

Autorisation d'Essais Cliniques Hors Produit de Santé

Avis aux promoteurs

Mars 2016

TABLE DES MATIERES

Table des matières	1
Liste des abréviations	4
Préambule	5
A. <i>Portée et objet de l'avis aux promoteurs</i>	5
B. <i>Dispositif législatif et réglementaire</i>	5
C. <i>Références législatives et réglementaires</i>	5
D. <i>Demandes d'informations complémentaires</i>	7
1. <i>Demande d'informations réglementaires</i>	7
2. <i>Demande d'informations concernant un dossier déjà soumis à l'ANSM</i>	7
Partie 1 : Définitions	8
A. <i>Recherche biomédicale</i>	8
B. <i>Le promoteur</i>	9
C. <i>Le représentant légal du promoteur</i>	9
D. <i>Le demandeur</i>	10
Partie 2: Demande d'autorisation de l'essai clinique	11
A. <i>Démarches administratives</i>	11
1. <i>Numéro d'enregistrement national IDRCB</i>	11
2. <i>Soumission du dossier de demande d'AEC HPS à l'ANSM</i>	11
a) <i>Principes généraux du contenu du dossier d'AEC HPS</i>	11
b) <i>Contenu du dossier de demande d'AEC pour l'ANSM</i>	12
c) <i>Le dépôt de dossier d'AEC HPS en pratique</i>	14
B. <i>Instruction du dossier d'AEC HPS par l'ANSM</i>	15
1. <i>Recevabilité des dossiers</i>	15
2. <i>Accusé de réception/ Notification de non recevabilité</i>	15
3. <i>Évaluation technique des dossiers</i>	15
4. <i>Délais d'évaluation</i>	16
5. <i>Courrier intermédiaire</i>	16
6. <i>Retrait de la demande d'AEC par le demandeur</i>	17
7. <i>Autorisation de l'essai</i>	17
a) <i>Régime d'autorisation</i>	17
b) <i>Validité de l'AEC</i>	18
c) <i>Portée de l'autorisation d'essai clinique</i>	18
8. <i>Refus d'autorisation d'essai clinique et voies de recours</i>	19
a) <i>Recours gracieux</i>	19
b) <i>Recours contentieux (recours juridictionnel)</i>	20
C. <i>Communication entre l'ANSM et le CPP</i>	20
1. <i>Au cours de l'évaluation de la demande d'AEC</i>	20
2. <i>À l'issue de l'évaluation de la demande d'AEC</i>	20
D. <i>Déclaration du début de la recherche</i>	21
Partie 3 : modification de l'essai clinique	22

A.	<i>Définition</i>	22
B.	<i>Soumission du dossier de demande d'AMS à l'ANSM</i>	22
1.	Langue	23
2.	Contenu du dossier de demande d'AMS pour l'ANSM.....	23
3.	Le dépôt du dossier d'AMS en pratique	23
C.	<i>Instruction du dossier d'AMS d'EC HPS par l'ANSM</i>	24
a)	Recevabilité des dossiers	24
b)	Évaluation technique des dossiers	24
c)	Délais d'évaluation.....	24
d)	Courrier intermédiaire	25
e)	Autorisation de modification substantielle.....	25
f)	Refus d'autorisation de modification substantielle et voies de recours.....	25
D.	<i>Cas particuliers</i>	26
1.	Arrêt temporaire de la recherche.....	26
2.	Reprise de la recherche après un arrêt temporaire	26
3.	Modifications consécutives à un fait nouveau / Mesures urgentes de sécurité	26
4.	Modifications apportées à l'initiative du promoteur avant le début de la recherche.....	27
a)	Demande de modification déposée avant obtention de l'AEC	27
b)	Demande de modification déposée après obtention de l'AEC mais avant le commencement de la recherche	28
5.	Modifications apportées à la demande de l'ANSM	28
a)	Modifications demandées par l'ANSM pendant la période d'évaluation de la demande d'AEC	28
b)	Modifications demandées par l'ANSM après délivrance de l'AEC	28
E.	<i>Modifications non substantielles</i>	28
F.	<i>Exemples de modifications substantielles et non substantielles pour l'ANSM</i>	29
G.	<i>Exemples de tableaux comparatifs</i>	31
1.	Exemple 1 : Présentation recommandée lorsque les modifications substantielles sont peu nombreuses	31
2.	Exemple 2 : Présentation recommandée lorsque les modifications substantielles sont nombreuses	32
Partie 4 : vigilance d'un essai clinique HPS		33
A.	<i>DEFINITIONS RELATIVES À LA VIGILANCE</i>	33
1.	Évènement indésirable	33
2.	Effet indésirable d'un essai ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L. 5311-1 du CSP	33
3.	Évènement ou effet indésirable grave	33
4.	Effet indésirable inattendu	33
B.	<i>Rôle des investigateurs en matière de vigilance des EC HPS</i>	34
1.	Évaluation de la gravité / lien de causalité des événements indésirables	34
2.	Notification au promoteur des événements indésirables graves.....	34
3.	Rapport de suivi d'une notification d'un événement indésirable grave	34
4.	Identification des personnes se prêtant à la recherche	34
5.	Évènements déterminants pour l'évaluation de la sécurité des personnes se prêtant à la recherche	34
C.	<i>Rôle du promoteur en matière de vigilance des EC HPS</i>	35
1.	Responsabilités du promoteur - Généralités.....	35
2.	Déclaration des données de sécurité par le promoteur à l'ANSM et au CPP	35
a)	Données soumises à déclaration immédiate	36
b)	Données soumises à déclaration périodique	38
3.	Rôle du promoteur concernant l'information des investigateurs	41
D.	<i>Rôle de l'ANSM et du CPP en matière de vigilance des EC HPS</i>	41
1.	Rôle de l'ANSM	41
2.	Rôle du CPP.....	41

Partie 5 : déclaration de fin de l'essai	42
A. <i>Définition de la fin définitive de l'essai</i>	42
B. <i>Quand déclarer la fin de l'essai ?</i>	42
1. Fin de l'essai à son terme prévu : déclaration de fin d'essai dans les 90 jours	42
2. Fin anticipée de l'essai : déclaration de fin d'essai dans les 15 jours	42
C. <i>Contenu du dossier de déclaration de fin d'essai</i>	43
Partie 6 : communication des résultats de l'essai.....	44
A. <i>Le rapport final.....</i>	44
B. <i>Le résumé du rapport final</i>	44
Partie 7 : Récapitulatif des contacts ANSM	45
Partie 8 : Modèles de courriers	46
A. <i>Courrier de demande d'AEC HPS.....</i>	46
B. <i>Courrier de demande d'AMS d'EC HPS.....</i>	47

LISTE DES ABREVIATIONS

Abréviation	Définition
AEC	Autorisation d'Essai Clinique
AMS	Autorisation de Modification Substantielle
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
BI	Brochure Investigateur
CI	Courrier Intermédiaire
CPP	Comité de Protection des Personnes
CSP	Code de la Santé Publique
CEB	Collection d'Échantillons Biologiques
DT	Dossier Technique
EC	Essai Clinique
EIG	Effet Indésirable Grave
EIGI	Effet Indésirable Grave Inattendu
HPS	Hors Produit de Santé
MNS	Modification Non Substantielle
MSA	Modification Substantielle pour Autorisation
RAS	Rapport Annuel de Sécurité

PREAMBULE

A. PORTEE ET OBJET DE L'AVIS AUX PROMOTEURS

Cet avis aux promoteurs vise uniquement les recherches biomédicales ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L. 5311-1 du code de la santé publique (CSP), appelées par la suite « **essais HPS** » (essais Hors Produits de Santé).

Il a pour objectif de faciliter la lecture du dispositif législatif et réglementaire applicable à ces recherches en France et de préciser, sur un plan pratique, les attentes de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) notamment en termes de procédures, formats et contenus de dossiers de demande d'autorisation d'essai ou de demande d'autorisation de modification substantielle.

Il s'adresse aux promoteurs d'essais cliniques, aux sociétés prestataires de service mandatées par ces promoteurs, aux demandeurs, ainsi qu'à toute personne ou organisme susceptible d'être concerné par ce dispositif.

Cet avis aux promoteurs ne concerne pas :

- Les essais portant sur les produits de santé (produits visés à l'article L. 5311-1 du CSP tels que : les médicaments, les produits de thérapie cellulaire et génique, les tissus ou organes, les dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, les produits cosmétiques), pour lesquels des avis aux promoteurs spécifiques sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM ;
- Les recherches non interventionnelles (cf. paragraphe "Recherche biomédicale"), celles-ci n'entrant pas dans le champ d'application de la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 ;
- Les essais visant à évaluer les soins courants, tels que définis au 2° de l'article L. 1121-1 du CSP.

Cet avis aux promoteurs n'a pas pour vocation d'aborder de manière exhaustive les aspects du dispositif relatifs aux comités de protection des personnes (CPP) ou leurs attentes sur un plan pratique.

B. DISPOSITIF LEGISLATIF ET REGLEMENTAIRE

Les essais HPS sont encadrés par la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique et par son décret d'application n° 2006-477 du 26 avril 2006, ainsi que par les arrêtés s'y rapportant. L'ensemble de ces textes est entré en vigueur le 27 août 2006.

En outre, la loi n° 2008-337 du 15 avril 2008, publiée le 16 avril 2008, prévoit que l'ANSM est désormais la seule autorité compétente en matière de recherches biomédicales.

Il convient de noter que les dispositions de la loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (dite loi « Jardé ») ne sont pas encore entrées en vigueur, dans l'attente de la publication de ses textes d'application.

Les textes législatifs et réglementaires relatifs aux essais HPS en vigueur à ce jour sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM à l'adresse suivante :

[http://ansm.sante.fr/Activites/Hors-produits-de-sante/Reglementation/\(offset\)/4](http://ansm.sante.fr/Activites/Hors-produits-de-sante/Reglementation/(offset)/4).

C. REFERENCES LEGISLATIVES ET REGLEMENTAIRES

Dans le présent avis aux promoteurs, les articles auxquels il est fait référence sont ceux du CSP, et les textes législatifs et réglementaires seront cités par leur titre abrégé (cf. ci-dessous) (par exemple : "Loi du 9 août 2004" pour la "loi n° 2004-806 du 9 août 2004, modifiée, relative à la politique de santé publique").

	Titre abrégé	Titre complet	Date de publication au JORF ^[1]
Lois	Loi du 9 août 2004	Loi n° 2004-806 du 9 août 2004, modifiée, relative à la politique de santé publique	11 août 2004
	Loi du 15 avril 2008	Loi n° 2008-337 du 15 avril 2008 ratifiant l'ordonnance n° 2007-613 du 26 avril 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament	16 avril 2008
Décrets	Décret du 26 avril 2006	Décret n° 2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre premier du titre II du livre premier de la première partie du code de la santé publique relatif aux recherches biomédicales (dispositions réglementaires)	27 avril 2006
	Décret du 18 juin 2015	Décret n° 2015-692 du 18 juin 2015 modifiant certaines dispositions réglementaires relatives aux recherches biomédicales mentionnées aux articles L. 1125-1, L. 1125-2 et L. 1125-3 du code de la santé publique	20 juin 2015
Arrêtés	Arrêté AEC-HPS	Arrêté du 16 août 2006 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation au ministre chargé de la santé du dossier de demande d'autorisation de recherche biomédicale ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L. 5311-1 du code de la santé publique, tel que modifié par l'arrêté du 19 février 2009	26 août 2006 et 28 février 2009
	Arrêté CPP-HPS	Arrêté du 16 août 2006 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation du dossier de demande d'avis au comité de protection des personnes sur un projet de recherche biomédicale ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L. 5311-1 du code de la santé publique, tel que modifié par l'arrêté du 19 février 2009	26 août 2006 et 28 février 2009
	Arrêté Protocole-HPS	Arrêté du 16 août 2006 relatif au contenu et aux modalités de présentation d'un protocole de recherche biomédicale ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L. 5311-1 du code de la santé publique	26 août 2006
	Arrêté MS-HPS	Arrêté du 11 septembre 2006 fixant les modalités de présentation et le contenu de la demande de modification substantielle d'une recherche biomédicale ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L. 5311-1 du code de la santé publique auprès du ministre chargé de la santé et du comité de protection des personnes, tel que modifié par l'arrêté du 19 février 2009	26 septembre 2006 et 28 février 2009
	Arrêté Effets indésirables et faits nouveaux - HPS	Arrêté du 24 août 2006 fixant la forme, le contenu et les modalités des déclarations d'effets indésirables et des faits nouveaux dans le cadre d'une recherche biomédicale ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L. 5311-1 du code de la santé publique	21 septembre 2006
	Arrêté RAS-HPS	Arrêté du 15 août 2007 fixant les modalités de déclaration, la forme et le contenu du rapport de sécurité d'une recherche biomédicale ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L. 5311-1 du code de la santé publique	1 ^{er} septembre 2007
	Arrêté Fin de recherche / rapport final-HPS	Arrêté du 23 octobre 2006 relatif au contenu et aux modalités de présentation des informations relatives à la fin de recherche, au rapport final et au résumé du rapport final d'une recherche biomédicale ne portant pas sur un produit de santé mentionné à l'article L. 5311-1 du code de la santé publique	4 novembre 2006

^[1] JORF : Journal Officiel de la République française

D. DEMANDES D'INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

1. Demande d'informations réglementaires

Il est possible de solliciter des informations complémentaires concernant cet avis aux promoteurs ou concernant la réglementation applicable aux essais HPS en contactant l'ANSM **préférentiellement par e-mail** :

✉ **Adresse e-mail**

dair@ansm.sante.fr

✉ **Téléphone**

+33 (1) 55 87 36 58

2. Demande d'informations concernant un dossier déjà soumis à l'ANSM

Il est possible de solliciter l'ANSM par e-mail pour obtenir des informations concernant un dossier déjà soumis :

✉ **Adresse e-mail**

aec@ansm.sante.fr

✉ **Objet de l'e-mail**

HPS n°IDRCB Demande d'informations

Exemple : HPS 2016-A12345-00 Demande d'informations

PARTIE 1 : DEFINITIONS

A. RECHERCHE BIOMEDICALE

Articles L. 1121-1 ; L. 1121-3 et R. 1121-2 du CSP

L'article L. 1121-1 du CSP définit les recherches biomédicales comme « les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales ».

Le champ d'application des dispositions de la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 encadrant les recherches biomédicales se limite aux recherches biomédicales (RBM) dites « interventionnelles ».

La recherche biomédicale interventionnelle ou l'essai clinique interventionnel se définit par opposition à l'essai clinique non interventionnel (cf. infra).

Les recherches biomédicales interventionnelles comportent :

- les RBM portant sur les médicaments
- les RBM portant sur les médicaments de thérapie innovante (incluant les médicaments de thérapie cellulaire et les médicaments de thérapie génique)
- les RBM portant sur les médicaments de thérapie cellulaire xénogénique
- les RBM portant sur les dispositifs médicaux
- les RBM portant sur les produits cosmétiques
- les RBM portant sur les tissus
- les RBM portant sur les organes
- les RBM portant sur les produits sanguins labiles
- les RBM ne portant pas sur un produit de santé

⇒ Sont exclues de ce champ :

- Les recherches non interventionnelles :

Ce sont les recherches dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance. L'affectation du malade à une stratégie médicale donnée n'est pas fixée à l'avance par un protocole et relève de la pratique courante. La décision de prescription ou d'utilisation de produits est indépendante de celle d'inclure dans le champ de la recherche la personne qui se prête à celle-ci.

- Les recherches visant à évaluer les soins courants :

Ce sont les recherches visant à évaluer les soins courants, pour lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle mais des modalités particulières de surveillance sont prévues par un protocole, obligatoirement soumis à l'avis du CPP. Ce protocole précise également les modalités d'information des personnes concernées.

L'objectif de ces recherches est d'évaluer des actes, combinaisons d'actes ou stratégies médicales de prévention, de diagnostic ou de traitement qui sont de pratique courante, c'est-à-dire faisant l'objet d'un consensus professionnel, dans le respect de leurs indications.

Les modalités particulières mises en œuvre dans les recherches de soins courants ne comportent que des risques et des contraintes négligeables pour la personne qui se prête à la recherche.

