



Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en  
Gezondheidsproducten

DG PRE  
Afdeling onderzoek en ontwikkeling

UW BRIEF VAN

UW REF.

ONZE REF. FAGG/O&O/

DATUM

BIJLAGE(N)

CONTACT

TEL. 02/524.80.00

FAX 02/524.80.01

E-MAIL CT.RD@FAGG.BE

**Omzendbrief nr. : 575**  
**Aan de opdrachtgevers en aanvragers van**  
**klinische proeven**

**BETREFT: Aanvragen voor klinische proeven en indiening van substantiële amendementen - nieuwe versie van de detailed guidance 'CT-1'**

Geachte mevrouw  
Geachte heer

Deze omzendbrief geeft geactualiseerde informatie betreffende de indiening van aanvragen voor klinische proeven, substantiële wijzigingen en verklaringen van het einde van een proef aan de bevoegde instantie (met name het FAGG) in België als gevolg van de bekendmaking van de nieuwe versie van de "Gedetailleerde richtsnoeren voor verzoeken aan de bevoegde instanties om toelating van een klinische proef met een geneesmiddel voor menselijk gebruik, voor kennisgevingen van substantiële wijzigingen en voor verklaringen dat de proef is beëindigd"<sup>1</sup> (hierna richtsnoeren CT-1 of "detailed guidance" genoemd) in het Publicatieblad van de Europese Unie op 30 maart 2010.

Dit document verduidelijkt de aanpassingen die op het Belgische niveau door het FAGG werden doorgevoerd om de nieuwe versie van de "detailed guidance" in de praktijk te brengen. Het gaat echter niet over een vertaling of een verduidelijking van de richtsnoeren CT-1 als geheel. Zo zijn bepaalde aspecten duidelijk omschreven in de "detailed guidance" en hoeven daardoor geen verdere toelichting; andere betreffen dan weer de Ethische Comités. Beide documenten (richtsnoeren CT-1 en deze omzendbrief) moeten dus in acht genomen worden..

Deze nieuwe omzendbrief vervangt de omzendbrieven 493 en 528 vanaf heden. Niettemin is een overgangsperiode voorzien tot 31 januari 2011.

De bepalingen van de "detailed guidance CT-1" en deze omzendbrief zijn van toepassing op de klinische proeven zoals gedefinieerd in artikel 2 a) van de Richtlijn 2001/20/EC. Om te bepalen of een experiment ook effectief een klinische proef is en onder het toepassingsgebied valt van deze richtlijn, verwijzen wij naar het algoritme dat beschikbaar is als bijlage van het document "Questions & Answers", versie 7 in hoofdstuk 5 van EudraLex volume 10<sup>2</sup>. Wij verwijzen eveneens naar de Verordening (EG) 1394/200 betreffende geneesmiddelen voor geavanceerde therapie<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>2</sup> [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/v10\\_chap5\\_qa\\_v7.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/v10_chap5_qa_v7.pdf)

<sup>3</sup> <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:324:0121:0137:en:PDF>

## AANVRAGEN VOOR KLINISCHE PROEVEN

### Algemeen

- De behandelingstermijn van een aanvraag voor een klinische proef ("Clinical Trial Application" – CTA) bedraagt 15 dagen (monocentrische proef van fase I) of 28 dagen (alle andere fasen) vanaf de validatiedatum van het dossier (T0). Zoals beschreven in art.13 van de wet van 07/05/2004 inzake experimenten op de menselijke persoon, kan die periode echter worden verlengd afhankelijk van de aard van het onderzochte product.

De procedure voorziet in een clock-stop systeem van maximum één maand indien belangrijke opmerkingen worden geformuleerd door onze deskundigen.

Voor commerciële klinische proeven stuurt de afdeling R&D een bevestiging van ontvangst per e-mail naar de aanvrager ("confirmation of receipt" of CoR) zodra een CTA-dossier EN de de overeenkomstige betaling op de bankrekening heeft ontvangen<sup>4</sup>.

