

**AVIS AUX PROMOTEURS
DE RECHERCHES IMPLIQUANT LA PERSONNE
HUMAINE MENTIONNEES AU 1° DE L'ARTICLE
L. 1121-1 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE
PORTANT SUR DES DISPOSITIFS MEDICAUX
OU SUR DES DISPOSITIFS MEDICAUX DE
DIAGNOSTIC IN VITRO**

MISE EN PLACE ET CONDUITE DES INVESTIGATIONS CLINIQUES EN FRANCE

Tome I

**DEMANDE D'AUTORISATION DE RECHERCHE, DEBUT,
MODIFICATIONS, FIN ET RESULTATS DE LA RECHERCHE**

Version 1	Juillet 2013
Version 2	1 ^{er} Juin 2017

Tables des matières

INTRODUCTION.....	8
RAPPEL DU DISPOSITIF LEGISLATIF ET REGLEMENTAIRE	8
PORTEE ET OBJET DE CET AVIS AUX PROMOTEURS.....	9
DEMANDE D'INFORMATIONS.....	10
MISES A JOUR DE L'AVIS AUX PROMOTEURS	10
I. DEMANDE D'AUTORISATION DE RECHERCHE AUPRES DE L'ANSM	11
PREAMBULE.....	11
1.1. Numéro d'enregistrement national (N°IDRCB)	11
1.2. Demande d'autorisation de recherche à l'ANSM.....	11
1.2.1. Principes généraux	11
1.2.1.1. Langue	11
1.2.1.2. Justification de la non transmission d'informations	11
1.2.1.3. Cohérence des informations versées dans les documents transmis	12
1.2.2. Modalités de soumission du dossier de demande d'autorisation de recherche.....	12
1.2.2.1. Qui dépose le dossier ?	12
1.2.2.2. Quand déposer le dossier ?	12
1.2.2.3. Comment déposer le dossier ?	12
1.2.3. Contenu du dossier de demande d'autorisation	12
1.2.3.1. Pièces non requises	12
1.2.3.2. Pièces requises.....	13
1.3. Instruction du dossier par l'ANSM.....	23
1.3.1. Recevabilité de la demande / accusé de réception	23
1.3.1.1. Critères de recevabilité	23
1.3.1.2. Délai d'évaluation de la recevabilité.....	23
1.3.1.3. Notification de la recevabilité du dossier / accusé de réception	23
1.3.2. Evaluation par l'ANSM.....	24
1.3.2.1. Objet de l'évaluation	24
1.3.2.2. Délais d'évaluation.....	25
1.3.2.3. Durée de l'évaluation	25
1.3.3. Communication entre l'ANSM et le demandeur au cours de l'instruction du dossier de demande d'autorisation de recherche	25
1.3.3.1. Demandes formulées par l'ANSM [courrier intermédiaire/objection (CI)].....	25
1.3.3.2. Réponse du demandeur au CI.....	26
1.3.3.3. Retrait de la demande d'autorisation par le demandeur.....	26
1.3.3.4. Nouvelle soumission d'une demande préalablement retirée (Re-soumission)	27
1.3.3.5. Modifications apportées par le demandeur avant le commencement de la recherche	27
1.3.4. Décision de l'ANSM	28
1.3.4.1. Autorisation de recherche	28
1.3.4.2. Validité de l'autorisation de recherche.....	29
1.3.4.3. Portée de l'autorisation	30
1.4. Echanges d'informations entre l'ANSM et le CPP concernant la demande d'autorisation ou d'avis concernant la recherche	32
1.4.1. Au cours de la période d'évaluation de la demande	32
1.4.2. A l'issue de la période d'évaluation de la demande	32
1.5. Procédures particulières de facilitation proposée par l'ANSM.....	32
1.5.1. Pré-soumission d'un dossier de demande d'autorisation de recherche	32
1.5.2. Accompagnement de l'innovation	32
2. DEBUT DE LA RECHERCHE.....	33
2.1. Définition du début de la recherche.....	33
2.2. Modalités de déclaration	33
3. MODIFICATIONS DE LA RECHERCHE	34
PREAMBULE.....	34
3.1. Modifications substantielles	34
3.1.1. Définition.....	34

3.1.2.	Demandes d'autorisation de modifications substantielles (AMS) à l'ANSM	35
3.1.2.1.	Modalités de soumission du dossier de demande d'AMS à l'ANSM	35
3.1.2.2.	Contenu du dossier de demande d'AMS	35
3.1.3.	Modifications substantielles transmises pour information (MSI)	37
3.1.4.	Instruction par l'ANSM des dossiers de demande d'autorisation de modification substantielle.....	37
3.1.4.1.	Quand débute l'instruction du dossier ?	38
3.1.4.2.	Recevabilité /Accusé de réception.....	38
3.1.4.3.	Evaluation des dossiers par l'ANSM.....	38
3.1.4.4.	Communication entre l'ANSM et le demandeur au cours de l'instruction de la demande d'AMS	38
3.1.4.5.	Retrait / Resoumission de la demande d'AMS par le demandeur	39
3.1.4.6.	Décision de l'ANSM.....	39
3.1.5.	Cas particuliers	40
3.1.5.1.	Modifications substantielles faisant suite à des mesures urgentes de sécurité	40
3.1.5.2.	Arrêt temporaire / reprise de la recherche.....	41
3.2.	<i>Modifications autres que les modifications substantielles</i>	42
3.2.1.	MODIFICATIONS A L'INITIATIVE DU PROMOTEUR	42
3.2.1.1.	Modifications non substantielles	42
3.2.1.2.	Modifications pendant l'instruction d'une demande d'autorisation de recherche ou d'AMS	42
3.2.2.	MODIFICATIONS INTRODUITES A LA DEMANDE DE L'ANSM.....	42
3.2.2.1.	Pendant l'évaluation de la demande d'autorisation de recherche ou d'AMS par l'ANSM	42
3.2.2.2.	Modifications après délivrance de l'autorisation de recherche.....	43
4.	FIN DE LA RECHERCHE	44
4.1.	<i>Définition de la fin de la recherche</i>	44
4.2.	<i>Quand déclarer la fin de la recherche ?</i>	44
4.2.1.	Fin de la recherche à son terme prévu.....	44
4.2.2.	Fin anticipée de la recherche	44
4.3.	<i>Comment déclarer la fin de la recherche ?</i>	45
4.3.1.	Contenu du dossier de déclaration de fin de la recherche.....	45
4.3.2.	Modalités de soumission du dossier de déclaration de fin de la recherche.	45
5.	RESULTATS DE LA RECHERCHE.....	46
5.1.	<i>Rapport final</i>	46
5.2.	<i>Résumé du rapport final</i>	46

Liste des annexes

Annexe 1	Références législatives et réglementaires nationales et européennes
Annexe 2	Définitions
Annexe 3	Modalités d'envoi à l'ANSM des dossiers de recherche portant sur des DM ou DMDIV
Annexe 4	Liste récapitulative des pièces constitutives du dossier de demande d'autorisation de recherche de DM ou DMDIV soumis à l'ANSM
Annexe 5	Recommandations concernant les recherches portant sur les DM et DM-DIV dont le protocole prévoit des explorations médicales ionisantes pour les seuls besoins de la recherche
Annexe 6	Modèle de déclaration de conformité aux exigences essentielles
Annexe 7	Données relatives à la sécurité virale du dispositif médical faisant l'objet de la recherche
Annexe 8	Procédure de pré-soumission à l'ANSM des investigations cliniques portant sur des DM ou DMDIV
Annexe 9	Exemples de modifications substantielles et non substantielles pour l'ANSM
Annexe 10	Exemples de tableau comparatif mettant en évidence les modifications substantielles et non substantielles apportées aux documents précédemment versés

Liste des abréviations

AMS	Autorisation de modification substantielle
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARS	Agence régionale de santé
BI	Brochure pour l'investigateur
CEB	Collection d'échantillons biologiques
CPP	Comité de protection des personnes
CSP	Code de la santé publique
DM	Dispositif médical
DMDIV	Dispositif médical de diagnostic in vitro
DMIA	Dispositif médical implantable actif
DMOA	Dispositif médical d'origine animale
IRS	Information de référence sur la sécurité
JO	Journal officiel (de la République française)
JOUE	Journal officiel de l'Union européenne
MNS	Modification non substantielle
MS	Modification substantielle
MSA	Modification substantielle pour autorisation
MSI	Modification substantielle pour information
OGM	Organisme génétiquement modifié
QSU	Qualité Sécurité Utilité
UE	Union européenne

Adresses - Contacts utiles

1. TRANSMISSION A L'ANSM DES DOSSIERS D'INVESTIGATIONS CLINIQUES

Adresse e-mail	EC.DM-COS@ansm.sante.fr	<p>Boîte e-mail dédiée à la transmission des :</p> <ul style="list-style-type: none"> - demandes de pré-soumission ; - dossiers de demandes d'autorisation de recherche ; - courriers de réponses à l'ANSM (suite à l'examen de la recevabilité du dossier d'autorisation de recherche ou suite à son évaluation technique) ; - demandes de retrait de dossiers d'autorisation de recherche ; - demandes de resoumission de dossiers d'autorisation de recherche ; - demandes de modifications de la recherche déposées avant obtention de l'autorisation de recherche ; - demandes de prorogation de validité des autorisations de recherche ; - déclarations de début de recherche; - déclarations de fin de recherche (prématurée ou prévue) ; - résultats de la recherche (résumé du rapport final). - transmission des avis des CPP sur les EC - transmission d'informations utiles pour la gestion administrative ou la surveillance de la recherche par l'ANSM (changement des coordonnées du promoteur ou du demandeur par ex)
	dajr@ansm.sante.fr	<p>Boîte e-mail à utiliser pour poser directement des questions concernant la réglementation relative aux essais cliniques de DM ou DMDIV ou ses modalités pratiques d'application y compris la qualification du point de vue juridique de la recherche</p>
	<p>NB : Les boîtes e-mail nominatives (c'est-à-dire les boîtes e-mail des personnels de l'ANSM) ne doivent pas être utilisées pour soumettre des dossiers de recherche, sauf si l'ANSM en fait la demande.</p>	
Adresse postale	<p>ANSM DMFR – PGF 520 143/147, boulevard Anatole France 93285 SAINT-DENIS Cedex</p>	<p>NB : Veuillez apposer le code 520 sur les plis (enveloppe et lettre).</p>

Pour toute question relative au suivi de dossiers déjà soumis à l'ANSM :

A titre d'exemple, il peut s'agir de renseignements concernant les questions posées par l'ANSM suite à son examen de la recevabilité du dossier déposé ou suite à son évaluation scientifique, ou sur l'état d'avancement d'une demande d'autorisation de recherche. Veuillez :

- Soit adresser votre demande à l'adresse e-mail EC.DM-COS@ansm.sante.fr en indiquant « Demande de RDV/ Référence de la recherche » en objet de l'e-mail ;
- Soit prendre rendez-vous avec la personne en charge du suivi de votre dossier, dont les coordonnées (téléphoniques ou e-mail) sont mentionnées sur le courrier déjà émis par l'ANSM relatif à votre dossier (par exemple l'accusé de réception ou la décision de l'ANSM rendue sur la recherche).

2. AUTRES CONTACTS UTILES A L'ANSM

EVALUATION ET AUTORISATION DES INVESTIGATIONS CLINIQUES DE DM ET DE DMDIV

Direction des dispositifs médicaux de diagnostic et des plateaux techniques (DMDPT)		
	Equipe DMDIV DM de diagnostic in vitro	Tél. : + 33 (1) 55 87 33 03
	Equipe DMRIAL DM radiogènes, injection, aide patient et logiciels	
	Equipe DMBLOC DM de bloc opératoire et de soins intensifs	
Direction des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques (DMTCOS)		
	Equipe DMCARD DM cardiovasculaires	Tél. : + 33 (1) 55 87 36 87
	Equipe DMCHIR DM orthopédie & autres chirurgies	
	Equipe DMCOSM DM grand public & cosmétiques	

REFERENT ESSAIS CLINIQUES

Direction Evaluation	Pôle accès à l'innovation - développement	Tél. : + 33 (1) 55 87 30 00
-----------------------------	---	-----------------------------

INSPECTION DES ESSAIS CLINIQUES

Direction Inspection	Pôle Inspection des essais et des vigilances	Tél. : + 33 (1) 55 87 37 14 ou + 33 (1) 55 87 32 94
-----------------------------	--	--

REGLEMENTATION DES ESSAIS CLINIQUES

Direction des affaires juridiques et réglementaires		Tél. : + 33 (1) 55 87 36 58 E-mail : dajr@ansm.sante.fr
--	--	--

3 INFORMATIONS DISPONIBLES SUR LE SITE INTERNET DE L'ANSM UTILES POUR LES RECHERCHES SUR DES DM ET DMDIV

ANSM	http://www.ansm.sante.fr	<ul style="list-style-type: none">• Rubrique essais cliniques : Textes applicables aux essais cliniques / Avis aux promoteurs / Formulaires à télécharger / Recommandations sur les essais cliniques http://ansm.sante.fr/Activites/Dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/Essais-cliniques-portant-sur-les-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/(offset)/0• Accompagnement de l'innovation Activités>Soutenir l'innovation> Accompagnement de l'innovation
-------------	---	--

La loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (dite loi Jardé, appelée dans cet avis aux promoteurs, loi RIPH), telle que modifiée par l'ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 et le décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 d'application de cette loi sont entrés en vigueur le 18 novembre 2016.

Ce nouveau dispositif se substitue à celui issu de la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique et de son décret d'application n° 2006-477 du 26 avril 2006 sur les recherches biomédicales.

Les nouvelles dispositions sont codifiées au titre II du livre Ier de la première partie du code de la santé publique. Des arrêtés du ministre chargé de la santé et des décisions du Directeur général de l'ANSM complètent ce dispositif.

Ainsi, la loi RIPH modifiée encadre la mise en œuvre des recherches impliquant la personne humaine, entendues selon la définition mentionnée au L.1121-1 et R. 1121-1 du CSP comme les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue de développer les connaissances biologiques ou médicales. Ces recherches qui concernent notamment l'évaluation de l'efficacité ou la sécurité de l'utilisation de produits de santé tels que les dispositifs médicaux (DM) et les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV) dans un but de diagnostic, traitement ou prévention d'états pathologiques, sont réparties en 3 catégories :

- les recherches interventionnelles mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1 du CSP :
Ce sont les recherches qui comportent une intervention sur les personnes non dénuée de risques pour celles-ci. Elles correspondent à ce qui était défini sous la législation précédente comme « recherches biomédicales» ;
- les recherches interventionnelles mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du CSP :
Ce sont des recherches qui comportent des interventions à risques et contraintes minimales, dont la liste est fixée par arrêté. Elles peuvent comporter l'utilisation de produits de santé, mais ceux-ci le sont alors dans les conditions habituelles d'utilisation (notamment pour les DM et DMDIV, dans les indications de leur marquage CE). Une partie de ces recherches correspond à ce qui était défini sous la précédente législation comme « recherches visant à évaluer les soins courants » ;
- les recherches non interventionnelles (ou observationnelles) mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 du CSP:
Ce sont les recherches qui ne comportent aucun risque ni contrainte, dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle (notamment pour les DM et DMDIV, dans les indications de leur marquage CE).

Ainsi, pour être mise en œuvre en France, toute recherche impliquant la personne humaine (qu'elle soit interventionnelle ou non), doit obtenir au préalable :

- un avis favorable d'un comité de protection des personnes (CPP) ;
- et, lorsqu'il s'agit d'une recherche mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du CSP uniquement, une autorisation de l'ANSM.

En l'absence d'avis favorable d'un CPP ou, le cas échéant, d'autorisation de l'ANSM, la recherche ne peut être réalisée.

L'ANSM délivre une autorisation de recherche au regard de la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche et, lorsqu'il s'agit d'une recherche portant sur un produit de santé, également au regard de sa pertinence, alors que le CPP rend un avis sur les conditions de validité de cette recherche, notamment au regard de la protection des personnes qui s'y prêtent.

Par ailleurs, l'ANSM est l'autorité compétente en charge non seulement d'autoriser mais aussi de surveiller et inspecter les recherches mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1 du CSP. A ce titre, elle dispose dans le cadre des recherches conduites sur son territoire, d'un pouvoir de police sanitaire, notamment en cas de risque pour la santé publique lorsque la sécurité des personnes incluses ou susceptibles d'être incluses dans les recherches n'est pas garantie.

Les références des textes législatifs et réglementaires relatifs aux investigations cliniques de DM ou DMDIV citées dans cet avis aux promoteurs sont mentionnées à l'Annexe 1 de cet avis aux promoteurs. Par ailleurs, ces textes sont disponibles sur le site internet de l'ANSM à l'adresse suivante : www.ansm.sante.fr (rubrique "Activités / Gérer les essais cliniques" ainsi que dans la sous rubrique relative aux recherches sur les dispositifs médicaux & dispositifs médicaux de diagnostic in vitro").

PORTEE ET OBJET DE CET AVIS AUX PROMOTEURS

Cet avis aux promoteurs s'articule en 2 tomes :

- le tome I, qui fait l'objet du présent document, porte sur la demande d'autorisation de recherche initiale soumise à l'ANSM, la déclaration de début de la recherche, les modifications et la fin de la recherche ;
- le tome II qui fera l'objet d'un autre document et qui portera sur la vigilance des recherches cliniques portant sur des DM et DMDIV.

