



VOTRE LETTRE DU

VOTRE REF.

NOTRE REF. **AFMPS/R&D/GM/LSA/2950**

DATE **24 MEI 2007**

ANNE(S) /

CONTACT DR GREET MUSCH

TEL. 02 524 80 65

FAX 02 524 80 01

E-MAIL CT.RD@fagg-afmps.be

Circulaire n° 493

**Aux promoteurs
d'essais cliniques**

- CONCERNE:**
- 1. Paiement additionnel de 850 € pour la soumission d'un dossier d'essai clinique**
 - 2. Clarifications à propos des amendements substantiels, non substantiels et urgents**
 - 3. Info concernant la fin, la fin prématurée, l'arrêt provisoire et le redémarrage d'un essai**
 - 4. Points importants lors de la soumission d'un dossier d'approbation d'un essai clinique**

Chère Madame, Cher Monsieur,

1. Paiement additionnel de 850 € pour la soumission d'un dossier d'essai clinique

A partir de l'entrée en vigueur de l'A.R. du 22 mai 2007, un montant **additionnel de 850 €** devra être payé pour chaque demande d'approbation d'un essai clinique. Cela signifie maintenant que pour la soumission d'une demande d'essai clinique, une redevance de 2850 € doit être versée sur le **nouveau** numéro de compte du département R&D suivant: **679-0001514-59**.

Les paiements pour les amendements (**250 €** par amendement par numéro EudraCT) doivent également être réalisés sur ce nouveau numéro de compte.

Données de la banque:

Poste Financière - Chaussée d'Anvers 59 - B-1100 Bruxelles

Code SWIFT: PCHQBEBB

Code IBAN: BE84 6790 0015 1459

Veillez mentionner à chaque versement la communication 'EudraCT' suivie du numéro EudraCT. Ceci est également valable pour un amendement avec la mention supplémentaire 'amendement'.

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



Agence Fédérale des Médicaments et des Produits
de Santé

2. Clarifications à propos des amendements substantiels, non substantiels et urgents

2.1 Amendements substantiels

Un amendement est une modification des documents scientifiques fournis lors de la demande d'autorisation d'un essai clinique. Un amendement est considéré comme substantiel quand le changement a un impact significatif sur :

- la sécurité ou l'intégrité physique ou mentale du sujet
- la valeur scientifique de l'essai
- l'organisation et la manière dont l'essai sera exécuté
- la qualité et la sécurité de chaque IMP utilisé dans l'essai

L'annexe 5 de 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.*' décrit un certain nombre de situations générales entraînant des amendements substantiels.

→ Une liste d'amendements substantiels et non substantiels est donnée en ANNEXE 1. Cette liste n'est toutefois pas limitative.

Le cadre légal partage les compétences relatives aux essais cliniques entre l'Autorité Compétente (AC) et le Comité d'Ethique Habilité à rendre l'Avis Unique (CEHAU). L'AC est compétente pour prononcer un avis sur les éléments en rapport avec les données de qualité et les données précliniques du médicament pour essai clinique. Les autres points du dossier font l'objet d'un avis émis par le CEHAU.

→ un amendement substantiel doit toujours être soumis auprès de l'AC et du CEHAU. Il est cependant possible que certaines modifications doivent uniquement être approuvées par le CEHAU (et donc doivent être envoyées pour notification à l'AC) et inversement.

2.2 Amendements non substantiels

Les amendements non substantiels ne concernant pas le protocole ne doivent être communiqués ni à l'AC ni au CEHAU. Toutefois, ils doivent être listés et envoyés séparément avec la Brochure de l'Investigateur (BI) lors de sa mise à jour annuelle. La BI mise à jour doit être envoyée annuellement au CEHAU et à l'AC. La liste des amendements non substantiels doit également être disponible sur demande sur le site d'investigation et chez le promoteur. La responsabilité de la classification d'un amendement comme amendement non substantiel incombe au promoteur.



