

VOTRE LETTRE DU
VOS RÉF.

Circulaire n°: ...
A l'attention des promoteurs d'essais cliniques

NOS RÉF. AFMPS/R&D/
DATE

ANNEXE(S)

CONTACT
TÉL. 02/524.80.00
FAX 02/524.80.01
E-MAIL

Objet **Demandes d'essais cliniques et soumission des amendements substantiels- nouvelle version de la detailed guidance 'CT1'**

Madame, Monsieur,

Le présent document est destiné à mettre à jour les informations relatives à la soumission des demandes d'essais cliniques, amendements substantiels et déclarations de fin d'essais cliniques à l'autorité compétente en Belgique (dénommée AFMPS) suite à la parution de la nouvelle version de la « Detailed guidance on the request to the competent authorities for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use, the notification of substantial amendments and the declaration of the end of the trial »¹ (ci-après dénommée CT1 ou detailed guidance) dans le Journal Officiel de l'Union Européenne le 30 mars 2010.

Cette nouvelle circulaire remplace les circulaires 493 et 528 à partir du 1^{er} Novembre 2010.

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

DEMANDES POUR ESSAIS CLINIQUES

Généralités :

- Le délai de traitement des demandes pour essais cliniques (Clinical Trial Application-CTA) est de 15 jours (phases I mono-centriques) ou de 28 jours (toutes les autres phases) à partir de la date de validation du dossier (T0). Cependant, comme décrit dans l'art.13 de la loi du 07/05/2004 portant sur les expérimentations sur la personne humaine, cette période peut être prolongée en fonction de la nature du produit étudié
La procédure prévoit un système de clock-stop de maximum un mois si des commentaires majeurs sont formulés par nos experts.
- Pour les essais cliniques commerciaux, dès la réception par la division R&D d'un dossier CTA **ET** de la preuve du paiement correspondant (confirmée par la banque à la division R&D²), le service administratif de la division R&D envoie un E-mail de confirmation de réception (confirmation of receipt email, ou CoR E-mail) à l'applicant.
Pour les essais cliniques non commerciaux, aucune redevance n'est requise.

La période de validation des demandes CTA par le gestionnaire de dossiers reste de 3 jours.

Trois situations peuvent dès lors se présenter :

- **Le dossier se révèle complet: Dans ce cas, le gestionnaire de dossiers envoie un email à l'applicant pour lui confirmer que la date de démarrage du dossier (T0) correspond à la date de l'email de confirmation réception, précédemment envoyé par le service administratif de R&D (T0 = date du CoR E-mail).**
- Le dossier n'est pas complet mais les manquements sont considérés comme mineurs (voir annexe 1 : manquements mineurs à la validation) : Le gestionnaire de dossiers envoie un email à l'applicant pour lui notifier le démarrage du dossier (T0) et pour lui détailler des documents/informations manquants, qui doivent être fournis au plus tard pour la fin du délai légal de traitement du dossier (en pratique, la plupart du temps 15 ou 28 jours). En cas de manquements mineurs, la date de démarrage du dossier (T0) est donc la date d'envoi du mail de validation par le gestionnaire et pas nécessairement la date de confirmation de réception du dossier.
- Le dossier n'est pas complet et les manquements sont considérés comme majeurs (voir annexe 1 : manquements majeurs à la validation) : le gestionnaire de dossiers envoie un E-mail à l'applicant avec la liste de ces manquements en précisant la date limite pour y suppléer. Le T0 n'est pas accordé et le gestionnaire précise à l'applicant que le traitement du dossier ne démarrera qu'après réception des documents/informations requis. Si des manquements majeurs persistent ou si l'information manquante n'est pas fournie dans les délais impartis, une nouvelle soumission pourra être exigée.