⇒ Ne relèvent pas des recherches visant à évaluer les soins courants :

- les recherches portant sur le médicament
- les recherches portant sur des techniques ou des stratégies innovantes ou considérées comme obsolètes
- les recherches portant sur l'évaluation d'une combinaison innovante d'actes ou de produits, même si chacun de ceux-ci pris isolément est d'utilisation courante

- les recherches portant sur une comparaison de stratégies médicales, lorsqu'une de ces stratégies peut, en l'état des connaissances, être considérée comme supérieure à l'autre en termes de sécurité et d'efficacité

B. LE PROMOTEUR

Articles L. 1121-1 et L. 1123-14,12° du CSP

Le promoteur est la personne physique ou la personne morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain, qui en assure la gestion et qui vérifie que son financement est prévu. Celui-ci ou son représentant légal doit être établi dans l'Union européenne.

Lorsque plusieurs personnes prennent l'initiative d'une même recherche biomédicale, elles désignent une personne physique ou morale qui aura la qualité de promoteur et assumera les obligations correspondantes.

Un promoteur peut être qualifié de "non commercial" ou "commercial" pour un projet de recherche donné, selon la finalité de ce projet de recherche.

On entend par promoteur "non commercial" ou "institutionnel" ou "académique", tout organisme, personne physique ou morale qui prend l'initiative d'un essai clinique ne poursuivant pas un but lucratif. En France, il peut s'agir d'un organisme public de recherche, d'une université, d'un établissement public de santé ou d'un établissement de santé privé participant au service public hospitalier, d'un établissement public ou toute autre personne physique ou morale (par exemple: une association de patients) ne poursuivant pas un but lucratif.

On entend par promoteur "commercial" toute personne physique ou morale prenant l'initiative d'un essai clinique donné qui s'inscrit, au moment de la soumission de la demande d'autorisation d'essai clinique, dans le cadre d'un programme de développement d'une technique ou d'un produit et qui ne répond pas à la définition du promoteur institutionnel.

Il est à noter qu'un promoteur habituellement qualifié "d'institutionnel" peut, dans certains cas, être qualifié de promoteur "commercial" pour un essai clinique donné si, dans le cadre de cet essai, ce promoteur poursuit un but lucratif.

C. LE REPRESENTANT LEGAL DU PROMOTEUR

Article L. 1121-1 du CSP

Le promoteur peut être établi en dehors de la France. Dans ce cas :

- Si le promoteur est établi en dehors de l'Union européenne, il doit désigner un représentant légal. Ce représentant légal doit être établi dans l'Union européenne et doit respecter toutes les dispositions législatives et réglementaires françaises pour ce qui concerne l'essai clinique réalisé sur le territoire français. Le représentant légal assume alors les responsabilités du promoteur. Tout comme le promoteur, le représentant légal peut être une personne physique ou morale. Il peut lui-même déléguer certaines fonctions liées à la recherche, telles que par exemple la soumission du dossier de demande d'AEC, à une autre personne ou à un autre organisme qu'il aura désigné, tout en conservant les responsabilités y afférant (ex : société prestataire).
- Si un promoteur, établi en dehors du territoire de l'Union européenne, est amené à conduire plusieurs essais sur le territoire de l'Union européenne, ce promoteur, s'il le souhaite, peut désigner un représentant légal différent pour chacun des essais cliniques dont il assume la promotion.
- Si le promoteur est établi en dehors de la France mais au sein de l'Union européenne, il doit respecter toutes les dispositions législatives et réglementaires françaises pour ce qui concerne l'essai clinique réalisé sur le territoire français. Il ne peut pas désigner de représentant légal mais peut toutefois déléguer certaines de ses fonctions à une autre personne ou à un autre organisme (ex : société prestataire).

D. LE DEMANDEUR

On entend ici par demandeur la personne ou l'organisme qui est notamment chargé du dépôt de la demande d'autorisation d'essai clinique ou de modification substantielle auprès de l'ANSM.

Il peut s'agir :

- du promoteur
- du représentant légal du promoteur
- de la personne ou organisme délégué par le promoteur ou par son représentant légal pour soumettre la demande (ex : société prestataire)

PARTIE 2: DEMANDE D'AUTORISATION DE L'ESSAI CLINIQUE

A. DEMARCHES ADMINISTRATIVES

Articles 1 et 2 de l'arrêté AEC-HPS

Pour être mis en œuvre en France, le promoteur d'un essai HPS doit obtenir au préalable pour cet essai une autorisation d'essai clinique (AEC) de l'ANSM **et** un avis favorable d'un Comité de protection des personnes (CPP). Le CPP doit être choisi par le promoteur parmi ceux de l'inter-région où se situe l'investigateur (ou l'investigateur coordonnateur).

La demande d'AEC peut être effectuée avant, en même temps ou après la demande d'avis au CPP.

Préalablement au dépôt de la demande d'autorisation et d'avis, le promoteur doit :

- obtenir un numéro d'enregistrement de la recherche auprès de l'ANSM
- constituer le dossier de demande d'AEC
- constituer le dossier de demande d'avis

Une fois le dossier constitué, le promoteur doit soumettre à l'ANSM le dossier de demande d'AEC et au CPP concerné le dossier de demande d'avis.

1. Numéro d'enregistrement national IDRCB

Un numéro d'identification unique de l'essai, également appelé numéro IDRCB ou numéro d'enregistrement, doit être attribué à tout projet d'essai HPS.

Ce numéro doit être indiqué lors de toute demande d'AEC à l'ANSM et demande d'avis au CPP, ainsi que dans toute demande de modification substantielle relative à la recherche et toute autre déclaration.

Le numéro IDRCB est obtenu automatiquement, en suivant la procédure indiquée, sur le site Internet de l'ANSM :

<https://ictaxercb.ansm.sante.fr/Public/index.php>

2. Soumission du dossier de demande d'AEC HPS à l'ANSM

Pour toute question sur la qualification des essais cliniques (S'agit-il d'un essai HPS ? S'agit-il d'un essai portant sur un médicament ? S'agit-il d'un essai portant sur un dispositif médical ?...), le promoteur est invité à contacter l'ANSM selon les informations contacts indiquées en préambule (cf. chapitre "Demande d'informations réglementaires") en joignant tout document utile (notamment le protocole ou son résumé).

a) Principes généraux du contenu du dossier d'AEC HPS

⇒ Langue

Les pièces du dossier de demande d'AEC-HPS doivent être adressées à l'ANSM en langue française (cf. article 1 de la loi n°94-665 du 4 août 1994 relative à l'emploi de la langue française dite "Loi Toubon").

Toutefois, l'ANSM tolère que le dossier de demande d'AEC lui soit transmis en langue anglaise à l'exception des éléments listés ci-après, qui doivent impérativement être rédigés en langue française, sous peine d'irrecevabilité du dossier :

- le résumé du protocole
- le cas échéant, le formulaire complété de demande d'attestation en vue d'une importation de médicaments nécessaires à la réalisation de la recherche après obtention de l'AEC

La soumission de documents dans une langue autre que le français ou l'anglais n'est pas acceptée.

⇒ Documents/informations requis(es)

Lorsqu'un document ou une information requis(e) :

- n'est pas fourni(e) : il appartient au demandeur de justifier la non transmission de ce document/cette information.
- est remplacé(e) par un autre document : il appartient au demandeur de le préciser et de justifier ce remplacement.

Le demandeur utilisera le champ libre du **courrier de demande** d'autorisation d'essai clinique à cette fin.

Il appartiendra alors à l'ANSM, au vu des éléments fournis, de se prononcer sur la recevabilité du dossier de demande d'AEC.

⇒ Cohérence des informations versées dans les documents transmis

Il est important de veiller à la cohérence des informations versées d'un document à l'autre.

À titre d'exemple, le titre de la recherche ou le numéro d'identification IDRCB doivent être les mêmes sur le protocole, sur son résumé, dans le formulaire de demande d'AEC ainsi que sur tous les documents où ils sont reportés.

⇒ Documents non requis

Les éléments suivants (liste non exhaustive) ne sont pas à joindre au dossier de demande d'AEC :

- la note d'information destinée aux personnes qui se prêtent à la recherche
- le formulaire de recueil du consentement
- les cahiers d'observation
- les curriculum vitae des investigateurs
- les conventions de rémunération des investigateurs
- les conventions hospitalières
- les supports susceptibles d'être utilisés en vue du recrutement des personnes qui se prêtent à la recherche

Bien que ces documents ne soient pas joints au dossier de demande d'AEC transmis à l'ANSM, ils peuvent être demandés à tout moment, notamment en cas d'inspection.

b) Contenu du dossier de demande d'AEC pour l'ANSM

- **Par souci de simplification ou en application anticipée des dispositions de loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (dite loi « Jardé »), il n'est plus requis de transmettre les documents suivants à l'ANSM lors de la demande d'AEC :** Autorisation écrite permettant au demandeur d'agir pour le compte du promoteur
- Copie de l'attestation d'assurance
- Copie de l'avis du CPP (sauf si l'avis du CPP est défavorable)
- Déclaration d'une collection d'échantillons biologiques humains
- Informations concernant le répertoire des recherches biomédicales autorisées
- L'avis d'un comité scientifique consulté par le promoteur

Le dossier de demande d'AEC d'essai HPS se compose des documents suivants :

- le courrier de demande d'autorisation d'essai clinique « Hors produit de santé »
- le formulaire de demande d'autorisation
- le protocole de l'essai
- le résumé du protocole
- la brochure pour l'investigateur lorsque la recherche porte sur des produits autres que ceux mentionnés à l'article L. 5311-1 du CSP
- le dossier technique
- la demande d'attestation en vue d'une importation de médicaments nécessaires à la réalisation de la recherche, le cas échéant

⇒ [Le courrier de demande d'autorisation d'essai clinique](#)

Le modèle de courrier d'AEC imposé par l'arrêté AEC-HPS doit être utilisé. Il est disponible sur le site internet de l'ANSM :

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3a2d2b402f0ea68525f8096d470fa84b.pdf

Ce courrier doit être daté et signé.

La soumission de tout autre modèle de courrier ou d'un modèle modifié constitue un motif de non recevabilité du dossier.

⇒ [Le formulaire de demande d'autorisation d'essai clinique](#)

Le modèle de formulaire de demande d'AEC-HPS imposé par l'arrêté AEC-HPS est publié sur le site Internet de l'ANSM :

http://ansm.sante.fr/r/Mediatheque/Publications/Formulaires-et-demarches-Essais-cliniques#folder_99323

Le formulaire de demande d'autorisation doit être daté et signé.

La soumission de tout autre modèle ou d'un modèle modifié constitue un motif de non recevabilité du dossier.

⇒ [Le protocole de l'essai clinique](#)

Le contenu du protocole est déterminé par l'arrêté du 16 août 2006 relatif au contenu et aux modalités de présentation d'un protocole de recherche biomédicale ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L. 5311-1 du CSP (Arrêté Protocole-HPS). Il est impératif que le promoteur fournisse la dernière version du protocole. Plusieurs versions d'un même protocole ne sont pas acceptables, de même qu'un protocole accompagné de multiples amendements non intégrés à celui-ci. Le protocole doit comporter un numéro de version et être daté. Ces éléments doivent également être reportés à l'item A du formulaire de demande d'AEC.

⇒ [Le résumé du protocole](#)

Le résumé du protocole doit être rédigé en français.

⇒ [La brochure pour l'investigateur \(BI\)](#) (lorsque la recherche porte sur des produits autres que ceux mentionnés à l'article L. 5311-1 du CSP)

La BI décrit l'ensemble des données pertinentes concernant le produit sur lequel porte la recherche. Elle fournit aux investigateurs et à tout autre intervenant dans la recherche biomédicale des informations leur permettant de comprendre et de se conformer aux informations fournies dans le protocole, telles que, par exemple, dans le cas d'un produit administré : la dose du produit, ses modalités d'utilisation ou d'administration et les modalités de surveillance.

Les informations figurant dans la BI sont présentées sous une forme concise, simple, objective, et non promotionnelle, de telle sorte qu'un médecin ou un investigateur éventuel puisse les comprendre et effectuer sa propre évaluation impartiale du bien-fondé de la recherche biomédicale proposée en se basant sur le rapport des bénéfices et des risques de celle-ci. Ceci s'applique également pour toute mise à jour de la BI. La BI contient également des informations permettant de faciliter la prise en charge médicale des personnes qui se prêtent à la recherche. La BI doit être datée et, si possible, comporter un numéro de version.

La BI est requise lorsqu'il n'existe pas d'autre document permettant d'apporter les informations susvisées (dossier technique par exemple).

⇒ [Dossier technique](#)

Le dossier technique présente les données relatives aux produits utilisés dans le cadre de la recherche. Un dossier technique doit être présenté pour chaque produit utilisé. Il existe trois formats de dossiers techniques :

- dossier du produit sur lequel porte la recherche (autre que les produits visés à l'article L. 5311-1 du CSP)
- dossier relatif au médicament, lorsque la recherche implique l'utilisation d'un médicament
- dossier relatif au dispositif médical, lorsque la recherche implique l'utilisation d'un dispositif médical

Le contenu de chacun des dossiers cités ci-dessus est décrit dans l'arrêté AEC-HPS (article 3).

Le DT doit en outre comporter :

- des données relatives à la sécurité virale du produit, lorsque l'essai porte sur un produit contenant un produit d'origine biologique ou dont la fabrication fait appel à un produit d'origine biologique (articles 4 et 5 de l'arrêté AEC-HPS)
- une partie supplémentaire relative à l'évaluation des risques pour la santé publique et l'environnement, lorsque l'essai porte sur des produits composés en tout ou partie d'organismes génétiquement modifiés (OGM) (article 7 de l'arrêté AEC-HPS)

⇒ [La demande d'attestation d'importation de médicaments nécessaires à la réalisation de la recherche](#)

Si le demandeur souhaite importer un médicament nécessaire à la réalisation d'un essai HPS, une fois cet essai autorisé par l'ANSM, une demande d'attestation en vue de l'importation de médicaments doit être jointe au dossier de demande d'AEC-HPS.

Le formulaire de demande d'attestation d'importation est disponible sur le site Internet de l'ANSM :

http://ansm.sante.fr/content/download/1117/11159/version/10/file/AAI_avril_2015.doc

Une version électronique de cette demande d'attestation est à transmettre **impérativement** (courrier électronique de préférence sinon CD-ROM ou clé USB).

Pour que ce formulaire, destiné à être présenté aux douanes une fois signé par l'ANSM, soit recevable, il appartient au demandeur :

- d'utiliser la version française, disponible sur son site Internet (**aucune traduction de ce formulaire n'est acceptable**)
- de le transmettre à l'ANSM une fois complété.

c) Le dépôt de dossier d'AEC HPS en pratique

Le **dossier complet d'AEC HPS** est à adresser à l'ANSM **de préférence par e-mail** selon les modalités suivantes :

✉ Adresse e-mail

aec@ansm.sante.fr

✉ Objet de l'e-mail

HPS n°IDRCB AEC Demande initiale

Exemple : HPS 2016-A12345-00 AEC Demande initiale

✉ Nom des fichiers joints

Les dates et les versions mentionnées ci-dessous sont celles de chacun des documents concernés.

- Courrier de demande : n°IDRCB_courrierAEC_date(jjmmaaaa)_version
- Formulaire de demande : n°IDRCB_formulaire_date(jjmmaaaa)_version
- Protocole de l'essai : n°IDRCB_protocole_date(jjmmaaaa)_version
- Résumé du protocole : n°IDRCB_résumé_date(jjmmaaaa)_version
- Brochure pour l'investigateur : n° IDRCB BI_date(jjmmaaaa)_version
- Dossier technique : n°IDRCB_dt_date(jjmmaaaa)_version
- Attestation d'importation

Exemples :

- 2016-A12345-00_courrier_02012016_v1
- 2016-A12345-00_formulaire_03012016_v1
- 2016-A12345-00_protocole_02012016_v1
- 2016-A12345-00_résumé_03012016_v1
- 2016-A12345-00_BI_03012016_v1

- 2016-A12345-00_DT_02012016_v1

Envoi postal

A titre exceptionnel quand l'envoi par e-mail est impossible, un envoi postal est possible soit, avec les documents sur un CD-ROM ou une clé USB et **nommés** comme précédemment indiqué, soit avec les documents en version papier (non recommandé) (à l'exception de l'attestation d'importation qui doit impérativement être versée sous format électronique).