Voor niet commerciële klinische proeven is er geen betaling verplicht.

- De validatieperiode van CTA-dossiers door de beheerder blijft 3 dagen.

#### Er zijn drie mogelijke scenario's:

- **Het dossier is volledig: de startdatum van het dossier is dan de datum van ontvangst (de T0 datum zoals vermeld in de 'bevestigingse-mail' verstuurd door de beheerder is dezelfde als die vermeld in de e-mail van ontvangst van het dossier).**
- Het dossier is onvolledig maar de tekortkomingen worden als mineure tekortkomingen beschouwd (zie bijlage 1: mineure tekortkomingen voor validatie): er wordt een e-mail verstuurd met de mededeling dat het dossier wordt gestart (T0), met vermelding van de ontbrekende documenten/inlichtingen die moeten worden bezorgd uiterlijk tegen het einde van de wettelijk vastgelegde termijn voor de behandeling van het dossier (in de praktijk meestal 15/28 dagen). In dit geval is de startdatum (T0) de dag waarop de beheerder de validatiemail heeft verstuurd en niet noodzakelijk de dag van bevestiging van ontvangst van het dossier.
- Het dossier is onvolledig en de tekortkomingen worden als majeure tekortkomingen beschouwd (zie bijlage 1: majeure tekortkomingen voor validatie): de beheerder stuurt de aanvrager een e-mail met de lijst van tekortkomingen en vermelding van de uiterste datum om deze te verhelpen... Er wordt geen T0 toegekend, het opstarten van het dossier gebeurt pas als de ontbrekende documenten of inlichtingen worden geleverd. Indien majeure tekortkomingen blijven bestaan of wanneer de ontbrekende inlichtingen niet worden geleverd binnen de tijdslimiet, kan gevraagd worden een nieuwe aanvraag in te dienen. Op het ogenblik dat alle noodzakelijke documenten bezorgd zijn en het dossier als volledig wordt beschouwd, zal een bevestiging van de opstartdatum (T0) via e-mail worden verstuurd door de beheerder.

---

<sup>4</sup> [http://www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK\\_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/onderzoek\\_ontwikkeling/klinische\\_proeven/inde\\_x.jsp](http://www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/onderzoek_ontwikkeling/klinische_proeven/inde_x.jsp)

#### Samengevat:

Dossier volledig: startdatum T0 = datum ontvangstbevestiging (CoR)

Dossier onvolledig (mineur): startdatum T0 = datum ontvangstbevestiging (CoR) + maximum 3 dagen

Dossier onvolledig (majeur): startdatum T0 = datum waarop dossier volledig is

- De volgende documenten hoeven niet langer te worden ingediend wanneer een CTA-dossier wordt ingediend bij het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG):
  - De verklaring van de opdrachtgever waarmee hij de aanvrager toestemming geeft in zijn naam te handelen
  - Het ontvangstbewijs van het EudraCT-nummer
  - De lijst met lopende klinische proeven met hetzelfde geneesmiddel voor onderzoek (Investigational Medicinal Product/IMP)
- Voortaan is het ook mogelijk dat de indiener (aanvullende/vergeten) documentatie aan het dossier toevoegt tijdens de behandeling van het dossier. Maar, als deze toevoeging betrekking heeft op de wetenschappelijke documentatie nodig voor de beoordeling door onze deskundigen (bijvoorbeeld het Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD), de Investigators Brochure (IB), de risico/baten verhouding of het protocol), herbegint de wettelijke termijn (nieuwe T0).
- Het dossier moet elektronisch worden ingediend. Enkel de begeleidende brief zal dan nog op papier worden ingediend, samen met een cd-rom waarop het CTA-dossier staat in het formaat zoals bepaald in bijlage 2 van dit document. De praktische modaliteiten (overgangperiode) worden eveneens in bijlage 2 uiteengezet.