Agence Fédérale des Médicaments et des Produits
de Santé

2.3 Procédure

2.3.1 Soumission

Lors de la soumission d'un amendement, les points suivants doivent être pris en considération :

- Un amendement, qu'il soit pour le CEHAU, l'AC ou les deux, doit toujours être soumis en parallèle au comité d'éthique habilité à rendre l'avis unique et à l'autorité compétente.
- Chaque amendement doit être désigné par un numéro de référence ne correspondant qu'à cet amendement et qui permet de le différencier clairement des autres modifications du dossier.
- La validation peut commencer dès que le département R&D a le dossier en sa possession ainsi que la preuve de paiement de la poste financière sur le nouveau numéro de compte du département R&D 679-0001514-59 (250 € par amendement par numéro Eudra-CT). Une redevance de 250 € doit également être versée directement au CEHAU lorsque l'amendement nécessite l'approbation de ce dernier.
- Le dossier doit contenir les documents suivants :
 - Une lettre d'accompagnement avec description de l'amendement (y compris le numéro EudraCT(2), le numéro de protocole, le titre de l'essai, le code de l'amendement et la date) et les raisons de la soumission de cet amendement. La lettre d'accompagnement doit contenir toute forme d'information qui ne serait pas mentionnée dans le "European amendment form" et qui pourrait avoir un impact sur le risque encouru par les participants à l'essai.
 - Le "European amendment form" : (<http://eudract.emea.europa.eu/document.html>);
 - Les documents modifiés/un aperçu des modifications sous forme de tableau (avant et après)/l'information justifiant l'amendement (par ex: si d'application : un résumé des données, l'évaluation risques/bénéfices mise à jour, conséquences possibles pour les patients déjà impliqués dans l'essai, conséquences possibles pour l'évaluation des résultats de l'essai)
 - Le "European application form" en version papier et format électronique XML en cas de modification du formulaire original.
- La soumission d'une version papier reste obligatoire tant que la procédure de soumission électronique unique n'est pas encore d'application. La soumission des documents modifiés sous format électronique est toutefois souhaitée en plus de la version papier.

- Il est très important de compléter le “European amendment form” de façon correcte :
 - Pour un amendement substantiel destiné uniquement à l’AC (voir annexe 1), les sections A.2 et A.4.2 doivent être cochées;
 - Pour un amendement substantiel destiné uniquement au CEHAU (voir annexe 1), les sections A.3 et A.4.1 seront cochées ;
 - Pour plusieurs modifications, qui doivent être autorisées à la fois par le CEHAU et par l’AC, les sections A.2 et A.3 seront cochées;
 - Les sections relatives au promoteur, au dossier original et à l’amendement doivent être rigoureusement complétées.

- Quand l’amendement concerne plusieurs essais cliniques dans lesquels le même médicament est utilisé, le promoteur peut soumettre un seul dossier à l’AC et au CEHAU. Cependant, la lettre d’accompagnement doit contenir une liste de tous les essais concernés, y compris les numéros Eudra-CT correspondants et les codes d’amendement correspondants. Une redevance de 250 € par numéro Eudra-CT est toutefois toujours obligatoire dans ce cas particulier.

- Quand des **mesures de sécurité urgentes** sont nécessaires pour protéger les patients, celles-ci peuvent être prises immédiatement. Le promoteur doit dans tous les cas avertir l’AC et le CEHAU aussi vite que possible. Pour l’AC, le service administratif du département R&D sera contacté par téléphone: Mr. Vlaeminck (+ 32 2 524 83 45) ou Mme Durllet (+ 32 524 80 66). De plus, dans les 15 jours calendrier qui suivent, le promoteur doit impérativement soumettre un amendement substantiel décrivant les événements, les mesures prises et le plan d’action.

- Un changement du CEHAU ne peut être communiqué au moyen d’un amendement substantiel. Ce changement entraîne une nouvelle soumission du dossier avec le même numéro Eudra-CT accompagné de la lettre A, B, C, ... puisqu’il s’agit d’une resoumission. Ce dossier sera donc soumis à nouveau en parallèle au CEHAU et à l’AC. Une redevance de 2000 € sera à nouveau versée sur le compte de l’AC ; une redevance de 1000 € sera versée au nouveau Comité d’éthique habilité à rendre l’avis unique et une redevance de 300 € à chaque autre Comité d’éthique.