² http://www.fagg-afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/recherche_developpement/essais_cliniques/index.jsp

- Les documents suivants ne doivent plus être fournis lors de la soumission d'une demande d'essai clinique à l'Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé (AFMPS):
 - La déclaration du promoteur autorisant l'applicant à agir en son nom
 - La preuve de réception du numéro EudraCT
 - La liste des essais cliniques en cours avec le même médicament expérimental (Investigational Medicinal Product/IMP)
- Dorénavant, nous acceptons que de la documentation (complémentaire/oubliée) soit ajoutée par l'applicant au dossier en cours de traitement. Toutefois, si cet ajout concerne la documentation scientifique nécessaire à l'évaluation par nos experts telle que l'Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD), la brochure de l'investigateur (IB) ou le protocole, le délai légal de traitement du dossier redémarre (nouveau T0).
- A partir du 2 janvier 2011, le dossier devra être soumis en version électronique. Seule la lettre d'accompagnement sera soumise en version papier, accompagnée d'un CD-rom contenant le dossier de demande d'essai clinique présenté selon le format défini en annexe 2 de ce document. Les modalités pratiques (période de transition) sont également présentées dans l'annexe 2.

Lettre d'accompagnement :

Pour rappel, voici les éléments qui doivent, selon la detailed guidance, figurer dans la lettre d'accompagnement :

- Numéro EudraCT
- Titre de l'essai clinique
- Numéro de protocole
- Particularités de l'essai clinique le cas échéant (ex : IMP's inhabituels et particuliers comme les organismes génétiquement modifiés (OGM), essai clinique avec design inhabituel)
- Essai sur une population spéciale (à mentionner uniquement le cas échéant)
- Première administration d'une substance active chez l'homme (à mentionner uniquement le cas échéant)
- Avis scientifique relatif à l'IMP et accordé par une autorité compétente (à mentionner uniquement le cas échéant)

Selon la nouvelle version de la CT1, de nouvelles mentions doivent également apparaître dans la lettre d'accompagnement:

- Si l'essai fait partie ou est destiné à faire partie d'un « Pediatric Investigation Plan » (PIP).
- Si l'IMP ou le Non Investigational Medicinal Product (NIMP) est un narcotique ou un psychotrope.
- La localisation de l'information de sécurité de référence dans le dossier de demande d'essai clinique pour faciliter le travail des évaluateurs quand un effet secondaire est un SUSAR (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction).
- Dans le cas d'une lettre de re-soumission, les changements par rapport à la soumission précédente doivent être mis en exergue.

Afin de faciliter et d'accélérer la validation du dossier, nous recommandons de mentionner les informations suivantes dans la lettre d'accompagnement, le cas échéant:

- Sites de fabrication en Belgique: quelles opérations et où ?
- NIMP(s) : lesquels et pourquoi le promoteur les considère comme des NIMPs ?
- Autres essais cliniques en Belgique (en cours ou pas) avec le même IMP (avec mention des numéros EudraCT correspondants)
- Essai exploratoire
- Etiquetage : demande de dérogation si applicable (voir fin de cette circulaire) ou rappel de la dérogation obtenue pour les unités phase I.
- Réponses aux éventuelles objections mineures formulées par l'AFMPS lors de l'approbation d'une précédente demande avec le même IMP: si présentes dans le dossier
- Radiopharmaceutiques éventuels et une copie de l'autorisation de l'Agence Fédérale pour le Contrôle Nucléaire (FANC).

Protocole :

- Le protocole doit être accompagné d'un résumé du protocole. L'absence de ce résumé sera considérée comme un manquement majeur à la validation du dossier.

Brochure de l'investigateur (IB):

- Le résumé des caractéristiques du produit (Summary of Product Characteristics : SmPC) peut remplacer l'IB si l'IMP est autorisé dans un état membre de l'Europe (EU) ou dans un pays ICH et utilisé en accord avec son autorisation de mise sur le marché (AMM).
- L'IB doit être mise à jour chaque année (avant la fin de l'année civile suivant l'année de l'IB en vigueur).