#### **Begeleidende brief (cover letter)**

Ter herinnering volgen hierna de elementen die moeten worden opgenomen in de begeleidende brief overeenkomstig de “detailed guidance” :

- EudraCT-nummer
- Titel van de proef
- Protocolnummer
- Bijzonderheden van de proef (bv. ongewone en bijzondere IMP's zoals genetisch gewijzigde organismen (GGO's), proef met ongewoon design) (enkel vermelden indien van toepassing)
- Proef met speciale populatie (enkel vermelden indien van toepassing)
- Eerste toediening van een nieuwe werkzame stof (enkel vermelden indien van toepassing)
- Wetenschappelijk advies verleend door een bevoegde overheid met betrekking tot het IMP (enkel vermelden indien van toepassing)

Volgens de nieuwe versie van de richtsnoeren CT-1 moeten een aantal nieuwe elementen worden vermeld in de begeleidende brief:

- Of de proef deel uitmaakt (of zal uitmaken) van een “Pediatric Investigation Plan” (PIP).
- Of het IMP of een Non Investigational Medicinal Product (NIMP) een verdovend of psychotroop geneesmiddel is.
- Verwijzing naar de sectie/pagina van het protocol, de Investigators Brochure of een ander document waar de “reference safety information” voor de definiëring van SUSARs (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction) kan teruggevonden worden.
- Indien het gaat om een herindiening, moeten de wijzigingen in vergelijking met de voorgaande indiening duidelijk worden aangeduid.

Om de validatie van het dossier te vereenvoudigen en te versnellen, raden wij u aan desgevallend de volgende inlichtingen in de begeleidende brief te vermelden, indien van toepassing:

- Belgische fabricagesites: welke handelingen en waar?
- NIMP(s): welke en waarom beschouwt de opdrachtgever die als NIMP(s)<sup>5</sup>?
- Exploratory proeven (zoals gedefinieerd in de Belgische richtsnoeren voor exploratory proeven)
- Etikettering: aanvraag voor afwijking indien van toepassing (cf. einde van deze omzendbrief) of herinnering aan de afwijking toegekend aan fase I centra.
- Antwoorden op eventuele mineure bezwaren die werden geformuleerd door het FAGG bij de goedkeuring van vorige aanvragen met hetzelfde IMP, indien aanwezig in het dossier
- Eventuele radiofarmaceutica en een copie van de vergunning van het Federaal Agentschap voor Nucleaire Controle (FANC).

### **Protocol**

- Het protocol moet een samenvatting van het protocol bevatten. Deze samenvatting kan een apart document zijn en opgesteld zijn in het Engels of één van de nationale landstalen. Het ontbreken van de samenvatting wordt beschouwd als een majeure tekortkoming voor de validatie van het dossier.
- Er dient rekening te worden gehouden met de verschillende aspecten van het protocol zoals beschreven in de Gedetailleerde richtsnoeren CT-1 (bijvoorbeeld definiëring van de End of Trial, ...)

### **Investigators Brochure (IB)**

- De samenvatting van de kenmerken van het product (SKP) (Summary of Product Characteristics: SmPC) mag de IB vervangen indien het IMP is toegelaten in een EU-Lidstaat of ICH-land en gebruikt wordt volgens de vergunning voor het in de handel brengen (VHB).
- De IB moet jaarlijks worden bijgewerkt (voor het einde van het kalenderjaar volgend op het jaar van de laatste versie van de IB).