- La soumission d’un amendement avant l’approbation du dossier original ne sera pas acceptée.



Agence Fédérale des Médicaments et des Produits
de Santé

2.3.2 Traitement

Un amendement sera traité endéans le même délai que le dossier original (15 jours calendrier pour une phase 1 et 28 jours calendrier pour les autres phases). Le début du traitement d'un amendement substantiel pour l'AC est confirmé à l'applicant au moyen d'un e-mail.

En fin de procédure, un e-mail de clôture du dossier sera envoyé à l'applicant, suivi d'une lettre officielle, envoyée par la poste.

Quand un amendement substantiel doit uniquement être approuvé par le CEHAU, notre service envoie uniquement un e-mail confirmant que seule l'approbation du CEHAU est exigée pour la mise en application de la modification.

2.3.3 Mise en oeuvre de la modification

L'amendement peut uniquement être mis en application si l'AC n'a pas formulé d'objections motivées à l'encontre de cette modification substantielle à l'expiration du délai légal. Si l'approbation du CEHAU est nécessaire, la modification ne peut être appliquée que si cette approbation a été reçue.

(1) Le terme "notification", tel que mentionné dans l'annexe 5 de 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.', correspond au terme "soumission" tel que mentionné dans le présent document et ne peut en aucun cas être considéré comme une « notification » telle que nous la mentionnons dans le texte ci-dessus.

(2) Vu qu'un nouveau numéro Eudra-CT doit être demandé pour chaque nouvel essai clinique, les amendements soumis pour un essai clinique doivent utiliser le même numéro Eudra-CT que pour l'essai original. En conséquence, les amendements relatifs à des essais soumis avant la loi du 7 mai 2004, n'ont pas de numéro Eudra-CT, tout comme les essais originaux. La procédure décrite ci-dessus (cfr. Paragraphe 3.1) n'est donc pas d'application non plus pour ce type d'amendement. Les amendements relatifs à des essais approuvés par le comité d'éthique avant le 7 mai 2004 doivent être envoyés par l'applicant uniquement pour notification au département R&D.



Agence Fédérale des Médicaments et des Produits
de Santé

3. Info concernant la fin, la fin prématurée, l'arrêt provisoire et le redémarrage d'un essai

Fin d'un essai:

Dans les 90 jours calendrier qui suivent la fin d'un essai, le promoteur informe le CEHAU. Dans le même délai, le promoteur avertit le département R&D de l'AFMPS au moyen du formulaire "Declaration end of trial", disponible sur le websit EudraCT: (<http://eudract.emea.europa.eu/>)

Nous encourageons vivement les promoteurs à communiquer la fin de l'essai au moyen d'un email envoyé à l'adresse suivante: ct.rd@fagg-afmps.be, avec comme sujet "END OF TRIAL + EUDRACTnr" et le formulaire "Declaration end of trial" en annexe.

Fin prématurée d'un essai:

Le délai de 90 jours prévu pour la "fin d'un essai" est réduit à 15 jours quand l'essai doit être stoppé prématurément. En plus du formulaire "Declaration end of trial" complété, les raisons de l'arrêt prématuré de l'essai doivent être clairement exposées et communiquées.

L'annonce de la fin prématurée d'un essai doit toujours être communiquée sous format papier à l'attention du Dr. Greet Musch, chef du département R&D, accompagnée d'un exposé clair des raisons de l'arrêt prématuré.

Arrêt temporaire d'un essai:

Quand un promoteur arrête temporairement un essai, il doit avertir au plus vite l'AC et le CEHAU, au plus tard dans les 15 jours calendrier.

L'arrêt temporaire doit être soumis sous la forme d'un amendement substantiel (avec le formulaire annexe 2 "notification of a substantial amendment"). Les raisons de l'arrêt et l'impact de celui-ci doivent être clairement décrites (ex: arrêt du recrutement, arrêt du traitement,...).