Cet avis aux promoteurs vise uniquement les recherches portant sur des DM ou DMDIV soumises à autorisation de l'ANSM, c'est-à-dire les recherches impliquant la personne humaine mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1 du CSP portant :

- sur des DM ou DMDIV non marqués CE ;
- sur des DM ou DMDIV marqués CE et utilisés dans la recherche dans une destination non prévue par leur marquage ;
- sur des DM ou DMDIV marqués CE, utilisés dans la recherche conformément à leur notice d'utilisation/instruction et dont le protocole prévoit des interventions présentant des risques et contraintes qui ne peuvent être considérés comme minimales considérant la liste des recherches impliquant la personne humaine mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique fixée par arrêté.

NB

Cet avis aux promoteurs concerne également les recherches portant sur les DM/DMDIV qui ont obtenu une autorisation de l'ANSM et/ou l'avis favorable d'un CPP avant la date d'entrée en vigueur de la loi RIPH, le 18 novembre 2016 (recherches biomédicales soumises selon le régime de la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 précédemment en vigueur). En effet, les dispositions de la loi RIPH modifiée et de son décret d'application relatives au début, aux modifications et à la fin des recherches mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1 du CSP s'appliquent aussi aux recherches biomédicales portant sur des DM/DMDIV en cours.

Cet avis aux promoteurs ne concerne donc pas :

- les recherches autres que celles impliquant la personne humaine : par exemple, les recherches précliniques, recherches menées chez l'animal, les recherches conduites à partir de l'exploitation de traitements de données ;
- les recherches impliquant la personne humaine ne portant pas sur des DM ou DMDIV ;
- les recherches impliquant la personne humaine portant sur des DM/DMDIV :
 - o mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du CSP : il s'agit de recherches portant sur des DM marqués CE et utilisés dans la recherche conformément à leur notice d'utilisation/instruction mais dont le protocole prévoit des interventions à risques et contraintes minimales (par exemple une recherche randomisée contrôlant 2 DM marqués CE utilisés conformément à leur notice dans la recherche) ;
 - o non interventionnelles, mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 du CSP (par exemple, une recherche dont le protocole prévoit un questionnaire portant sur la performance ou la sécurité d'un DM/DMDIV utilisé conformément à sa notice, ce questionnaire étant sans impact sur la sécurité ou la prise en charge des patients concernés).

Ce document s'adresse aux promoteurs (Cf. Annexe 2 « Définitions »), aux demandeurs d'autorisation (notamment les sociétés prestataires de service mandatées par ces promoteurs), ainsi qu'à toutes personnes ou organismes susceptibles d'être concernés par la conduite d'investigations cliniques portant sur des DM ou DMDIV.

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'ANSM dans ce contexte.

DEMANDE D'INFORMATIONS

1. Pour toute demande d'informations concernant cet avis aux promoteurs ou la réglementation applicable aux investigations cliniques de DM et DMDIV, y compris sur la qualification du point de vue juridique de la recherche

Il est possible de contacter la Direction des affaires juridiques et réglementaires de l'ANSM, de préférence par courrier électronique (Cf. « Adresses - contacts utiles » au début de cet avis aux promoteurs).

A cet égard, pour toute question sur la qualification des recherches au regard du régime juridique applicable [s'agit-il d'une recherche observationnelle ou d'une recherche interventionnelle portant sur un DM ou DMDIV? mentionnée au 1° ou au 2° de l'article L. 1121-1 du CSP...], le promoteur est invité à solliciter l'avis de l'ANSM, si possible avant le dépôt à l'ANSM de la demande d'autorisation de recherche.

2. Pour toute question relative au suivi d'un dossier soumis à l'ANSM relatif à une recherche portant sur un DM ou un DMDIV:

Il est possible de contacter les Directions en charge de l'autorisation de ces recherches à l'ANSM, de préférence par courrier électronique (cf. « Adresses - contacts utiles » au début de cet avis aux promoteurs).

MISES A JOUR DE L'AVIS AUX PROMOTEURS

Afin d'être tenu informé des mises à jour de cet avis aux promoteurs, il est possible de s'inscrire à la liste de diffusion de l'ANSM. L'inscription à cette liste se fait à partir du site Internet de l'ANSM à l'adresse suivante : www.ansm.sante.fr (Accueil > Abonnement).

Cette liste de diffusion donne accès à toutes les nouvelles informations diffusées par l'ANSM, incluant celles relatives aux recherches impliquant la personne humaine.

Ainsi, à l'occasion de la mise en ligne de toute nouvelle information sur le site Internet de l'ANSM, un e-mail indiquant la nature du nouveau document mis en ligne, ainsi qu'un lien hypertexte vers ce dernier, est adressé à la personne inscrite à la liste de diffusion.

Les personnes inscrites à cette liste peuvent annuler leur inscription à tout moment.

I. DEMANDE D'AUTORISATION DE RECHERCHE AUPRES DE L'ANSM

PREAMBULE

Décision Autorisation de recherche

Préalablement à la mise en place d'une investigation clinique portant sur un DM ou DMDIV, le demandeur doit :

- obtenir le numéro d'enregistrement de la recherche auprès de l'ANSM,
- transmettre un dossier de demande d'autorisation à l'ANSM et un dossier de demande d'avis à un CPP.

1.1. Numéro d'enregistrement national (N°IDRCB)

Un numéro d'identification unique de la recherche, également appelé numéro IDRCB ou numéro d'enregistrement, doit être attribué à tout projet de recherche sur un DM ou DMDIV.

Ce numéro doit être indiqué lors de toute demande d'autorisation de recherche à l'ANSM et demande d'avis au CPP, ainsi que dans toute demande ou déclaration ultérieure auprès de ces deux instances.

Le numéro IDRCB est obtenu automatiquement, en suivant la procédure indiquée, sur le site Internet de l'ANSM www.ansm.sante.fr (Accueil>Activités>Gérer les essais cliniques>Obtenir un numéro d'enregistrement).

NB

L'enregistrement de la recherche avec obtention d'un N°IDRCB via le site internet de l'ANSM ne constitue pas la seule démarche à effectuer auprès de l'ANSM. Il appartient au demandeur de soumettre également à l'ANSM une demande d'autorisation de recherche établie conformément à cet avis aux promoteurs.

1.2. Demande d'autorisation de recherche à l'ANSM

Le contenu du dossier de demande d'autorisation de recherche adressé à l'ANSM ainsi que les modalités relatives à sa soumission et à son instruction, jusqu'à l'étape de décision d'autorisation ou de refus d'autorisation de la recherche, sont détaillés ci-après.

1.2.1. Principes généraux

1.2.1.1. Langue

Les éléments constitutifs du dossier de demande d'autorisation de recherche adressé à l'ANSM peuvent être rédigés en français ou en anglais uniquement, à l'exception du résumé du protocole qui doit être en français comme prévu pour la demande d'avis auprès du CPP concerné.

Le non respect de ces consignes constitue un motif de non recevabilité.

1.2.1.2. Justification de la non transmission d'informations

Lorsqu'un document ou une information requis(e) n'est pas fourni(e) ou est remplacé(e) par un autre document ou n'est pas fourni(e) dans la section du dossier dans laquelle il est demandé de le (la) verser, il appartient au demandeur de justifier la non transmission du document ou de l'information requis(e) ou son remplacement et préciser où le document / l'information a été versé(e) dans le dossier de demande, le cas échéant.

NB

Ces justifications/précisions sont apportées dans le courrier de demande d'autorisation de recherche (cf. § 1.2.3.2. de cet avis aux promoteurs). Il appartiendra alors à l'ANSM, au vu des éléments fournis, de se prononcer sur la recevabilité du dossier de demande d'autorisation de recherche.

1.2.1.3. 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.

A titre d'exemple, le titre de la recherche mentionné au niveau du protocole, ainsi que celui mentionné au niveau du synopsis de la recherche et celui mentionné au niveau du formulaire de demande d'autorisation de recherche doivent correspondre à la même recherche.

1.2.2. Modalités de soumission du dossier de demande d'autorisation de recherche

1.2.2.1. Qui dépose le dossier ?

Article L.1121-1 du CSP
- Décision d'autorisation de recherche

Le dossier de demande d'autorisation de recherche est adressé à l'ANSM par le demandeur qui peut être :

- le promoteur,
- ou le représentant légal du promoteur,
- ou la personne ou organisme délégué par le promoteur ou son représentant légal pour soumettre la demande.

1.2.2.2. Quand déposer le dossier ?

Article L.1121-4 du CSP

Concernant la chronologie de dépôt des dossiers à l'ANSM et au CPP, le demandeur a la liberté de déposer le dossier à l'ANSM : avant la demande d'avis au CPP, en même temps que la demande d'avis au CPP, ou après avoir déposé la demande d'avis ou obtenu l'avis du CPP.

Les dossiers sont déposés à l'ANSM les jours ouvrés. Il est recommandé, dans la mesure du possible, de privilégier les dépôts en dehors des périodes de fin d'année et estivales

1.2.2.3. Comment déposer le dossier ?

Le dossier de demande doit être transmis à l'ANSM, sous forme électronique, selon les modalités décrites à l'Annexe 3 « Modalités d'envoi à l'ANSM des dossiers d'investigations cliniques portant sur des DM ou DMDIV » de cet avis aux promoteurs.

1.2.3. Contenu du dossier de demande d'autorisation

- Décision Autorisation de recherche

1.2.3.1. Pièces non requises

Les documents suivants ne sont pas à transmettre à l'ANSM :

- Bordereau d'attribution du N°IDRCB
- Autorisation écrite permettant au demandeur d'agir pour le compte du promoteur si le demandeur n'est pas le promoteur
- Copie de la ou des autorisations requises, en application des dispositions du CSP, pour la mise en place de la recherche ou pour l'utilisation du DM ou du DMDIV (ex. : copie des autorisations de lieu de recherches)
- Copie de l'attestation d'assurance
- Avis d'un comité scientifique consulté par le promoteur (« peer review ») ;

Bien que ces documents ne soient pas joints au dossier de demande d'autorisation de recherche transmis à l'ANSM, celle-ci peut à tout moment en demander la communication au promoteur, notamment en cas d'inspection.

NB

S'il n'est pas prévu que le promoteur joigne au dossier de demande d'autorisation de recherche une copie des autorisations requises pour la mise en place de la recherche ou pour l'utilisation du DM/DMDIV (telle que l'autorisation de lieu de recherche par exemple), le promoteur doit veiller à se conformer à l'ensemble des exigences législatives et réglementaires liées à la mise en place d'investigations cliniques portant sur un DM/DMDIV. Il relève donc de sa responsabilité de veiller à ce que ces autorisations soient obtenues préalablement au commencement de la recherche.

Par ailleurs il est rappelé que les éléments suivants ne sont pas à joindre au dossier de demande d'autorisation de recherche adressé à l'ANSM mais uniquement au CPP (liste non exhaustive) :

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

1.2.3.2. Pièces requises

Les pièces constitutives du dossier de demande d'autorisation de recherche sont récapitulées à l'Annexe 4 de cet avis aux promoteurs. Sont détaillées ci-après chacune des pièces constitutives du dossier.

Partie I : dossier administratif

I.1 Le courrier de demande d'autorisation de recherche clinique (pièce requise dans tous les cas)

L'ANSM met à disposition des promoteurs, sur son site Internet, un modèle de courrier de demande d'autorisation de recherche (cf. « Adresses – contacts utiles » au début de cet avis aux promoteurs). Il est impératif d'utiliser la dernière version du courrier publiée par l'ANSM.

La soumission de tout autre modèle, ou d'un modèle modifié, n'est pas acceptable et constitue un motif de non recevabilité du dossier. En effet, grâce aux informations versées dans ce courrier, l'ANSM dispose d'un aperçu concis des éléments clefs du dossier, lui permettant notamment d'instruire la recevabilité de la demande d'autorisation de recherche plus rapidement.

Ce courrier doit être daté et signé par le promoteur ou demandeur.

Concernant la signature, deux cas de figure peuvent être envisagés :

- le demandeur appose une signature électronique sur le courrier au format PDF ;
- si le demandeur n'est pas en mesure d'apposer une signature électronique sur la version PDF du courrier, il transmet, en sus de la version PDF non signée, une version scannée (format PDF) de la page du courrier signée de façon manuscrite.

NB

Le courrier de demande proposé par l'ANSM sert également d'avis de non recevabilité de la demande et sera retourné au demandeur une fois complété par l'ANSM. C'est la raison pour laquelle il est demandé d'adresser non seulement une version PDF (signée) mais aussi une version au format WORD qui pourra être complétée par l'ANSM.

I.2 Le formulaire de demande d'autorisation de recherche (pièce requise dans tous les cas)

Ce formulaire étant aussi une pièce du dossier de demande d'avis au CPP pour les recherches mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1 et au 2° de l'article L. 1121-1 du CSP.

Il est impératif d'utiliser le modèle de formulaire publié sur le site Internet de l'ANSM (cf. « Adresses – contacts utiles » au début de cet avis aux promoteurs), correspondant à la dernière version publiée.

La soumission de tout autre modèle, ou d'un modèle modifié, n'est pas acceptable et constitue un motif de non recevabilité du dossier.

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

Deux cas de figure peuvent être envisagés :

- le demandeur appose une signature électronique sur le formulaire au format PDF ;
- si le demandeur n'est pas en mesure d'apposer une signature électronique sur la version PDF du formulaire, il transmet, en sus de la version PDF non signée, une version scannée (format PDF) de la page du formulaire signée de façon manuscrite.

Partie II : dossier sur la recherche

II.1 Le protocole (pièce requise dans tous les cas)

Arrêté protocole

Le contenu et la présentation du protocole sont fixés par arrêté.

NB | Dans l'attente de la parution de ce nouveau texte, il convient de se référer à l'arrêté en date du 16 août 2006 relatif au contenu et aux modalités de présentation du protocole d'une recherche biomédicale portant sur un DM ou DMDIV, qui est disponible sur le site internet de Legifrance.

Le protocole doit comporter un numéro de version et être daté.

Il est impératif que le promoteur fournisse la dernière version disponible 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 être signé par :

- le promoteur,
- et soit l'investigateur coordonnateur (pour une recherche multicentrique, y compris multinational), soit l'investigateur principal (pour une recherche monocentrique).

Deux cas de figure peuvent être envisagés :

- soit le protocole comporte les signatures électroniques du promoteur et de l'investigateur coordonnateur au format PDF ;
- soit le promoteur transmet, en sus du protocole non signé, une version scannée (format PDF) de la page du protocole où se trouvent les signatures manuscrites du promoteur et de l'investigateur coordonnateur.

Par ailleurs, les informations suivantes sont jointes dans un document annexé au protocole, si elles n'y figurent pas déjà :

- L'indication des motifs justifiant la constitution ou non d'un comité de surveillance indépendant ;
- La définition de la fin de la recherche et la justification de celle-ci, si elle ne correspond pas à la date de la dernière visite de la dernière personne qui se prête à la recherche ;
- Les modalités de la prise en charge médicale des personnes prévues en fin de recherche, si elle est nécessaire, ainsi qu'en cas d'arrêt prématuré du traitement et en cas d'exclusion de la recherche ;
- Le cas échéant, mention de modalités particulières de déclaration à l'ANSM des événements et effets indésirables, en particulier l'information que la procédure proposée par l'ANSM inspirée du guide européen MEDDEV 2.7.3. s'applique pour la recherche concernée.

NB | **Si le protocole prévoit une exploration médicale ionisante** menée pour les seuls besoins de la recherche, le promoteur soumet dans le protocole ou dans un document séparé joint à la demande d'autorisation de recherche les données précisées à l'Annexe 5 de cet avis aux promoteurs permettant à l'ANSM de juger du bien-fondé de la réalisation de ces examens dans le cadre de la recherche.

II.2 Le résumé du protocole (pièce requise dans tous les cas)

Le protocole doit être accompagné d'un résumé du protocole rédigé en français tel que requis pour la soumission de la demande d'avis auprès du CPP concerné.

Le résumé du protocole doit comprendre au moins les informations suivantes : titre de la recherche, nom du/des DM ou DMDIV étudié(s) ainsi qu'utilisés comme comparateur(s), rationnel de la recherche, objectifs, critères d'évaluation, critères de sélection des patients ou sujets, type d'étude (randomisée ou non par exemple), nombre de sujets à inclure, déroulement de la recherche.

II.3 La brochure pour l'investigateur (BI) (ou document qui la remplace)

| - Arrêté BI

Le contenu et le format de la BI sont fixés par arrêté.

NB | Dans l'attente de la parution de ce texte, il convient de se référer à l'arrêté en date du 16 août 2006 relatif au contenu et aux modalités de présentation de la brochure pour l'investigateur d'une recherche biomédicale portant sur un DM ou DMDIV disponible sur le site internet de Legifrance.

La BI décrit l'ensemble des données pertinentes concernant le DM ou DMDIV sur lequel porte la recherche. Elle fournit aux investigateurs et à tout autre intervenant dans la recherche des informations leur permettant de comprendre et de se conformer aux informations fournies dans le protocole, telles que, par exemple, les modalités d'utilisation du DM ou DMDIV faisant l'objet de la recherche et les modalités de surveillance prévues au cours de la recherche.

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 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 comporter un numéro de version.

Le promoteur valide et actualise la BI au moins une fois par an, ainsi que lorsque survient un fait nouveau tel que mentionné à l'article L. 1123-10 du CSP.

NB | Lors d'une demande d'autorisation de recherche, le demandeur doit transmettre à l'ANSM la dernière version de la BI, qui ne doit donc pas dater de plus d'un an au jour du dépôt du dossier de demande d'autorisation de recherche.
NB | La transmission d'une BI non actualisée (datant de plus d'un an) est un motif de non recevabilité de la demande d'autorisation de recherche sauf si le promoteur le justifie dans le courrier de demande par l'absence de nouvelles données non cliniques et/ou cliniques pertinentes pour la recherche.

