisons pour lesquelles il est difficile d'appliquer la règle générale sont clairement motivées.

##### 4. Les produits radiopharmaceutiques:

La règle générale est décrite dans la Pharmacopée Européenne 6.0

La radioactivité totale doit être mentionnée dans le cas des liquides ou des préparations solides ou gazeuses.

La radioactivité par gélule sera mentionnée dans le cas des gélules.

## **5. Déclaration de la Personne Qualifiée**

Vous trouverez dans l'annexe 2 un document type d'une déclaration à compléter par la Personne Qualifiée européenne de l'importateur dans le cas de médicaments fabriqués hors EU/EEE. Il s'agit d'un exemple, la forme peut varier mais les données de ce document type doivent au moins figurer sur la déclaration.

Nous vous remercions pour l'attention que vous accorderez à cette circulaire, et nous vous prions de bien vouloir contacter l'adresse email [ct.rd@afmps.be](mailto:ct.rd@afmps.be) pour des éventuelles questions.

Veillez agréer, chère Madame, cher Monsieur, l'assurance de ma considération distinguée.



Dr. Greet Musch  
Chef du Département Recherche et Développement

# ANNEXE 1

## **ANNEXE 1- Liste des manquements majeurs/mineurs**

### **MANQUEMENTS MAJEURS**

- protocole: manquant
- brochure investigateur: manquante
- pour produits avec autorisation de mise sur le marché: SmPC manquante
- GMP: autorisation de fabrication EU / opération non autorisée
- GMP: autorisation de fabrication belge manquante
- GMP: "Declaration of GMP compliance" manquante pour substance biologique
- GMP: "Declaration of GMP status" manquante ou incomplète
- IMPD: manquant
- IMPD: pas d'information sur le « blinding »
- IMPD: pas d'information sur l'encapsulation (bioéquivalence)
- IMPD: pas d'information sur le placebo
- IMPD: non conforme à la structure CTD
- IMPD: firmes manquantes dans la section P.3
- EU application form: version PDF manquante ou non conforme au fichier XML
- EU application form: non signé par l'applicant (une version scannée suffit)
- Liste des essais en cours avec même IMP(s): manquante
- CE's: choix incorrect du ECPSO (Comité d'éthique Principal) (voir circulaires 472 et 515)

### **MANQUEMENTS MINEURS**

- lettre d'accompagnement: incomplète (Detailed Guidance)
- preuve de réception du numéro EudraCT: manquante
- protocole: pas de version électronique
- lettre de délégation de pouvoir: manquante (quand d'application)
- étiquetage: non conforme
- brochure investigateur: pas de version électronique
- IMPD: pas de version électronique
- IMPD: certificats TSE manquants
- autorisations FANC: pour radiopharmaceutiques
- EU application form: incohérences
- NIMP's: non conforme(s)

## **ANNEXE 2**



## **ANNEXE 2 - Déclaration de la Personne Qualifiée**

### **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/EEA 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.....