Le dossier d'AEC HPS est à adresser à :

ANSM
DMFR – PGPAF 520
143-147, boulevard Anatole France
93285 Saint-Denis cedex

Cette adresse postale ainsi que le code enveloppe (520) peuvent être utilisés pour adresser tous les documents qui sont mentionnés comme pouvant être envoyés par e-mail dans le présent Avis aux promoteurs.

B. INSTRUCTION DU DOSSIER D'AEC HPS PAR L'ANSM

L'évaluation du dossier de demande d'AEC HPS par l'ANSM comporte :

- l'examen de sa complétude (recevabilité technico-réglementaire)
- l'évaluation technique

1. Recevabilité des dossiers

Critères de recevabilité

Lors de l'évaluation de la recevabilité, les critères suivants sont pris en compte :

- l'exhaustivité des pièces demandées
- l'adéquation des pièces avec les exigences législatives et réglementaires

Délai d'évaluation de la recevabilité

Le délai d'examen de la recevabilité est **inclus** dans le délai d'évaluation imparti à l'ANSM.

2. Accusé de réception/ Notification de non recevabilité

Si, après l'évaluation de la recevabilité, la demande d'AEC s'avère non recevable, le demandeur est informé des motifs de non-recevabilité et est invité à transmettre, dans un délai de 5 jours ouvrés, les pièces manquantes, telles qu'identifiées dans le courrier d'accusé de réception et de recevabilité de l'ANSM. À l'issue de ce délai, sans transmission des pièces demandées, la demande d'AEC sera réputée abandonnée.

Lors de la transmission des pièces manquantes, le demandeur devra utiliser les règles de nommage des fichiers comme préciser dans le paragraphe « Le dépôt de dossier d'AEC HPS en pratique ».

Dans l'attente de la transmission des documents manquants, l'évaluation technique n'est pas débutée.

3. Évaluation technique des dossiers

L'ANSM se prononce au regard de la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale en considérant notamment :

- la sécurité et la qualité des produits utilisés au cours de la recherche conformément, le cas échéant, aux référentiels en vigueur, leurs conditions d'utilisation
- la sécurité des personnes au regard des actes pratiqués et des méthodes utilisées ainsi que les modalités prévues pour le suivi des personnes

L'évaluation technique vise à s'assurer de la sécurité des personnes susceptibles de se prêter à l'essai, au vu, notamment :

- des critères d'inclusion / de non inclusion des personnes, tels que décrits dans le protocole
- des modalités prévues pour la surveillance de ces personnes
- des critères d'arrêt de l'utilisation d'un produit ou médicament, des actes pratiqués, le cas échéant, dans le cadre de l'essai
- des critères d'arrêt de l'essai
- des données documentant la qualité du ou des produits testés et / ou utilisés dans le cadre de la recherche, et de leur sécurité d'emploi
- des conditions d'utilisation des produits utilisés, le cas échéant, dans le cadre de la recherche, telles que fixées par le protocole de l'essai
- des modalités de déclaration des effets indésirables
- de la nécessité éventuelle de constituer un comité de surveillance indépendant

Les modalités de l'évaluation des dossiers d'EC menée par l'ANSM dépendent du type de recherche soumise et se focalisent essentiellement sur la sécurité des personnes se prêtant à la recherche. Cette évaluation peut être influencée par des informations issues de l'évaluation menée sur d'autres recherches biomédicales.

L'ANSM peut également, dans certains cas, être amenée à exprimer des commentaires. Le promoteur est alors libre d'en tenir compte pour l'essai concerné mais il peut lui être demandé d'en tenir compte impérativement lors de la soumission ultérieure d'autres demandes d'autorisations d'essais.

4. Délais d'évaluation

⇒ Début de l'évaluation

L'évaluation technique débute à compter de la réception du dossier complet. Le délai d'évaluation imparti à l'ANSM couvre donc la période d'évaluation de la recevabilité du dossier ainsi que celle de son évaluation technique.

⇒ Durée de l'évaluation : Cas général

Le délai d'instruction d'une demande d'autorisation d'essai HPS ne peut excéder 60 jours (période de recevabilité incluse) à compter de la date de réception d'un dossier complet. Le décompte des jours se fait en jours calendaires et inclut donc aussi bien les jours ouvrés que les jours chômés (samedi, dimanche et jours fériés).

L'absence de réponse écrite de l'ANSM à J60 vaut autorisation de l'essai clinique (régime d'autorisation implicite), **excepté** pour les essais cliniques portant sur des produits composés en tout ou partie d'organismes génétiquement modifiés (OGM).

⇒ Durée de l'évaluation : CAS PARTICULIER des essais portant sur des produits composés en tout ou partie d'organismes génétiquement modifiés (OGM)

Les essais portant sur des produits composés en tout ou partie d'organismes génétiquement modifiés (OGM) sont encadrés par les articles R. 1125-1 à R. 1125-6-1 du CSP.

Le délai d'instruction d'une demande d'autorisation d'essai HPS portant sur des produits composés en tout ou partie d'OGM est porté à 90 jours (période d'examen de la recevabilité incluse) à compter de la date de réception d'un dossier complet. Toutefois, si l'ANSM estime que des informations complémentaires, des consultations ou des études particulières sont nécessaires pour lui permettre de se prononcer sur la demande, elle peut prolonger le délai prévu (90 jours) de 90 jours supplémentaires. Elle en informe le demandeur et lui fixe un délai pour fournir les informations complémentaires demandées.

L'absence de réponse écrite de l'ANSM, à l'issue du délai d'évaluation qui lui est imparti, vaut refus de l'essai clinique (régime d'autorisation expresse).

5. Courrier intermédiaire

Articles L. 1123-8 et R. 1123-32 du CSP

Un courrier intermédiaire peut être émis par l'ANSM à l'attention du demandeur pendant la phase d'instruction de la demande d'AEC pour :

- Requérir auprès du demandeur toute information complémentaire qu'elle estime nécessaire pour se prononcer sur la demande d'AEC
- Requérir que des modifications soient apportées au projet de recherche
- Notifier au demandeur ses objections motivées à la mise en œuvre de la recherche

Ce courrier intermédiaire est adressé au demandeur par télécopie. Le délai de réponse du demandeur est fixé par l'ANSM. Ce délai ne suspend pas celui dont dispose l'ANSM pour se prononcer sur la demande d'AEC.

Le demandeur adresse sa réponse à l'ANSM, **de préférence par e-mail**, selon les modalités suivantes :

✉ **Adresse e-mail**

aec@ansm.sante.fr

✉ **Objet de l'e-mail**

HPS n°IDRCB AEC CI

Exemple : HPS 2016-A12345-00 AEC CI

Il est à noter qu'aucun format n'est imposé pour la réponse (le formulaire de demande de modification substantielle n'est pas à utiliser).

Si le demandeur ne produit pas l'ensemble des éléments demandés dans le délai imparti par l'ANSM, il est réputé avoir renoncé à sa demande.

Si le demandeur estime qu'il ne sera pas en mesure de transmettre les éléments requis dans le délai imparti par l'ANSM, il a alors la faculté de retirer sa demande et de la resoumettre ultérieurement lorsqu'il dispose de l'ensemble des éléments.

La modification du projet de recherche introduite à l'initiative de l'ANSM au cours de la phase d'évaluation de la demande d'AEC doit être transmise pour information auprès du CPP concerné (et non pour demande d'avis). Cette transmission pour information devra s'effectuer une fois que le demandeur dispose de l'autorisation d'essai délivrée par l'ANSM et de l'avis favorable du CPP.

6. Retrait de la demande d'AEC par le demandeur

Au cours de l'évaluation de son dossier de demande d'AEC par l'ANSM, le demandeur peut retirer sa demande à tout moment, en précisant les motifs de retrait, préférentiellement par e-mail. Suite à un retrait de demande d'AEC, le demandeur peut soumettre à nouveau celle-ci ultérieurement.

✉ **Adresse e-mail**

aec@ansm.sante.fr

✉ **Objet de l'e-mail**

HPS n°IDRCB Retrait demande d'AEC HPS

Exemple : HPS 2016-A12345-00 Retrait demande d'AEC HPS

Il faut noter que le retrait d'une demande d'autorisation d'essai auprès de l'ANSM n'implique pas nécessairement pour le promoteur le retrait de sa demande d'avis au CPP.

7. Autorisation de l'essai

a) Régime d'autorisation

⇒ Cas général : Autorisation implicite

Les recherches biomédicales ne portant pas sur un produit de santé mentionné à l'article L. 5311-1 du CSP sont soumises à un régime d'autorisation implicite : pour ces recherches, à l'expiration du délai d'évaluation imparti à l'ANSM (60 jours), le silence gardé par celle-ci vaut autorisation.

Lorsque l'ANSM requiert des informations complémentaires, et si le demandeur les lui transmet dans le délai qui lui est imparti, l'essai est autorisé de manière implicite si l'ANSM ne lui a pas notifié sa décision avant l'expiration du délai d'évaluation de 60 jours.

Dans le cas d'autorisation implicite, le promoteur peut solliciter auprès de l'ANSM, à l'expiration du délai légal de 60 jours, la délivrance d'une attestation confirmant que l'essai visé par la demande a été autorisé par l'ANSM.

⇒ [Cas particulier : Autorisation expresse](#)

Les recherches biomédicales portant sur des produits composés en tout ou partie d'organismes génétiquement modifiés (OGM) sont soumises à un régime d'autorisation expresse : pour ces recherches, à l'expiration du délai d'évaluation imparti à l'ANSM, le silence gardé par celle-ci vaut rejet de la demande.

Lorsque l'ANSM a notifié au demandeur ses objections motivées ou lorsqu'elle requiert des informations complémentaires, et si le demandeur les lui transmet dans le délai qui lui est imparti, la demande d'AEC est réputée rejetée si l'ANSM ne lui a pas notifié sa décision avant l'expiration du délai d'évaluation imparti à celle-ci.

b) Validité de l'AEC

⇒ [Durée de validité](#)

L'AEC délivrée par l'ANSM vaut pour toute la durée de la recherche. Ceci s'applique sous réserve que l'essai ait débuté dans un délai d'un an après la délivrance de l'AEC.

⇒ [Caducité](#)

L'AEC devient caduque dans un délai d'un an suivant sa date de délivrance (quelle que soit la date d'avis favorable du CPP) si l'essai n'a pas débuté en France dans ce délai.

Pour mémoire, le début de la recherche correspond à la date de la signature du consentement par la première personne qui s'y prête en France. Cette date effective de début de l'essai doit être déclarée à l'ANSM (cf. paragraphe "Déclaration du début de la recherche").

Ainsi, il est important de noter qu'en l'absence de déclaration à l'ANSM de la date effective de début de la recherche, l'ANSM considère que la recherche n'a pas débuté et l'AEC deviendra caduque dans le délai d'un an suivant son obtention.

⇒ [Prorogation de validité](#)

Toutefois, avant l'expiration du délai d'un an, si la recherche n'a pas débuté, le demandeur peut solliciter auprès de l'ANSM la prorogation de la validité de l'autorisation, sur présentation d'une justification. Cette demande doit être adressée dans un délai de 2 mois avant la date de caducité de l'AEC, préférentiellement par e-mail.

✉ [Adresse e-mail](#)

aec@ansm.sante.fr

✉ [Objet de l'e-mail](#)

HPS n°IDRCB Demande de prorogation

Exemple : HPS 2016-A12345-00 Demande de prorogation

c) Portée de l'autorisation d'essai clinique

⇒ [Ce que l'autorisation vise :](#)

- La mise en œuvre de la recherche

L'autorisation délivrée autorise la mise en œuvre de l'essai clinique, sous réserve qu'un avis favorable ait été délivré par un CPP.

- L'importation de médicaments nécessaires à la réalisation de la recherche après obtention de l'AEC

Dans le cas où un essai HPS nécessiterait le recours à un médicament devant être importé, l'autorisation de recherche biomédicale prévue à l'article L. 1123-8 du CSP vaut autorisation d'importation pour tout médicament nécessaire à la réalisation de l'essai clinique autorisé par l'ANSM.

Dans ce contexte, pour les médicaments importés en vue d'un essai clinique, un document établi par l'ANSM attestant que les médicaments importés sont destinés à une recherche autorisée par l'ANSM est présenté par le responsable de l'importation lors du contrôle par les agents des douanes. Ce document doit être pré-rempli par le demandeur de l'AEC et être joint au dossier de demande d'AEC (cf. paragraphe "Contenu du dossier de demande d'AEC pour l'ANSM").

⇒ [Ce que l'autorisation d'essai clinique ne vise pas](#)

- Les collections d'échantillons biologiques (CEB).

En effet, en cas de constitution d'une CEB pour les seuls besoins de la recherche biomédicale, cette collection ne fait pas l'objet d'une autorisation de l'ANSM.

Toutefois, à l'issue de la recherche biomédicale, si la CEB est utilisée à des fins scientifiques, l'organisme qui en assure la conservation doit, au préalable, la déclarer auprès du ministre chargé de la recherche. Si l'organisme est un établissement de santé, la déclaration est alors adressée conjointement au ministre chargé de la recherche et au directeur de l'agence régionale de santé territorialement compétente.

Les organismes responsables de la CEB soumettent concomitamment leur projet de déclaration à l'avis préalable d'un CPP selon l'article R. 1123-21 du CSP.

- Les éléments suivants qui doivent faire l'objet d'une autorisation spécifique. Cette énumération n'est pas exhaustive :
 - Autorisation d'importation de médicaments nécessaires à la réalisation de la recherche avant obtention de l'AEC
 - Autorisation de lieu de recherches biomédicales
 - Autorisation relative à l'utilisation de médicaments stupéfiants ou psychotropes
 - Autorisations relatives à l'utilisation de médicaments radiopharmaceutiques
 - Autorisation de réaliser des préparations rendues nécessaires pour les essais cliniques, accordée aux pharmacies à usage intérieur (PUI)
 -

8. Refus d'autorisation d'essai clinique et voies de recours

Pour les recherches soumises à un régime d'autorisation implicite, la décision de refus d'autorisation doit faire l'objet d'une décision motivée de l'ANSM précisant les objections à la mise en œuvre de la recherche. Cette décision est adressée au demandeur dans le délai d'évaluation imparti à l'ANSM.

Pour les recherches soumises à un régime d'autorisation expresse :

- l'ANSM peut adresser au demandeur une décision motivée précisant les objections à la mise en œuvre de la recherche avant l'expiration du délai d'évaluation qui lui est imparti
- le silence gardé par l'ANSM à l'issue du délai qui lui est imparti vaut refus d'autorisation de la recherche

En cas de refus d'autorisation de la recherche, le demandeur a la possibilité d'effectuer un recours gracieux auprès du Directeur général de l'ANSM et/ou un recours contentieux (juridictionnel) auprès du juge administratif.

a) Recours gracieux

En cas de refus d'autorisation de la recherche, toute réclamation écrite adressée au Directeur général de l'ANSM constitue un recours gracieux.

Il n'existe pas de délai pour adresser un recours gracieux. Toutefois, l'introduction du recours gracieux dans les 2 mois qui suivent la notification de la décision de refus suspend le délai de recours contentieux.

Aussi, un recours gracieux auprès du Directeur général de l'ANSM formé après l'expiration d'un délai de 2 mois suivant la notification de la décision ne permet pas au promoteur de former un recours contentieux recevable contre ladite décision.

Le silence du Directeur général de l'ANSM pendant 2 mois à compter de la réception du recours gracieux vaut rejet de ce recours.

b) Recours contentieux (recours juridictionnel)

Si le demandeur souhaite contester le rejet de la demande d'autorisation, un recours contentieux peut être engagé devant le juge administratif dans un délai de 2 mois à compter de la date de notification de la décision au demandeur, ou à compter de la date de notification de la décision provoquée par le recours gracieux, le cas échéant.

En cas de refus implicite d'autorisation (pour les recherches portant sur des produits génétiquement modifiés ou comportant en tout ou partie des organismes génétiquement modifiés), il est à noter que le demandeur peut solliciter auprès de l'ANSM dans le délai de deux mois, la communication des motifs de ce refus. L'ANSM dispose alors d'un délai de un mois pour communiquer au demandeur ses motifs. Dans ce cas, le délai de recours contentieux contre la décision implicite de refus d'autorisation est prorogé jusqu'à l'expiration de 2 mois suivant le jour où les motifs auront été communiqués au demandeur (cf. article L. 232-4 du code des relations entre le public et l'administration).