---

<sup>5</sup> Zie “Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and other medicinal products used in Clinical Trials”, EudraLex Volume 10

### **Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD)**

- De informatie moet aangeleverd worden volgens het CTD-formaat (Common Technical Document).
- Het is raadzaam de gegevens in tabellen weer te geven met een beknopte uitleg over de cruciale punten.
- De SKP (of vergelijkbare documentatie) mag het IMPD vervangen op voorwaarde dat het IMP geregistreerd is in een andere lidstaat (of in een ICH-land).
- Er hoeft geen GMP-documentatie te worden ingediend als het IMP een vergunning voor het in de handel brengen heeft in de EU of in een ICH-land, niet gewijzigd is en in de EU vervaardigd wordt.
- De inhoud van een vereenvoudigd dossier van een geneesmiddel voor onderzoek is vermeld in punt 87, tabel 1 van de gedetailleerde richtsnoeren CT-1
- Er hoeft geen IMPD te worden bezorgd indien:
  - Het IMP een placebo is en het placebo dezelfde samenstelling heeft als het geteste product, vervaardigd wordt door dezelfde fabrikant en niet steriel is.
  - Het IMP een placebo is waarvan het IMPD werd ingediend in een CTA in de betrokken lidstaat.

### **Bijkomende documenten**

- De inhoud van de etikettering van het IMP (**een concreet voorbeeld is niet langer verplicht**).
- De kopie van de goedkeuring van het leidend Ethisch Comité (hierna EC genoemd) indien beschikbaar op het ogenblik van de indiening. Zo niet dient de indiener de opinie te bezorgen zodra deze beschikbaar is.
- Een kopie van elk wetenschappelijk advies gegeven over een van de aspecten van het dossier, indien beschikbaar.
- Een kopie van de beslissing van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) en van de mening van het Pediatrisch Comité of de proef al dan niet deel uitmaakt van een erkend PIP (behalve indien beschikbaar op internet).
- Een bewijs van betaling van de bijdrage is aanbevolen, teneinde de betaling aan het overeenstemmende dossier te kunnen koppelen. De ontvangst van de betaling is niettemin noodzakelijk alvorens de behandeling van het dossier kan aanvangen.

## AMENDEMENTEN

### Substantiële wijzigingen

#### Algemeen

- Het is de verantwoordelijkheid van de opdrachtgever om te bepalen of een substantieel amendement bestemd is voor de bevoegde instantie (FAGG) of het EC. Een wijziging van de documenten behorend tot de bevoegdheid van het EC hoeft enkel ingediend te worden bij het EC. Echter, het Koninklijk Besluit van 15 juli 2004 voorziet dat de bijdrage voor een substantieel amendement beoordeeld door het EC dubbel wordt gestort: een eerste keer rechtstreeks aan het EC (art. 2 §3) en een tweede keer aan het FAGG (art. 1 §3). Daarom moet, in afwachting van een wijziging van de Belgische wetgeving inzake de bijdragen voor klinische proeven, de betaling van een substantieel amendement geëvalueerd door het EC altijd gebeuren aan het EC EN het FAGG. Uitgezonderd voor de niet commerciële klinische proeven, vragen wij daarom dat het kennisgevingsformulier voor een substantieel amendement (Substantial Amendment Notification Form) ook altijd verzonden wordt aan het FAGG (zonder alle andere documenten) om gekoppeld te kunnen worden aan de overeenkomstige betaling.
- Het doel van de verduidelijkingen aangebracht aan de gedetailleerde richtsnoeren CT1 op het gebied van amendementen is om te vermijden dat er overdreven veel substantiële amendementen zouden worden ingediend.
- Een substantieel amendement wordt er omschreven als een wijziging die effect kan hebben op de veiligheid of de fysieke en/of mentale integriteit van de deelnemers aan de klinische proef en/of kan leiden tot een andere interpretatie van de wetenschappelijke gegevens.