Lorsque le DM ou DMDIV faisant l'objet de la recherche est pourvu du marquage CE, le promoteur soumet au titre de la BI :

- la notice d'instruction/d'utilisation du DM/DMDIV conforme à la réglementation ainsi que, le cas échéant, la notice technique chirurgicale,
- accompagnée par la synthèse des données justifiant l'utilisation et la sécurité d'utilisation du DM ou DMDIV dans le cadre de cette recherche, lorsque le DM ou DMDIV est utilisé dans une destination autre que celle figurant sur la notice d'instruction du DM ou d'utilisation du DMDIV.

NB

Cas particulier : Lorsque la recherche porte sur des DM ou DMDIV commercialisés ayant la même dénomination commune et que le protocole n'impose pas l'utilisation d'un nom de marque en particulier parmi ces DM/DMDIV

Dans ce cas, l'ANSM accepte qu'aucune notice d'instruction ou d'utilisation du DM/DMDIV ne soit transmise à condition que le promoteur atteste dans le courrier de demande d'autorisation de recherche que les DM ou DMDIV concernés sont pourvus d'un marquage CE et utilisés dans la recherche conformément à la destination de leur marquage (par exemple, cas des recherches comparant des DM/DMDIV disponibles sur le marché).

Si une version antérieure de la BI a été transmise à l'ANSM lors d'une précédente demande de recherche portant sur le même DM ou DMDIV, il est demandé au promoteur de transmettre en plus de la nouvelle version de la BI, un tableau comparatif présentant les modifications apportées par rapport à sa version précédente.

II.4 Le document de référence permettant de déterminer le caractère attendu ou inattendu d'une suspicion d'effet indésirable grave du DM/DMDIV et d'un événement indésirable grave (attendu et inattendu) pouvant être lié au geste de mise en œuvre du DM (information requise dans tous les cas)

Décision Effets indésirables et faits nouveaux

Le document de référence qui contient les informations permettant de déterminer le caractère attendu ou inattendu d'un effet indésirable grave d'un DM ou DMDIV faisant l'objet d'une investigation clinique et d'un événement indésirable grave (attendu et inattendu) pouvant être lié au geste de mise en œuvre du DM (appelées aussi informations de référence sur la sécurité) est constitué :

- soit de la notice d'instruction/d'utilisation du DM/DMDIV en vigueur, complétée de la liste des effets indésirables attendus accompagnée de la justification du caractère attendu de ces effets, lorsque le DM/DMDIV fait l'objet d'un marquage CE ;
- soit du protocole ou de la BI, lorsqu'il ne fait pas l'objet d'un tel marquage. Dans ce cas, le protocole ou la BI doit contenir une section clairement définie à cet effet incluant notamment des informations sur la nature et la fréquence des effets indésirables du DM/DMDIV et des événements pouvant être liés au geste de mise en œuvre du DM.

NB : Le document de référence choisi doit être précisé dans le courrier de demande d'autorisation de recherche.

Partie III : Dossier technique (pièce requise dans tous les cas)

Le contenu du dossier technique est fixé dans la décision Autorisation de recherche.

Ce dossier présente les données relatives aux produits utilisés dans le cadre de la recherche.

Il doit être versé pour :

- chaque DM/DMDIV sur lequel porte la recherche,
- ainsi que, le cas échéant, pour tout autre produit utilisé dans le cadre de la recherche tel que, par exemple, un médicament.

III.1 Dossier technique sur le DM ou DMDIV faisant l'objet de la recherche

Ce dossier technique peut être complet ou simplifié selon notamment que le DM ou DMDIV dispose d'un marquage CE ou non et selon la classe à laquelle le DM appartient, telle que prévue à l'article R. 5211-7 du CSP.

Le promoteur peut faire référence aux données non cliniques et cliniques présentées dans la BI, lorsque celles-ci sont suffisamment détaillées pour permettre une appréciation précise du rapport bénéfices/risques de l'emploi du DM/DMDIV sur lequel porte la recherche.

III.1.A. Dossier technique complet sur le DM/DMDIV

Un dossier technique complet sur le DM/DMDIV étudié est attendu lorsque la recherche porte :

- 1) sur un DM sur mesure (tel que défini à l'article R. 5211-6 du CSP)
- 2) sur un DM ou DMDIV non marqué CE
- 3) Sur un DM ou un DMDIV marqué CE et utilisé dans une destination différente de celle figurant sur la notice d'instruction/utilisation en vigueur (sauf s'il s'agit d'un DM de classe I ou IIa non invasif à long terme : dans ce cas un dossier technique simplifié est à soumettre).

Ce dossier technique comprend les informations détaillées ci-après :

a) Le cas échéant, le certificat de marquage CE du DM ou DMDIV à étudier et sa notice d'utilisation en vigueur.

b) La déclaration de conformité aux exigences essentielles

Il s'agit de la déclaration établie par le fabricant du DM/DMDIV selon laquelle le dispositif concerné est conforme aux exigences essentielles mentionnées dans les directives applicables aux DM/DMDIV, à la seule exception des aspects qui doivent faire l'objet de l'investigation pour lesquels le fabricant certifie que toutes les précautions ont été prises pour protéger la santé et la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche.

L'ANSM met à disposition du promoteur un modèle de déclaration à faire compléter par le fabricant du DM/DMDIV non marqué CE (ou son mandataire) et à soumettre dans le dossier de demande d'autorisation de recherche (cf. Annexe 6 de cet avis aux promoteurs).

Cette déclaration est accompagnée par les résultats de l'analyse des risques et la liste des référentiels appliqués tels que détaillés ci-après.

c) Les résultats de l'analyse des risques

L'analyse des risques doit être menée préférentiellement conformément à la norme NF EN ISO 14971. L'utilisation d'un autre référentiel équivalent à la norme NF EN ISO 14971 devra être dûment justifiée lors de la demande d'autorisation de recherche.

Le promoteur doit soumettre dans la demande d'autorisation de recherche les résultats de l'analyse des risques. Ceux-ci comprennent :

- la méthode utilisée et les mesures principales de gestion des risques ;
- les risques associés à la fabrication (incluant le choix des matériaux, logiciel, ...) et à l'utilisation du DM/DMDIV dans l'indication prévue dans la recherche soumise, ainsi que les risques liés à une mauvaise utilisation raisonnablement prévisible et, pour les recherches portant sur un DMDIV, les risques liés aux prélèvements effectués chez les personnes participant à la recherche ;
- les moyens et actions mises en œuvre pour minimiser ou éliminer les risques identifiés ;
- les risques résiduels identifiés ;
- la conclusion estimant le rapport entre les bénéfices attendus et les risques résiduels liés au DM/DMDIV et à son utilisation envisagée dans la recherche.

NB

L'analyse de risques doit être utilisée comme base d'identification des effets indésirables attendus du DM/DMDIV, caractérisés par leur nature, leur incidence, leur gravité et leurs conséquences.

Le promoteur n'est pas tenu de transmettre l'analyse complète des risques dans le dossier de demande d'autorisation de recherche mais seulement les résultats. Toutefois, cette analyse complète pourra être demandée ultérieurement si l'ANSM l'estime nécessaire.

NB

Lorsqu'il s'agit d'une recherche à finalité non commerciale (cf. Annexe 2 Définitions de cet avis aux promoteurs) et que le promoteur n'est pas le fabricant du DM ou DMDIV faisant l'objet de la recherche, le promoteur transmet :

- les résultats de l'analyse des risques ou, à défaut, les résultats de l'évaluation des risques éventuels générés par l'utilisation envisagée dans la recherche,
- et les données permettant d'établir que ces risques éventuels ne sont pas hors de proportion avec le bénéfice escompté pour les personnes qui se prêtent à la recherche.

d) La liste des référentiels appliqués

Il convient d'indiquer la liste des référentiels (ou normes) appliqués et, le cas échéant, la liste des références appliquées partiellement, en précisant les parties appliquées.

La liste des normes harmonisées faisant présomption de conformité et visées à l'article R. 5211-18 du CSP est disponible sur le site internet de la Commission européenne.

e) Le cas échéant, les données relatives à la sécurité virale du DM au regard de la transmission de virus conventionnels ou d'agents transmissibles non conventionnels (ATNC ou prions) responsables d'encéphalopathies spongiformes ; lorsqu'il s'agit d'un DM non marqué CE, invasif, destiné à entrer en contact avec une peau lésée ou avec des produits susceptibles d'être administrés à l'homme et qui :

- soit incorpore directement un tissu ou un dérivé d'origine animale (DMOA)
- soit n'incorpore pas de tissu ou de dérivé d'origine animale mais dont le procédé de fabrication implique l'utilisation d'un tel tissu ou dérivé.

Les données à soumettre sont précisées dans la décision Autorisation de recherche et présentées à l'Annexe 7 de cet avis aux promoteurs.

En sus de ces données, le promoteur transmet le certificat de conformité à la monographie de la Pharmacopée européenne relative aux produits comportant un risque de transmission d'agents transmissibles non conventionnels responsables d'encéphalopathies spongiformes animales (CEP ESST), établi par la Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé (EDQM), s'il est disponible.

f) Le cas échéant, les données relatives aux radioéléments

Si le DM/DMDIV contient une ou plusieurs source(s) radioactive(s), il est demandé de préciser leurs caractéristiques (notamment nature, activité des radionucléides et éléments de blindage et de sécurité assurant la radioprotection du patient et de l'opérateur, assurance de reprise des sources à péremption...).

g) Le cas échéant, les éléments spécifiques liés au type de DM/DMDIV étudié (par exemple, pour les DM utilisés en dermatologie : les résultats des contrôles physico-chimiques et microbiologiques, le certificat de validation de la méthode de stérilisation et les résultats de stérilisation...).

h) Les résumés des données pré cliniques du DM ou DMDIV étudié

Il s'agit des résumés des données non-cliniques de performance et de sécurité du DM ou DMDIV étudié.

Pour les recherches portant sur un DMDIV, ou un biomarqueur, y compris les tests compagnons (c'est-à-dire DMDIV ou biomarqueur associé à un médicament et qui permet d'évaluer l'efficacité ou la sécurité de ce médicament), le promoteur doit préciser dans le dossier technique du DMDIV étudié :

♦ concernant le biomarqueur :

- le nom du (des) biomarqueur(s) faisant l'objet de la recherche,
- si l'indication médicale du biomarqueur dans le protocole est connue, si c'est un nouveau biomarqueur pour l'indication ou si c'est une nouvelle indication pour le biomarqueur. Préciser les indications connues et validées du biomarqueur.

♦ concernant le DMDIV :

- le nom du kit et du fabricant le cas échéant,
- s'il existe des kits marqués CE (au sens de la directive 98/79/CE), dans cette indication et/ou dans d'autres indications (préciser les indications ayant le marquage CE) ;

- ♦ dans tous les cas, pour une étude de performances analytiques :
 - la synthèse des données justifiant le développement du DMDIV / biomarqueur
 - le principe de la technique utilisée, le mode opératoire (méthodologie) et les limites de la méthode
 - le matériel associé (logiciel ...)
 - la nature et le nom des étalons et contrôles internes prévus
 - le lieu de réalisation des analyses
 - les conditions de prélèvement et de conservation des échantillons
 - le résumé des données de performance analytique (sensibilité, spécificité, reproductibilité, répétabilité, limite de détection, interférences)

Pour les recherches portant sur un DM, le promoteur doit fournir dans le dossier technique du DM étudié les éléments suivants :

❖ concernant les tests de biocompatibilité :

- Les rapports des études d'implantation chez l'animal sont à présenter dans leur intégralité, avec un numéro de version et être datés et signés. Ils doivent intégrer notamment les éléments de caractérisation de l'élément d'essai (nom, référence, lot, description qualitative et quantitative, taille et nombre de dispositifs implantés avec identification précise du dispositif implanté chez l'animal, stérilité, stabilité du produit testé ...), la description du protocole, ainsi que tous les résultats pour chacun des temps d'implantation choisis pour répondre d'une part aux normes et / ou référentiels en vigueur et d'autre part aux modalités d'utilisation du dispositif à étudier. Une justification de la durée du test d'implantation est attendue dans le dossier versé ;
- Pour chacun des autres tests de biocompatibilité, les résultats sont présentés sous forme d'un résumé complet par étude, avec numéro de version, date et signature, reprenant les parties suivantes du rapport complet :
 - les dates de début et fin de test,
 - la méthodologie utilisée (normes, guidelines, ...), avec les espèces étudiées ou types cellulaires, le nombre et le sexe des animaux dans chaque groupe ;
 - les éléments de caractérisation de l'élément d'essai (nom, référence, lot, description qualitative et quantitative, taille et nombre de dispositifs testés, stérilité, ...).
Si l'élément d'essai est différent du dispositif à étudier dans la recherche, les différences doivent être décrites, qualitativement et quantitativement, et une justification scientifique doit être apportée pour que ces dispositifs puissent être considérés comme identiques.
Si l'élément d'essai est un extrait, le type d'extrait sera décrit (solvant) ;
 - les modalités d'utilisation du dispositif dans le cadre de l'essai en question (faire un parallèle avec les modalités d'utilisation dans le cadre de l'investigation clinique) ;
 - la durée d'utilisation ;
 - toutes les observations faites : à titre d'exemple, la présence de particules dans un extrait, le décès d'animaux (imputable au dispositif étudié ou non), ... ;
 - les résultats, comprenant notamment la nature, l'intensité, le délai d'apparition, la durée de tous les effets observés (imputables au dispositif à étudier ou non), leur réversibilité, le taux de mortalité total, et celui imputable au dispositif à étudier ;
 - la ou les conclusion(s) ;
 - le cas échéant, les rapports complets pourront être demandés par l'ANSM.
 - Il convient d'apporter, de façon différenciée, l'analyse critique de tous les résultats des études de biocompatibilité.
 - L'absence de tests de biocompatibilité selon les recommandations des normes EN NF ISO 10993, est à justifier. La stratégie des choix de tests de biocompatibilité est également à justifier au regard des dangers et risques identifiés par rapport à la composition et à l'utilisation du dispositif à étudier.
- ❖ concernant les autres études pré-cliniques (tests de sécurité autres que biocompatibilité, performances, banc d'essai ...) :
 - Les résultats sont présentés sous forme d'un résumé complet par étude.
 - Une analyse critique sur la pertinence des conclusions par rapport aux performances et aux éventuels effets indésirables du dispositif à étudier chez l'homme est demandée.
 - A noter que les conditions de réalisation des études pré-cliniques doivent être représentatives des conditions d'utilisation du dispositif à étudier chez l'homme.
 - L'absence d'études pré-cliniques est à justifier.

i) Le cas échéant, les résumés complets de toutes les données disponibles issues des investigations cliniques préalablement menées :

- avec le même DM ou DMDIV dans la même indication
- ou dans une indication différente
- ou avec un dispositif équivalent. Dans ce dernier cas, les éléments justifiant l'équivalence avec le dispositif faisant l'objet de la recherche sont apportés (se référer au MEDDEV 2.7.1 en vigueur pour la définition de l'équivalence) ;

Pour les recherches destinées à une évaluation des performances cliniques d'un DMDIV ou biomarqueur (y compris les tests compagnons), le promoteur doit fournir :

- la synthèse des données (données de performance analytique, bibliographie ...) justifiant l'utilisation du DMDIV ou biomarqueur dans le cadre de la recherche,
- le résumé de toutes les données de performances cliniques des recherches préalablement menées avec le même DMDIV ou biomarqueur dans la même indication et/ou dans une autre indication ou avec un DMDIV ou biomarqueur comparable,
- les spécificités de la recherche en France (notamment fréquence des visites, fréquence et volume de prélèvements) pour les études internationales lorsque les pratiques varient selon les pays.

j) Une analyse critique, au regard de l'évaluation des bénéfices et des risques de la recherche, des données non cliniques et, le cas échéant, cliniques relatives au DM ou DMDIV faisant l'objet de la recherche.

k) Le cas échéant, lorsque la recherche implique l'utilisation d'un DM qui incorpore comme partie intégrante une substance active qui, si elle est utilisée séparément, est susceptible d'être considérée comme un médicament, le dossier technique sur le DM est complété par les données suivantes :

- L'avis Qualité Sécurité Utilité (QSU) rendue par une autorité compétente de l'UE, s'il est disponible ;
- Lorsque l'avis QSU n'est pas disponible, les informations relatives à cette substance active détaillées ci-après :
 - o La justification scientifique de l'ajout de la substance active au DM, tant au plan qualitatif que quantitatif;
 - o Si la substance active est contenue dans un médicament disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France ou dans un Etat membre de l'Union européenne (UE) :
 - le résumé des caractéristiques du produit (RCP) en vigueur à la date de soumission de la demande d'autorisation de recherche ;
 - l'attestation délivrée par le fabricant de la substance active spécifiant que celle-ci est en tout point identique à celle utilisée pour la préparation du médicament disposant d'une AMM ;
 - les données non cliniques et cliniques appuyant la démonstration de l'absence d'altération du rapport efficacité/sécurité par rapport à l'administration habituelle du médicament, notamment celles se rapportant à la cinétique locale et aux effets locaux de la substance active ;
 - o Si la substance active n'est pas contenue dans un médicament disposant d'une AMM en France ou dans un Etat membre de l'UE :
 - la synthèse des données relatives à la qualité pharmaceutique, chimique ou biologique de la substance active conformément aux exigences de la Pharmacopée européenne pour les substances à usage pharmaceutique et, le cas échéant, pour les produits de fermentation ;
 - les données non cliniques et cliniques appuyant la démonstration de l'absence d'altération du rapport efficacité/sécurité, notamment celles se rapportant à la cinétique locale et aux effets locaux de la substance active.