Investigational Medicinal Product Dossier :

- Le format CTD (Common Technical Document) est d'application.
- Il est conseillé de présenter les données sous forme de tableaux accompagnés d'explications brèves sur les points cruciaux.
- La SmPC (ou la documentation équivalente) peut remplacer l'IMPD si l'IMP est enregistré dans un état membre (ou dans un pays ICH) et qu'il est utilisé en accord avec son autorisation de mise sur le marché.
- Aucune documentation GMP ne doit être soumise si l'IMP a une autorisation de mise sur le marché dans l'EU ou un pays ICH, qu'il n'est pas modifié par rapport à son autorisation de mise sur le marché et qu'il est fabriqué dans l'EU.
- Aucun IMPD ne doit être fourni si :
 - L'IMP est un placebo et le placebo a la même composition que le produit testé, il est fabriqué par le(s) même(s) fabricant(s) et il n'est pas stérile.
 - L'IMP est un placebo dont l'IMPD a déjà été soumis dans une autre demande d'essai clinique (numéro EudraCT).dans l'état membre concerné

Documents supplémentaires :

- Le contenu de l'étiquetage de l'IMP (**un exemple concret n'est plus obligatoire**).
- La copie de l'approbation du comité d'éthique principal (ci-après dénommé CE) dès qu'elle est disponible (sauf si le CE a informé l'applicant qu'il avait lui-même envoyé une copie de son avis à l'AFMPS).
- Une copie de tout avis scientifique donné sur un des aspects du dossier, si disponible.
- Une copie de la décision de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et de l'opinion du Comité Pédiatrique si l'essai clinique fait partie d'un PIP agréé (sauf si disponible sur internet).
- La preuve du paiement de la redevance.

AMENDEMENTS

Amendements substantiels :

Généralités

- Il est de la responsabilité du promoteur de déterminer si l'amendement substantiel (AS) est destiné à l'autorité compétente (AC) ou au CE. Une modification de la documentation relevant de la compétence du CE doit être uniquement soumise au CE. Toutefois, l'arrêté royal du 15 juillet 2004 prévoit que la redevance liée à un AS évalué par le CE doit être versée une première fois directement au CE (art. 2 §3) et une seconde fois à l'AFMPS (art.1 § 3).
C'est pourquoi, dans l'attente d'une modification de la législation belge relative aux redevances pour essais cliniques, le paiement pour un AS évalué par le CE doit toujours être effectué auprès du CE **ET** de l'AFMPS. Nous demandons que le formulaire de notification d'AS (Substantial Amendment Notification Form) soit lui aussi toujours envoyé à l'AFMPS pour être relié au paiement de l'amendement.
- Le but des clarifications apportées à la CT1 en ce qui concerne les amendements est clairement d'éviter la soumission excessive d'amendements substantiels.
- Un AS y est défini comme ayant un impact sur la sécurité du patient et/ou changeant l'interprétation des données scientifiques.

Autorité compétente

- Le fichier XML en vigueur doit être fourni à chaque soumission d'AS, même si aucun changement n'est apporté à ce document par rapport à la soumission précédente.
- Chaque AS doit être désigné par un numéro de référence unique et qui permet de le différencier clairement des autres modifications du dossier.
- Un AS peut contenir plusieurs changements.
- Si la modification affecte plusieurs essais cliniques du même promoteur avec le même IMP, un seul dossier peut être soumis à l'AFMPS (un seul formulaire européen de notification d'amendement et un seul exemplaire de la documentation justificative). Toutefois, un paiement devra être effectué pour chaque numéro EudraCT.
- Le délai de traitement des AS est identique à celui des demandes d'essai clinique correspondantes (15/28 jours). Toutefois, la date de validation est toujours la date de réception de l'AS et de la preuve du paiement correspondant (T0= date du CoR).

Comité d'éthique

- Les AS relatifs à l'investigateur sont évalués par le CE (ex : ajout d'un investigateur)
- Les AS relatifs au site d'investigation sont évalués par le CE (ex : ajout d'un site) : dès le changement de la législation relative aux redevances pour les essais cliniques, cette notification ne devra donc plus être soumise à l'AFMPS. Cependant, le formulaire de demande européen et le fichier XML devront être mis à jour et soumis à l'AFMPS à l'occasion de la soumission du prochain AS.
- Les AS relatifs au formulaire de consentement éclairé sont évalués par le CE.