#### Bevoegde instantie

- Een actuele versie van het XML-bestand moet bij elke indiening van een amendement worden ingediend, ook al werd er geen enkele wijziging aangebracht aan het document in vergelijking met de vorige indiening.
- Elk substantieel amendement moet worden aangeduid met een specifiek referentienummer waarmee het duidelijk kan worden onderscheiden van andere substantiële amendementen in het dossier.
- Eenzelfde substantieel amendement kan verschillende wijzigingen omvatten.
- Als het substantieel amendement betrekking heeft op meerdere proeven van dezelfde opdrachtgever met hetzelfde IMP, volstaat het om één dossier voor te leggen aan het FAGG (één Europees aanvraagformulier en één exemplaar van de bewijsdocumentatie). Er moet echter een betaling worden uitgevoerd voor elk EudraCT-nummer.
- De behandelingstermijn voor een substantieel amendement is dezelfde als voor de overeenkomstige initiële CTA's (15/28 dagen). De validatiedatum blijft echter de datum van ontvangst van het substantieel amendement en van de overeenkomstige betaling.

### Ethisch comité

- Substantiële amendementen betreffende de onderzoekers (bijv. wijziging van een onderzoeker) worden door het EC beoordeeld.
- Substantiële amendementen betreffende de onderzoekssite worden door het EC beoordeeld : na de aanpassing van de wetgeving betreffende de bijdragen voor klinische proeven, moet deze wijziging niet meer aan het FAGG worden voorgelegd maar moet de wijziging worden uitgevoerd via het Europees aanvraagformulier en het aangepaste XML-bestand met het volgende substantieel amendement bij het FAGG worden ingediend:
- De substantiële amendementen met betrekking tot het informed consent formulier worden door het EC beoordeeld.

### Niet-substantiële wijzigingen

- Niet-substantiële wijzigingen moeten worden geregistreerd (niet ingediend) en toegevoegd aan de documentatie die wordt ingediend met het volgende substantieel amendement. De opdrachtgever is zelf verantwoordelijk voor de beslissing om een wijziging van de CTA-documentatie al dan niet in te dienen als substantieel amendement. Dit moet geval per geval bekeken worden. In de nieuwe versie van de detailed guidance vindt u voorbeelden van substantiële amendementen en niet-substantiële wijzigingen (cfr. punt 3.4. van de CT1).
- De indiening van het jaarlijks veiligheidsrapport (Annual Safety Report of ASR) wordt niet beschouwd als een substantieel amendement. Echter, als de voorgestelde gegevens een substantiële wijziging van het CTA dossier vereisen, moet bijgevolg wel een substantieel amendement worden ingediend.
- De indiening van een update van de IB wordt niet beschouwd als een substantieel amendement, uitgezonderd wanneer de ingediende gegevens een substantiële aanpassing van het CTA dossier vereisen.
- De jaarlijkse IB update (uitgezonderd wanneer ze wordt beschouwd als substantieel amendement) moet niet worden ingediend bij het FAGG.
- Beide documenten (ASR + update van de IB) mogen enkel nog op cd-rom worden ingediend. Enkel de begeleidende brief moet op papier worden ingediend.
- Een verandering van contactpersoon of van de gegevens van de contactpersoon (bv. e-mailadres, postadres) is geen substantieel amendement zolang de opdrachtgever en de wettelijke vertegenwoordiger niet veranderen. De opdrachtgever moet ervoor zorgen dat het FAGG zo snel mogelijk op de hoogte wordt gebracht van de wijziging, ten laatste bij de indiening van het eerstvolgende substantieel amendement. Als de opdrachtgever meent dat de tijdspanne voor de indiening van de volgende substantieel amendement te lang is, is het zijn verantwoordelijkheid om de informatie apart aan het FAGG te bezorgen.