Le promoteur transmet au titre du dossier technique simplifié :

1° Lorsque le DM ou DMDIV bénéficie du marquage CE et est utilisé dans la recherche envisagée dans la même destination que celle figurant sur sa notice d'instruction/d'utilisation :

- le certificat de marquage CE valide du DM ou DMDIV;
- la déclaration CE de conformité aux exigences essentielles mentionnées dans la directive applicable au DM concerné (directive 93/42/CEE ou directive 90/385/CEE pour les DM et directive 98/79/CE pour les DMDIV),
- la notice d'utilisation/instruction du DM ou DMDIV étudié ;

NB

Lorsqu'il s'agit d'une recherche à finalité non commerciale telle que définie à l'article L. 1121-16-1 du CSP (Cf. Annexe 2 définitions de cet avis aux promoteurs) et que le promoteur n'est pas le fabricant du DM ou DMDIV faisant l'objet de la recherche, il n'est pas requis de transmettre le certificat de marquage CE ni la déclaration de conformité aux exigences essentielles, si le numéro de l'organisme notifié qui a délivré le marquage CE figure sur la notice d'instruction du DM ou d'utilisation du DMDIV.

2° Le DM de classe I ou de classe IIa (à l'exclusion des DM de classe IIa invasifs à long terme) ou le DMDIV faisant l'objet de la recherche est pourvu d'un marquage CE et il est utilisé dans la recherche envisagée dans une autre destination que celle figurant sur la notice d'instruction/utilisation prévue par son marquage CE :

- le certificat de marquage CE valide du DM/DMDIV ;
- la déclaration CE de conformité aux exigences essentielles ;
- la notice d'utilisation/instruction du DM ou DMDIV,
- les résultats de l'analyse des risques éventuels générés par l'utilisation envisagée ;
- la liste des référentiels (ou normes) appliqués et, le cas échéant, la liste des références appliquées partiellement en précisant les parties appliquées ;
- le cas échéant, les données pré-cliniques et cliniques liées à l'utilisation hors marquage CE.

3° Lorsque le dossier technique du DM ou DMDIV a été transmis à l'ANSM lors d'une précédente demande d'autorisation de recherche portant sur le même DM ou DMDIV, le promoteur peut se référer aux données du dossier technique précédemment soumises et transmet :

- si la recherche précédemment soumise a été menée par un autre promoteur que celui de la présente demande : l'autorisation du tiers à qui appartient le dossier technique permettant à l'ANSM de consulter ce document dans le cadre de cette demande d'autorisation de recherche ;
- le cas échéant, toutes nouvelles données non cliniques et cliniques disponibles depuis cette précédente demande, notamment, si le DM ou DMDIV est utilisé dans une autre destination que celle visée lors de la précédente recherche : toutes nouvelles données permettant d'apprécier les performances et la sécurité du DM ou DMDIV dans cette nouvelle destination.

NB

Il est demandé lors de la soumission de ces nouvelles données :
- de préciser la référence de la recherche à laquelle elles se rapportent (N° IDRCB)
- et de transmettre un tableau comparatif présentant les modifications apportées par rapport au précédent dossier.

III.2 Le cas échéant, le dossier technique relatif à tout produit autre que le DM ou DMDIV étudié

Si l'investigation clinique portant sur un DM ou DMDIV implique l'utilisation pour les besoins de la recherche de produits autres que le DM ou DMDIV étudié (par exemple utilisation d'un médicament ou d'un autre DM), le demandeur transmet à l'ANSM un dossier relatif à ces autres produits permettant de garantir leur qualité et sécurité d'emploi dans le cadre de la recherche.

a) Dossier à soumettre pour un médicament :

Il appartient au promoteur de fournir la documentation adaptée définie dans la décision fixant le contenu, le format et les modalités de présentation à l'ANSM du dossier de demande d'autorisation de recherche portant sur le médicament.

Lorsque ce médicament dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France ou dans un autre Etat membre de l'UE ou d'une autorisation équivalente délivrée par une autorité compétente aux Etats-Unis ou au Japon, le promoteur transmet :

- le résumé des caractéristiques du produit (RCP) tel que prévu dans cette AMM,
- le cas échéant, toutes données (non cliniques et/ou cliniques) justifiant une utilisation dans la recherche en dehors des conditions fixées par l'AMM.

Si ce médicament ne dispose d'aucune AMM, le dossier à soumettre correspond à celui exigé pour un médicament expérimental appelé « dossier du médicament expérimental » dont le contenu est précisé dans l'avis aux promoteurs d'essais cliniques de médicaments disponible sur le site internet de l'ANSM.

b) Dossier à soumettre pour un DM ou DMDIV :

Il appartient au promoteur de fournir la documentation adaptée définie dans la décision fixant le contenu, le format et les modalités de présentation à l'ANSM du dossier de demande d'autorisation de recherche portant sur un DM ou DMDIV.

Lorsque ce DM ou DMDIV dispose d'un marquage CE et qu'il est utilisé dans la destination prévue par son marquage, le promoteur transmet :

- la notice d'instruction/utilisation du DM ou DMDIV,
- le certificat de marquage CE valide du DM/DMDIV,
- la déclaration CE de conformité aux exigences essentielles.

c) Dossier à soumettre pour un produit cosmétique

Le promoteur transmet le dossier technique relatif au produit cosmétique défini dans la décision fixant le contenu, le format et les modalités de présentation à l'ANSM du dossier de demande d'autorisation de recherche portant sur un produit cosmétique.

d) Dossier à soumettre pour un produit autre qu'un produit de santé mentionné à l'article L. 5311-1 du CSP

Le promoteur transmet le dossier technique relatif à ce produit, défini dans la décision fixant le contenu, le format et les modalités de présentation à l'ANSM du dossier de demande d'autorisation de recherche ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L. 5311-1 du CSP.

Partie IV : Copie de l'avis final du CPP

L'avis final du CPP doit être joint au dossier, si cet avis est disponible lors du dépôt de la demande d'autorisation de recherche ou transmis après dépôt de la demande d'autorisation de recherche dès que le CPP aura rendu son avis final.

Toutefois, si seul un courrier intermédiaire du CPP est disponible au moment du dépôt du dossier de demande d'autorisation de recherche, il est fortement recommandé d'en transmettre une copie à l'ANSM.

Partie V : Autres pièces à joindre au dossier de demande d'autorisation de recherche

Les pièces à joindre au dossier de demande d'autorisation de recherche qui sont détaillées ci-après ne sont pas des éléments nécessaires à sa recevabilité.

1. Lorsque la recherche portant sur un DM ou DMDIV prévoit d'utiliser ou d'étudier un médicament et que le promoteur souhaite importer ce médicament une fois la recherche autorisée par l'ANSM, il transmet avec le dossier de demande d'autorisation de recherche, les informations détaillées ci-après :
 - le document intitulé « **Demande d'attestation en vue de l'importation de médicament nécessaire à la réalisation d'une recherche impliquant la personne humaine** », disponible en version électronique sur le site Internet de l'ANSM à la rubrique dédiée aux investigations cliniques de DM et DMDIV.
Ce formulaire doit être complété en français et doit être obligatoirement transmis à l'ANSM sous format électronique.
 - si le médicament n'est pas fabriqué dans un Etat membre de l'UE ou partie à l'accord sur l'espace économique européen et s'il ne bénéficie pas d'une AMM dans un Etat membre de l'UE :
 - la copie de l'autorisation d'ouverture de l'établissement importateur du médicament indiquant les opérations, les types de médicaments et les formes pharmaceutiques auxquels cette autorisation s'applique,
 - une attestation établie par la personne qualifiée de l'établissement importateur établissant que le médicament a été fabriqué selon des normes au moins équivalentes aux bonnes pratiques de fabrication mentionnées à l'article L. 5121-5 du code de la santé publique.
2. Le cas échéant, l'**autorisation du tiers** à qui appartiennent les données soumises lorsqu'il ne s'agit pas du promoteur (BI ou dossier technique par exemple).

1.3. Instruction du dossier par l'ANSM

Article R.1123-38 du CSP
Décision Autorisation de recherche

L'instruction du dossier par l'ANSM comporte l'examen de sa complétude (recevabilité technico-réglementaire), ainsi que son évaluation technique et scientifique.

1.3.1. Recevabilité de la demande / accusé de réception

1.3.1.1. Critères de recevabilité

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

- l'adéquation entre les pièces versées et les exigences législatives et réglementaires ;
- le respect des consignes relatives à la langue à utiliser ;
- le cas échéant, l'adéquation des pièces fournies nécessaires à l'évaluation scientifique avec le type de produit utilisé (ex : données de sécurité virale à fournir s'il s'agit d'un DM d'origine animale).

1.3.1.2. Délai d'évaluation de la recevabilité

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

1.3.1.3. Notification de la recevabilité du dossier / accusé de réception

L'ANSM notifie au promoteur la recevabilité de la demande d'autorisation de recherche en précisant si le dossier de demande est complet (demande recevable) ou non (demande non recevable), ainsi que les pièces manquantes en cas de dossier incomplet.

Il est important de noter que :

- les avis de réception émis par les services postaux ;
 - les avis de réception délivrés à des coursiers par l'accueil de l'ANSM ;
 - les notifications de réception de courriels, générées automatiquement par les messageries électroniques ou après confirmation pour les envois par Eudralink,
- ne font pas office d'accusé de réception de la demande d'autorisation de recherche au sens des articles R. 1123-38 du CSP et L. 112-3 du code des relations entre le public et l'administration.

1.3.1.3.1 Dossier recevable

Si le dossier est complet, l'ANSM adresse par voie électronique un e-mail confirmant que la demande est recevable et précise la date de réception de la demande (J0), et la date à laquelle, à défaut d'une réponse de l'ANSM formalisée par un courrier, la recherche est réputée autorisée ou refusée selon le régime d'autorisation applicable à la recherche (cf. § 1.3.4.1.1. et 1.3.4.1.2. de cet avis aux promoteurs).

1.3.1.3.2. Dossier non recevable

Si le dossier initial est incomplet, l'ANSM adresse par télécopie un accusé de réception précisant que la demande est non recevable ainsi que les éléments manquants du dossier qui sont à transmettre dans un délai de **30 jours**.

Le promoteur qui ne fournit pas les éléments demandés dans les délais impartis est réputé avoir renoncé à sa demande.

L'instruction du dossier ne pourra commencer qu'à partir de la réception de l'ensemble des pièces demandées.

Il est demandé au promoteur de veiller à transmettre exactement les pièces demandées et lors d'un seul envoi, ce afin d'éviter à l'ANSM de prononcer des avis de non recevabilité répétitifs.

Aussi, un seul courrier regroupant l'ensemble des motifs de non recevabilité sera adressé au demandeur pour l'informer de la non recevabilité de son dossier.

Dans le cas où le dossier serait toujours non recevable après réception des pièces transmises, le promoteur sera informé de la non instruction de sa demande. S'il souhaite mettre en place la recherche il devra redéposer la demande d'autorisation de recherche (resoumission).

1.3.2. Evaluation par l'ANSM

1.3.2.1. Objet de l'évaluation

- Article L.1123-12 du CSP
- Décision Autorisation de recherche

Pour autoriser une investigation clinique portant sur un DM ou DMDIV, l'ANSM évalue la sécurité des personnes qui se prête à la recherche, en considérant :

- 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, et la sécurité des personnes au regard des actes pratiqués et des méthodes utilisées,
- les modalités prévues pour le suivi de ces personnes,
- la pertinence de la recherche,
- le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus et le bien fondé des conclusions de cette évaluation.

En application de la nouvelle réglementation, l'évaluation de l'ANSM porte également sur la méthodologie de la recherche.

Les modalités de l'évaluation menée par l'ANSM dépendent de la classe et de la nature du DM ou DMDIV faisant l'objet de la recherche mais également de son degré d'innovation. Elle est focalisée sur l'investigation clinique concernée et, dans ce cadre, sur les points de sécurité au regard du bénéfice potentiel escompté. L'évaluation par l'ANSM prend en compte également les informations issues de l'évaluation d'investigations cliniques similaires ou portant sur des DM ou DMDIV de même dénomination commune par exemple.

L'évaluation menée par l'ANSM porte notamment sur :

- le protocole de la recherche
- la BI ou la notice d'utilisation/d'instruction du DM ou DMDIV
- les données non cliniques et cliniques
- les résultats de l'analyse des risques
- la liste des référentiels appliqués.

Elle est menée au vu :

- des conditions d'utilisation des produits utilisés [DM ou DMDIV et autre(s)] dans le cadre de la recherche, telles que fixées par le protocole de la recherche,
- des modalités prévues pour le suivi des personnes.

1.3.2.2. Délais d'évaluation

Le délai d'évaluation imparti à l'ANSM (cf. ci-dessous) débute à réception du dossier si ce dernier est considéré comme recevable. Il couvre la période d'évaluation de la recevabilité du dossier ainsi que celle de son évaluation.

1.3.2.3. Durée de l'évaluation

Attention : 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).

⇒ **Investigation clinique portant sur un DM autre qu'un DM composé en tout ou partie d'OGM ou sur un DMDIV**

Article R. 1123-38 et R. 1125-10 du CSP

L'ANSM dispose d'un délai ne pouvant excéder **60 jours** pour se prononcer sur la demande (période de recevabilité technico-réglementaire incluse) à compter de la date de réception d'un dossier complet (J0). Cependant, l'ANSM a toute latitude pour notifier au demandeur sa décision avant l'expiration de ce délai de 60 jours.

⇒ **Investigation clinique portant sur un DM composé en tout ou partie d'OGM**

Article R.1125-10 du CSP

L'ANSM dispose d'un délai de **90 jours** pour se prononcer sur la demande (période de recevabilité incluse), suivant la date de réception d'un dossier complet (J0).

Si l'ANSM estime que des informations complémentaires, consultations ou études particulières sont nécessaires pour lui permettre de se prononcer sur la demande, elle peut prolonger ce délai de 90 jours d'un **délai supplémentaire de 90 jours**, ce qui porte à un délai d'évaluation de la demande par l'ANSM en **180 jours** au total. Dans ce cas, le promoteur sera informé de la prolongation du délai au cours de l'instruction de la demande.

1.3.3. Communication entre l'ANSM et le demandeur au cours de l'instruction du dossier de demande d'autorisation de recherche

1.3.3.1. Demandes formulées par l'ANSM [courrier intermédiaire/objection (CI)]

Articles L.1123-8 et R.1123-38 du CSP
Décision Autorisation de recherche

A l'issue de l'évaluation de la demande, l'ANSM peut :

- requérir auprès du demandeur toute information complémentaire qu'elle estime nécessaire pour se prononcer sur la demande d'autorisation,
- requérir que des modifications soient apportées au projet de recherche (notamment protocole et/ou à la brochure investigateur),
- notifier au demandeur ses objections motivées à la mise en œuvre de la recherche.

Les demandes de l'ANSM font l'objet d'un courrier dit « courrier intermédiaire » (CI) adressé au promoteur par télécopie. L'ANSM fixe dans le CI adressé au promoteur un délai pour la transmission des informations complémentaires demandées, ou du projet modifié, ou le cas échéant, des observations du promoteur. Ce délai ne suspend pas celui dont dispose l'ANSM pour se prononcer sur la demande d'autorisation de recherche.

1.3.3.2. Réponse du demandeur au CI

Les réponses sont déposées les jours ouvrés.

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 produire les éléments demandés dans le délai imparti par l'ANSM, il a alors la faculté de retirer sa demande et de la resoumettre ultérieurement lorsque les éléments demandés sont disponibles (cf. § 1.3.3.3. de cet avis au promoteur).

NB

Il est important de noter qu'en cas de demande d'informations complémentaires de l'ANSM, le délai imparti au demandeur pour fournir ces informations court à compter de la date de réception de la demande par le demandeur.

Les modalités de soumission des réponses du demandeur sont décrites à l'Annexe 3 de cet avis aux promoteurs.

Il est important de noter ici que

- Dans la mesure où la modification du protocole initial de recherche est introduite à l'initiative de l'ANSM (et non pas à l'initiative du demandeur), le formulaire de demande de modification substantielle n'est en aucun cas à utiliser par le demandeur pour transmettre le projet de recherche modifié.
En effet, l'usage de ce formulaire est réservé à la soumission de modifications substantielles dont le demandeur a l'initiative, après obtention de l'autorisation de recherche.
- Une modification du projet de recherche introduite à l'initiative de l'ANSM au cours de la phase d'évaluation de la demande d'autorisation de recherche ne doit pas être transmise pour avis auprès du CPP concerné.
- Si à la fois le CPP et l'ANSM ont demandé d'apporter des modifications au dossier qui leur a été soumis en parallèle, il est recommandé :
 - o de préférence, que le promoteur adresse à l'ANSM uniquement les modifications apportées en réponse à la demande de l'ANSM et pas celles concernant le CPP ;
 - o ou bien, à défaut, qu'il transmette une version du document faisant apparaître distinctement les modifications apportées en réponse à la demande de l'ANSM de celles du CPP.

En effet, c'est seulement après obtention de l'autorisation de recherche et de l'avis favorable du CPP que la version définitive de la pièce du dossier concernée pourra être établie, prenant en compte les modifications validées par l'ANSM et le CPP.

Dès l'obtention de l'autorisation de l'ANSM et de l'avis du CPP, et avant le démarrage de la recherche, le promoteur doit transmettre, à l'un et à l'autre, pour information, la version consolidée et signée du protocole de la recherche et de la brochure pour l'investigateur, prenant en compte les modifications apportées à ces documents à la demande de l'ANSM ou du CPP.

Ceci permet que les deux instances disposent des mêmes versions du protocole et de la BI et permet également de faciliter l'instruction des demandes de modifications substantielles ultérieures portant sur ces documents.