Amendements non substantiels

- Les amendements non substantiels doivent être enregistrés (non soumis) et ajoutés à la documentation soumise avec l'AS suivant (et ne doivent plus être soumis en même temps que la mise à jour annuelle de l'IB). Le promoteur est responsable de la décision de soumettre une modification de la documentation CTA comme AS ou non. C'est une décision au cas par cas. Des exemples d'AS et d'amendements non substantiels sont présentés dans la nouvelle version de la detailed guidance (voir point 3.4. de la CT1).
- La soumission du rapport annuel de sécurité (Annual Safety Report ou ASR) n'est pas considérée comme un AS. Néanmoins, si les données présentées nécessitent un changement substantiel de la documentation CTA, un AS devra être soumis en conséquence.
- La soumission de la mise à jour de l'IB n'est pas considérée comme un AS sauf si les données présentées nécessitent un changement substantiel de la documentation CTA.
- Ces deux documents (ASR et update de l'IB) doivent être soumis uniquement sur CD-rom. Seule la lettre d'accompagnement doit être soumise en format papier.
- Un changement de la personne de contact ou des coordonnées de la personne de contact (par ex : adresse E-mail, adresse postale) n'est pas un AS si le promoteur et le représentant légal ne changent pas. Cependant, le promoteur doit s'assurer que l'AFMPS est avertie du changement aussi vite que possible, à l'occasion de l'AS suivant. Si le promoteur estime que le délai avant la soumission du prochain AS est trop long, il est de sa responsabilité de communiquer l'information séparément à l'AFMPS.

Arrêts temporaires et mesures urgentes de sécurité :

- Un arrêt temporaire de l'essai clinique doit être soumis à l'AFMPS dans les 15 jours qui suivent la décision. Ce n'est pas un AS mais il est communiqué à l'AFMPS au moyen du Substantial Amendment Notification Form (section E.4).
Pour pouvoir redémarrer l'essai, un AS doit être soumis. L'essai clinique ne peut redémarrer qu'après approbation du CE et si l'AFMPS n'a soulevé aucune objection motivée à la fin du délai légal.
- Des mesures urgentes de sécurité peuvent être prises sans notification préalable à l'autorité compétente. Cette dernière doit cependant être avertie ex post. De plus, si ces mesures entraînent des modifications substantielles de la documentation initiale, un AS devra être soumis dès que possible.

Fin d'un essai clinique :

- Le formulaire de déclaration de fin d'un essai clinique (Declaration of the End of Trial Form) doit uniquement être soumis à l'AFMPS quand l'essai clinique est terminé dans tous les pays concernés.

Eléments des circulaires 493 et 528 qui restent d'application :

- Adresse de soumission des dossiers CTA et amendements

Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé
Division Recherche et Développement
A l'attention de Kristof Bonnarens
Bâtiment Eurostation, 8^{ème} étage.
Place Victor Horta 40 bte 40
1060 Bruxelles

- Redevances

Pour un dossier initial, le montant appliqué à la date de la présente circulaire doit être versé sur le numéro de compte suivant (avec, en premier lieu dans la communication, la mention « EudraCT » suivie du numéro EudraCT correct) :

679-0001514-59

Coordonnées de la banque :

Poste financière
Chaussée d'Anvers 59
B-1100, Bruxelles (Belgique)
code SWIFT: PCHQBEBB
code IBAN: BE84 6790 0015 1459

Ceci est également valable pour les AS avec le montant appliqué à la date de la présente circulaire et avec la mention supplémentaire « amendement ».

Pour chaque dossier complet et/ou AS, un paiement séparé doit être effectué.

Il n'y a pas de redevance à payer lors de la soumission des dossiers pour essais cliniques non commerciaux.