### **Tijdelijke stopzetting en dringende veiligheidsmaatregelen**

- Wanneer een proef tijdelijk wordt stopgezet, moet het FAGG uiterlijk binnen 15 kalenderdagen na de beslissing op de hoogte worden gebracht. Dit is geen substantieel amendement maar wordt meegedeeld aan het FAGG door middel van een Substantial Amendment Notification Form (rubriek E.4.). Om de proef te kunnen herstarten moet een substantiële wijziging worden ingediend. De proef kan pas van start gaan na goedkeuring van het EC en/of bij ontstentenis van gemotiveerde bezwaren van het FAGG aan het einde van de wettelijke termijn.
- Dringende veiligheidsmaatregelen kunnen genomen worden zonder voorgaande melding aan de bevoegde overheid. Deze laatste moet echter wel nadien op de hoogte worden gebracht. Indien deze maatregelen substantiële wijzigingen aan de initiële documentatie veroorzaken, moet zo spoedig mogelijk een substantieel amendement worden ingediend.

### **Einde van een klinische proef**

- Wanneer de proef in alle betrokken landen beëindigd is, moet het formulier "Declaration of the End of Trial Form" aan het FAGG worden bezorgd.

### **ADRES VOOR INDIENING VAN CTA DOSSIERS EN AMENDEMENTEN**

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten  
Afdeling Onderzoek en Ontwikkeling  
T.a.v. Kristof Bonnarens  
Eurostation, 8<sup>e</sup> verdieping  
Victor Hortaplein 40 bus 40  
1060 Brussel

### **BIJDRAGEN**

Voor een initieel dossier moet het bedrag vastgelegd op de datum van deze omzendbrief worden overgemaakt op het volgende rekeningnummer (gelieve de mededeling 'EudraCT' gevolgd door het EudraCT-nummer te vermelden):

679-0001514-59

Bankgegevens:

Financiële Post  
Antwerpsesteenweg 59  
B-1100 Brussel (België)  
SWIFT-code: PCHQBEBB  
IBAN-code: BE84 6790 0015 1459

Dit geldt eveneens voor de substantiële amendementen, met het bedrag van toepassing op de datum van deze omzendbrief en de bijkomende vermelding 'amendement'.

Een aparte betaling is vereist voor elk dossier of wijziging.

Voor niet-commerciële proeven is geen bijdrage verschuldigd.



## ETIKETTERING VAN GENEESMIDDELEN VOOR KLINISCHE PROEVEN

### Algemene regel:

- Annex 13 van EudraLex volume 4 moet nageleefd worden
- 3 nationale talen op de primaire en secundaire verpakking

### Uitzonderingen:

#### 1) *NIMP*:

- Voor geneesmiddelen toegelaten in België, al dan niet gebruikt in een goedgekeurde indicatie: geen specifieke etikettering
- Andere producten: algemene regel

#### 2) *Talen*:

- Fase I centra: een algemene afwijking kan bekomen worden indien de IMPs worden toegediend in het centrum, de taal begrijpelijk is voor het klinisch team en de deelnemers het IMP niet zelf toedienen. In dit geval kan een etikettage in slechts één taal geaccepteerd worden (Engels inbegrepen). Een kopie van de algemene afwijking moet steeds worden toegevoegd aan het aanvraagdossier
- Andere fases: de algemene regel is van toepassing behalve als:
  - Het IMP wordt toediend in het hospitaal
  - De deelnemers aan de proef het IMP niet manipuleren
  - Het klinisch team de gebruikte ta(a)l(en) begrijpt
  - De reden waarom het niet mogelijk is de algemene regel toe te passen, duidelijk wordt gemotiveerdIn deze gevallen kan een specifieke afwijking worden toegestaan die enkel geldig is voor de betrokken proef indien de verantwoording toereikend wordt geacht.

Opgelet: bij multinationale proeven worden geen uitzonderingen toegestaan; het booklet systeem biedt een oplossing voor dit soort moeilijkheden.

**In geen enkel geval wordt een uitzondering op de regel van de drie landstalen toegestaan als de deelnemers aan de proef het/de geneesmiddel(en) mee naar huis nemen.**

## VERKLARING VAN DE BEVOEGDE PERSOON

In bijlage 3 vindt u een template die moet worden ingevuld door de Europese Bevoegde Persoon van de invoerder in het geval van geneesmiddelen vervaardigd buiten de EU/EER. Die template is slechts een voorbeeld; de vorm kan variëren maar de gegevens op deze template zijn de minimale gegevens die in de eigenlijke verklaring moeten voorkomen.