Le protocole et/ou la BI ainsi transmis doivent comporter un nouveau numéro et une nouvelle date de version et être signés.

1.3.3.3. Retrait de la demande d'autorisation par le demandeur

Au cours de l'évaluation de son dossier de demande d'autorisation de recherche par l'ANSM, le demandeur a la faculté de retirer sa demande lorsque, notamment, il se trouve dans l'impossibilité de produire les éléments demandés dans le délai imparti par l'ANSM.

Il en informe alors l'ANSM dès que possible par voie électronique à l'adresse EC.DM-COS@ansm.sante.fr en précisant, le cas échéant, les motifs de ce retrait.

A noter que le retrait d'une demande d'autorisation auprès de l'ANSM n'implique pas le retrait de la demande d'avis déposée auprès d'un CPP.

1.3.3.4. Nouvelle soumission d'une demande préalablement retirée (Re-soumission)

Suite à un retrait de demande d'autorisation de recherche, le demandeur peut soumettre à nouveau celle-ci ultérieurement. Dans ce cas, il s'agit d'une demande d'autorisation de recherche pour laquelle l'ANSM dispose du même délai réglementaire et applique la même procédure d'instruction de la demande que ce qui est prévu pour la soumission de la demande d'autorisation de recherche initiale.

L'ensemble du dossier d'autorisation de recherche ne doit pas être resoumis à l'ANSM mais seulement certaines pièces détaillées ci-après.

Ainsi, le dossier de resoumission d'une demande d'autorisation de recherche doit comprendre :

a) Le courrier de demande d'autorisation de recherche : il convient de suivre les recommandations relatives à ce document décrites au § 1.2.3.2 de cet avis aux promoteurs. Notamment il est demandé de préciser dans le courrier qu'il s'agit d'une re-soumission ;

b) Le formulaire de demande d'autorisation de recherche

Le demandeur doit conserver le numéro IDRCB utilisé pour la première demande d'autorisation de recherche.

Cependant :

- L'item du formulaire de demande d'autorisation de recherche concernant la re-soumission devra être renseigné en cochant « Oui » à la question « s'agit-il d'une re-soumission ?

- Des re-soumissions itératives sont possibles. Il faut alors les identifier par une lettre : A pour la première re-soumission ; B pour la seconde re-soumission, etc.

c) Le cas échéant, les éléments de réponse aux questions formulées par l'ANSM et/ou les données demandées par l'ANSM lors de son évaluation de la demande d'autorisation déposée précédemment.

d) Le cas échéant, si des modifications ayant un impact significatif sur la sécurité des personnes ont été apportées par rapport au dossier précédemment soumis (notamment la BI ou le protocole), les modifications doivent être soumises dans le dossier de re-soumission. Dans ce cas, il est demandé de soumettre la version des documents révisée présentée en mode « suivi des modifications », une version intégrant les modifications et un tableau comparatif (avant/après modifications).

1.3.3.5. Modifications apportées par le demandeur avant le commencement de la recherche

L'article L. 1123-9 du CSP précise "qu'après le commencement de la recherche [correspondant à la date d'inclusion de la première personne en France, à savoir la date de signature du formulaire de recueil du consentement], toute modification substantielle de celle-ci à l'initiative du promoteur doit obtenir, préalablement à sa mise en œuvre, un avis favorable du comité et une autorisation de l'autorité compétente".

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

Cependant, plusieurs situations particulières nécessitent d'être envisagées dans la mesure où des demandes de modifications apportées au dossier initial (prises à l'initiative du demandeur), peuvent être pertinentes pour l'évaluation des bénéfices et des risques de la recherche et porter sur des éléments « substantiels » en terme de sécurité. Ces modifications peuvent faire suite notamment à la survenue de faits nouveaux (résultats d'études précliniques, ...) ou d'effets indésirables graves avec le DM hors la recherche en France.

1.3.3.5.1. Demande de modification déposée avant obtention de l'autorisation de recherche, pendant l'instruction d'une demande d'autorisation de recherche

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'autorisation de recherche, l'ANSM peut être amenée à accepter d'instruire de telles demandes de modifications substantielles si elles sont pertinentes en termes de sécurité et justifiées par le demandeur.

NB

Dans ce cas, la soumission des modifications constitue une nouvelle demande et un nouveau délai d'instruction commence à compter de la date de réception de ces modifications (nouveau J0).

Ces modifications sont soumises à l'ANSM par e-mail sur la boîte EC.DM-COS@ansm.sante.fr.

L'ANSM accuse réception des modifications et précise alors:

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

1.3.3.5.2. Demande de modification déposée après obtention de l'autorisation de recherche mais avant le commencement de la recherche

Bien qu'il ne soit donc pas dans l'esprit des textes que des modifications puissent intervenir après obtention de l'autorisation de recherche et avant le début effectif de la recherche, l'ANSM accepte d'instruire de telles demandes de modifications substantielles si elles sont pertinentes en terme de sécurité et justifiées par le demandeur.

Ces demandes sont instruites par l'ANSM conformément aux modalités décrites dans le chapitre III de cet avis aux promoteurs.

1.3.4. Décision de l'ANSM

1.3.4.1. Autorisation de recherche

Articles L.1125-3, R.1123-38 et R.1125-7 du CSP

1.3.4.1 Recherches soumises à un régime d'autorisation expresse

Les investigations cliniques soumises à un régime d'autorisation expresse, c'est-à-dire devant obtenir une décision écrite du Directeur général de l'ANSM pour être mis en œuvre sont :

- les recherches portant sur un DM incorporant des produits d'origine humaine ou animale, ou dans la fabrication duquel interviennent de tels composants,
- les recherches portant sur un DM composé en tout ou partie d'OGM.

Pour de telles recherches, à l'expiration du délai d'évaluation imparti à l'ANSM, le silence gardé par celle-ci vaut refus d'autorisation de la recherche.

Dans le cas de refus implicite d'autorisation de recherche, le demandeur peut solliciter auprès de l'ANSM, dans le délai du recours contentieux (2 mois ou 4 mois si le promoteur est établi à l'étranger), la communication des motifs de ce refus.

1.3.4.1.1. Recherches soumises à un régime d'autorisation implicite

Les investigations cliniques soumises à un régime d'autorisation implicite sont :

- les recherches portant sur un DM n'incorporant pas de produits d'origine humaine ou animale, ou dans la fabrication duquel n'interviennent pas de tels composants ;
- les recherches portant sur des DMDIV.

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, la recherche est autorisée de manière implicite si l'ANSM n'a pas répondu au demandeur à l'expiration du délai d'évaluation.

Dans le cas où l'ANSM n'aurait pas notifié au promoteur sa décision avant l'expiration du délai de 60 jours selon le cas, le promoteur peut solliciter auprès de l'ANSM, la délivrance d'une attestation confirmant que la recherche visée par la demande a été autorisée par l'ANSM.

1.3.4.2. Validité de l'autorisation de recherche

1.3.4.2.1. Durée de validité / caducité de l'autorisation de recherche

Article R. 1123-39 du CSP

L'autorisation de recherche délivrée par l'ANSM vaut pour toute la durée de la recherche.

Ceci s'applique sous réserve que la recherche ait débuté dans un délai de **2 ans** après la délivrance de l'autorisation de recherche et sous réserve qu'aucune modification substantielle et qu'aucun fait nouveau, survenant une fois la recherche autorisée, ne viennent remettre en cause l'autorisation de recherche initialement délivrée par l'ANSM.

Ainsi, en l'absence de déclaration à l'ANSM de la date effective de début de la recherche dans le délai de 2 ans, l'autorisation devient caduque et la recherche n'est donc plus considérée comme autorisée.

Toutefois, avant l'expiration de ce délai, le demandeur a la possibilité de solliciter auprès de l'ANSM la prorogation de la validité de l'autorisation selon les modalités décrites ci-après.

NB

Pour les recherches régies par la réglementation applicable avant la date d'application de la loi RIPH modifiée, le délai de caducité de l'autorisation reste fixé à 1 an. Par exemple, si l'ANSM a délivré une autorisation de recherche le 16 novembre 2016, l'autorisation deviendra caduque le 17 novembre 2017 en l'absence d'inclusion pendant l'année écoulée.

1.3.4.2.2. Demande de prorogation de l'autorisation de recherche

Avant l'expiration du délai de caducité de l'autorisation de recherche, le demandeur peut solliciter auprès de l'ANSM la prorogation de la durée de validité de l'autorisation de recherche, sur présentation d'une justification lors de la demande de prorogation précisant les motifs d'absence d'inclusion et qu'il n'y a pas eu d'élément nouveau susceptible d'avoir un impact sur la sécurité de la recherche.

La demande de prorogation (format libre) est transmise à l'ANSM par courriel (Cf. section « Adresses – contacts utiles » au début de cet avis aux promoteurs). L'ANSM dispose d'un délai de 2 mois à compter de la réception de la demande pour transmettre sa décision (autorisation ou refus de prorogation) ou toute demande d'informations complémentaires. Aussi convient-il d'adresser cette demande de prorogation, par courriel à l'ANSM, dans un délai d'au moins 2 mois avant la date de caducité de l'autorisation de recherche. Le délai de prorogation est laissé à l'appréciation de l'ANSM.

Si la demande de prorogation intervient après expiration du délai de validité de l'autorisation de recherche, l'ANSM ne peut plus proroger cette autorisation. Pour mener la recherche, il appartiendra au promoteur de redéposer une nouvelle demande d'autorisation de recherche.

Si la demande de prorogation est transmise dans un délai inférieur à 2 mois avant la date de caducité, il est demandé au promoteur de se rapprocher de l'ANSM (cf « Adresses - Contacts utiles » au début de cet avis aux promoteurs) afin de savoir si la demande pourra être instruite avant la date de caducité ou si le délai étant trop court, un nouveau dépôt de la demande devra être transmis.

1.3.4.2.3. Demande d'information / modification / suspension / interdiction de la recherche par l'ANSM

Articles L.1123-11 et R. 1123-64 du CSP

L'ANSM peut à tout moment après la délivrance de l'autorisation de recherche solliciter auprès du demandeur des informations complémentaires sur la recherche.

L'ANSM peut aussi :

- en cas de risque pour la santé publique
- ou en cas d'absence de réponse du demandeur
- 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'autorisation de recherche ou ne respectent pas les dispositions législatives et réglementaires :
 - o demander que des modifications soient apportées aux modalités de réalisation de la recherche, ou à tout document relatif à la recherche,
 - o suspendre ou interdire cette recherche.

Sauf en cas de risque imminent, une modification du protocole à la demande de l'ANSM ou une décision de suspension ou d'interdiction ne peut intervenir qu'après que le promoteur a été mis à même de présenter ses observations dans un délai d'une semaine à compter, soit de la réception de la demande de modification, soit de la décision de suspension ou d'interdiction.

1.3.4.3. Portée de l'autorisation

1.3.4.3.1. Ce que l'autorisation vise

L'autorisation délivrée autorise la mise en place de la recherche, sous réserve qu'un avis favorable ait été délivré par un CPP.

1.3.4.3.2. Ce que l'autorisation ne vise pas

a) Autorisation de lieu de recherche

| Articles L.1121-13 et R.1121-10 à R.1121-15 du CSP

L'autorisation de recherche ne vaut pas autorisation de lieu de recherche.

Pour rappel, le lieu de recherche doit être autorisé lorsque les recherches sont réalisées :

- en dehors des lieux de soins,
- dans des services hospitaliers ou dans tout autre lieu d'exercice des professionnels de santé, lorsque ces recherches :
 - o nécessitent des actes autres que ceux qu'ils pratiquent usuellement dans le cadre de leur activité,
 - o ou lorsque ces recherches sont réalisées sur des personnes présentant une condition clinique distincte de celle pour laquelle le service a compétence.

Cette autorisation est délivrée par l'Agence régionale de santé territorialement compétente ou par le ministre de la défense, si le lieu relève de son autorité.

b) Autorisations relatives aux médicaments radiopharmaceutiques

| Articles L.5121-1 et R.1333-17 du CSP

On entend par médicament radiopharmaceutique tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales.

Les activités nucléaires concernant la fabrication, l'utilisation ou la détention, l'importation et le transport, en vue de leur utilisation à des fins de recherche médicale, de radionucléides, de produits ou dispositifs en contenant, doivent être réalisées dans des installations soumises à autorisation de l'Autorité de sûreté nucléaire (ASN).

1.3.4.4. Refus d'autorisation de recherche et voies de recours

1.3.4.4.1. Modalités de refus

- Pour les recherches soumises à un régime d'autorisation implicite (cf. § 1.3.4.1.2. de cet avis aux promoteurs) : la décision de refus d'autorisation doit faire l'objet d'un courrier motivé de l'ANSM précisant les objections à la mise en œuvre de la recherche. Ce courrier est adressé au demandeur dans le délai d'évaluation imparti à l'ANSM.
- Pour les recherches soumises à un régime d'autorisation expresse (cf. § 1.3.4.1.1. de cet avis aux promoteurs) : le refus d'autorisation peut résulter :
 - d'un courrier motivé de l'ANSM précisant les objections à la mise en œuvre de la recherche, adressé au demandeur avant l'expiration du délai d'évaluation imparti ;
 - du silence gardé par l'ANSM à l'issue du délai qui lui est imparti.

1.3.4.4.2. Voies de recours

Le demandeur a la possibilité d'exercer un recours gracieux auprès du Directeur général de l'ANSM, et/ou un recours contentieux (juridictionnel) auprès du juge administratif.

Les modalités de mise en œuvre de ces recours (gracieux et contentieux), ainsi que leur articulation, l'un par rapport à l'autre, sont décrites ci-après.

1.3.4.4.2.1. Recours gracieux

En cas de refus d'autorisation de la recherche, le demandeur peut exercer un recours gracieux auprès du Directeur général de l'ANSM. L'introduction du recours gracieux, dans le délai imparti pour l'introduction d'un recours contentieux (à savoir 2 mois suivant la notification de la décision de refus, portés à 4 mois si le promoteur est établi à l'étranger), interrompt le délai de recours contentieux.

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

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

1.3.4.4.2.2. Recours contentieux (ou juridictionnel)

Si le demandeur souhaite contester le refus 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 (4 mois si le promoteur est établi à l'étranger), ou à compter de la date de notification de la décision provoquée par le recours gracieux, le cas échéant.

NB

Pour les recherches portant sur des DM ou DMDIV soumises à autorisation expresse (cf. § 1.3.4.1.1. de cet avis aux promoteurs), il est à noter qu'en cas de refus implicite d'autorisation, le demandeur peut solliciter auprès de l'ANSM, dans les délais du recours contentieux mentionnés ci-dessus, la communication des motifs de ce refus.

L'ANSM dispose alors d'un délai d'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 d'un délai 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).

1.4. Echanges d'informations entre l'ANSM et le CPP concernant la demande d'autorisation ou d'avis concernant la recherche

Articles L.1123-7, L.1123-8, R.1123-24 et R.1123-38 du CSP

Arrêté CPP

Décision autorisation de recherche

1.4.1. Au cours de la période d'évaluation de la demande

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.

A cette fin, l'ANSM et le CPP se transmettent mutuellement une copie des demandes qu'ils adressent au demandeur. Cependant, ces échanges se font uniquement à titre d'information. En effet, une demande de modification formulée par l'ANSM au cours de la phase d'évaluation ne fait pas l'objet d'une évaluation par le CPP concerné. De même, lorsque le CPP demande au demandeur d'apporter des modifications à son projet de recherche, cette modification sera portée à la connaissance de l'ANSM mais ne sera pas évaluée par elle.

NB

Dès que le demandeur dispose de l'autorisation de l'ANSM et de l'avis du CPP, il transmet 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. Ainsi, à l'issue des périodes d'évaluation de l'ANSM et du CPP, chacune de ces deux instances disposera de la même version des documents.

1.4.2. A l'issue de la période d'évaluation de la demande

L'ANSM transmet pour information sa décision sur la demande d'autorisation de recherche au CPP concerné. De même, le CPP communique pour information à l'ANSM tout avis qu'il rend.

1.5. Procédures particulières de facilitation proposée par l'ANSM

1.5.1. Pré-soumission d'un dossier de demande d'autorisation de recherche

Il est possible pour les promoteurs qui le souhaitent de solliciter une évaluation de leur investigation clinique préalablement au dépôt officiel du dossier de demande d'autorisation de recherche dans le cadre d'une procédure de pré-soumission.

Cette procédure peut s'avérer utile pour les recherches complexes, lorsque le promoteur souhaite avoir la position de l'ANSM sur certains points techniques du dossier de demande.

Cette procédure s'adresse à des dossiers quasi finalisés, c'est-à-dire pour lesquels un dépôt de demande d'autorisation de recherche est proche.

Si nécessaire, le promoteur peut se rapprocher du service concerné de l'ANSM préalablement au dépôt d'un dossier de pré-soumission (cf. « Adresses - contacts utiles » au début de cet avis aux promoteurs).

Les informations pratiques relatives à cette procédure sont disponibles à l'Annexe 8 de cet avis aux promoteurs.

1.5.2. Accompagnement de l'innovation

Il existe à l'ANSM une politique d'accompagnement de l'innovation.

Un guichet innovation a été mis en place à l'ANSM permettant d'organiser des rencontres avec les porteurs de projets engagés dans le développement de produits innovants répondant à des besoins de santé publique, ce très en amont, avant toute demande de pré-soumission ou d'évaluation dans le cadre des procédures réglementaires que doivent suivre les dossiers de nouveaux produits de santé (cf. rubrique « Guichet innovation » du site internet de l'ANSM).

