

UW BRIEF VAN

UW REF.

ONZE REF. FAGG/R&D/GM/KFB/

DATUM

BIJLAGE(S)

CONTACT DR GREET MUSCH

TEL. 02/524.80.65

FAX 02/524.80.01

E-MAIL CT.RD@FAGG.BE

Omzendbrief n°528
Aan de opdrachtgevers van klinische proeven

**ONDERWERP: UPDATE EN VERDUIDELIJKINGEN I.V.M. HET INDIENEN EN BEHANDELEN VAN AANVRAGEN
VOOR KLINISCHE PROEVEN**

Geachte Mevrouw, Geachte Heer,

Deze omzendbrief heeft tot doel toelichting te verschaffen rond de indieningsprocedure en de behandeling van aanvragen voor klinische proeven (Clinical Trial Applications: CTA). Om de behandelingsprocedure in lijn te brengen met de wettelijke bepalingen en de werkwijze van de ethische comités, zal vanaf 1 december een gewijzigde aanpak worden gehanteerd rond de opstart en vervollediging van aanvragen. Ook worden, ter herinnering en verbetering, een aantal punten rond het begeleidend schrijven, substantiële amendementen, etikettering van de geneesmiddelen voor klinische proeven en de verklaring van de bevoegde persoon opgelijst.

1. Opstart van CTA dossiers

a) Begin van de behandeling:

De behandeling van een indiening van een interventionele klinische proef (Clinical Trial Application: CTA) of een amendement kan maar beginnen wanneer voldaan is aan 2 voorwaarden:

- de afdeling R&D van het FAGG is in het bezit van een dossier bevattend:
 - volledige papieren versie van het CTA
 - elektronische versie van het bijhorende XML-bestand op CD (uitzondering: amendementen zonder veranderingen aan de XML/het applicatie formulier op voorwaarde dat dit duidelijk vermeld is in de begeleidend brief)
- de afdeling R&D van het FAGG heeft de bijdrage voor de klinische proef of het amendement ontvangen:
 - het bedrag moet correct overgeschreven worden op de juiste rekening met het juiste EudraCT nummer in de mededeling (meerdere EudraCT nummers → meerdere betalingen!)
 - een betaling is niet nodig voor niet-commerciële proeven (te vermelden in de begeleidend brief).

Wanneer het dossier en de betaling ontvangen werden, wordt er een bevestigende e-mail naar de indiener gestuurd. Het nakijken van de volledigheid van het dossier kan beginnen, volgens het systeem van "first-in first-out".

b) Nakijken van de volledigheid van het dossier :

Het dossier wordt nagekeken binnen de 3 dagen na het versturen van de bevestigings e-mail. Als het dossier volledig is, begint de behandeling onmiddellijk en de startdatum (« T0 ») wordt bevestigd door een 2de e-mail. Als het dossier onvolledig is kunnen de ontbrekende zaken geklasseerd worden in:

MAJEURE TEKORTKOMINGEN: belangrijke documenten ontbreken (zie lijst in bijlage)

In het geval van belangrijke onvolledigheden, stuurt de dossierbeheerder een e-mail naar de indiener, verklarend dat de behandeling van de CTA niet zal beginnen zolang alle ontbrekende documenten niet worden ingediend.

De indiener zal gecontacteerd worden met de vraag om de ontbrekende zaken binnen een bepaalde tijdslimiet in te dienen. Indien majeure tekortkomingen blijven bestaan, of de ontbrekende informatie niet binnen de tijdslimiet ontvangen werd, kan gevraagd worden een nieuwe aanvraag in te dienen.

MINEURE TEKORTKOMINGEN: er ontbreken documenten maar deze hebben geen directe impact op de start van de behandeling van de CTA (zie lijst in bijlage).

De behandeling begint, maar de ontbrekende documenten moeten ingediend worden tijdens de wettelijke termijn van de behandeling.

2. Begeleidende brief

Ter herinnering: een lijst met zaken die eveneens vermeld moeten worden in de begeleidende brief bij de CTA (hernomen uit de "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"):

- EudraCT nummer
- Titel van de proef
- Nummer van het protocol
- Proef met "speciale" populatie (enkel te vermelden indien van toepassing)
- Eerste toediening van een nieuwe actieve stof (enkel te vermelden indien van toepassing)
- Bijzondere IMP's (bijv.: GMO's) (enkel te vermelden indien van toepassing)
- Proef met een ongewoon design (enkel te vermelden indien van toepassing)
- Wetenschappelijk advies (enkel te vermelden indien van toepassing)

Ten einde de opstart en vervollediging van de dossiers te vergemakkelijken en te versnellen vragen wij in het bijzonder voor België om volgende informatie te vermelden in de begeleidende brief:

- Belgische firma's: welke handelingen en waar

- NIMP(s): welke en waarom de promotor deze beschouwt als NIMPs
- andere CTA's in België (lopend of niet) met hetzelfde IMP (EudraCT nummers)
- exploratory proeven: verwijzing naar de eventuele presubmissie / wetenschappelijk advies
- PIP: goedgekeurd of bezig (stand van het PIP dossier)
- etikettering: aanvraag voor afwijking indien van toepassing of herinnering aan de afwijking toegekend aan fase I centra
- antwoorden op minder belangrijke bezwaren gesteld bij vorige indieningen van hetzelfde IMP: indien aanwezig in het dossier
- radiofarmaceutica: dewelke + vergunning FANC

3. Substantiële amendementen

Onderhandelingen over dit onderwerp zijn bezig op Europees niveau teneinde de procedures in de verschillende lidstaten te harmoniseren. In de afwachting van een beslissing op dit niveau blijft omzendbrief 493 van toepassing.