C. COMMUNICATION ENTRE L'ANSM ET LE CPP

Articles L. 1123-7 ; L. 1123-8 ; R. 1123-24 et R. 1123-32 du CSP ; Arrêtés AEC-HPS et CPP-HPS

1. Au cours de l'évaluation de la demande d'AEC

Au cours de l'évaluation de la demande d'autorisation de la recherche ou d'avis sur celle-ci, l'ANSM et le CPP s'informent mutuellement des demandes d'informations complémentaires, des objections à la mise en œuvre de la recherche et des demandes de modifications que chacun formule auprès du demandeur.

À cette fin, l'ANSM et le CPP se transmettent mutuellement une copie des courriers qu'ils adressent au demandeur. Cependant, ces échanges se font uniquement à titre d'information.

2. À l'issue de l'évaluation de la demande d'AEC

⇒ Éléments transmis par le demandeur

Article R. 1123-32 du CSP

La décision de l'ANSM est transmise pour information par le demandeur au CPP concerné. Ainsi, si la recherche est autorisée de façon implicite (ou refusée de façon implicite pour les autorisations expresses), le demandeur doit informer le CPP de la décision « implicite » prise par l'ANSM.

En outre, dès que le demandeur dispose de l'autorisation de l'ANSM et de l'avis du CPP, il transmet, sous format libre, à l'un et à l'autre, pour information, la version définitive du protocole de la recherche et de la brochure pour l'investigateur, lorsque des modifications ont été apportées à ces documents à la demande de l'un ou de l'autre.

En conséquence, à l'issue des périodes d'évaluation de l'ANSM, chacun de ces deux intervenants disposera de la même version des documents.

⇒ Éléments transmis par l'ANSM

L'ANSM transmet pour information au CPP toute demande qu'elle formule auprès des promoteurs.

Article R. 1123-58 du CSP

De même, l'ANSM informe sans délai le CPP de ses décisions d'interdiction et de suspension de la recherche.

⇒ Éléments transmis par le CPP

Le CPP communique à l'ANSM tout avis qu'il rend.

D. DECLARATION DU DEBUT DE LA RECHERCHE

Article R. 1123-34 du CSP

Le demandeur doit informer l'ANSM de la date effective du début de l'essai, qui correspond à la date de la signature du formulaire de consentement par la première personne qui se prête à la recherche en France.

La déclaration de début de recherche est à adresser à l'ANSM, préférentiellement par e-mail.

Adresse e-mail

aec@ansm.sante.fr

Objet de l'e-mail

HPS n°IDRCB Déclaration début d'EC HPS

Exemple : HPS 2016-A12345-00 Déclaration début d'EC HPS

ATTENTION

L'autorisation d'essai clinique devient caduque dans un délai d'un an suivant sa date de délivrance si la recherche n'a pas débuté en France dans ce délai. Par conséquent, il est important de déclarer à l'ANSM la date de début de la recherche.

PARTIE 3 : MODIFICATION DE L'ESSAI CLINIQUE

A. DEFINITION

Article R. 1123-35 du CSP, Arrêté MS-HPS

L'article L. 1123-9 du CSP précise "qu'après le commencement de la recherche toute modification substantielle de celle-ci à l'initiative du promoteur doit obtenir, préalablement à sa mise en œuvre, un avis favorable du CPP et une autorisation de l'ANSM". Les modifications substantielles sont celles qui ont un impact significatif sur tout aspect de la recherche, notamment sur les critères suivants :

- la protection des personnes, y compris à l'égard de leur sécurité
- les conditions de validité de la recherche
- le cas échéant, la qualité et la sécurité des produits expérimentés (produits expérimentaux et éventuels autres produits utilisés dans le cadre de la recherche)
- l'interprétation des documents scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de la recherche (notamment le protocole, la brochure pour l'investigateur ou le formulaire de demande d'autorisation d'essai)
- les modalités de conduite de la recherche

Les critères définis ci-dessus par la réglementation ainsi que les exemples donnés au paragraphe "Exemples de modifications substantielles et non substantielles pour l'ANSM" doivent être considérés comme un guide pour le promoteur à qui, in fine, il revient, au vu des éléments dont lui seul dispose, de qualifier une modification de substantielle ou non.

L'ANSM et le CPP se prononcent sur les modifications substantielles apportées aux éléments du dossier qui leur ont été initialement soumis.

Si la modification substantielle porte sur des éléments du dossier sur lesquels se prononcent à la fois l'ANSM et le CPP concerné, le promoteur soumet la demande de modification substantielle à ces deux organismes.

Si la modification substantielle porte sur des éléments du dossier sur lesquels se prononce uniquement l'ANSM ou le CPP concerné, le promoteur soumet la demande de modification substantielle seulement à l'organisme concerné.

Par souci de simplification ou en application anticipée des dispositions de la loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (dite loi « Jardé ») :

- les modifications substantielles relevant uniquement de la compétence du CPP telles que notamment les changements d'investigateurs, les modalités de recrutement, d'information et de recueil du consentement des participants, ne doivent plus être transmises à l'ANSM (ni pour information, ni pour autorisation)
- les promoteurs doivent soumettre à l'ANSM uniquement des modifications substantielles pour autorisation

B. SOUMISSION DU DOSSIER DE DEMANDE D'AMS A L'ANSM

Une même demande d'autorisation de modification substantielle (AMS) peut concerner :

- Plusieurs modifications pour le même essai clinique
- Une seule et même modification pour plusieurs essais cliniques menés par le même promoteur
- Plusieurs modifications pour plusieurs essais cliniques menés par le même promoteur à condition que ces modifications soient communes à chacun des essais visés par la demande.

Le courrier de demande d'AMS doit mentionner clairement le cas de figure concerné.

1. Langue

Les documents constitutifs du dossier de demande d'AMS adressé à l'ANSM peuvent être rédigés indifféremment en français ou en anglais, hormis les éléments du dossier qui doivent être impérativement rédigés en français (cf. paragraphe "Principes généraux du contenu du dossier d'AEC HPS").

2. Contenu du dossier de demande d'AMS pour l'ANSM

Article 2 de l'arrêté MS-HPS

Le dossier d'AMS d'EC HPS se compose des documents suivants:

- le courrier de demande d'AMS
- la version modifiée du ou des documents précédemment soumis à l'ANSM
- un tableau comparatif
- les informations justifiant le bien-fondé de la modification demandée

⇒ [Le courrier de demande d'AMS](#)

Un modèle de courrier de demande d'AMS est établi par l'ANSM. Il est disponible sur le site internet de l'ANSM :

http://ansm.sante.fr//var/ansm_site/storage/original/application/6791e4a8295be2d743f3eb47017e1ef7.pdf

Ce courrier doit être daté et signé. Le courrier de demande d'AMS peut être utilisé en lieu et place du formulaire de MS mentionné dans l'arrêté MS-HPS.

La soumission de tout autre modèle ou d'un modèle modifié est susceptible de constituer un motif de non recevabilité du dossier.

⇒ [La version modifiée du ou des documents précédemment soumis à l'ANSM](#)

La date et le numéro de la nouvelle version présentée devra figurer sur ces documents. Une mise à jour du formulaire d'AEC peut s'avérer nécessaire en fonction des modifications apportées. Les documents sont à nommer selon les modalités décrites au paragraphe "Le dépôt de dossier d'AEC HPS en pratique".

⇒ [Un tableau comparatif](#)

Ce tableau met en évidence les modifications substantielles apportées aux documents précédemment versés (lors de la demande d'AEC ou lors d'une précédente demande d'AMS), ainsi que leur justification. Des exemples de tableaux comparatifs sont présentés au paragraphe "Exemples de tableaux comparatifs".

⇒ [Les informations justifiant le bien-fondé de la modification demandée](#)

Les informations justifiant le bien-fondé de la modification demandée incluent notamment, le cas échéant, un résumé des nouvelles données, une évaluation actualisée des bénéfices et des risques de la recherche et les conséquences éventuelles pour les personnes déjà incluses ainsi que pour l'interprétation des résultats de la recherche.

3. Le dépôt du dossier d'AMS en pratique

Le demandeur qui dépose une demande d'AMS est généralement le même que celui qui a déposé le dossier de demande d'AEC. Dans le cas contraire, le changement de demandeur devra être notifié par le nouveau demandeur à l'ANSM (cf. paragraphe "Modifications non substantielles") et au CPP.

Le **dossier complet d'AMS** est à adresser à l'ANSM de préférence par e-mail selon les modalités suivantes :

✉ **Adresse e-mail**

ams@ansm.sante.fr

✉ **Objet de l'e-mail**

HPS n°IDRCB AMSxx

Exemple : HPS 2016-A12345-00 AMS01

⇒ [Nom des fichiers joints :](#)

- Courrier de demande : n°IDRCB_courrierAMSxx_date(jjmmaaaa)_version
- Tableau comparatif : n°IDRCB_tableau_date(jjmmaaaa)_version
- Information justifiant la demande d'AMS : n°IDRCB_justificationAMSxx_date(jjmmaaaa)_version
- Pour les documents modifiés précédemment soumis à l'ANSM, se référer aux modalités du paragraphe "Le dépôt de dossier d'AEC HPS en pratique"

Exemple:

- 2016-A12345-00_courrierAMS01_10012016_v1
- 2016-A12345-00_tableau_10012016_v1
- 2016-A12345-00_justification AMS01_10012016_v1
- 2016-A12345-00_protocole_10012016_v2
- 2016-A12345-00_résumé_10012016_v2

C. INSTRUCTION DU DOSSIER D'AMS D'EC HPS PAR L'ANSM

L'évaluation par l'ANSM du dossier de demande d'AMS comporte :

- l'examen de sa complétude (recevabilité technico-réglementaire)
- l'évaluation technique

a) Recevabilité des dossiers

L'évaluation de la recevabilité des dossiers de demande d'AMS, les critères de recevabilité, le délai d'évaluation de la recevabilité et la notification de la recevabilité du dossier sont identiques à ceux décrits pour le dossier de demande d'AEC HPS (cf. paragraphe "Instruction du dossier d'AEC HPS par l'ANSM").

b) Évaluation technique des dossiers

L'ANSM se prononce sur les modifications substantielles portant sur des aspects relevant de sa compétence.

c) Délais d'évaluation

Articles R. 1123-37 et R. 1125-4 du CSP

Le début de l'évaluation d'un dossier de demande d'AMS est défini comme pour le dossier de demande d'AEC HPS (cf. paragraphe "Délais d'évaluation").

⇒ [Cas général](#)

Le délai d'instruction d'une demande d'AMS ne peut excéder 35 jours (période d'examen de la recevabilité incluse) à compter de la date de réception d'un dossier réputé complet. Le décompte des jours se fait en jours calendaires et inclut donc aussi bien les jours ouvrés que les jours chômés (samedi, dimanche et jours fériés).

L'absence de réponse écrite de l'ANSM à J35 vaut autorisation de la modification substantielle (régime d'autorisation implicite), **excepté** pour les essais cliniques HPS portant sur des produits composés en tout ou partie d'organismes génétiquement modifiés (OGM).

Si l'ANSM estime que la demande de modification ne peut être acceptée, elle en informe le demandeur dans un délai de 15 jours à compter de la date de réception de la demande, et lui fixe un délai pour présenter ses observations. Sans réponse du demandeur dans le délai imparti, la demande d'autorisation est réputée rejetée.

⇒ [CAS PARTICULIER : essais portant sur des produits composés en tout ou partie d'organismes génétiquement modifiés \(OGM\)](#)

Le délai d'instruction d'une demande d'AMS est de 35 jours (période d'examen de la recevabilité incluse) à compter de la date de réception d'un dossier réputé complet. Le silence gardé par l'ANSM sur une demande de modification substantielle vaut refus de la demande.

Toutefois, si l'ANSM estime que des informations complémentaires, des consultations ou des études particulières sont nécessaires pour lui permettre de se prononcer sur la demande, le délai prévu ci-dessus peut être prolongé par l'ANSM. Dans ce cas, l'ANSM informe le demandeur de la prolongation du délai et lui fixe un délai pour lui fournir les éventuelles informations complémentaires demandées. Sans réponse du demandeur dans le délai imparti, le demandeur est réputé avoir renoncé à sa demande.

Si l'ANSM estime que la demande de modification ne peut être acceptée, elle informe de son intention le demandeur et lui fixe un délai pour présenter ses observations. Sans réponse du demandeur dans le délai imparti, le demandeur est réputé avoir renoncé à sa demande.

d) Courrier intermédiaire

Au cours de l'évaluation technique, l'ANSM peut transmettre un courrier intermédiaire afin de :

- requérir auprès du demandeur toute information complémentaire qu'elle estime nécessaire pour se prononcer sur la demande d'AMS
- requérir que des modifications soient apportées, notamment aux éléments versés dans le cadre de la demande d'AMS
- notifier au demandeur ses objections motivées à la mise en œuvre de la modification substantielle

Ce courrier intermédiaire est adressé au demandeur par télécopie. Le délai de réponse du demandeur est fixé par l'ANSM. Ce délai ne suspend pas celui dont dispose l'ANSM pour se prononcer sur la demande d'AEC.

Le demandeur adresse sa réponse à l'ANSM, de préférence par e-mail, selon les modalités suivantes :

✉ Adresse e-mail

ams@ansm.sante.fr

✉ Objet de l'e-mail

HPS n°IDRCB AMSxx CI

Exemple: HPS 2016-A12345-00 AMS01 CI

Si le demandeur ne produit pas l'ensemble des éléments demandés dans le délai imparti par l'ANSM, il est réputé avoir renoncé à sa demande.

e) Autorisation de modification substantielle

Cf. Article R. 1123-37 et R. 1125-4 du CSP

⇒ Cas général : Autorisation implicite

Le silence gardé par l'ANSM au terme du délai d'évaluation qui lui est imparti (35 jours) vaut autorisation.

Dans ce cas, le promoteur peut solliciter auprès de l'ANSM, à l'expiration du délai légal de 35 jours, la délivrance d'une attestation confirmant que la modification substantielle visée par la demande a été autorisée par l'ANSM.

⇒ Cas particulier : Autorisation expresse

Les modifications substantielles de recherches soumises à autorisation expresse doivent être autorisées par une décision écrite du Directeur général de l'ANSM. Le silence gardé par l'ANSM au terme du délai d'évaluation vaut rejet de la demande d'AMS.

f) Refus d'autorisation de modification substantielle et voies de recours

Les modalités de refus d'autorisation par l'ANSM et de recours contre cette décision sont identiques à celles décrites pour la demande d'AEC (cf. paragraphe "Refus d'autorisation d'essai clinique et voies de recours").

D. CAS PARTICULIERS

1. Arrêt temporaire de la recherche

Article R. 1123-55 du CSP ; Arrêté MS-HPS (article 4)

L'arrêt temporaire d'un essai clinique consiste en :

- l'arrêt de l'inclusion de nouvelles personnes dans cet essai
- l'arrêt de l'administration du produit testé, le cas échéant, à tout ou partie des personnes déjà incluses dans l'essai
- l'arrêt de la pratique des actes prévus par le protocole de la recherche

Toute décision du promoteur d'interrompre temporairement la recherche doit faire l'objet :

- dans un premier temps et de manière immédiate, d'une information de l'ANSM et du CPP concerné (déclaration d'arrêt temporaire)
- dans un second temps et dans un délai maximum de 15 jours calendaires suivant la date de cette interruption, d'une demande de modification substantielle concernant cet arrêt temporaire soumise pour autorisation à l'ANSM et pour avis au CPP concerné.

L'information de l'ANSM d'un arrêt temporaire est à faire de préférence par e-mail :

✉ Adresse e-mail

ams@ansm.sante.fr

✉ Objet de l'e-mail

HPS n°IDRCB Arrêt temporaire

Exemple: HPS 2016-A12345-00 Arrêt temporaire

2. Reprise de la recherche après un arrêt temporaire

Article 4 de l'arrêté MS-HPS

Lorsque le promoteur souhaite reprendre la recherche qu'il a interrompue, il doit soumettre au préalable une demande de modification substantielle pour autorisation à l'ANSM et pour avis au CPP concerné.