L'objectif de ces rencontres est de répondre à des questions prospectives spécifiques identifiées par le demandeur sur la base des données disponibles et des connaissances scientifiques, afin de s'assurer, et ce avant la mise en place des actions proposées par le demandeur, de l'adéquation potentielle de cette stratégie avec les attentes de l'ANSM.

2. DEBUT DE LA RECHERCHE

Article R. 1123-40 du CSP

2.1. Définition du début de la recherche

La date effective de début de la recherche en France correspond à la date de la signature du formulaire de consentement par la première personne qui se prête à la recherche en France.

2.2. Modalités de déclaration

Le promoteur a l'obligation de déclarer à l'ANSM la date de début de la recherche en France.

Le demandeur informe l'ANSM, sans délai (c'est-à-dire immédiatement à compter du moment où il en a connaissance), et sous format libre, de la date effective de début de la recherche, de préférence par courrier électronique adressé sur la boîte EC.DM-COS@ansm.sante.fr.

3. MODIFICATIONS DE LA RECHERCHE

PREAMBULE

Articles L. 1123-9 et R. 1123-42 du CSP

Après le commencement de la recherche, le promoteur ne peut pas apporter de modification substantielle à sa recherche sans avoir obtenu, au préalable, l'avis favorable du comité de protection des personnes qui a rendu un avis sur le projet initial et/ou l'autorisation de l'ANSM.

Le promoteur doit soumettre pour avis au CPP et/ou pour autorisation à l'ANSM les modifications substantielles apportées aux éléments du dossier initialement soumis auprès de chaque instance.

Il doit également informer l'ANSM et le CPP :

- des modifications non substantielles (MNS) apportées aux éléments du dossier initialement soumis
- et des MS portant sur des éléments du dossier qui a été soumis uniquement à l'autre instance.

Ce chapitre décrit les modalités de soumission à l'ANSM des MS et MNS ainsi que d'autres types de modifications de la recherche.

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.

NB

Le promoteur doit également évaluer si la combinaison de plusieurs modifications substantielles conduit à des changements de l'investigation clinique dans des proportions telles qu'il doit être considéré comme une recherche complètement nouvelle, qui serait donc soumise à une nouvelle procédure d'autorisation.

Des exemples de modifications substantielles et non substantielles pour l'ANSM sont présentés à l'Annexe 9 "Exemples de modifications substantielles" de cet avis aux promoteurs.

3.1. Modifications substantielles

3.1.1. Définition

Articles R.1123-42 à 44 du CSP

Arrêté MS

Les modifications substantielles (MS) s'entendent comme toute modification d'une investigation portant sur un DM ou DMDIV, introduite à l'initiative de son promoteur, après le commencement de la recherche, et 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 (DM ou DMDIV faisant l'objet de la recherche 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 de recherche),
- les modalités de conduite de la recherche.

Les MS peuvent ainsi porter sur des aspects de la recherche sur lesquels se prononce(nt) :

- uniquement l'ANSM (par exemple, modifications relatives au produit étudié, à la méthodologie de la recherche),
- ou uniquement le CPP (par exemple, ajout d'investigateurs, modifications concernant la note d'information des personnes se prêtant à la recherche ou les modalités de leur recrutement),
- ou à la fois l'ANSM et le CPP (par exemple, modifications des critères d'inclusion).

Il faut donc distinguer :

- les MS sur lesquelles l'ANSM doit se prononcer et qui sont transmises à l'ANSM pour autorisation (MSA)
- et celles portant sur des éléments sur lesquels se prononcent uniquement le CPP et qui sont transmises à l'ANSM pour information (MSI).

3.1.2. Demandes d'autorisation de modifications substantielles (AMS) à l'ANSM

NB

Un même dossier de demande d'AMS peut viser :

- plusieurs modifications concernant le même EC ;
- ou une ou plusieurs modifications concernant plusieurs EC menés par le même promoteur sur le même DM ou DMDIV, à condition que chacune de ces modifications soient communes à l'ensemble des EC visés par la demande.

De telles situations doivent être précisées dans le courrier de demande d'AMS et le formulaire de demande d'AMS.

3.1.2.1. Modalités de soumission du dossier de demande d'AMS à l'ANSM

3.1.2.1.1. Qui dépose le dossier ?

Le dossier de demande d'AMS est adressé à l'ANSM par le demandeur qui peut être :

- le promoteur,
- ou le représentant légal du promoteur,
- ou la personne ou organisme délégué(e) par le promoteur ou son représentant légal pour soumettre la demande.

Le demandeur qui dépose une demande d'AMS peut être le même que celui qui a déposé le dossier de demande d'autorisation de recherche.

NB

Le changement de demandeur n'est pas considéré comme une modification substantielle.

Le promoteur devra s'assurer que l'ANSM est informée de ce changement, dès que possible, afin qu'elle puisse contacter le nouveau demandeur en cas de besoin. Ce changement sera notifié à l'ANSM par courriel adressé par le promoteur ou le demandeur sur la boîte e-mail dédiée.

3.1.2.1.2. Quand déposer le dossier ?

Il n'existe pas de jour imposé pour le dépôt des dossiers de demande d'AMS auprès de l'ANSM.

3.1.2.1.3. Comment déposer le dossier ?

Le dossier de demande d'AMS est transmis à l'ANSM par voie électronique, selon les modalités décrites à l'Annexe 3 "Modalités d'envoi des dossiers" de cet avis aux promoteurs.

3.1.2.2. Contenu du dossier de demande d'AMS

3.1.2.2.1. Langue

Les documents constitutifs du dossier de demande d'AMS adressé à l'ANSM peuvent être rédigés en français ou en anglais, hormis, le cas échéant, ceux qui doivent être impérativement rédigés en français comme le résumé du protocole (cf. § 1.2.1.1. de cet avis aux promoteurs).

NB

La soumission de documents dans une langue autre que le français ou l'anglais n'est pas acceptée et constitue un motif de non recevabilité des dossiers.

3.1.2.2.2. Pièces constitutives du dossier de demande d'AMS

Le dossier de demande d'autorisation de modification substantielle (AMS) comporte les informations suivantes:

① **Le courrier de demande d'autorisation de modification substantielle**

L'ANSM met à disposition sur son site internet un modèle de courrier.

NB L'absence de courrier de demande constitue un **motif de non recevabilité** du dossier de demande d'AMS.

② **Le formulaire de demande de modification substantielle**

Ce formulaire est disponible sur le site internet de l'ANSM.

NB Afin d'assurer la traçabilité du dossier de demande d'AMS soumis à l'ANSM, le promoteur doit veiller à attribuer un numéro de code à cette MS. Ce numéro de code doit être reporté sur le formulaire de demande d'AMS.

Chaque MS doit être numérotée par ordre numérique croissant continu, chronologiquement en fonction de sa date de mise en œuvre. La numérotation doit suivre cette règle indépendamment du fait que la MS relève de la compétence de l'ANSM, ou du CPP ou des 2 organismes.

③ **Les informations justifiant le bien-fondé de chaque MS demandée**

Ces informations 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'évaluation des résultats de la recherche.

④ **La version modifiée des documents où sont apportées des MS**

Il est demandé de faire apparaître explicitement dans le texte les MS apportées aux éléments du dossier initialement soumis, y compris le Formulaire de demande d'autorisation de la recherche [par exemple, grâce à la fonction « suivi des modifications » (« track changes ») disponible notamment sous Word] et de mentionner la date et le numéro de la nouvelle version de ces documents.

⑤ **Un tableau comparatif (si applicable)**

Il met en évidence les MS apportées par rapport à la version précédemment soumise ainsi que leurs justifications.

A cet égard, des exemples de tableaux mettant en évidence les MS apportées à un document par rapport à la version précédemment soumise sont présentés à l'Annexe 10 de cet avis aux promoteurs).

Ce tableau doit également inclure les MNS et MSI apportées depuis la précédente soumission à l'ANSM.

⑥ **Un tableau récapitulatif de l'ensemble des modifications survenues depuis la précédente demande**

Dans ce tableau le promoteur indique les dates de modification et le contenu synthétique de chacune des MS et MNS survenues depuis la précédente soumission à l'ANSM.

3.1.2.2.3. Cas particulier : Modifications substantielles de la BI

Seules les modifications de la BI considérées par le promoteur comme étant substantielles doivent être transmises à l'ANSM dans le cadre d'un dossier de demande d'AMS.

Pour les aspects relevant de la compétence de l'ANSM, les modifications de la BI sont considérées comme substantielles lorsqu'elles ont un impact :

- sur la sécurité des patients,
- et/ou sur le protocole de la recherche,
- et/ou sur la détermination du caractère attendu ou inattendu d'une suspicion d'effet indésirable grave ou d'un événement indésirable grave lié à la procédure de mise en œuvre du DM (lorsque la BI est le document de référence).

NB

Lors de la transmission à l'ANSM d'un dossier de demande d'AMS portant sur les données non cliniques ou cliniques de la BI, il appartient au promoteur :

- de préciser, sous forme de tableau comparatif (avant/après), les modifications qui ont un impact sur la sécurité des personnes, et/ou sur le protocole, et/ou sur la détermination du caractère attendu ou inattendu des effets indésirables / événements indésirables graves liés à la procédure de mise en œuvre du DM,
- de justifier, pour les modifications ayant un impact sur la sécurité des personnes mais pas sur le protocole, le cas échéant, cette absence d'impact sur le protocole.

Si les modifications de la BI ne sont pas jugées substantielles par le promoteur, elles ne doivent ni faire l'objet d'une demande d'autorisation, ni faire l'objet d'une transmission pour information à l'ANSM.

Aussi, la mise à jour annuelle de la BI ne doit-elle pas être transmise systématiquement à l'ANSM, mais uniquement dans le cas où cette mise à jour constitue une modification substantielle.

3.1.3. Modifications substantielles transmises pour information (MSI)

Articles R.1123- 42 du CSP
Arrêté MS

Conformément à la réglementation, le promoteur doit transmettre pour information à l'ANSM les MS portant sur des aspects du dossier relevant uniquement de la compétence du CPP. Il s'agit des MSI (cf paragraphe 3.1.1 de cet avis aux promoteurs).

Les MSI ne sont pas à transmettre à l'ANSM dès obtention de l'avis du CPP sur ces modifications mais ultérieurement, à l'occasion d'une demande de MSA.

A cette fin, le promoteur indique dans le tableau récapitulatif de l'ensemble des modifications apportées depuis la précédente soumission à l'ANSM (tableau mentionné au paragraphe 3.1.2.2.2. de cet avis aux promoteurs), les dates de modification et le contenu synthétique des MSI survenues pendant cette période.

NB

En l'absence de MSA, Il est proposé au promoteur de transmettre le tableau récapitulatif de l'ensemble des modifications apportées à la recherches une fois par an à l'ANSM,

3.1.4. Instruction par l'ANSM des dossiers de demande d'autorisation de modification substantielle

Article R.1123-44 du CSP
Arrêté MS

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

- l'examen de sa complétude (recevabilité),
- ainsi que son évaluation technique et scientifique.

3.1.4.1. Quand débute l'instruction du dossier ?

Le début d'instruction de la demande correspond au jour de réception du dossier complet.

Attention : 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).

Il est possible d'obtenir des informations concernant le suivi des dossiers de demande d'AMS déposés (cf. "Adresses - contacts utiles » au début de cet avis aux promoteurs).

3.1.4.2. Recevabilité /Accusé de réception

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'autorisation de recherche (cf. §.1.3. de cet avis aux promoteurs).

3.1.4.3. Evaluation des dossiers par l'ANSM

3.1.4.3.1. Objet de l'évaluation

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

3.1.4.3.2. Délais et durée d'évaluation

Articles R. 1123-44, R. 1125-1 et R. 1125-12 du CSP

Le début de l'évaluation d'un dossier de demande d'AMS est défini comme pour le dossier de demande d'autorisation de recherche (cf. § 1.3.2.2. de cet avis aux promoteurs).

L'ANSM dispose d'un délai égal à **35 jours** pour se prononcer sur la demande (période de recevabilité incluse) à compter de la date de réception d'un dossier complet (J0). Cependant ce délai peut être prolongé.

En effet, si l'ANSM considère que des informations complémentaires sont nécessaires, elle peut prolonger le délai d'évaluation de la MSA :

- d'un délai non fixé par la réglementation et donc laissé à l'appréciation de l'ANSM, s'il s'agit de MSA concernant des investigations cliniques portant sur un DM composé en tout ou partie d'OGM,
- d'un délai d'une durée maximale de **10 jours**, portant le délai d'évaluation à 45 jours au maximum, pour toutes les autres investigations portant sur des DM ainsi que pour ceux portant sur des DMDIV.

En cas de prolongation du délai d'évaluation de la MSA, le promoteur en est informé au cours de l'instruction de la demande (dans le courrier de recevabilité ou le cas échéant dans le courrier intermédiaire) et un délai lui est fixé pour fournir les éventuelles informations demandées.

3.1.4.4. Communication entre l'ANSM et le demandeur au cours de l'instruction de la demande d'AMS

3.1.4.4.1. Demandes formulées par l'ANSM

L'ANSM peut :

- 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.

L'ANSM fixe alors un délai au demandeur pour lui adresser, selon les cas, les informations complémentaires demandées, son projet modifié ou son argumentaire. Ce délai ne suspend pas celui dont dispose l'ANSM pour se prononcer sur la demande d'AMS.

Il est important de noter qu'en cas de demande d'informations complémentaires de l'ANSM, le délai imparti au demandeur pour fournir ces informations court à compter de la date de réception par le demandeur du courrier de l'ANSM.

3.1.4.4.2. Réponses du demandeur

Les réponses sont déposées les jours ouvrés.

Il n'est pas prévu de calendrier de dépôt des réponses. Celles-ci sont examinées sans délai, dès leur réception.

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

Si le demandeur estime qu'il ne sera pas en mesure de transmettre les éléments requis dans le délai fixé par l'ANSM, alors il a la faculté de retirer sa demande et de la soumettre à nouveau lorsque ces éléments seront disponibles.

3.1.4.5. Retrait / Resoumission de la demande d'AMS par le demandeur

| Arrêté MS

3.1.4.5.1. Retrait

Au cours de l'évaluation de son dossier de demande d'AMS par l'ANSM, le demandeur a la possibilité de retirer sa demande lorsque, à titre d'exemple :

- il se trouve dans l'impossibilité de produire les éléments demandés dans le délai imparti par l'ANSM ;
- le promoteur décide de ne pas mettre en œuvre la modification de la recherche en France alors que la demande d'AMS est encore en cours d'instruction.

Le demandeur qui souhaite procéder à un retrait de la demande d'AMS en informe au plus vite l'ANSM, par courriel adressé à la boîte e-mail dédiée en précisant brièvement les motifs de ce retrait ainsi que le numéro IDRCB et la référence ANSM de la modification.

NB | Les processus de demande d'AMS auprès de l'ANSM et de demande d'avis auprès du CPP restent indépendants. Aussi le retrait d'une demande d'AMS auprès de l'ANSM n'implique-t-il pas nécessairement le retrait de la demande d'avis éventuellement déposée auprès d'un CPP.

3.1.4.5.2. Resoumission d'une demande préalablement retirée

Suite à un retrait de demande d'AMS, le demandeur peut soumettre à nouveau celle-ci ultérieurement.

Il est alors recommandé au demandeur d'identifier qu'il s'agit d'une resoumission dans le courrier de demande d'AMS et de préciser la référence de la demande d'AMS.

3.1.4.6. Décision de l'ANSM

3.1.4.6.1. Autorisation de modification substantielle

| Articles R.1123-37 et R.1125-12 du CSP

Les modalités de décisions de l'ANSM relatives aux demandes d'AMS dépendent du régime d'autorisation auquel est soumis la recherche, à savoir régime d'autorisation implicite ou d'autorisation expresse (cf. §1.3.4.1.1 et suivant de cet avis aux promoteurs).

Ces différentes modalités de décision sont décrites ci-après.

- **Cas des recherches soumises à autorisation implicite**

Pour les recherches soumises à autorisation implicite, le silence gardé par l'ANSM au terme du délai d'évaluation qui lui est imparti (cf. délai au § 3.1.4.3.2) vaut autorisation de la MSA soumise.

Si l'ANSM estime que la demande de modification ne peut être acceptée, elle en informe le demandeur et lui fixe un délai pour présenter ses observations.

Lorsque l'ANSM requiert des informations complémentaires, et si le demandeur les lui transmet dans le délai qui lui est imparti, la modification est autorisée de manière implicite si l'ANSM n'a pas répondu au demandeur à l'expiration du délai d'évaluation.

Le demandeur peut solliciter auprès de l'ANSM la délivrance d'une attestation précisant la date à laquelle la modification a été autorisée de manière implicite.

- **Cas des recherches soumises à autorisation expresse**

Les MS des recherches soumises à autorisation expresse doivent être autorisées par une décision écrite du Directeur général de l'ANSM.

Pour rappel, les recherches concernées sont celles portant sur un DM :

- contenant un produit d'origine humaine ou animale ou dans la fabrication duquel entrent de tels composants ;
- composé en tout ou partie d'OGM.

En cas de demande d'AMS d'une recherche portant sur un DM mentionné ci-dessus, le silence gardé par l'ANSM, au terme du délai d'évaluation qui lui est imparti (cf. délai au § 3.1.4.3.2) vaut refus d'autorisation de la MSA soumise.

3.1.4.6.2. Refus d'autorisation de modification substantielle et voies de recours

Les modalités de refus d'autorisation par l'ANSM et de recours par le demandeur sont identiques à celles décrites pour la demande d'autorisation de recherche (cf. § 1.3.4.4. de cet avis aux promoteurs).