- Étiquetage des médicaments pour essais cliniques

Règle générale :

- Respect de l'annexe 13 Eudralex volume 4
- 3 langues nationales sur l'emballage primaire et secondaire

Exceptions :

1) *NIMPs :*

- Pour les médicaments autorisés en Belgique, fabriqués et utilisés conformément à leur autorisation de mise sur le marché : pas d'étiquetage spécifique
- Pour les médicaments autorisés en Belgique, modifiés par rapport à leur autorisation de mise sur le marché ou utilisés dans une indication non autorisée: règle générale

2) *Médicaments utilisés dans des essais cliniques non commerciaux :*

- Pour les médicaments autorisés en Belgique, utilisés dans une indication autorisée ou non : pas d'étiquetage spécifique
- Autres médicaments : règle générale

3) *Langues :*

- Unités phases 1 : une dérogation générale peut être obtenue si les IMPs sont administrés dans l'unité, si l'équipe clinique comprend la langue utilisée et si les participants 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.
- Autres phases : la règle générale est d'application sauf si les 4 conditions suivantes sont respectées:
 - l'IMP est administré sur site
 - les sujets ne manipulent pas le produit
 - l'équipe clinique comprend la/les langue(s) nationale(s) utilisée(s) (l'anglais n'est pas accepté)
 - les raisons pour lesquelles il est difficile d'appliquer la règle générale sont clairement motivées.Dans ces conditions, une dérogation spécifique, uniquement valable pour l'essai clinique en question, pourra être accordée si la justification a été jugée suffisante.

Attention: dans le cas d'essais cliniques multinationaux, aucune exception ne sera acceptée, le système du « booklet » (livret) permettant de remédier à ce type de difficulté.

Dans tous les cas, si les sujets reprennent le (les) médicament(s) à la maison, aucune exception à la règle des 3 langues nationales ne sera tolérée.

- Déclaration de la Personne Qualifiée

Vous trouverez en annexe 3 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 pouvant 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 E-mail générale de la division R&D (CT.RD@afmps.be) pour toute question éventuelle.

Xavier De Cuyper
Administrateur Général de l'AFMPS

DRAFT VERSION FOR COMMENTS ONLY

Annexe 1

MANQUEMENTS MAJEURS A LA VALIDATION

- protocole: manquant
- résumé du protocole manquant
- brochure investigateur: manquante
- pour produits avec autorisation de mise sur le marché: SmPC manquante
- GMP: autorisation de fabrication EU manquant/ opération non autorisée
- GMP: autorisation de fabrication belge manquante
- GMP: “Declaration of GMP compliance” de la personne qualifiée européenne, manquante pour les IMPs fabriqués dans un pays tier, ou incomplète (voir annexe 3)
- GMP: “Declaration of GMP status” pour substance biologique manquante
- 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)
- CE’s: choix incorrect du ECPSO (Comité d’éthique Principal) (voir circulaires 472 et 515)

MANQUEMENTS MINEURS A LA VALIDATION

- lettre d’accompagnement: incomplète (Detailed Guidance)
- étiquetage: non conforme
- IMPD: certificats TSE manquants
- autorisations FANC: pour radiopharmaceutiques
- EU application form: incohérences
- NIMP’s: non conforme(s)

Annexe 2

1. GENERALITES

Pour faciliter le traitement et l'archivage, nous avons décidé d'adopter la soumission électronique des dossiers de demande d'essais cliniques et des amendements.

A partir du 02/01/2012, seules les demandes d'essai clinique soumises par voie électronique seront prises en considération.

Durant la période de transition et jusqu'au 01/01/2012, la soumission pourra se faire par voie électronique ou en version papier. Néanmoins, il est fortement conseillé de soumettre dès maintenant l'ensemble du dossier par voie électronique.

2. SUPPORT

Les données électroniques doivent être gravées sur un disque compact (CD ou DVD).

Nous n'acceptons pas les formats DVD suivants :

-DVD-ROM

-DVD-RAM

Les soumissions envoyées sur des disques non standards ne seront pas acceptées.

3. FORMAT

Les documents fournis électroniquement devront être en format PDF exclusivement, sauf le formulaire européen de demande d'essai clinique (EU Application Form) qui, en plus du format PDF, devra également être fourni en format XML.

Pour faciliter le traitement ultérieur, ces fichiers PDF devront être manipulables facilement (ex : copier-coller, recherche des mots clés,..)