3. Modifications consécutives à un fait nouveau / Mesures urgentes de sécurité

Articles L. 1123-10, 2^{ème} alinéa, et R. 1123-55 du CSP

Lorsqu'un fait nouveau intéressant la recherche ou le produit faisant l'objet de la recherche est susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui s'y prêtent, le promoteur et l'investigateur mettent en place des mesures urgentes de sécurité afin de protéger les participants contre un danger immédiat. Le promoteur met en place ces mesures urgentes sans attendre l'autorisation de l'ANSM et l'avis du CPP concerné.

En cas de fait nouveau, le promoteur doit :

- **immédiatement** informer l'ANSM et le CPP de ces faits nouveaux et des mesures prises (y compris en cas d'arrêt temporaire de la recherche) selon les modalités suivantes :

✉ Adresse e-mail

aec@ansm.sante.fr

✉ Objet de l'e-mail

HPS n°IDRCB Mesures urgentes de sécurité

Exemple : HPS 2016-A12345-00 Mesures urgentes de sécurité

- **dans un délai maximum de 15 jours** calendaires suivant la mise en place des mesures urgentes, adresser à l'ANSM une demande d'autorisation de modification substantielle et d'avis au CPP concerné selon les modalités suivantes :

✉ **Adresse e-mail**

ams@ansm.sante.fr

✉ **objet de l'e-mail**

HPS n° IDRCB AMSxx Suite mesures urgentes de sécurité

Exemple: HPS 2016-A12345-00 AMS02 Suite mesures urgentes de sécurité

Si la survenue du fait nouveau conduit à l'arrêt définitif de la recherche, le promoteur en informe immédiatement l'ANSM et le CPP concerné et leur adresse la déclaration de la fin de la recherche selon les modalités décrites au paragraphe "Définition de la fin définitive de l'essai".

4. Modifications apportées à l'initiative du promoteur avant le début de la recherche

Article L. 1123-9 du CSP

L'article L. 1123-9 du CSP précise "qu'après le commencement de la recherche toute modification substantielle de celle-ci à l'initiative du promoteur doit obtenir, préalablement à sa mise en œuvre, un avis favorable du CPP et une autorisation de l'[ANSM]".

Il découle de ce qui précède qu'avant le début de la recherche et notamment pendant la période d'instruction de la demande d'AEC, aucune demande d'autorisation de modification substantielle ne peut être déposée.

Cependant des demandes de modifications du dossier de demande d'autorisation d'essai (prises à l'initiative du demandeur), pertinentes pour l'évaluation des bénéfices et des risques de la recherche et portant sur des éléments « substantiels » en terme de sécurité, peuvent faire suite, par exemple, à l'observation de faits nouveaux ou la survenue d'effets indésirables graves. Elles pourraient alors être considérées, à titre exceptionnel, comme équivalentes à des mesures urgentes de sécurité nécessitant d'apporter des modifications au dossier de demande d'AEC.

a) Demande de modification déposée avant obtention de l'AEC

Bien qu'il ne soit donc pas dans l'esprit des textes que des modifications puissent intervenir en cours d'instruction d'une demande d'AEC, il est admis que ces demandes, qui doivent être pertinentes en terme de sécurité et justifiées par le demandeur, pourront faire l'objet d'une instruction par l'ANSM.

Dans ce cas le demandeur a la possibilité de modifier les documents versés dans le dossier de demande d'AEC pendant la phase d'évaluation du dossier par l'ANSM.

La soumission de ces modifications constitue une nouvelle demande et le délai d'évaluation débute donc à nouveau à compter de la date de réception de ces modifications (nouveau J0).

L'ANSM accusera réception de telles demandes et précisera alors, selon son appréciation :

- si celles-ci sont recevables ou non
- la date à laquelle la demande d'AEC sera réputée autorisée ou refusée (selon le régime d'autorisation applicable)

Ces demandes doivent être transmises par e-mail sur la boîte aec@ansm.sante.fr selon les modalités décrites dans le paragraphe "Le dépôt de dossier d'AEC HPS en pratique".

b) Demande de modification déposée après obtention de l'AEC mais avant le commencement de la recherche

L'ANSM tolèrera que le promoteur soumette une demande de modification après obtention de l'AEC mais avant le début effectif de la recherche, si cette modification est substantielle. Ces demandes seront instruites par l'ANSM conformément aux modalités décrites au paragraphe "Instruction du dossier d'AMS d'EC HPS par l'ANSM".

Ces demandes doivent être transmises par e-mail sur la boîte ams@ansm.sante.fr

5. Modifications apportées à la demande de l'ANSM

Les modifications demandées par l'ANSM ne relèvent pas des dispositions de l'article L. 1123-9 du CSP mais des dispositions des articles L. 1123-8 et L. 1123-11 du CSP.

a) Modifications demandées par l'ANSM pendant la période d'évaluation de la demande d'AEC

Article L. 1123-8 du CSP

De telles modifications sont envisagées au paragraphe "Courrier intermédiaire".

b) Modifications demandées par l'ANSM après délivrance de l'AEC

Articles L. 1123-11 et R. 1123-57 du CSP

En cas de risque pour la santé publique, ou en cas d'absence de réponse du promoteur à une demande de l'ANSM, ou si l'ANSM estime que les conditions dans lesquelles la recherche est mise en œuvre ne correspondent plus aux conditions indiquées dans la demande d'AEC ou ne respectent pas les dispositions législatives et réglementaires, l'ANSM peut à tout moment demander que des modifications soient apportées aux modalités de réalisation de la recherche et à tout document relatif à la recherche (tel que le protocole de la recherche par exemple).

Sauf en cas de risque imminent, le demandeur dispose alors d'un délai d'une semaine pour présenter ses observations à compter, soit de la réception de la demande de modification du protocole, soit de la décision de suspension ou d'interdiction.

De telles modifications ne doivent pas faire l'objet d'une demande d'AMS. Elles doivent toutefois être transmises à l'ANSM de préférence par e-mail :

📧 Adresse e-mail

ams@ansm.sante.fr

📧 Objet de l'e-mail

HPS n°IDRCB Modification à la demande de l'ANSM

Exemple: HPS 2016-A12345-00 Modification à la demande de l'ANSM

Les modifications demandées par l'ANSM ne doivent pas faire l'objet d'une demande d'avis auprès du CPP concerné.

E. MODIFICATIONS NON SUBSTANTIELLES

Les modifications non substantielles sont celles qui n'ont pas d'impact significatif sur quelque aspect de la recherche que ce soit.

Ces modifications ne sont pas à soumettre à l'ANSM, ni pour autorisation, ni pour information.

Elles doivent néanmoins être documentées. En cas d'inspection, elles doivent être tenues à disposition de l'ANSM auprès du promoteur et/ou sur les lieux de recherche (pour les modifications qui les concernent).

Des exemples de modifications non substantielles pour l'ANSM sont présentés au paragraphe "Exemples de modifications substantielles et non substantielles pour l'ANSM".

⇒ À noter :

Le changement du nom ou des coordonnées de la personne de contact auprès du promoteur ou de son représentant légal ainsi que le changement de demandeur sont considérés comme des modifications non substantielles. Ces modifications ne devraient pas être transmises à l'ANSM. Toutefois, afin que l'ANSM puisse exercer sa fonction de surveillance des essais, l'ANSM recommande au promoteur de l'informer de ces changements par e-mail (adresse : ams@ansm.sante.fr)

F. EXEMPLES DE MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES ET NON SUBSTANTIELLES POUR L'ANSM

Cette section aborde uniquement les attentes de l'ANSM et n'a pas trait aux attentes des CPP.

ATTENTION

Il relève de la responsabilité du promoteur, au vu des éléments dont lui seul dispose, de qualifier une modification de substantielle ou non.

Toutefois, l'ANSM se tient à la disposition du promoteur qui s'interroge sur le caractère substantiel ou non substantiel d'une modification (cf. paragraphe "Demande d'informations réglementaires").

Par souci de simplification, il n'est plus requis de transmettre à l'ANSM des modifications substantielles pour information.

Les exemples de modifications listés ci-dessous correspondent à une liste, non exhaustive, d'exemples de modifications considérées en règle générale par l'ANSM comme substantielles à soumettre pour autorisation à l'ANSM (MSA), ou comme non substantielles (MNS).

L'ANSM peut être amenée à requalifier comme substantielle une modification considérée par le promoteur comme non substantielle.

NATURE DE LA MODIFICATION	TYPE DE MODIFICATION POUR L'ANSM
1. Modification d'ordre général ou relative à l'organisation de l'EC	
<u>a) Identification de l'EC</u>	
Modification des identifiants de l'essai clinique visés à la rubrique A du formulaire de demande d'autorisation d'essai clinique (FAEC-HPS) (notamment : titre de l'essai, numéro de code du protocole attribué par le promoteur)	MNS
<u>b) Identification du promoteur ou de son représentant légal</u>	
Changement de promoteur	AMS
Changement de représentant légal du promoteur	AMS
Changement du nom / des coordonnées de la personne de contact auprès du promoteur ou de son représentant légal	MNS
<u>c) Identification du demandeur</u>	
Changement du nom / des coordonnées de la personne de contact auprès du demandeur	MNS

NATURE DE LA MODIFICATION		TYPE DE MODIFICATION POUR L'ANSM
d) Lieux de recherches / Investigateurs		
	Changement d'investigateur coordonnateur ou d'investigateur principal dans un lieu de recherche déjà déclaré	MNS
	Modifications relatives aux lieux de recherches situés en dehors de la France	MNS
	Modifications relatives aux investigateurs situés en dehors de la France	MNS
e) Autres modifications		
	Changement de compagnie d'assurance	MNS
	Changement des normes de laboratoire d'analyse	MNS
	Modification concernant les documents utilisés pour le recueil des données de l'essai (Ex : modification des cahiers d'observation)	MNS
	Ajout d'un nouveau pays participant à l'essai clinique	MNS
	Modifications visant à clarifier les documents de l'essai ou à corriger des erreurs typographiques	MNS
2. Modifications relatives au protocole de l'essai		
a) Informations générales concernant le protocole		
	Changement du signataire du protocole pour le promoteur	MNS
b) Objectifs de l'essai / Critères d'évaluation / Design de l'essai		
	Modification de l'objectif principal de l'essai	AMS
	Ajout d'une étude ancillaire interventionnelle (Ex. : sous-étude de pharmacocinétique, de pharmacogénétique)	AMS
	Modification du critère principal d'évaluation et/ou d'un critère secondaire <u>avec</u> impact sur la sécurité des patients (Ex : ajout d'un test invasif)	AMS
	Modification du critère principal d'évaluation et/ou d'un critère secondaire <u>sans</u> impact sur la sécurité des patients	MNS
	Modification du design de l'essai (Ex : ajout d'un bras)	AMS
c) Sélection des participants à l'essai		
	Modification des critères d'inclusion / de non inclusion (y compris de l'âge des participants)	AMS
	Modification du nombre de sujets à inclure dans un centre investigateur donné et le nombre total de sujets en France reste identique ou l'augmentation ou la diminution n'est pas significative par rapport au nombre absolu de sujets	MNS
	Modification du nombre de sujets à inclure dans l'essai en France et le nombre total de sujets est identique ou l'augmentation ou la diminution n'est pas significative par rapport au nombre absolu de sujets	MNS
	Prolongation de la durée de recrutement <u>avec</u> modification de la durée d'essai clinique	AMS
	Prolongation de la durée de recrutement <u>sans</u> modification de la durée d'essai clinique	MNS

NATURE DE LA MODIFICATION	TYPE DE MODIFICATION POUR L'ANSM
<u>d) Modalités de surveillance des personnes se prêtant à la recherche</u>	
Modification de la surveillance (Ex : ajout/suppression d'examens cliniques, biologiques, des visites)	AMS
<u>e) Suivi de l'essai</u>	
Ajout, suppression ou modification d'un comité de surveillance indépendant	AMS
<u>f) Autres modifications du protocole</u>	
Arrêt temporaire d'un essai clinique	AMS
Reprise de l'essai clinique après son arrêt temporaire	AMS
Modification de la définition de la fin d'essai	AMS
Augmentation de la durée de l'essai sans modification de la définition de la fin d'essai ni des conditions de surveillance et sans augmentation de la durée d'administration /exposition des produits étudiés le cas échéant	MNS

G. EXEMPLES DE TABLEAUX COMPARATIFS

Deux exemples de tableaux comparatifs mettant en évidence les modifications substantielles apportées, le cas échéant, aux documents précédemment versés à l'ANSM ainsi que leur justification, sont donnés ci-après.

Dans tous les cas, il est vivement conseillé de faire figurer, en sus des tableaux présentés, un résumé des principales modifications apportées.

1. Exemple 1 : Présentation recommandée lorsque les modifications substantielles sont peu nombreuses

Document concerné : [Nom du document]

Numéro et date de la version précédente : [à compléter]

Numéro et date de la nouvelle version : [à compléter]

Texte initial	Texte modifié ou ajouté	Justification de la modification substantielle
Chapitre/section concerné(e) : 5.2.1 Critères d'inclusion (Critère d'inclusion N°2) Sujets masculins ou féminins d'âge compris entre 18 et 70 ans lors de la visite de sélection	Chapitre/section concerné(e) : 5.2.1 Critères d'inclusion (Critère d'inclusion N°2) Sujets masculins ou féminins d'âge compris entre 18 et 70 inférieur à 75 ans lors de la visite de sélection (Ajout du critère d'inclusion N°8) HgbA _{1c} >9	[à compléter ici, si cette justification n'apparaît pas ailleurs]

Afin de visualiser les modifications, il est préférable de faire apparaître les modifications en **italique gras** ou en surlignant le texte ajouté. Le texte supprimé sera barré.

2. Exemple 2 : Présentation recommandée lorsque les modifications substantielles sont nombreuses

Document concerné : [Nom du document]

Numéro et date de la version précédente : [à compléter]

Numéro et date de la nouvelle version : [à compléter]

Section concernée : Critères d'inclusion

- Le texte suivant:

Sujets masculins ou féminins d'âge compris entre 18 et 70 ans lors de la visite de sélection

- Est remplacé par :

Sujets masculins ou féminins d'âge ~~compris entre 18 et 70~~ **inférieur à 75 ans** lors de la visite de sélection

- Justification de la modification substantielle :

[À compléter ici, si cette justification n'apparaît pas dans d'autres documents soumis. Dans ce cas indiquer ici dans quel document se trouve cette justification]

PARTIE 4 : VIGILANCE D'UN ESSAI CLINIQUE HPS

Ce chapitre détaille les obligations du promoteur en matière de vigilance des essais HPS et précise les données de sécurité relatives à ces essais qu'il lui appartient de déclarer à l'ANSM.

A. DEFINITIONS RELATIVES À LA VIGILANCE

Article R. 1123-39 1° ; 2° ; 6° ; et 8° du CSP

1. Évènement indésirable

Toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

2. Effet indésirable d'un essai ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L. 5311-1 du CSP

Il s'agit de tout évènement indésirable dû à la recherche. Pour chaque évènement indésirable, l'investigateur et le promoteur évaluent son lien de causalité avec la recherche.

Tout évènement indésirable considéré soit par l'investigateur soit par le promoteur comme ayant un lien de causalité scientifiquement raisonnable avec la recherche est qualifié d'effet indésirable. L'expression « lien de causalité scientifiquement raisonnable » signifie généralement qu'il existe une preuve ou un argument permettant de suggérer, sur le plan scientifique, une relation de cause à effet entre la réaction nocive et non désirée observée et la recherche (à savoir la procédure, la méthode, l'acte ou le produit faisant l'objet de la recherche).

L'évènement indésirable dû à la recherche peut être lié, par exemple, aux procédures, aux méthodes, aux actes pratiqués ou aux produits faisant l'objet de la recherche ou utilisés pour les besoins de la recherche.

3. Évènement ou effet indésirable grave

Tout évènement ou effet indésirable répond à la définition de "grave" s'il :

- entraîne la mort
- met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche
- nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation
- provoque une incapacité ou un handicap important ou durable
- se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale

Pour chaque évènement /effet indésirable, l'investigateur et le promoteur évaluent sa gravité.