3.1.5. Cas particuliers

3.1.5.1. Modifications substantielles faisant suite à des mesures urgentes de sécurité

| Article L. 1123-10 et R. 1123-62 du CSP

Lorsqu'un effet indésirable grave et inattendu ou un fait nouveau intéressant la recherche ou le DM ou DMDIV 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.

Ces mesures urgentes de sécurité (MUS) peuvent conduire le promoteur à envisager des modifications substantielles de la recherche comme par exemple l'arrêt temporaire de la recherche ou la prise de mesures de surveillance supplémentaires.

Dans ce cas, le promoteur dispose d'un délai de 15 jours suivant l'introduction des mesures urgentes de sécurité pour soumettre une demande d'AMS auprès de l'ANSM ainsi qu'une demande d'avis complémentaire auprès du CPP concerné.

Il est demandé d'indiquer dans l'objet de l'e-mail transmettant à l'ANSM cette demande de MSA particulière les informations suivantes : N°IDRCB / MSA suite MUS

3.1.5.2. Arrêt temporaire / reprise de la recherche

Articles L. 1123-10, 2^{ème} alinéa et R. 1123-62 du CSP
Arrêté MS

3.1.5.2.1. Définition de l'arrêt temporaire de la recherche

L'arrêt temporaire de la recherche est un arrêt de la recherche à l'initiative du promoteur, non prévu par le protocole de la recherche autorisée, mais avec intention pour le promoteur de reprendre la recherche ultérieurement.

NB L'arrêt temporaire de la recherche consiste en :

- l'arrêt de l'inclusion de nouvelles personnes dans cette recherche ;
- et/ou l'arrêt de l'utilisation du DM ou DMDIV faisant l'objet de la recherche pour tout ou partie des personnes déjà incluses dans la recherche.

3.1.5.2.2. Modalités d'arrêt temporaire de la recherche

En dehors d'un contexte d'urgence (MUS par exemple), le promoteur peut avoir l'intention d'arrêter temporairement la recherche.

Dans ce cas, le promoteur doit soumettre au préalable une demande de MS pour autorisation à l'ANSM et l'avis au CPP, qui évaluent si les conditions dans lesquelles cet arrêt est prévu sont acceptables pour la sécurité des sujets (surveillance et information des participants, modalités d'arrêt de l'utilisation du DM ou DMDIV par exemple).

Les raisons et l'objet de l'arrêt temporaire doivent être expliqués de façon précise dans le dossier de demande d'AMS soumis.

L'arrêt temporaire de la recherche ne sera effectif qu'après autorisation de l'ANSM et avis favorable du CPP sur la demande de MS soumise.

Pour rappel, si la décision d'arrêter temporairement la recherche fait suite à la mise en place de MUS, le promoteur dispose d'un délai de 15 jours suivant leur mise en place pour soumettre une demande d'AMS auprès de l'ANSM, ainsi qu'une demande d'avis complémentaire auprès du CPP concerné.

3.1.5.2.3. Reprise de la recherche

Si le promoteur souhaite reprendre la recherche qu'il a interrompue, il doit au préalable en obtenir l'autorisation auprès de l'ANSM et l'avis favorable du CPP.

A cet effet, le promoteur soumet à l'ANSM et au CPP concerné un dossier de demande d'AMS. Il lui appartient de prouver que la recherche peut reprendre sans risque supplémentaire.

NB Si le promoteur décide de ne pas reprendre la recherche temporairement arrêtée, il doit en informer l'ANSM dans les 15 jours calendaires suivant sa décision, dans le cadre d'une déclaration de fin de la recherche (cf. chapitre 4 de cet avis aux promoteurs).

3.2. Modifications autres que les modifications substantielles

3.2.1. MODIFICATIONS A L'INITIATIVE DU PROMOTEUR

3.2.1.1. Modifications non substantielles

Article R. 1123-42 du CSP
Arrêté MS

Les modifications non substantielles (MNS) sont celles apportées à la recherche à l'initiative du promoteur et qui n'ont pas d'impact significatif sur quelque aspect de la recherche que ce soit.

Conformément à la réglementation, le promoteur doit informer l'ANSM et le CPP des MNS apportées aux éléments du dossier qui leur a été initialement soumis.

L'ANSM est informée des MNS à l'occasion d'une demande de MSA de la façon suivante : le promoteur indique dans le tableau récapitulatif de l'ensemble des modifications apportées à la recherche (tableau mentionné au paragraphe 3.1.2.2.2. de cet avis aux promoteurs), les dates de modification et le contenu synthétique des MNS survenues depuis la précédente soumission à l'ANSM.

NB | En l'absence de MSA, Il est proposé au promoteur de transmettre le tableau récapitulatif de l'ensemble des modifications apportées à la recherches une fois par an à l'ANSM.

Des exemples de MNS pour l'ANSM sont fournis dans l'Annexe 9 de cet avis aux promoteurs. Cette liste d'exemples, non exhaustive, a été établie en prenant notamment en compte l'expérience pratique de l'ANSM pour l'instruction des demandes de modifications substantielles

Il est rappelé que les MNS doivent être documentées. En effet, en cas d'inspection, elles doivent être tenues à la disposition de l'ANSM, à sa demande, auprès du promoteur et/ou sur les lieux de recherche (pour les modifications qui les concernent).

3.2.1.2. Modifications pendant l'instruction d'une demande d'autorisation de recherche ou d'AMS

Les modalités d'envoi et de gestion de ces demandes sont précisées au § 1.3.3.5.1 de cet avis aux promoteurs.

3.2.2. MODIFICATIONS INTRODUITES A LA DEMANDE DE L'ANSM

3.2.2.1. Pendant l'évaluation de la demande d'autorisation de recherche ou d'AMS par l'ANSM

Les modifications apportées par le promoteur au projet de recherche suite aux demandes formulées par l'ANSM ou par le CPP ne doivent pas être considérées comme des MS au sens de l'article L. 1123-9 du CSP.

- Si, dans le cadre de l'évaluation du dossier de demande d'autorisation de recherche ou d'AMS, l'ANSM demande au promoteur d'apporter des modifications au protocole de la recherche ou à la BI
- ou si, dans le cadre de l'évaluation du dossier de demande d'avis sur une investigation clinique, le CPP demande au promoteur d'apporter des modifications au protocole de la recherche,
il appartiendra au promoteur d'intégrer ces modifications dans la version finale du protocole ou de la BI après obtention de l'autorisation de l'ANSM et de l'avis favorable du CPP.

3.2.2.2. Modifications après délivrance de l'autorisation de recherche

3.2.2.2.1. Modifications par l'ANSM des modalités de réalisation de la recherche - Suspension - Interdiction de la recherche par l'ANSM

| Articles L. 1123-11 et R. 1123-64 du CSP

L'ANSM peut demander que :

- des modifications soient apportées aux modalités de réalisation de la recherche, à tout document relatif à la recherche (protocole par exemple),
- ainsi que procéder à la suspension ou à l'interdiction de l'investigation clinique en question

dans les cas suivants :

- en cas de risque pour la santé publique,
- ou en cas d'absence de réponse du promoteur,
- 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'autorisation de recherche ou ne respectent pas les dispositions encadrant les recherches.

Avant de prendre une décision de suspension/interdiction/modification de la recherche, et sauf en cas de risque imminent, l'ANSM demande au promoteur ses observations. Le promoteur dispose alors d'un délai d'une semaine pour adresser ses observations à l'ANSM, à compter soit de la réception de la demande de modification, soit de la décision de suspension ou interdiction.

NB

Si le promoteur décide de mettre définitivement fin à une investigation clinique suite à une décision de suspension de l'ANSM, les règles de déclaration de fin de la recherche s'appliquent (cf. chapitre 4 de cet avis aux promoteurs)

L'ANSM informe immédiatement le CPP concerné.

3.2.2.2.2. Mise en demeure en cas de non-conformité à la réglementation applicable aux investigations cliniques

| Articles R. 1123-63 à R. 1123-67 du CSP

Lorsque l'ANSM a des raisons objectives de considérer que le promoteur ou l'investigateur ou tout autre intervenant dans la recherche ne répond plus aux obligations qui lui incombent, elle l'en informe immédiatement et lui expose le plan d'action avec les mesures correctives qu'il doit prendre.

Une copie de la mise en demeure est transmise immédiatement par le promoteur au CPP concerné.

Le plan d'action établi par l'ANSM doit comporter un calendrier de mise en œuvre et une date à laquelle le promoteur doit lui rendre compte des progrès et de l'achèvement de sa mise en œuvre.

Le promoteur doit garantir que le plan d'action ainsi défini par l'ANSM est mis en œuvre immédiatement et lui rendre compte de l'état d'avancement de sa mise en œuvre conformément au calendrier établi.

4. FIN DE LA RECHERCHE

| Article L. 1123-11 et R. 1123-66 du CSP

La fin de la recherche est déclarée à l'ANSM, selon les modalités détaillées ci-après, par :

- le promoteur,
- ou le représentant légal du promoteur,
- ou la personne ou organisme chargé par le promoteur ou son représentant légal pour soumettre la demande d'autorisation de recherche.

Ce chapitre ne traite que des fins de recherches définitives et non des interruptions temporaires dont la déclaration à l'ANSM est assujettie à des modalités définies dans le chapitre 3 de cet avis aux promoteurs.

4.1. Définition de la fin de la recherche

En général, la fin de la recherche correspond à la date de la dernière visite de la dernière personne qui s'y prête.

Toute autre définition de la fin de la recherche attribuée par le promoteur doit être précisée dans le protocole de la recherche.

En cours de la recherche, toute modification de cette définition doit faire l'objet d'une demande d'AMS, selon les modalités précisées dans le chapitre 2 de cet avis aux promoteurs.

4.2. Quand déclarer la fin de la recherche ?

Le promoteur déclare à l'ANSM la fin de la recherche dans deux types de situations :

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

Le promoteur déclare 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 est menée, qu'il s'agisse de pays situés au sein ou en dehors de l'UE.

Ainsi, 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, si la recherche ne prend pas fin simultanément en France et dans tous les autres pays concernés.

4.2.1. Fin de la recherche à son terme prévu

Le promoteur établit une déclaration de fin de la recherche dans un délai de **90 jours** suivant la fin de la recherche

- en France,
- et le cas échéant dans l'ensemble des pays où elle est menée.

4.2.2. Fin anticipée de la recherche

Si la recherche est arrêtée (définitivement) de façon anticipée en France pour des motifs de sécurité, le promoteur déclare cet arrêt dans un délai de **15 jours** et indique les raisons qui le motivent.

A titre d'exemples sont considérées comme des arrêts anticipés de la recherche les situations suivantes :

- o recherche non débutée malgré l'obtention de l'autorisation de l'ANSM et de l'avis favorable d'un CPP pour des raisons de sécurité ;
- o absence de reprise de la recherche :
 - après son interruption temporaire pour des raisons de sécurité ;
 - après sa suspension par l'ANSM.

NB

Si l'investigation clinique se termine plus tôt que prévu pour des raisons autres que des raisons de sécurité (par exemple, arrêt du recrutement de nouveaux participants car le nombre de participants à inclure dans la recherche est atteint), cette fin de la recherche ne doit pas être notifiée selon la procédure prévue pour un «arrêt anticipé» mais doit faire l'objet d'une déclaration de fin de la recherche dans un délai de 90 jours.

4.3. Comment déclarer la fin de la recherche ?

4.3.1. Contenu du dossier de déclaration de fin de la recherche

Le promoteur doit compléter le formulaire de déclaration de fin de la recherche disponible sur le site internet de l'ANSM dédiée aux investigations cliniques de DM et DMDIV.

4.3.2. Modalités de soumission du dossier de déclaration de fin de la recherche.

Le dossier doit être transmis à l'ANSM selon les modalités décrites à l'Annexe 3.

Cas particulier : arrêt d'une recherche débutée dans un pays autre que la France et dont la demande d'autorisation de recherche est en cours d'instruction auprès de l'ANSM

Une recherche internationale peut avoir débuté dans un autre Etat membre de l'UE que la France ou dans un pays tiers alors que la demande d'autorisation de cette recherche est en cours d'instruction auprès de l'ANSM.

NB

Si, quelle qu'en soit la raison, la recherche menée dans cet autre pays est arrêtée prématurément, son promoteur est invité à :

- ne pas adresser de déclaration de fin de la recherche,
- mais, s'il ne souhaite pas mener la recherche en France, préciser à l'ANSM qu'il retire sa demande d'autorisation de recherche conformément aux modalités de retrait d'une telle demande détaillées au § 1.3.3.3. de cet avis aux promoteurs.

5. RESULTATS DE LA RECHERCHE

| Article R. 1123-67 du CSP

Le promoteur doit établir à l'issue de la recherche un rapport final de la recherche ainsi qu'un résumé de ce rapport final.

5.1. Rapport final

Le promoteur doit établir un rapport final dans un délai d'un an suivant la fin de la recherche dans l'ensemble des pays où la recherche a été menée (fin prévue ou anticipée).

Le rapport final ne doit pas être adressé de façon systématique à l'ANSM mais il est tenu à sa disposition en cas de demande de sa part.

5.2. Résumé du rapport final

Le promoteur doit transmettre à l'ANSM et au CPP concerné les résultats de la recherche sous forme d'un résumé du rapport final dans un délai d'un an après la fin de la recherche.

Les informations figurant dans le résumé du rapport final sont celles qui concernent l'ensemble de la recherche, et non uniquement celles se rapportant à la France.

Le résumé du rapport final est adressé à l'ANSM par e-mail à l'adresse EC.DM-COS@ansm.sante.fr.

Dans le présent avis aux promoteurs, les articles auxquels il est fait référence sont ceux du code de la santé publique, et les textes législatifs et réglementaires sont cités par leur titre abrégé (cf. ci-dessous) s'il existe.

Réglementation française - Références législatives et réglementaires		
Titre abrégé (le cas échéant)	Titre complet	Publication au JORF, le cas échéant
Loi RIPH	Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine	6 mars 2012
	Ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine	17 juin 2016
Décret RIPH	Décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine.	17 novembre 2016
	Décret n°2017-884 du 9 mai 2017 modifiant certaines dispositions réglementaires relatives aux recherches impliquant la personne humaine.	10 mai 2017
	Arrêté du 3 mai 2017 modifiant celui du 2 décembre 2016 fixant la liste des recherches impliquant la personne humaine mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique	6 mai 2017
Décision Autorisation de recherche	Décision du 12 décembre 2016 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation à l'ANSM du dossier de demande d'autorisation d'une recherche mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique portant sur un dispositif médical ou sur un dispositif médical de diagnostic in vitro	
Arrêté Avis CPP	Arrêté du 2 décembre 2016 fixant le contenu et les modalités de présentation du dossier de demande d'avis au comité de protection des personnes sur un projet de recherche mentionnée au 1° ou au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique portant sur un dispositif médical ou sur un dispositif médical de diagnostic in vitro	9 décembre 2016
Arrêté MS	Arrêté du 2 décembre 2016 fixant les modalités de présentation et le contenu de la demande de modification substantielle d'une recherche mentionnée au 1° ou au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique portant sur un dispositif médical ou sur un dispositif médical de diagnostic in vitro auprès de l'ANSM et du Comité de protection des personnes	7 décembre 2016
Décision Effets indésirables et faits nouveaux	Décision du 3 mars 2017 fixant la forme, le contenu et les modalités de déclaration des effets indésirables et des faits nouveaux dans le cadre d'une recherche mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique portant sur un dispositif médical ou sur un dispositif médical de diagnostic in vitro	

Réglementation européenne		
Titre abrégé	Titre complet	Publication au JOUE
Directive DM	Directive 93/42/CEE du Conseil du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux, telle que modifiée	L169 du 12 juillet 1993
Directive DMIA	Directive 90/385/CEE du Conseil du 20 juin 1990 concernant le rapprochement des législations des Etats membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs, telle que modifiée	L189 du 20 juillet 1990
Directive DMDIV	Directive 98/79/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, telle que modifiée	L331 du 7 décembre 1998

1. RECHERCHES IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE

- **Recherche impliquant la personne humaine (RIPH)**

| Article L. 1121-1 du CSP

Les recherches impliquant la personne humaine sont définies comme « les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales ».

| Article R. 1121-1 du CSP

Sont des recherches impliquant la personne humaine, les recherches organisées et pratiquées sur des personnes volontaires saines ou malades, en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales qui visent à évaluer :

1° Les mécanismes de fonctionnement de l'organisme humain, normal ou pathologique ;

2° L'efficacité et la sécurité de la réalisation d'actes ou de l'utilisation ou de l'administration de produits dans un but de diagnostic, de traitement ou de prévention d'états pathologiques.

- **RIPH portant sur un dispositif médical**

| Article R. 1121-1 du CSP

Les recherches impliquant la personne humaine portant sur un DM sont entendues comme toute investigation clinique d'un ou plusieurs dispositifs médicaux visant à déterminer ou à confirmer leurs performances ou à mettre en évidence leurs effets indésirables et à évaluer si ceux-ci constituent des risques au regard des performances assignées au dispositif.

- **RIPH non interventionnelle**

| Articles L. 1121-1 et R. 1121-2 du CSP

Ce sont les recherches au cours desquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance. Ce sont des recherches pour lesquelles la stratégie médicale destinée à une personne qui se prête à la recherche n'est pas fixée à l'avance par un protocole et relève de la pratique courante.

- **RIPH non interventionnelle portant sur un DM ou un DMDIV**

| Article R. 1121-2 du CSP

Toute recherche dans le cadre de laquelle les DM ou DMDIV sont utilisés de manière habituelle sans procédure inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance et qui se conforment à l'utilisation prévue dans le cadre du marquage CE telle que mentionnée notamment lorsqu'elle existe dans la notice d'instruction pour les DM ou la notice d'utilisation pour les DMDIV ou à défaut sur l'étiquetage.