4. Etikettering van de geneesmiddelen voor klinische proeven

Algemene regel:

- annex 13 van GMP volume 4 moet gerespecteerd worden
- 3 nationale talen voor de primaire én secundaire verpakking
- een concreet voorbeeld moet toegevoegd worden aan het CTA dossier

Uitzonderingen:

1. NIMPs:

- a) Voor de geneesmiddelen toegelaten in België en gefabriceerd en gebruikt conform aan hun vergunning: **geen specifieke etikettering**
- b) Voor vergunde geneesmiddelen, gewijzigd ten opzichte van hun vergunning of gebruikt in een niet goedgekeurde indicatie: **algemene regel** (zie boven)

2. Geneesmiddelen gebruikt in niet-commerciële klinische proeven:

- a) voor geneesmiddelen toegelaten in België, gebruikt in een goedgekeurde toepassing of niet: **geen specifieke etikettering**
- b) andere producten: **algemene regel** (zie boven)

3. Talen:

- a) **Fase I centra:** een algemene afwijking kan bekomen worden indien het IMP toegediend wordt in het centrum en de personen het product niet zelf toedienen. In dit geval kan een etikettage in slechts één taal geaccepteerd worden (het Engels inbegrepen). Er moet altijd een kopie van de algemene afwijking bij de begeleidende brief gevoegd worden

- b) Andere fasen: de algemene regel is van toepassing behalve als:
- het IMP toegediend wordt op de site
 - De deelnemers aan de studie het product niet manipuleren
 - De reden waarom het moeilijk is de algemene regel toe te passen, duidelijk gemotiveerd wordt

4. Radiofarmaceutische producten:

De algemene regel is beschreven in de Europese Farmacopee 6.0. De totale radioactiviteit moet vermeld worden in het geval van vloeistoffen of van vaste of gasvormige bereidingen. De radioactiviteit per capsule moet vermeld worden.

5. Verklaring van de bevoegde persoon.

In bijlage 2 kan u de template, in te vullen door de bevoegde persoon van de Europese invoerder in het geval van geneesmiddelen gefabriceerd buiten de EU/EER, vinden. Deze template is een voorbeeld, de vorm kan variëren, maar de gegevens die op deze template voorkomen moeten op zijn minst in de eigenlijke verklaring voorkomen.

Wij danken u voor de aandacht die u zal bieden aan deze omzendbrief, en verwijzen u voor eventuele vragen graag door naar de mailbox ct.rd@fagg.be

Met de meeste hoogachting,



Dr. Greet Musch
Diensthofid Onderzoek en Ontwikkeling

BIJLAGE 1

BIJLAGE 1 - lijst van de majeure / mineure tekortkomingen

MAJEURE TEKORTKOMINGEN

- protocol: ontbrekend
- investigator's brochure: ontbrekend
- voor producten met vergunning om op de markt te brengen: ontbrekende SmPC
- GMP: EU toelating voor fabricage ontbreekt / operatie niet toegelaten
- GMP: ontbrekende Belgische fabricagevergunning
- GMP: "Declaration of GMP compliance" ontbrekend voor biologische stof
- GMP: "Declaration of GMP status" ontbrekend of ontoereikend
- IMPD: ontbrekend
- IMPD: geen informatie over de blindering
- IMPD: geen informatie over de overencapsulatie (bioequivalentie)
- IMPD: geen informatie over de placebo
- IMPD: niet conform aan de CTD structuur
- IMPD: ontbrekende firma's in de sectie P.3
- EU application form: ontbrekende PDF versie of niet conform aan het Xml bestand
- EU application form: niet getekend door de indiener (een gescande versie volstaat)
- Lijst van lopende proeven met dezelfde IMP(s): ontbrekend
- EC's: onjuiste keuze van ECBEA (ethisch comité bevoegd voor het geven van het enkel advies) Leidend Ethisch Comité) (zie omzendbrieven 472 en 515)

MINEURE TEKORTKOMINGEN

- onvolledige begeleidende brief (cfr. Detailed Guidance)
- bewijs van ontvangst EudraCT nummer: ontbrekend
- protocol: geen elektronische versie
- "delegation of power" brief: ontbrekend (indien van toepassing)
- etikettering: niet conform
- investigator's brochure: geen elektronische versie
- IMPD: geen elektronische versie
- IMPD: ontbrekende TSE certificaten
- FANC vergunningen: voor radiofarmaceutica
- EU application form: tegenstrijdigheden
- NIMP's: niet conform

BIJLAGE 2

BIJLAGE 2 – verklaring van de bevoegde persoon

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.....