L'expression « met en danger la vie de la personne » correspond à un évènement / effet entraînant une menace vitale immédiate pour la personne qui se prête à la recherche au moment de l'évènement indésirable, et non à un évènement / effet qui aurait pu éventuellement entraîner le décès s'il avait été plus sévère.

Le jugement médical doit être exercé pour déterminer si l'évènement ou l'effet indésirable est grave dans d'autres situations. Les effets ou évènements indésirables importants, qui ne mettent pas immédiatement la vie en danger ou qui n'aboutissent pas à un décès ou à une hospitalisation, mais peuvent mettre le sujet en danger ou nécessiter une intervention pour éviter d'évoluer vers l'un des critères ci-dessus, doivent aussi être considérés comme graves.

4. Effet indésirable inattendu

On entend par effet indésirable inattendu tout effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations relatives aux produits, actes pratiqués, et méthodes utilisées au cours de la recherche.

Pour chaque effet indésirable, le promoteur doit évaluer s'il est ou non inattendu.

L'évaluation du caractère inattendu d'un effet indésirable se fait sur la base des informations décrites dans le protocole ou la brochure pour l'investigateur, relatives notamment, le cas échéant, aux actes et méthodes pratiqués au cours de la recherche ou aux produits faisant l'objet de la recherche ou utilisés pour les besoins de la recherche.

Si l'effet indésirable concerne un produit de santé utilisé pour les besoins de l'essai, il convient pour déterminer le caractère inattendu de cet effet, de se référer aux informations contenues dans les référentiels en vigueur si le produit est utilisé conformément à ces référentiels [par exemple le résumé des caractéristiques du produit de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un médicament, lorsque ce médicament est utilisé, dans le cadre de l'essai, conformément à cette AMM].

B. RÔLE DES INVESTIGATEURS EN MATIÈRE DE VIGILANCE DES EC HPS

1. Évaluation de la gravité / lien de causalité des événements indésirables

L'investigateur doit évaluer pour chaque événement indésirable recueilli au cours de la recherche :

- sa gravité
- le lien de causalité entre l'événement indésirable grave et la recherche.

2. Notification au promoteur des événements indésirables graves

Sans délai à compter du jour où il a connaissance d'un événement indésirable grave, l'investigateur doit le notifier au promoteur, sauf si le protocole ou la brochure pour l'investigateur stipule que cet événement indésirable grave ne nécessite pas une notification immédiate.

Lors de cette notification, l'investigateur transmet au promoteur son évaluation du lien de causalité de l'événement indésirable grave avec la recherche (c'est-à-dire avec la procédure, la méthode, l'acte ou le produit faisant l'objet de la recherche).

3. Rapport de suivi d'une notification d'un événement indésirable grave

La notification initiale d'un événement indésirable grave au promoteur fait l'objet d'un rapport écrit et doit être suivie rapidement par un ou des rapport(s) complémentaire(s) écrit(s) détaillé(s) permettant de suivre l'évolution du cas ou de compléter les informations.

L'investigateur doit communiquer au promoteur toutes informations complémentaires concernant les événements indésirables graves.

4. Identification des personnes se prêtant à la recherche

Le rapport initial (notification initiale) et les rapports de suivi doivent identifier le participant de l'essai par un numéro de code unique attribué à chacun d'entre eux par le promoteur afin, notamment, de permettre l'anonymisation de ces données et d'éviter le risque de doublons.

5. Événements déterminants pour l'évaluation de la sécurité des personnes se prêtant à la recherche

Le cas échéant, conformément aux modalités et délais précisés dans le protocole, l'investigateur transmet au promoteur les événements indésirables et/ou les résultats d'analyse anormaux définis dans le protocole comme déterminants pour l'évaluation de la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale.

c. RÔLE DU PROMOTEUR EN MATIÈRE DE VIGILANCE DES EC HPS

1. Responsabilités du promoteur - Généralités

Articles L. 1123-10, R. 1123-42 à R. 1123-46, R. 1123-53, R. 1123-54 du CSP et l'article 3 de l'arrêté effets indésirables et faits nouveaux - HPS

Le promoteur est notamment responsable :

- de l'évaluation continue de la sécurité de tout élément expérimental de la recherche et ce qu'il s'agisse des actes pratiqués ou des produits utilisés
- de la mise en place de dispositifs et de procédures écrites permettant de garantir :
 - la qualité du recueil des données de sécurité de la recherche
 - la documentation, l'évaluation, la validation, et l'archivage de ces données
- la transmission à l'ANSM et au CPP concerné des données de sécurité requises par la réglementation (cf. paragraphe "Déclaration des données de sécurité par le promoteur à l'ANSM et au CPP")
- de la gestion et de l'évaluation des événements indésirables incluant : le recueil, l'évaluation des données, l'évaluation de la gravité de tous les événements indésirables transmis par l'investigateur et de leur lien de causalité avec la recherche. Tous les événements indésirables pour lesquels l'investigateur ou le promoteur estime qu'une relation de causalité avec la recherche peut être raisonnablement envisagée sont considérés comme des suspicions d'effets indésirables. Lorsque les évaluations du lien de causalité réalisées par l'investigateur et le promoteur diffèrent, elles sont toutes deux mentionnées dans la déclaration du cas à l'ANSM et au CPP
- de l'évaluation du caractère inattendu des effets indésirables
- de la notification rapide à tous les investigateurs concernés, au CPP concerné et à l'ANSM de tous les faits nouveaux (toute donnée qui pourrait affecter la sécurité des participants, avoir un impact sur la conduite de l'essai ou modifier l'autorisation de la recherche)
- de la tenue de registres détaillés de tous les événements indésirables qui lui sont rapportés par le ou les investigateurs, ces registres pouvant être transmis à l'ANSM, à sa demande

2. Déclaration des données de sécurité par le promoteur à l'ANSM et au CPP

Le promoteur doit déclarer à l'ANSM ainsi qu'au CPP :

⇒ De façon immédiate :

- les suspicions d'effets indésirables graves inattendus (EIGI) survenus dans l'essai concerné
- tout fait nouveau ou toute donnée nouvelle susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche ou d'avoir un impact sur la conduite de l'essai

⇒ De façon périodique :

- une déclaration semestrielle comprenant :
 - une liste des suspicions d'EIGI survenus dans les autres essais conduits en France avec le même produit, acte ou méthode ainsi que ceux survenus hors du territoire national dans l'essai concerné ;
 - une synthèse concise préparée par le promoteur mettant en exergue les principaux problèmes de sécurité soulevés
- le rapport annuel de sécurité

En outre, le promoteur communique :

- au CPP concerné : tous les renseignements complémentaires demandés par celui-ci sur les cas notifiés de décès
- à l'ANSM : les faits nouveaux portés à sa connaissance après la fin de la recherche

Hormis les faits nouveaux portés à sa connaissance après la fin de la recherche, le promoteur déclare donc les mêmes données de sécurité, détaillées ci-après, à l'ANSM et au CPP. Toutefois, seules les modalités de transmission de ces données à l'ANSM sont présentées ici.

a) Données soumises à déclaration immédiate

⇒ Les suspicions d'effets indésirables graves et inattendus (EIGI)

- Déclaration initiale

Articles L. 1123-10 et R. 1123-46 du CSP ; article 3 de l'arrêté effets indésirables et faits nouveaux-HPS

Le promoteur déclare à l'ANSM toutes les suspicions d'EIGI survenus au cours de la recherche, **en France et hors du territoire national**, le cas échéant.

Le promoteur ne déclare pas de façon immédiate :

- les cas attendus qui font l'objet d'une déclaration annuelle dans le cadre du rapport annuel de sécurité
- les cas non graves
- les événements indésirables

Les EIGI doivent être déclarés à l'ANSM **sans délai** et **au plus tard dans un délai de sept jours calendaires** à compter du jour où le promoteur en a eu connaissance.

Le contenu d'une déclaration d'EIGI est défini dans l'arrêté effets indésirables et faits nouveaux - HPS.

En pratique, l'obtention par le promoteur d'informations complètes relatives à la description et l'évaluation d'un effet indésirable peut ne pas être possible dans le temps imparti pour la déclaration initiale. Aussi le délai de 7 jours requis pour une déclaration d'EIGI court à partir du moment où le promoteur dispose de critères minimum permettant de définir un cas d'EIGI validé et sa transmission à l'ANSM.

Avant toute transmission à l'ANSM d'une déclaration d'EIGI, il est nécessaire de disposer des éléments suivants :

- un participant identifiable (par exemple par son numéro de code l'identifiant dans la recherche)
- un événement indésirable grave et inattendu pour lequel la relation de causalité avec la recherche (à savoir la procédure, la méthode, l'acte ou le produit faisant l'objet de la recherche) peut être raisonnablement envisagée par l'investigateur ou le promoteur
- un notificateur ou un déclarant identifiable (investigateur ou autre source)
- des informations administratives obligatoires, notamment un identifiant unique du cas (par exemple, le numéro d'identification du cas dans la base de données du promoteur)
- le numéro d'enregistrement de la recherche (numéro IDRCB)

Les déclarations d'EIGI doivent être adressées à l'ANSM sous la forme d'une fiche au format CIOMS par e-mail, exclusivement à l'adresse indiquée ci-dessous qui est uniquement dédiée à la réception des déclarations d'EIGI, ou, à titre exceptionnel, par courrier postal en recommandé avec avis de réception si la transmission par e-mail n'est pas possible :

✉ Adresse e-mail

declarationsusars@ansm.sante.fr

Les règles de nommage de l'objet de l'e-mail et de la fiche CIOMS jointe sont détaillées dans une notice explicative disponible sur le site internet de l'ANSM :

[http://ansm.sante.fr/Activites/Hors-produits-de-sante/Declaration-des-effets-indesirables-SUSARs/\(offset\)/3](http://ansm.sante.fr/Activites/Hors-produits-de-sante/Declaration-des-effets-indesirables-SUSARs/(offset)/3)

✉ Adresse postale

ANSM
SURV - SIGNAL 213-2
143/147, boulevard Anatole France
93285 Saint-Denis cedex

En cas d'envoi postal, un courrier d'accompagnement précisant les références de l'essai clinique concerné et les circonstances d'empêchement de la transmission électronique doit être joint à la déclaration.

Il convient de noter que la soumission des déclarations d'EIGI par télécopie n'est plus possible.

- Rapport de suivi de suspicions d'EIGI

Le promoteur doit rechercher des informations complémentaires pertinentes par rapport à celles fournies initialement. Ainsi, toutes les informations permettant une analyse adéquate du lien de causalité doivent être recherchées activement auprès du notificateur ou d'autres sources disponibles. Dans certains cas, il peut être nécessaire d'assurer un suivi de l'évolution à long terme d'un effet indésirable particulier (ex : effet ayant une potentialité de chronicité ou de séquelles).

Le promoteur doit déclarer toutes les informations complémentaires pertinentes, sous forme de rapports de suivi, référencés et numérotés selon les mêmes modalités que le rapport initial, dans un délai de 7 jours calendaires à compter du moment où il dispose de ces informations complémentaires pertinentes.

- Gestion des EIG dans les essais cliniques HPS menés en insu

Il s'agit du cas dans lequel l'EC HPS porte sur des produits administrés en simple ou double insu. En règle générale, l'insu doit être levé par le promoteur préalablement à la déclaration de l'EIGI à l'ANSM.

Bien qu'il soit utile de maintenir l'insu pour tous les participants avant l'analyse finale de l'essai, quand un événement indésirable grave s'avère être un EIGI, il est recommandé que l'insu soit levé par le promoteur uniquement pour le sujet ayant présenté l'EIGI, même si l'investigateur ne l'a pas fait. Il est également recommandé, lorsque cela est possible et approprié, de maintenir l'insu pour les personnes responsables de l'analyse des données ou de l'interprétation des résultats finaux de l'essai, telles que le personnel en charge de la biométrie de l'essai.

Il est recommandé qu'en cas d'essai en insu, la gravité de l'EIGI, son caractère attendu et sa relation causale soient évalués en considérant que c'est le produit expérimenté qui est à l'origine de l'effet dans le cas où, à titre d'exemple, la recherche porterait sur un produit expérimental.

Après levée de l'insu, deux situations sont alors possibles :

- si le produit administré est le produit expérimenté : le cas sera donc déclaré immédiatement comme suspicion d'EIGI
- si le produit administré est le comparateur : le caractère inattendu de l'effet indésirable devra être réévalué par rapport au document de référence du comparateur identifié dans le protocole. En cas d'effet inattendu, le cas sera alors déclaré immédiatement en tant qu'EIGI. Dans le cas contraire, il s'agit d'un EIG attendu non soumis à déclaration immédiate

La même logique serait à appliquer dans le cas où l'essai porterait sur l'évaluation en insu d'actes ou de méthodes.

Toutefois, dans des cas exceptionnels, en cas de recherche biomédicale portant sur une pathologie à forte mortalité et/ou morbidité, lorsque le critère d'évaluation de la recherche, tel que défini dans le protocole, pourrait être aussi un effet indésirable grave inattendu devant faire l'objet d'une déclaration immédiate, le promoteur peut, lors de sa demande d'AEC, solliciter l'accord de l'ANSM afin d'aménager les modalités de levée de l'insu et de déclaration des suspicions d'effets indésirables graves inattendus. Ces modalités de levée de l'insu et de déclaration des suspicions d'effets indésirables sont alors définies précisément dans le protocole de la recherche ou dans un document qui y est joint.

Lorsqu'un comité de surveillance indépendant, tel que mentionné à l'article L. 1123-7 du CSP, est mis en place par le promoteur, sa composition et ses modalités de fonctionnement sont décrites dans le protocole. L'ANSM a accès sur sa demande aux décisions ou recommandations du comité de surveillance indépendant ainsi qu'aux éléments sur lesquels s'est appuyé le comité pour rendre toute décision ou faire toute recommandation.

⇒ [Les faits nouveaux](#)

Article L. 1123-10 du CSP et article 7 de l'arrêté effets indésirables et faits nouveaux - HPS

Un fait nouveau consiste notamment en toute nouvelle donnée de sécurité, pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche, ou qui pourrait être suffisant pour envisager des

modifications des documents relatifs à la recherche, de la conduite de la recherche ainsi que, le cas échéant, dans l'utilisation du produit.

À titre d'exemples, il s'agit :

- de l'augmentation cliniquement significative de la fréquence d'apparition d'un effet indésirable grave attendu
- d'un arrêt anticipé ou une interruption temporaire pour des raisons de sécurité d'un essai conduit dans un autre pays avec le même produit (acte ou méthode) que celui qui fait l'objet de la recherche en France
- de recommandations du comité de surveillance indépendant, le cas échéant, si elles sont pertinentes pour la sécurité des personnes
- des suspicions d'EIGI survenues chez des participants ayant terminé l'essai et qui sont notifiés par l'investigateur au promoteur, ainsi que des rapports de suivi éventuels

Le promoteur transmet tout fait nouveau à l'ANSM et au CPP :

- à compter de la date de délivrance de l'AEC
- au cours de la période d'évaluation de la demande d'AEC, si le promoteur a eu connaissance d'un fait nouveau pendant cette période

Le promoteur transmet tout fait nouveau à l'ANSM uniquement, après la fin de l'essai, si le promoteur a connaissance d'un problème de sécurité inattendu qui modifie l'analyse des bénéfices et des risques et qui a un impact sur les personnes qui ont participé à l'essai.

Le promoteur doit déclarer à l'ANSM tout fait nouveau **sans délai**.

Suite à la déclaration initiale relative à un fait nouveau, le promoteur adresse sous forme d'un rapport de suivi du fait nouveau, toute information complémentaire pertinente relative à ce fait nouveau dans un délai de 7 jours maximum à compter du moment où il dispose de ces informations.