Quelques exigences au niveau de la préparation de ces fichiers PDF :

1. Les fichiers doivent autoriser les « copier-coller » et autres manipulations. Si pour une raison ou une autre le fichier source n'est plus disponible, l'appliquant peut fournir une copie scannée. Il doit cependant fournir des documents lisibles.
2. Les attestations, certificats, autorisations et autres documents présentant une signature doivent être scannés.
3. La mise en page doit être la plus claire possible. Dans la mesure du possible, nous demandons qu'il y ait une table de matière détaillée permettant d'arriver de façon rapide à des sections précises du texte.
4. Les fichiers ne doivent pas être verrouillés par un mot de passe.
5. Chaque pièce du dossier de demande d'essai clinique doit faire l'objet d'un fichier distinct.
6. Les noms de ces fichiers doivent respecter une certaine syntaxe (voir point suivant).
7. La version PDF du formulaire européen de demande d'essai clinique doit être sauvegardée en deux fois : une première partie correspondant à l'ensemble du formulaire et la deuxième partie comprenant uniquement la page signée qui aura été scannée.

Le même principe sera appliqué au formulaire européen de notification d'AS.

4. NOMS DES FICHIERS

Pour nommer les différents fichiers, nous demandons de respecter une syntaxe bien définie : d'abord le numéro EudraCT, suivi du nom de fichier en anglais (voir liste ci-dessous) :

Exemple :

NuméroEudraCT_Nom du fichier.pdf

2010-090094-00_Covering_Letter.pdf

Cas particuliers :

1°) Pour nommer les pages scannées des documents avec signature, nous demandons d'ajouter : « signature » dans le nom.

Exemple : 2010-090094-00_Application_Form_Signature.pdf

2°) Dans le cas où le document fait référence à un médicament particulier (médicament expérimental ou médicament autorisé), nous demandons d'ajouter le nom de ce médicament dans le nom du fichier.

Exemple : NuméroEudraCT_Manufacturing_Authorisation_Nom du médicament.pdf

DRAFT VERSION FOR COMMENTS ONLY

Ci-dessous une liste (non exhaustive) de noms de fichiers.

Dossier initiaux

INFORMATION	NOM DU FICHIER PDF
Lettre d'accompagnement	Covering_Letter.pdf
Formulaire européen de demande d'essai clinique (PDF)	Application_Form.pdf
Formulaire européen de demande d'essai clinique (XML)	Application_Form.xml
Signature	Application_Form_Signature.pdf
Liste des autorités européennes compétentes auxquelles la demande d'essai clinique a été soumise	Competent_Authorities.pdf
Opinion du comité d'éthique	Ethics_Committee_Opinion.pdf
Copie/Résumé d'avis scientifique	Scientific_Advice.pdf
Protocole	Protocol.pdf
Brochure d'investigateur	Investigator_Brochure.pdf
Dossier du médicament expérimental (IMPD)	Impd.pdf
Dossier du médicament expérimental simplifié	Simplified_Impd.pdf
Résumé des Caractéristiques du Produit (SmPC)	Smpc.pdf
Copie de l'autorisation de fabrication	Manufacturing_Authorisation.pdf
Déclaration de la personne qualifiée	QP_Declaration.pdf
Certificat GMP pour substance active biologique	GMP_Active_Substance.pdf
Copie de l'autorisation d'importation	Importer_Authorisation.pdf
Viral safety studies	Viral_Study.pdf
Certificats TSE	TSE_Certificate.pdf
Étiquetage dans les langues nationales	Labels.pdf

Amendements

INFORMATION	NOM DU FICHIER PDF
Lettre d'accompagnement	Covering_Letter.pdf
Formulaire de notification d'AS (PDF)	Amendment_Application_Form.pdf
Formulaire de notification d'AS (XML)	Amendment_Application_Form.xml
Signature	Amendment_Application_Form_Signature.pdf
<i>Liste des documents modifiés</i>	<i>Voir nomenclature dans tableau précédent</i>
Formulaire européen de demande d'essai clinique (PDF)	Application_Form.pdf
Formulaire européen de demande d'essai clinique (XML)	Application_Form.xml
Signature	Application_Form_Signature.pdf

Annexe 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(s)

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 European Qualified Person and that the Investigational Medicinal Product(s) imported into the EU/EEA and used in this clinical trial, has/have 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.....