Wij danken u voor de aandacht die u aan deze omzendbrief zal schenken en verwijzen u voor eventuele vragen graag door naar de algemene mailbox van de afdeling R&D ([CT.RD@fagg.be](mailto:CT.RD@fagg.be)).



Greet Musch  
Directeur-generaal DG Pre-vergunning



Xavier De Cuyper  
Administrateur-generaal van het FAGG

## Bijlage 1

### MAJEURE TEKORTKOMINGEN

- protocol: ontbrekend
- samenvatting van het protocol: ontbrekend
- investigators brochure: ontbrekend
- voor producten met vergunning om op de markt te komen: ontbrekende SKP
- GMP: EU toelating voor fabricage ontbreekt / operatie niet toegelaten
- GMP: ontbrekende Belgische fabricagevergunning
- GMP: "Declaration of GMP compliance" ontbrekend voor een biologische substantie
- GMP: "Declaration of GMP status" ontbrekend of ontoereikend
- IMPD: ontbrekend
- IMPD: geen informatie over de blinding
- IMPD: geen informatie over de overencapsulering (bioequivalentie)
- IMPD: geen informatie over de placebo
- IMPD: niet conform aan de CTD structuur
- IMPD: ontbrekende firma's in sectie P.3
- EU application form: ontbrekende PDF versie of niet conform aan het XML bestand
- EU application form: niet getekend door de indiener (gescande versie volstaat)
- EC's: foutieve keuze van het ECBEA (ethisch comité bevoegd voor het geven van het enkel advies) (zie omzendbrief 543)

### MINEURE TEKORTKOMINGEN

- onvolledige begeleidende brief (cfr. Detailed Guidance)
- etikettering niet conform
- IMPD: ontbrekende TSE certificaten
- FANC vergunningen: voor radiofarmaceutica
- EU application form: tegenstrijdigheden
- NIMPs: informatie over NIMP(s) niet aanwezig of onvolledig

## Bijlage 2

### 1. ALGEMEEN

Voor een vlottere verwerking en archivering zullen aanvragen voor klinische proeven en substantiële amendementen in de toekomst elektronisch moeten worden ingediend.

**Vanaf heden zullen enkel nog elektronische aanvragen voor klinische proeven in rekening worden genomen.**

Tijdens de overgangperiode en tot 28/02/2011 kunnen dossiers nog elektronisch of op papier worden ingediend. Het is echter raadzaam om van nu af aan het volledige dossier elektronisch in te dienen.

### 2. DRAGER

De elektronische data moeten op een compact disc worden gebrand (cd of dvd).

Wij aanvaarden enkel de volgende dvd-formaten:

-DVD-ROM

-DVD-RAM

Dossiers die worden ingediend op niet-standaard schijven worden niet aanvaard.

### 3. FORMAAT

Elektronisch ingediende documenten moeten in **PDF-formaat** worden ingediend, met uitzondering van het Europees aanvraagformulier (EU Application Form), dat naast het PDF-formaat ook in XML-formaat moet worden ingediend.

Om verdere verwerking te vereenvoudigen moeten deze PDF-bestanden bewerkbaar zijn (bv.: kopiëren en plakken, opzoeken van sleutelwoorden enz.)