La déclaration d'un fait nouveau comprend notamment les informations suivantes :

- l'identifiant unique de l'essai clinique (numéro IDRCB)
- le titre de l'essai clinique
- le numéro de code du protocole attribué par le promoteur
- un résumé du fait nouveau et des mesures urgentes de sécurité appropriées prises par le promoteur
- toute information pertinente pour l'évaluation du fait nouveau

Les déclarations de faits nouveaux doivent être adressées à l'ANSM par le promoteur préférentiellement par e-mail :

✉ **Adresse e-mail**

aec@ansm.sante.fr

✉ **Objet de l'e-mail**

HPS n°IDRCB Fait nouveau

Exemple: HPS 2016-A12345-00 Fait nouveau

b) Données soumises à déclaration périodique

⇒ Tous les 6 mois : déclaration semestrielle

Article R. 1123-43 du CSP et article 5 de l'arrêté Effets indésirables et faits nouveaux - HPS

Le promoteur transmet à l'ANSM, tous les 6 mois, une copie de la déclaration semestrielle qu'il adresse au CPP, comprenant :

- la liste des suspicions d'EIGI survenues dans une autre recherche qu'il conduit en France, ou survenus hors du territoire français dans l'essai concerné pendant la période considérée
- une synthèse concise mettant en exergue les principaux problèmes de sécurité soulevés

Les déclarations semestrielles doivent être adressées à l'ANSM par le promoteur préférentiellement par e-mail :

✉ **Adresse e-mail**

✉ **Objet de l'e-mail**

HPS n°IDRCB Déclaration semestrielle

Exemple: HPS 2016-A12345-00 Déclaration semestrielle

⇒ [Tous les ans : rapport de sécurité](#)

Article R. 1123-53 du CSP et arrêté RAS-HPS

Le promoteur doit établir et transmettre à l'ANSM une fois par an, pendant toute la durée de l'essai clinique, un rapport annuel de sécurité (RAS) relatif à l'essai clinique concerné. Ce rapport peut être également transmis à tout moment à l'ANSM, à sa demande.

Le rapport de sécurité comporte trois parties :

- **PARTIE 1** : L'analyse de la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche

Elle comprend :

- une description des nouvelles données pertinentes, portées à la connaissance du promoteur pendant la période couverte par le rapport, relatives à la sécurité du produit ou de l'acte expérimental, des autres traitements utilisés dans la recherche ou des procédures de diagnostic ou investigations réalisées pendant la recherche. Les conclusions et les recommandations du comité de surveillance indépendant mentionné à l'article L. 1123-7 du code de la santé publique sont, le cas échéant, jointes et commentées. On entend par nouvelles données pertinentes relatives au produit ou à l'acte expérimental celles ne figurant pas dans le chapitre intitulé « effets indésirables » de la brochure pour l'investigateur ou du protocole en vigueur au début de la période couverte par le rapport de sécurité.
- une analyse du profil de sécurité du produit expérimental ou de sécurité de l'acte expérimental et son impact sur la population traitée. Cette analyse prend en considération l'ensemble des données pertinentes de sécurité disponibles, y compris les sorties anticipées de la recherche pour raison de sécurité ainsi que les résultats de toute recherche biomédicale ou étude non clinique et toutes données relatives à l'utilisation de ce produit ou à la réalisation de cet acte. Elle précise le nombre de personnes ayant reçu le produit ou ayant subi l'acte expérimental au cours et, le cas échéant, en dehors de la recherche visée par ce rapport.
cette analyse prend en compte notamment les éléments suivants lorsqu'ils sont médicalement pertinents:
 - a) Le cas échéant, une description de l'acte
 - b) Une relation des effets avec la dose, la durée et la chronologie de la recherche
 - c) La réversibilité des effets
 - d) La mise en évidence d'un risque préalablement inconnu
 - e) Une fréquence accrue de survenue des effets indésirables
 - f) Un éventuel surdosage et son traitement
 - g) Toute interaction ou tout autre facteur de risque identifié
 - h) Toutes données de sécurité spécifiques à certaines catégories de personnes, telles que notamment les sujets âgés ou les mineurs
 - i) Le cas échéant, toute information disponible, positive ou négative, relative à l'acte ou à l'utilisation du produit en cours de grossesse ou d'allaitement
- une analyse de l'impact de ces informations sur les personnes se prêtant à la recherche, notamment une description des mesures prises ou à prendre afin de réduire les risques observés le cas échéant, ainsi que la description et les motifs des modifications apportées au protocole, au document d'information destiné aux personnes qui se prêtent à la recherche, aux modalités de recueil de leur consentement ou à la brochure pour l'investigateur, le cas échéant
- une évaluation actualisée des bénéfices et des risques de la recherche

- **PARTIE 2** : La liste de toutes les suspicions d'effets indésirables graves survenus en France dans la recherche concernée, pendant la période couverte par le rapport

Ces listes de suspicions d'effets indésirables graves sont organisées suivant une classification les regroupant par système ou par organe.

Pour chaque suspicion d'effet indésirable, la liste contient les informations suivantes :

- a) Le numéro d'enregistrement de la recherche
- b) Le titre complet de la recherche et, le cas échéant, le titre abrégé ainsi que le numéro de code du protocole attribué par le promoteur
- c) Le numéro de code identifiant la personne qui se prête à la recherche chez laquelle a été constatée la suspicion d'effet indésirable
- d) Le numéro de référence du cas de suspicion d'effet indésirable attribué par le promoteur
- e) L'âge et le sexe de la personne qui se prête à la recherche chez laquelle a été constatée la suspicion d'effet indésirable
- f) Le cas échéant, la dose quotidienne du produit expérimental et, lorsque cela est pertinent, sa voie d'administration
- g) La date de début de survenue de la suspicion d'effet indésirable ou, si cette date n'est pas disponible, l'estimation la plus précise possible du délai d'apparition entre le début de la recherche et la survenue de l'effet ou, lorsque la suspicion d'effet indésirable est survenue après l'arrêt de la recherche, l'estimation la plus précise possible du temps écoulé entre la fin de la recherche et la survenue de la suspicion d'effet indésirable
- h) Les dates de traitement ou à défaut l'estimation de la durée du traitement
- i) La description de l'effet indésirable tel que déclaré au promoteur et, en tant que de besoin, tel qu'interprété par le promoteur ; lorsque cela est approprié, le diagnostic peut remplacer les signes et les symptômes
- j) L'évolution du ou des effets indésirables graves : guérison, en cours d'amélioration, effet ayant entraîné des séquelles, évolution inconnue, décès. En cas d'effets indésirables multiples, le promoteur mentionne l'évolution la plus grave
- k) Tout commentaire pertinent sur la suspicion d'effet indésirable grave, portant notamment sur :
 - l'évaluation de la causalité, notamment en cas de désaccord entre le promoteur et l'investigateur
 - l'effet direct du produit ou de l'acte expérimental ou l'interaction d'un autre traitement
 - la condition médicale ou la pathologie traitée avec le ou les produits ou les actes suspectés
 - les résultats de l'arrêt du traitement suspecté ou de sa réintroduction éventuelle
- l) Le cas échéant, le résultat de la levée de l'insu
- m) Le caractère attendu ou inattendu de la suspicion d'effet indésirable grave au moment de sa survenue, évalué à l'aide du document de référence en vigueur au début de la période couverte par le rapport de sécurité

Le cas échéant, peuvent être établies, pour une même recherche, des listes distinctes d'effets indésirables graves, présentées par acte, produit expérimental ou, le cas échéant, par voie d'administration ou par indication étudiée.

- **PARTIE 3** : Les tableaux de synthèse comprenant tous les signes et symptômes ou diagnostics des EIGI survenus depuis le début de la recherche

Ces tableaux précisent le nombre de cas recensés :

- pour chaque système physiologique ou organe concerné
- pour chaque dénomination d'effet indésirable, en précisant son caractère attendu ou inattendu
- le cas échéant, pour chaque groupe de traitement après la levée de l'insu : produit ou acte expérimental, produit ou acte utilisé comme référence ou placebo
- le cas échéant, pour le traitement administré en insu

Cas particulier : pour les recherches qui ne comportent que des risques négligeables, n'ont aucune influence sur la prise en charge médicale de la personne qui s'y prête et ne comportent ni l'administration d'un produit expérimental ni la pratique d'un acte expérimental, le rapport de sécurité est adressé sous une forme simplifiée comportant la liste des suspicions d'effets indésirables survenus pendant la période couverte par ce rapport, accompagnée d'une analyse globale et d'une évaluation actualisée des bénéfices et des risques de la recherche.

Le RAS est adressé dans les 60 jours qui suivent la date anniversaire du commencement effectif de la recherche (correspondant à la date d'inclusion dans l'essai de la première personne en France, à savoir la date de la signature du consentement par la première personne qui se prête à la recherche en France).

Si aucune information nouvelle de sécurité n'a été observée au cours de l'essai pendant la période d'un an considérée, le promoteur transmet à l'ANSM un courrier dans lequel il l'informe qu'en l'absence de données de sécurité, il ne transmet pas de RAS au titre de l'année en cours.

Les RAS doivent être adressés à l'ANSM par le promoteur préférentiellement par e-mail :

✉ **Adresse e-mail**

aec@ansm.sante.fr

✉ **Objet de l'e-mail**

HPS n°IDRCB RAS

Exemple: HPS 2016-A12345-00 RAS

3. Rôle du promoteur concernant l'information des investigateurs

Article R. 1123-45 du CSP et article 2 de l'arrêté effets indésirables et faits nouveaux - HPS

Le promoteur transmet à tous les investigateurs concernés les informations susceptibles d'affecter la sécurité des personnes se prêtant à la recherche, notamment toute information pertinente relative aux suspicions d'EIGI qui pourraient avoir un impact défavorable sur la sécurité des personnes.

En cas de survenue de fait significatif relatif à la sécurité, soit après réception d'une déclaration d'effet indésirable grave et inattendu, soit après examen des données globales, le promoteur doit en informer tous les investigateurs dès que possible.

Un problème de sécurité ayant un impact sur la conduite de l'essai clinique, y compris la décision d'amender le protocole pour raison de sécurité, doit également être rapporté aux investigateurs.

D. RÔLE DE L'ANSM ET DU CPP EN MATIÈRE DE VIGILANCE DES EC HPS

1. Rôle de l'ANSM

Article R. 1123-40 du CSP

L'ANSM met en œuvre le système de vigilance relatif aux essais cliniques. Elle prend, le cas échéant, les mesures appropriées pour assurer la sécurité des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.

2. Rôle du CPP

Articles L. 1123-10 et R. 1123-54 du CSP

Le CPP s'assure, si nécessaire, que les personnes qui se prêtent à la recherche ont été informées des effets indésirables, qui lui auront été déclarés, et qu'elles confirment leur consentement.

Le CPP peut demander des informations complémentaires en cas de décès d'une personne participant à la recherche.

PARTIE 5 : DECLARATION DE FIN DE L'ESSAI

Articles L. 1123-11 et R. 1123-59 du CSP ; Arrêté Fin de recherche / Rapport final-HPS

Ce chapitre ne traite que de la fin d'essai définitive (que celle-ci soit anticipée ou à son terme prévu) et non des interruptions temporaires d'essai (cf. paragraphe "Arrêt temporaire de la recherche").

Conformément aux dispositions du CSP, le promoteur (ou son représentant légal, ou le demandeur, ou la personne / organisme qu'il aura désigné à cet effet) doit adresser à l'ANSM un dossier de déclaration de fin d'essai.

A. DEFINITION DE LA FIN DEFINITIVE DE L'ESSAI

En règle générale, la fin de l'essai correspond à la date de la dernière visite de la dernière personne qui s'y prête.

Toute autre définition de la fin de l'essai qui pourrait être attribuée par le promoteur doit être précisée dans le protocole de l'essai.

En cours d'essai, toute modification de cette définition doit faire l'objet d'une demande de modification substantielle de la recherche, selon les modalités précisées dans le paragraphe "Le dépôt du dossier d'AMS en pratique".

B. QUAND DECLARER LA FIN DE L'ESSAI ?

La fin de l'essai doit être déclarée à l'ANSM :

- lorsque la recherche a atteint son terme prévu (arrêt prévu)
- lorsque la recherche est arrêtée de façon prématurée (arrêt anticipé)

1. Fin de l'essai à son terme prévu : déclaration de fin d'essai dans les 90 jours

Le promoteur établit une déclaration de fin d'essai dans un délai de 90 jours suivant la fin de la recherche :

- lorsque la recherche est terminée en France,
- ainsi que, si la recherche est multinationale, lorsqu'elle est terminée dans l'ensemble des pays où elle a été menée, qu'il s'agisse de pays situés au sein ou en dehors de l'Union européenne.

Pour une même recherche menée dans plusieurs pays, le promoteur peut donc être amené à adresser à l'ANSM deux déclarations de fin de recherche, hormis le cas où la fin de la recherche en France correspond également à la fin de la recherche dans tous les pays concernés.

La déclaration de fin de recherche est à adresser à l'ANSM, préférentiellement par e-mail.

✉ Adresse e-mail

aec@ansm.sante.fr

✉ Objet de l'e-mail

HPS n°IDRCB Déclaration fin d'EC HPS

Exemple : HPS 2016-A12345-00 Déclaration fin d'EC HPS

2. Fin anticipée de l'essai : déclaration de fin d'essai dans les 15 jours

Si l'essai clinique est arrêté (définitivement) de façon anticipée, cet arrêt doit être déclaré à l'ANSM dans un délai de 15 jours en indiquant les raisons qui le motivent. C'est ainsi le cas, notamment, lorsque le promoteur décide :

- de ne pas commencer l'essai malgré l'obtention de l'autorisation de l'ANSM et de l'avis favorable d'un CPP
- de ne pas reprendre l'essai après l'avoir interrompu temporairement
- de ne pas reprendre l'essai après sa suspension par l'ANSM.

La déclaration de fin anticipée de recherche est à adresser à l'ANSM, préférentiellement par e-mail :

✉ Adresse e-mail

aec@ansm.sante.fr

✉ Objet de l'e-mail

HPS n°IDRCB Déclaration fin anticipée d'EC HPS

Exemple : HPS 2016-A12345-00 Déclaration fin anticipée d'essai

C. CONTENU DU DOSSIER DE DECLARATION DE FIN D'ESSAI

Le dossier de déclaration de fin d'essai comporte un courrier (sans format imposé) précisant :

- le numéro IDRCB de l'EC HPS
- le nombre total de personnes incluses dans la recherche en France
- la date de la dernière participation de la dernière personne incluse dans la recherche en France et/ou dans l'ensemble des pays où elle a été menée et les motifs de l'arrêt lorsque celui-ci est prématuré.

PARTIE 6 : COMMUNICATION DES RESULTATS DE L'ESSAI

Article R. 1123-60 du CSP ; Arrêté fin de recherche/rapport final - HPS

Une fois l'essai terminé, le promoteur établit un rapport final de la recherche comprenant notamment un résumé de ce rapport. Ce résumé du rapport final correspond au résumé des résultats de l'essai.

A. LE RAPPORT FINAL

Le promoteur établit le rapport final dans un délai d'un an suivant la fin de l'essai dans l'ensemble des pays concernés, que celui-ci se termine à son terme prévu ou de façon anticipée.

Le rapport final ne doit pas être adressé à l'ANSM de façon systématique mais être mis à sa disposition.

Le rapport final de l'essai est un document écrit suffisamment détaillé pour permettre de comprendre le déroulement de la recherche biomédicale et d'émettre un jugement objectif sur la qualité des données de cette recherche.

Il comprend notamment les informations suivantes :

- une description des objectifs de la recherche
- le cas échéant, une identification précise du ou des produits, des actes ou des méthodes faisant l'objet de la recherche
- une description des personnes se prêtant à la recherche
- une description de la méthodologie et de la conception de la recherche biomédicale
- une description des situations non conformes au protocole
- une évaluation de la sécurité qui prend en compte notamment les effets et événements indésirables graves
- les résultats de la recherche, notamment une analyse descriptive et/ou statistique des données
- une appréciation critique des résultats en relation avec les objectifs de la recherche

Le rapport final prend en considération les données de toutes les personnes s'étant prêtées à la recherche.

B. LE RESUME DU RAPPORT FINAL

Le promoteur établit un résumé du rapport final ou résumé des résultats de l'essai.

Le dossier comporte :

- un courrier d'accompagnement précisant le nom du promoteur, le titre de l'essai, le numéro IDRCB de l'essai et le nombre de patients effectivement inclus en France dans l'essai
- le résumé du rapport final, ce résumé peut être présenté indifféremment en français ou en anglais

Le promoteur transmet à l'ANSM le résumé du rapport final dans un **délai d'un an suivant la fin de l'essai** dans l'ensemble des pays où il a été mené.

Ce résumé doit faire l'objet d'une transmission par le promoteur à l'ANSM, préférentiellement par e-mail.