Redémarrage d'un essai:

Pour redémarrer un essai arrêté temporairement, le promoteur doit introduire une demande de redémarrage, formulée comme un amendement substantiel (avec le formulaire annexe 2 "notification of a substantial amendment"). Les fondements relatifs à la sécurité justifiant le redémarrage de l'essai doivent être ajoutés.

Attention: l'essai ne peut redémarrer qu'après approbation du CEHAU et si l'AC n'a pas émis d'objection motivée à l'expiration du délai légal.

Si le promoteur décide de ne pas redémarrer l'essai, il doit communiquer cette décision dans les 15 jours, selon les conditions décrites plus haut (« arrêt prématuré d'un essai »).

4. Points importants lors de la soumission d'un dossier pour un essai clinique

Le contenu de la circulaire 447 n'est plus d'actualité. Pour la soumission d'un dossier relatif à un essai clinique nous vous renvoyons à la présente circulaire ainsi qu'à notre site web: www.afmps.be


La situation actuelle pour ce qui concerne la soumission d'un dossier de demande pour un essai clinique est la suivante:

- Les documents 'Retribution Clinical Trial' et le 'National application form' ne doivent plus être ajoutés au dossier de soumission.
Le commencement de la validation de l'essai clinique débute uniquement après réception du dossier et de la preuve du paiement sur le nouveau numéro de compte 679-0001514-59. Si l'applicant n'a reçu aucune nouvelle de nos services 14 jours après le versement de la redevance et l'envoi du dossier, il est vivement conseillé de nous contacter afin d'identifier et de résoudre le plus rapidement possible un éventuel problème de réception du dossier ou du paiement.
Nous voulons insister encore une fois sur le fait que le paiement à partir de l'étranger peut entraîner des frais supplémentaires. Veuillez, s'il-vous-plaît, en tenir compte.
- Durant la validation, nous vérifierons si le dossier contient une révision annuelle de l' 'investigator brochure'.
- Le promoteur ne doit plus nous envoyer de copie de l'avis du CEHAU vu que ce dernier nous tient systématiquement au courant de cet avis.

Nous vous remercions pour l'attention que vous accorderez à cette circulaire et nous prions d'agréer l'expression de notre considération distinguée,



Greet Musch
Chef du département R&D



Xavier De Cuyper
Administrateur général



Agence Fédérale des Médicaments et des Produits
de Santé

ANNEXE 1

Liste des amendements substantiels et non substantiels (liste non limitative)

1) Amendements substantiels pour l'AC et le CEHAU

- Chaque modification des données de contact du promoteur, applicant ou représentant légal. Dès l'implémentation de cet amendement, ces nouvelles données doivent être mentionnées dans tous les documents liés à l'essai. Les documents qui se trouvent déjà sur le site d'investigation (comme l'Inform Consent, les étiquetages, etc...) ne doivent pas être amendés ;
- Changement de promoteur ou du représentant légal (ex : transfert des responsabilités du promoteur à une autre personne ou organisation);
- Changement du ou des centres d'investigation ou ajout de nouveaux centres d'investigation
- Modification de la BI s'il y a une modification du rapport risques/bénéfices ;
- Modifications substantielles des données de pharmacologie non-clinique et toxicologique

Quand l'évaluation du rapport risques/bénéfices est modifiée par:

- des résultats de nouveaux tests pharmacologiques ;
- une nouvelle interprétation des tests pharmacologiques existants;
- de nouveaux tests de toxicité;
- une nouvelle interprétation des tests de toxicité existants;
- des résultats de nouveaux essais d'interaction;

2) Amendements substantiels pour l'AC

- Modifications liées à l'IMP:

- Modification liée à l'importation d'un IMP (ex : changement du site d'importation)
- Changement du nom ou du code d'un IMP (ex : changement du code de la firme vers un INN ou une marque durant l'essai : modification de l'étiquetage)
- Changement du matériel d'emballage primaire;
- Changement du ou des fabricant(s) d'une substance active (SA): ex: changement vers un nouveau fabricant;
- Changement du procédé de fabrication d'une SA : ex :
 - Routes de synthèse modifiées (au niveau des étapes finales de la synthèse);
 - Impuretés supplémentaires ou nouvelles impuretés (cfr. Un élargissement des critères d'acceptance pour des impuretés individuelles doit être justifié d'un point de vue toxicologique);
 - Modification des propriétés physicochimiques influençant la qualité de l'IMP (ex: distribution de la taille des particules, polymorphisme, etc.);

- Modification des spécifications de la SA: ex:
 - Elargissement des critères d'acceptance;
 - Suppression de tests relatifs au contrôle de qualité de la SA;
- Modification de la fabrication d'un IMP;
- Modification des spécifications (de release ou en fin de validité) d'un IMP:
 - Elargissement des critères d'acceptance avec pertinence clinique (ex : changement de la dureté de l'IMP avec influence sur la désintégration et/ou de la dissolution in-vitro) ;
 - Suppression de tests relatifs au contrôle de qualité de l'IMP ;
 - Modification des spécifications des excipients entraînant un changement dans l'activité du médicament, par ex. modification de la répartition de la taille des particules avec influence sur la dissolution in-vitro;
 - Modification dans la formulation de l'IMP:
Ex: une modification de la composition de l'IMP (y compris un changement d'excipients par d'autres avec les mêmes caractéristiques fonctionnelles);
 - Modification des procédures de contrôle d'une SA: ex: remplacement d'une procédure existante par une nouvelle procédure;
 - Modification des procédures de contrôle d'un IMP;
 - Modification des procédures de contrôle d'un excipient non décrit dans la pharmacopée ;
 - Diminution de la durée de validité (y compris après première ouverture et reconstitution);
 - Modification (ex: restrictions) des conditions de conservation de la SA de l'IMP;
 - Modification de la procédure de reconstitution et/ou d'administration de l'IMP;
 - Retrait ou suspension provisoire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de l'IMP ou modifications substantielles de cette AMM.

Remarque:

Chaque amendement lié à un IMP et qui entraîne un nouveau risque potentiel pour le patient/sujet devra être considéré comme un amendement substantiel. C'est le cas en particulier pour les modifications concernant les impuretés, la contamination microbienne, la sécurité virale, la TSE et pour la modification de la stabilité de l'IMP notamment quand des produits de dégradation toxiques peuvent se former.

3) Amendements substantiels pour le CEHAU

- Modifications substantielles des données cliniques

Quand l'évaluation du rapport risques/bénéfices est modifiée par:

- des problèmes de sécurité rapportés lors d'essais avec le même IMP;
- des résultats de nouveaux tests de pharmacologie clinique;
- une nouvelle interprétation des tests de pharmacologie clinique existants;
- des résultats de nouveaux essais cliniques;
- une nouvelle interprétation des données existantes suite à des essais cliniques

- Modifications du protocole:

- Objectif de l'essai;
- Sujet de l'essai;
- Informed consent;
- Procédure de recrutement;
- Mesure de l'efficacité du médicament pour investigation;
- Schéma des prises d'échantillons (ex : prises de sang additionnelles pour raison de sécurité ou pour mesurer l'efficacité, nouvelles règles d'échantillonnage pour les données pharmacocinétiques, ...);
- Ajout ou changement de tests ou mesures (ex: introduction de nouvelles procédures de monitoring; nouvelles mesures pour la détermination de la fin d'essai primaire);
- Nombre de participants à l'essai;
- Réduction du nombre de visites des patients chez l'investigateur;
- Catégories d'âge des participants;
- Critères d'inclusion;
- Critères d'exclusion;
- Nouvelle définition du groupe à haut risque ;
- Safety monitoring;
- Durée d'exposition au médicament pour investigation (ex: poursuite du traitement après la fin de l'essai);
- Modification de la dose administrée de médicament pour investigation (ex : révision à la hausse de la dose maximale tolérée);
- Fin de la partie phase 1 d'un essai, avec définition de la dose recommandée pour la partie phase 2 ;
- Extension de la durée du traitement en aveugle ;
- Modification du comparateur;
- Analyse statistique;
- Modification de la procédure de reconstitution et/ou d'administration de l'IMP ;
- Addition d'une extension de l'essai en open label ;
- Addition de pharmacogénétique optionnelle ;
- Matériel de motivation pour les patients ;