Verplichtingen op het vlak van de voorbereiding van de PDF-bestanden:

1. De bestanden moeten handelingen toelaten zoals kopiëren en plakken of andere. Indien om een of andere reden het brondocument niet meer beschikbaar is, mag de aanvrager een gescande kopie indienen. De ingediende documenten moeten echter goed leesbaar zijn.
2. Attesten, certificaten, vergunningen en andere documenten met een handtekening moeten gescand worden.
3. De opmaak moet zo overzichtelijk mogelijk zijn. In de mate van het mogelijke vragen wij een gedetailleerde inhoudsopgave te voorzien waarmee op een snelle manier kan worden overgegaan naar bepaalde tekstonderdelen.
4. De bestanden mogen niet beschermd zijn met een wachtwoord.
5. Voor elk stuk uit het aanvraagdossier voor een klinische proef moet een apart bestand bestaan.
6. De bestandsnamen moeten een zekere syntaxis volgen (cf. volgend punt).
7. De PDF-versie van het Europees aanvraagformulier moet in twee keer worden opgeslagen: een eerste deel bevat het formulier op zich en het tweede deel bevat enkel de gescande bladzijde met de handtekening.

Hetzelfde principe is van toepassing op het "Substantial Amendment Notification Form".



Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en  
Gezondheidsproducten

#### 4. BESTANDSNAAM

Gelieve de volgende syntaxis te volgen bij het benoemen van de verschillende bestanden: eerst het EudraCT-nummer, gevolgd door de bestandsnaam in het Engels (cf. lijst hieronder):

Voorbeeld:

EudraCTnummer-Naam bestand.pdf

2010-090094-00-Covering-Letter.pdf

##### **Bijzondere gevallen:**

1°) Voor de benaming van de gescande documenten met handtekening wordt u verzocht de vermelding "signature" aan de naam toe te voegen.

Voorbeeld: 2010-090094-00-Application-Form-Signature.pdf

2°) Indien het document verwijst naar een bepaald geneesmiddel (experimenteel of vergund geneesmiddel), wordt u verzocht de naam van het geneesmiddel in de bestandsnaam op te nemen.

Voorbeeld: EudraCT-nummer-Manufacturing-Authorisation-Naam geneesmiddel.pdf

Hieronder vindt u een (niet-beperkende) lijst met bestandsnamen.

Initiële dossiers

INFORMATIE	NAAM PDF-BESTAND
Begeleidende brief	Covering-Letter.pdf
Aanvraagformulier (PDF)	Application-Form.pdf
Aanvraagformulier (XML)	Application-Form.xml
Handtekening	Application-Form_Signature.pdf
Lijst van Europese bevoegde instanties waarbij de aanvraag werd ingediend	Competent-Authorities.pdf
Mening van het ethisch comité	Ethics-Committee-Opinion.pdf
Kopie/Samenvatting wetenschappelijk advies	Scientific-Advice.pdf
Protocol	Protocol.pdf
Investigators Brochure	Investigator-Brochure.pdf
Dossier van het geneesmiddel voor onderzoek (IMPD)	Impd.pdf
Vereenvoudigd dossier van het geneesmiddel voor onderzoek	Simplified-Impd.pdf
Samenvatting van de kenmerken van het product (SKP)	Smpc.pdf
Kopie van de vergunning voor de vervaardiging	Manufacturing-Authorisation.pdf
Verklaring van de bevoegde persoon	Qp-Declaration.pdf
GMP-certificaat voor biologische werkzame stof	Gmp-Active-Substance.pdf
Kopie van de invoervergunningen	Importers-Authorisation.pdf
Viral safety studies	Viral-Study.pdf
TSE-certificaten	Tse-Certificate.pdf
Etikettering in alle landstalen	Labels.pdf

Amendementen

INFORMATIE	NAAM PDF-BESTAND
Begeleidende brief	Covering-Letter.pdf
Substantial Amendment Notification Form (PDF)	Amendment-Application-Form.pdf
Handtekening	Amendment-Application-Form-Signature.pdf
<i>Lijst met gewijzigde documenten</i>	<i>Zie nomenclatuur in voorgaande tabel</i>
Aanvraagformulier (PDF)	Application-Form.pdf
Aanvraagformulier (XML)	Application-Form.xml
Handtekening	Application-Form-Signature.pdf



### Bijlage 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 .....

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 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.....