✉ Adresse e-mail

aec@ansm.sante.fr

✉ Objet de l'e-mail

HPS n°IDRCB Résumé du rapport final

Exemple : HPS 2016-A12345-00 Résumé du rapport final

PARTIE 7 : RECAPITULATIF DES CONTACTS ANSM

Type d'élément envoyé à l'ANSM	Adresse e-mail	Format de l'objet de l'e-mail
Demande d'informations réglementaires	dajr@ansm.sante.fr	[Objet libre]
Demande d'informations sur un dossier EC HPS déposé	aec@ansm.sante.fr	HPS n°IDRCB Demande d'informations
Demande initiale d'AEC HPS	aec@ansm.sante.fr	HPS n°IDRCB AEC Demande initiale
Réponse au CI pour une AEC HPS	aec@ansm.sante.fr	HPS n°IDRCB AEC CI
Retrait de demande d'AEC HPS	aec@ansm.sante.fr	HPS n°IDRCB Retrait demande d'AEC HPS
Demande de prorogation	aec@ansm.sante.fr	HPS n°IDRCB Demande de prorogation
Déclaration de début d'EC HPS	aec@ansm.sante.fr	HPS n°IDRCB Déclaration début d'EC HPS
Demande d'AMS d'EC HPS (y compris en cas d'arrêt temporaire ou reprise de l'EC après cet arrêt)	ams@ansm.sante.fr	HPS n°IDRCB AMSxx
Réponse au CI pour une AMS d'EC HPS	ams@ansm.sante.fr	HPS n°IDRCB AMSxx CI
Déclaration d'arrêt temporaire	ams@ansm.sante.fr	HPS n°IDRCB Arrêt temporaire
Demande d'AMS Suite à mesures urgentes de sécurité	ams@ansm.sante.fr	HPS n° IDRCB AMSxx Suite mesures urgentes de sécurité
Observations concernant des modifications à la demande de l'ANSM	ams@ansm.sante.fr	HPS n°IDRCB Modification à la demande de l'ANSM
Déclaration d'EIGI	declarationsusars@ansm.sante.fr	Cf. paragraphe "Données soumises à déclaration immédiate"
Déclaration immédiate de faits nouveaux / de mesures urgentes de sécurité	aec@ansm.sante.fr	HPS n°IDRCB Fait nouveau /Mesures urgentes de sécurité
Envoi de la déclaration semestrielle	aec@ansm.sante.fr	HPS n°IDRCB Déclaration semestrielle
Envoi du RAS	aec@ansm.sante.fr	HPS n°IDRCB RAS
Déclaration de fin d'EC HPS	aec@ansm.sante.fr	HPS n°IDRCB Déclaration fin d'essai
Déclaration de fin anticipée d'EC HPS	aec@ansm.sante.fr	HPS n°IDRCB Déclaration fin anticipée d'EC HPS
Résumé du rapport final	aec@ansm.sante.fr	HPS n°IDRCB Résumé du rapport final

PARTIE 8 : MODELES DE COURRIERS

A. COURRIER DE DEMANDE D'AEC HPS

B. COURRIER DE DEMANDE D'AMS HPS

- ① Pour compléter ce courrier, veuillez-vous reporter à l'avis aux promoteurs d'essais cliniques Hors Produits de Santé
- ② Renvoyer ce courrier complété, signé et accompagné des autres documents composant la demande par e-mail à l'adresse suivante : aec@ansm.sante.fr en précisant dans l'objet du mail la mention [HPS + N° IDRCB]
- ③ Préciser dans le formulaire de demande à joindre avec ce courrier qu'il s'agit d'une recherche mentionnée au 1° de l'article L1121-1 du CSP, sous peine de non recevabilité de la demande

INFORMATIONS SUR LE DEMANDEUR

Organisme demandeur

Contact

(Prénom / Nom / Téléphone)

Adresse

E-mail

N° de télécopie : auquel seront adressés **tous les courriers émis** par l'ANSM

Pour les numéros hors France, indiquer le numéro complet à composer

Indicatif pays: /

IDENTIFICATION DE L'ESSAI CLINIQUE

Nom du promoteur

(Si différent du demandeur)

Réf. Promoteur

Titre de l'essai

N° IDRCB

CPP de l'essai (si connu)

Réf. CPP

(si connue)

Une demande d'avis au CPP a-t-elle déjà été soumise ?

Oui

Non

Si oui, précisez la date de soumission

DEMANDE D'AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE (AEC)

Cet essai concerne-t-il des éléments du corps humain (éléments du sang, cellules, tissus, lait maternel...) utilisés à visée thérapeutique ?

Oui

Non

Cet essai concerne-t-il des éléments du corps humain à visée de greffes ?

Oui

Non

Cet essai concerne-t-il la PMA (Procréation Médicalement Assistée) ?

Oui

Non

Est-il prévu de mettre en place un comité de surveillance indépendant ?

Oui

Non

Quelle est la population concernée par l'essai clinique autorisé ?

Volontaires sains	Adulte	Enfant
Volontaires malades	Adulte	Enfant

Les critères du protocole permettent-ils l'inclusion de femmes enceintes ?

Oui Non

En cas d'inclusion de volontaires malades, leur prise en charge habituelle* est-elle modifiée par l'essai clinique ?

* la modification de la prise en charge habituelle du patient s'entend par tout ajout, retrait, changement des actes, des produits (médicaments, dispositifs...), de la posologie et/ou de la durée du traitement au regard de la prise en charge habituelle et spécifique qu'aurait eu les personnes si elles n'avaient pas été incluses dans l'essai clinique. À titre d'exemple, l'ajout d'une prise de sang dans le cadre de l'essai modifie la prise en charge habituelle de la personne.

Oui Non

L'essai comporte-t-il des actes spécifiques ou supplémentaires pour les besoins de la recherche (actes qui n'auraient pas été réalisés dans le cadre du soin courant ou si la personne ne se prêtait pas à cet essai) ?

Oui Non

Si oui, précisez ci-dessous la nature de ces actes

Prélèvement sanguin	Artériel	L'acte est-il réalisé conformément aux standards et/ou recommandations de la pratique (quantité, fréquence) ?	Oui	Non
	Capillaire			
	Veineux			

Réinitialiser les réponses précédentes si besoin

Endoscopie	Autre Biopsie	L'acte est-il l'objet de l'essai clinique ?	Oui	Non
Biopsie tumorale		L'acte est-il réalisé conformément aux standards et/ou recommandations de la pratique ?	Oui	Non
Chirurgie				

Réinitialiser les réponses précédentes si besoin

Imagerie médicale	Irradiante	L'acte est-il réalisé conformément aux standards et/ou recommandations de la pratique y compris un éventuel cumul de la dose totale d'irradiation ?	Oui	Non
		Un produit de contraste est-il injecté ?	Oui	Non
		Si oui, est-il utilisé conformément à son RCP ?	Oui	Non
	Non irradiante	L'acte est-il réalisé conformément aux standards et/ou recommandations de la pratique ?	Oui	Non
		Un produit de contraste est-il injecté ?	Oui	Non
		Si oui, est-il utilisé conformément à son RCP ?	Oui	Non

*Réinitialiser les réponses précédentes si besoin***Autres actes invasifs**

(précisez les actes) :

Autres actes non invasifs

(précisez les actes) :

Est-il prévu d'utiliser un ou des produits (autres que les produits de contraste) spécifiquement pour les besoins de cet essai ?

Oui

Non

Si oui, le(s)quel(s) ?

S'il s'agit d'un médicament y compris agent pharmacologique...

Nom :

Dispose-t-il d'une AMM dans l'Union Européenne ?

Oui

Non

Si oui, est-il utilisé conformément à son AMM ?

Oui

Non

Réinitialiser les réponses précédentes si besoin

S'il s'agit d'un dispositif médical (DM) ou d'un dispositif médical de diagnostic in vitro (DMDIV)

Nom :

Dispose-t-il d'un marquage CE ?

Oui

Non

Si oui, est-il utilisé conformément aux destinations de son marquage CE ?

Oui

Non

Réinitialiser les réponses précédentes si besoin

S'il s'agit d'un produit cosmétique

Nom :

Est-il commercialisé dans l'Union Européenne ?

Oui

Non

Est-il utilisé conformément à son usage habituel ?

Oui

Non

Réinitialiser les réponses précédentes si besoin

S'il s'agit d'un complément alimentaire

Nom :

Est-il commercialisé dans l'Union Européenne ?

Oui

Non

Est-il utilisé conformément à son usage habituel ?

Oui

Non

Réinitialiser les réponses précédentes si besoin

S'il s'agit d'un produit autre que les produits cités précédemment

Nom et nature du produit :

CONSTITUTION DU DOSSIER DE DEMANDE D'AEC

(Préciser les dates et n° de version des documents)

Formulaire de demande d'autorisation d'essai clinique

Protocole de l'essai

Résumé du protocole

Brochure investigateur, le cas échéant

Dossier technique, le cas échéant

Eléments à porter à la connaissance de l'ANSM

Par la présente, je certifie que l'essai clinique ne porte pas sur l'évaluation de l'efficacité, de la sécurité ou des performances d'un produit de santé (médicament, dispositif médical (DM), dispositif médical de diagnostic in vitro (DMDIV), d'un cosmétique) et j'atteste que les informations fournies dans ce courrier de demande d'AEC sont exactes.

Fait le :	Nom et prénom du signataire
Signature	

Renvoyer ce courrier complété, signé et accompagné des autres documents composant la demande d'AEC auprès de l'ANSM par e-mail à l'adresse suivante : aec@ansm.sante.fr en précisant dans l'objet du mail la mention [HPS + N° IDRCB]

Courrier de demande de modification substantielle

- pour autorisation à l'ANSM dans le cas d'une recherche biomédicale ou d'une recherche impliquant la personne humaine (RIPH) mentionnée au 1° de l'article L1121-1 du CSP
- pour avis au CPP dans le cas d'une recherche impliquant la personne humaine (RIPH) mentionnée au 1° ou au 2° de l'article L1121-1 du CSP

(Essai clinique "Hors Produits de Santé")

- ❶ Pour compléter ce courrier, veuillez-vous reporter à l'avis aux promoteurs d'essais cliniques Hors Produits de Santé
- ❷ Pour la demande à l'ANSM, renvoyer ce courrier complété, signé et accompagné des autres documents composant la demande par e-mail à l'adresse suivante : ams@ansm.sante.fr en précisant dans l'objet du mail la mention [HPS + N° IDRCB]

INFORMATIONS SUR LE DEMANDEUR

Organisme demandeur	
Contact (Prénom / Nom / Téléphone)	
Adresse	
E-mail	
N° de télécopie : auquel seront adressés tous les courriers émis par l'ANSM	Pour les numéros hors France, indiquer le <u>numéro complet</u> à composer Indicatif pays: /

IDENTIFICATION DE L'ESSAI CLINIQUE

Nom du promoteur (Si différent du demandeur)	
Réf. Promoteur	
Titre de l'essai	
N° IDRCB	
CPP de l'essai	Réf. CPP

IDENTIFICATION DE L'ESSAI CLINIQUE

(A compléter uniquement si la demande concerne une RIPH)

Recherche interventionnelle comportant une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle (<i>recherche mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique</i>)	Oui	Non
Recherche interventionnelle ne comportant que des risques et des contraintes minimales (<i>recherche mentionnée au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique</i>)	Oui	Non
Demande d'autorisation à l'ANSM :	Oui	Non
Demande d'avis au CPP :	Oui	Non

RAPPEL DE LA POPULATION CONCERNEE PAR L'ESSAI CLINIQUE

Quelle est la population concernée par l'essai clinique autorisé ?		
Volontaires sains	Adulte	Enfant
Volontaires malades	Adulte	Enfant
Les critères du protocole permettent-ils l'inclusion de femmes enceintes ?	Oui	Non

DEMANDE D'AUTORISATION DE MODIFICATION SUBSTANTIELLE D'ESSAI CLINIQUE (AMS)

La présente demande entraîne-t-elle une modification de la population concernée par rapport à celle décrite dans l'essai autorisé ? Oui Non

La présente demande entraîne-t-elle une modification de la prise en charge des (éventuels) volontaires malades, par rapport à celle décrite dans l'essai autorisé ? Oui Non

La présente demande entraîne-t-elle un risque particulier pour les volontaires sains ou malades ? Oui Non

La présente demande de modification découle-t-elle d'un fait nouveau (nouvelles données de sécurité) ? Oui Non

Des actes spécifiques ont-ils été ajoutés ou modifiés par rapport à l'essai précédemment autorisé ? Oui Non

Si oui, précisez ci-dessous la nature de ces actes

Prélèvement sanguin	Artériel	L'acte est-il réalisé conformément aux standards et/ou recommandations de la pratique (<i>quantité, fréquence</i>) ?	Oui	Non
	Capillaire			
	Veineux			

Réinitialiser les réponses précédentes si besoin

Endoscopie		L'acte est-il l'objet de l'essai clinique ?	Oui	Non
Biopsie tumorale	Autre Biopsie	L'acte est-il réalisé conformément aux standards et/ou recommandations de la pratique ?	Oui	Non
Chirurgie				

Réinitialiser les réponses précédentes si besoin

Imagerie médicale	Irradiante	L'acte est-il réalisé conformément aux standards et/ou recommandations de la pratique y compris un éventuel cumul de la dose totale d'irradiation ?	Oui	Non
		Un produit de contraste est-il injecté ?	Oui	Non
		Si oui, est-il utilisé conformément à son RCP ?	Oui	Non
	Non irradiante	L'acte est-il réalisé conformément aux standards et/ou recommandations de la pratique ?	Oui	Non
		Un produit de contraste est-il injecté ?	Oui	Non
		Si oui, est-il utilisé conformément à son RCP ?	Oui	Non

Réinitialiser les réponses précédentes si besoin

Autres actes invasifs
(précisez les actes) :

Autres actes non invasifs
(précisez les actes) :

S'agit-il d'une modification de la composition ou de la qualité d'un produit utilisé par rapport à la demande précédemment autorisée ? Oui Non

S'agit-il d'une modification dans l'utilisation d'un produit par rapport à la demande précédemment autorisée ? Oui Non

Est-il prévu d'ajouter un ou des produits (autres que les produits de contraste) par rapport à la demande précédemment autorisée ? Oui Non

Si oui, le(s)quel(s) ?

S'il s'agit d'un médicament y compris agent pharmacologique...

Nom :

Dispose-t-il d'une AMM dans l'Union Européenne ? Oui Non

Si oui, est-il utilisé conformément à son AMM ? Oui Non

Réinitialiser les réponses précédentes si besoin

S'il s'agit d'un dispositif médical (DM) ou d'un dispositif médical de diagnostic in vitro (DMDIV)

Nom :

Dispose-t-il d'un marquage CE ? Oui Non

Si oui, est-il utilisé conformément aux destinations de son marquage CE? Oui Non

Réinitialiser les réponses précédentes si besoin

S'il s'agit d'un produit cosmétique

Nom :

Est-il commercialisé dans l'Union Européenne ? Oui Non

Est-il utilisé conformément à son usage habituel ? Oui Non

Réinitialiser les réponses précédentes si besoin

S'il s'agit d'un complément alimentaire

Nom :

Est-il commercialisé dans l'Union Européenne ? Oui Non

Est-il utilisé conformément à son usage habituel ? Oui Non

Réinitialiser les réponses précédentes si besoin

S'il s'agit d'un produit autre que les produits cités précédemment

Nom et nature du produit :

CONSTITUTION DU DOSSIER DE DEMANDE DE MODIFICATION SUBSTANTIELLE (AMS)

(Préciser les dates et n° de version des documents)

Tableau comparatif des documents modifiés

La version modifiée du ou des documents précédemment soumis à l'ANSM

Informations justifiant le bien-fondé de la modification demandée (dans un document séparé ou intégrées au tableau comparatif)

Lister les modifications substantielles demandées

Éléments à porter à la connaissance de l'ANSM / CPP

Par la présente, j'atteste que les informations fournies dans ce courrier sont exactes

Fait le :	Nom et prénom du signataire
Signature	

Renvoyer ce courrier complété, signé et accompagné des autres documents composant la demande d'AMS auprès de l'ANSM par e-mail à l'adresse suivante : ams@ansm.sante.fr en précisant dans l'objet du mail la mention [HPS + N° IDRCB]