- Nouveau matériel explicatif pour l'auto-administration de médicament.
 - Modifications de la Brochure de l'Investigateur:
 - Chaque modification de la BI qui change le profil de sécurité de l'IMP de telle manière que les rapports de pharmacovigilance en seront modifiés ;
 - Modification de la BI entraînant une modification de l'inform consent ;
 - Modifications des dispositions pour l'essai clinique:
 - Changement de l'investigateur principal ou ajout de nouveaux investigateurs (même au sein d'un site déjà approuvé);
 - Changement de l'investigateur coordinateur;
 - Modification des tâches principales attribuées au CRO;
 - Changement de la définition de la fin de l'essai.
- 4) **Amendements non substantiels**
- Modifications liées à l'IMP:
 - Remplacement du matériel d'emballage primaire par un emballage alternatif déjà mentionné dans l'IMPD;
 - Utilisation d'un nouveau fabricant de la SA au sein de la même firme mère et sans changement des spécifications;
 - Changement du procédé de fabrication de la SA: ex:
 - Modification des premières étapes de la synthèse (préalablement au matériel GMP de départ);
 - Modification des paramètres du process sans que le procédé de synthèse et les réactifs soient modifiés;
 - Fabrication à plus grande échelle à condition que les spécifications de la SA ne soient pas élargies.
 - Modification des procédures de test de la SA ou de l'IMP: ex: variations sur des procédures de test existantes et déjà décrites dans un IMPD précédent. Les nouvelles conditions de test doivent être validées et doivent produire des résultats de validation comparables ou supérieurs. Dans le cas contraire, la modification devra être considérée comme un amendement substantiel;
 - Modification de la fabrication d'un IMP: ex:
 - Modification des paramètres du process si le procédé de fabrication est inchangé;
 - Fabrication à plus grande échelle à condition que les spécifications de l'IMP ne soient pas élargies.
 - Rétrécissement des critères d'acceptance dans les spécifications de l'IMP (de release et en fin de validité);



Agence Fédérale des Médicaments et des Produits
de Santé

- Prolongation de la durée de validité et/ou extension des conditions de conservation basée(s) sur des données supplémentaires à condition que les spécifications de shelf-life de l'IMP ne soient pas modifiées.
- Modification de la formulation de l'IMP: ex:
 - Enrobages non fonctionnels de comprimés avec composition qualitative identique mais dont la composition quantitative diffère;
 - Modification de la forme de comprimés à libération immédiate.
- Autres changements:
 - Suppression de fautes de frappe;
 - Changements administratifs (ex: changement du nom ou de l'adresse du fabricant de l'IMP);
 - Clarifications mineures dans le protocole;
 - Update de la BI (sauf s'il y a modification de l'évaluation du rapport risques/bénéfices);
 - Modification de la documentation utilisée pour récolter les données (ex: case report file) ;
 - Communication d'une approbation FDA

Remarque:

La liste des amendements substantiels et non substantiels décrit les amendements les plus importants et les amendements rencontrés le plus couramment. Pour les amendements aux essais cliniques non décrits dans la liste ci-dessus mentionnée et pour lesquels il pourrait y avoir des hésitations quant à la nature de l'amendement, il faut toujours partir du principe que la modification est substantielle. Dans de tels cas, l'applicant/promoteur de l'essai clinique peut toujours demander l'avis du département R&D de l'Agence Fédérale pour les Médicaments et Produits de Santé via l'adresse e-mail générale : ct.rd@fagg-afmps.be.