2. LE PROMOTEUR

| Articles L. 1121-1 et L. 1121-161 du CSP

- **Définition générale**

Le promoteur est la personne physique ou la personne morale qui prend l'initiative d'une recherche impliquant la personne humaine, qui en assure la gestion et qui vérifie que son financement est prévu.

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

Le promoteur ou son représentant légal doit être établi dans l'Union européenne.

- **Recherche à finalité « non commerciale »**

On entend par recherche impliquant la personne humaine à finalité « non commerciale » toute recherche dont les résultats ne sont pas exploités à des fins lucratives, qui poursuit un objectif de santé publique et dont le promoteur ou les investigateurs sont indépendants à l'égard des entreprises qui fabriquent ou commercialisent les produits faisant l'objet de la recherche

3. LE REPRESENTANT LEGAL DU PROMOTEUR

| Article L. 1121-1 du CSP

Le promoteur ou son représentant légal doit être établi dans l'Union européenne.

- Si le promoteur est établi en dehors de l'Union européenne, il doit désigner un représentant légal établi dans l'Union européenne et doit respecter toutes les dispositions législatives et réglementaires françaises pour ce qui concerne l'investigation clinique réalisée 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 transmission du dossier de demande d'autorisation de recherche, 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 recherches sur le territoire de l'Union européenne, ce promoteur, s'il le souhaite, peut désigner un représentant légal différent pour chacune des investigations 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'investigation clinique réalisée 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).

4. LE DEMANDEUR

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

Il peut s'agir :

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

Les dossiers sont envoyés par voie électronique à l'ANSM.

2.1. Envoi par courriel

Adresse d'envoi

Quel que soit le type de dossier (demande d'autorisation, début de la recherche, modifications de la recherche, fin de la recherche, vigilance de la recherche), une seule adresse électronique doit être utilisée :

EC.DM-COS@ansm.sante.fr.

Envoi via Eudralink

Il est possible d'utiliser le système de messagerie sécurisée Eudralink proposé par l'Agence européenne du médicament (EMA).

Pour accéder à Eudralink, l'utilisateur doit, au préalable, faire une demande d'ouverture d'un compte Eudralink auprès du service concerné de l'EMA.

- NB
- En cas d'utilisation du mode d'envoi sécurisé des e-mails Eudralink, il est recommandé :
 - de fixer une date d'expiration du message de 90 jours et de ne pas sélectionner un envoi avec mot de passe
 - d'attacher un dossier compressé comprenant l'ensemble des documents (dossier zip ou dossier 7z) sans mot de passe.

- ① Lors de la soumission électronique du dossier ou de tout autre document, il est important de veiller à ce que ceux-ci soient exploitables par l'ANSM (l'ANSM doit être en mesure d'ouvrir les fichiers joints).
A défaut, ces dossiers et documents seront considérés non recevables.
- ② Les documents versés électroniquement doivent être au format Word ou PDF (PDF 1.4).
- ③ Utiliser uniquement le format PDF (format « texte ») qui permet à l'ANSM de réaliser des opérations de « copier / coller » et non le format « image ».
- ④ Chaque pièce du dossier de demande d'autorisation de recherche ou AMS doit faire l'objet d'un fichier distinct.
Aussi, un dossier de demande d'autorisation de recherche ou AMS ne doit-il pas être constitué d'un

Objet des e-mail

DM (ou DMDIV le cas échéant), N°IDRCB, type de dossier

Exemple : DM 2016-A23110-34 Début de la recherche

Dénomination des pièces du dossier électronique de demande d'autorisation de recherche

Chacune des pièces du dossier de demande d'autorisation de recherche doit apparaître impérativement dans des répertoires et fichiers distincts. Le plan de présentation sera clairement explicité en début du document. Il doit être présenté dans 3 répertoires.

A l'intérieur de chaque répertoire, chaque élément de ce dossier est enregistré sous le nom de fichier suivant :

Nom du répertoire	Pièces du dossier	Nom du fichier
Dossier administratif	Courrier de demande d'autorisation	Courrier
	Formulaire de demande d'autorisation	Formulaire
Dossier relatif à la recherche	Protocole de la recherche	Protocole
	Résumé du protocole	Résumé protocole
	Brochure pour l'investigateur Ou Notice d'instruction du DM ou notice d'utilisation du DMDIV, avec le cas échéant la synthèse de données justifiant l'utilisation et la sécurité d'emploi du DM ou du DMDIV dans le cadre de la recherche.	BI
	Information de référence sur la sécurité	IRS
Dossier technique	Certificat de marquage CE	Certificat CE
	Déclaration de conformité aux exigences essentielles / Déclaration de conformité à la directive applicable	Déclaration CE
	Notice d'instruction du DM / notice d'utilisation du DMDIV	Notice
	Résultats de l'analyse des risques	Rés analyse risque
	Liste des référentiels appliqués	Liste référentiels
	Résumé des données précliniques ou des données de performances pour les DMDIV.	Résumé données précliniques
	Données relatives à la sécurité virale	Sécurité virale
	Données relatives aux radioéléments.	Radioéléments
	Résumé des données des recherches cliniques menées préalablement avec le même DM/DMDIV ou un DM équivalent.	Résumé données cliniques
	Analyse critique, au regard de l'évaluation des bénéfices et des risques de la recherche, des données non cliniques et le cas échéant, cliniques relatives au DM/DMDIV étudié	Analyse critique
	Données relatives à la substance active si le DM incorpore comme partie intégrante une substance	Substance
	Documentation adaptée relative aux autres produits utilisés ou étudiés dans la recherche.	Doc autre produit
		Demande d'attestation en vue de l'importation de médicaments.
	Copie de l'avis final du CPP	Avis CPP

3.1 Envoi par CD Rom ou clé USB

Pour les dossiers de plus de 5 mégaoctets, seul l'envoi par CD Rom ou clé USB est possible.

Les Formats acceptés sont : Word et/ou Excel et/ou PDF.

Il est possible de scanner des documents mais ils doivent être enregistrés au format PDF.

Adresse d'envoi du CD Rom ou de la clé USB :

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)
DMFR – PGF 520
143-147 Boulevard Anatole France
93285 Saint-Denis cedex

ANNEXE 4

Liste récapitulative des pièces constitutives du dossier de demande d'autorisation de recherche portant sur un DM ou DMDIV soumis à l'ANSM

Légende :

- ▲ pièce requise pour tout type de dossier
- pièce requise le cas échéant pour certains types de dossiers
- Fr pièce devant être impérativement rédigée en langue française

(Pour de plus amples détails sur les informations à verser, veuillez-vous référer au § 1.2.3.2 de cet avis aux promoteurs)

Courrier de demande d'autorisation de recherche	▲	Courrier de demande
Formulaire de demande d'autorisation de recherche	▲	Formulaire de demande
Protocole de la recherche clinique	▲	Protocole
	▲ Fr	Résumé du protocole
Brochure pour l'investigateur actualisée	●	Brochure pour l'investigateur (BI)
	●	Notice d'instruction du DM ou d'utilisation du DMDIV
	●	Synthèse des données justifiant l'utilisation et la sécurité du DM ou DMDIV dans une destination autre que celle du marquage CE
Document de référence sur la sécurité	▲	Information de référence sur la sécurité
Dossier technique sur le DM ou DMDIV faisant l'objet de la recherche	●	Certificat de marquage CE
	●	Déclaration de conformité aux exigences essentielles
	●	Notice d'instruction du DM ou d'utilisation du DMDIV
	●	Résultats de l'analyse des risques
	●	Liste des référentiels appliqués
	●	Données relatives à la sécurité virale du DM
	●	Données relatives aux radioéléments
	●	Eléments spécifiques liés au type de DM/MDIV étudié
	●	Résumés des données précliniques relatives au DM ou DMDIV étudié.
	●	Résumés des données cliniques issues des investigations cliniques antérieures NB : Le promoteur peut faire référence aux données précliniques et cliniques présentées dans la BI, lorsque celles-ci sont suffisamment détaillées pour permettre une appréciation précise du rapport bénéfices/risques de l'emploi du DM/DMDIV sur lequel porte la recherche.
	●	Analyse critique des données non cliniques et cliniques relatives au DM ou DMDIV étudié au regard de l'évaluation des bénéfices et des risques de la recherche
Dossier technique sur tout autre produit que le DM ou DMDIV étudié	●	Dossier relatif à la substance active si le DM incorpore comme partie intégrante une substance susceptible d'être considérée comme un médicament
	●	Nouvelles données non cliniques et cliniques par rapport à une recherche précédemment soumise
Autres documents	▲	Copie de l'avis du CPP s'il est disponible
	● Fr	Formulaire de demande d'attestation en vue d'une importation de médicaments nécessaires à la réalisation de la recherche
	●	Autorisation du tiers à qui appartient les données soumises

Les explorations médicales ionisantes prévues dans les recherches impliquant la personne humaine portant sur les DM et DM-DIV font l'objet d'une attention toute particulière de l'ANSM dans le cadre de l'évaluation de la sécurité des personnes se prêtant à une recherche menée lors de la demande d'autorisation en France. Les explorations médicales ionisantes en question sont celles menées à visée diagnostic de radiologie, scannographie ou médecine nucléaire, à l'exclusion des actes à visée thérapeutique.

Il est nécessaire de distinguer les explorations liées au suivi des pathologies dont sont atteintes les personnes participant à la recherche, des explorations menées pour les seuls besoins de la recherche.

La connaissance des explorations à mener par pathologie est issue du « Guide du bon usage des examens d'imagerie médical » (2^{ème} Edition de 2012 révisant celle de 2005) issu du travail conjoint de la Société Française de Radiologie, de la société de Biophysique et de médecine nucléaire et établi en collaboration avec de nombreux partenaires.

Lorsque, dans le protocole de la recherche, il y a pleine adéquation pour le suivi médical des patients prévu dans le protocole entre le recours aux explorations ionisantes prévu dans ce dernier et celui préconisé dans la pratique médicale habituelle, ceci ne suscite en général aucune remarque de l'ANSM.

En revanche, dans les cas où l'évolution de la connaissance scientifique nécessite de faire pratiquer des explorations médicales ionisantes aux personnes participant à une recherche sans que les personnes en aient un avantage personnel, il est important de respecter la réglementation notamment en matière de protection des personnes.

Aussi, pour les dossiers de demande d'autorisation de recherche pour lesquels le protocole prévoit une (des) exploration(s) médicales ionisante(s) pour les seuls besoins de la recherche, l'ANSM demande de prendre en compte les éléments décrits ci-dessous avant la soumission du dossier

1. Rappel de la réglementation

- L'article L. 1121-2 du CSP précise notamment qu'une recherche impliquant la personne humaine ne peut être effectuée si le risque prévisible encouru par une personne se prêtant à la recherche est hors de proportion avec le bénéfice escompté pour elle ou l'intérêt de cette recherche.

Ce même article précise que l'intérêt des personnes qui se prêtent à une recherche prime toujours les seuls intérêts de la science et de la société.

- La radioprotection des patients fait partie des obligations légales depuis l'ordonnance n° 2001-270 du 28 mars 2001 qui a transposé en droit français la directive 97/43/EURATOM du Conseil du 30 juin 1997 relative à la protection sanitaire des personnes contre les dangers des rayonnements ionisants lors d'expositions à des fins médicales.

Le décret d'application n° 2003-270 du 24 mars 2003 a modifié le code de la santé publique en introduisant à la partie I Livre III Titre III Chapitre III une section relative à la protection des personnes exposées à des rayonnements ionisants à des fins médicales ou médico-légales

Ce texte rend obligatoire pour les médecins demandant ou réalisant des examens d'imagerie utilisant les rayonnements ionisants l'application des principes fondamentaux de justification et d'optimisation.

La justification des actes est le premier principe de la radioprotection : c'est l'opération établissant le bénéfice net d'un examen par rapport au préjudice potentiel lié à l'exposition aux rayonnements ionisants.

L'optimisation des pratiques est le deuxième principe de la radioprotection. Lorsqu'un examen utilisant les rayonnements ionisants est nécessaire (justifié), il doit être optimisé : c'est l'opération permettant d'obtenir l'information diagnostique recherchée au moyen de la dose d'exposition la plus faible possible.

Les méthodes d'optimisation en radiologie et en médecine nucléaire font l'objet de publications spécifiques (« Guides de procédures de réalisation des actes exposant aux rayonnements ionisants » tels que prévus à l'article R. 1333-71 du code de santé publique).

2. Eléments attendus par l'ANSM concernant l'exploration médicale ionisante menée pour les seuls besoins de la recherche

Pour ces recherches, il est demandé que le protocole soumis dans le dossier de demande d'autorisation de recherche comporte les informations détaillées ci-après.

- **une justification de l'exploration médicale ionisante**, avec en particulier :
 - une information détaillée sur l'apport attendu des résultats de cet examen pour l'évolution de la connaissance scientifique,
 - une information sur les explorations de substitution, notamment sur une exploration médicale non ionisante qui pourrait remplacer l'exploration médicale ionisante en question, accompagnée d'un tableau comparatif apportant un avis sur les avantages et inconvénients de chacune de ces explorations (ionisante et non ionisante).

- **l'optimisation de la dose ;**

A cet égard, le promoteur devra préciser dans son dossier :

- le niveau d'exposition induit par l'examen d'imagerie pratiqué pour les seuls besoins de la recherche, exprimé en termes de dose efficace en mSv. Cette dose efficace est calculée en prenant en compte de façon spécifique l'exposition de chaque organe et sa radiosensibilité ;
- la dose cumulée par patient, relative à toutes les explorations ionisantes menées pour les seuls besoins de la recherche auxquelles il faudra avoir recours pendant toute la durée de l'investigation clinique ;
- la quantification globale de la dose cumulée d'irradiation pendant la recherche et par patient sera de plus exprimée pour la recherche dans sa globalité, c'est-à-dire en intégrant toutes les explorations ionisantes menées pour les besoins de la recherche et les explorations nécessaires pour le suivi de la pathologie des patients inclus ;
- toutes les doses seront également fournies en les rapportant par année d'exposition ;
- la classe de risque en lien avec l'intervalle de dose efficace en s'appuyant sur le Guide du bon usage des examens d'imagerie médicale.

Les classes de risque sont ainsi définies :

Classe	Intervalle de dose efficace (mSv)	Exemples
I	<1	Radiographie pulmonaire, radiographie standard des membres
II	1-5	Urographie intraveineuse, radiographie standard du bassin, du rachis lombaire, scintigraphie du squelette, tomодensitométrie du crâne et du cou
III	5-10	Tomодensitométrie du thorax ou de l'abdomen, scintigraphie myocardique, TEP au FDG
IV	>10	Certaines explorations en médecine nucléaire ou en TDM, certaines procédures en radiologie interventionnelle

Je soussigné (**Nom de la personne responsable pour le fabricant ou mandataire**), de la société (**Nom de la société**) certifie que le dispositif (**Nom du dispositif**) utilisé dans l'étude (**Titre de la recherche**) est conforme aux exigences essentielles définies à l'annexe I de [à compléter le cas échéant par l'une des directives applicable au dispositif concerné (*Directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux, Directive 90/385/CEE relative aux dispositifs médicaux implantables actifs, Directive 98/79/CE relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro*)], à l'exception des aspects devant faire l'objet de l'investigation sus-mentionnée, pour lesquels je certifie que toutes les précautions ont été prises pour protéger la santé et la sécurité des patients.

Date,

Signature

Le dossier de sécurité virale relatif aux risques liés à la transmission d'agents conventionnels (virus) ou d'agents transmissibles non conventionnels (ATNC ou prions) responsables d'encéphalopathies spongiformes transmissibles concerne des dispositifs médicaux (DM) non marqués CE, invasifs, destinés à entrer en contact avec une peau lésée ou destinés à entrer en contact avec des produits susceptibles d'être administrés à l'homme.

Il s'agit soit :

- de DM incorporant directement un tissu ou un dérivé d'origine humaine ou animale ;
- de DM n'incorporant pas de tissu ou de dérivé d'origine humaine ou animale mais dont le procédé de fabrication implique l'utilisation d'un tel tissu ou dérivé.

Un produit d'origine animale est entendu comme les tissus d'origine humaine ou animale et leurs dérivés rendus non viables. Un dérivé étant un matériau ou une substance obtenu(e) à partir d'un tissu humain ou animal par un procédé de fabrication.

Le promoteur doit lister les produits d'origine animale entrant dans la composition du DM fini ou utilisés au cours de sa fabrication, en indiquant les données suivantes :

- le nom et la référence de chaque produit d'origine humaine ou animale ;
- le nom et adresse du fabricant et du fournisseur de chaque produit d'origine humaine ou animale ;
- l'indication que le produit d'origine humaine ou animale fait partie des constituants du DM ou est utilisé au cours de la fabrication du DM. Dans ce cas, il sera précisé les étapes de fabrication au cours desquelles ce produit intervient.

Le promoteur fournit un dossier de sécurité virale relatif aux agents conventionnels (virus) et aux agents transmissibles non conventionnels responsables d'encéphalopathies spongiformes regroupant les informations relatives à chaque produit d'origine humaine ou animale.

Les éléments à fournir s'inspirent des principes et approches de contrôle, entre autres, de la contamination éventuelle des tissus animaux et de leurs dérivés spécifiées décrits dans la Chapitre général Sécurité virale (5.1.7) de la Pharmacopée européenne.

Le contrôle de la contamination éventuelle d'un DM est essentiellement assuré par :

- la qualité de la (des) matière(s) première(s) de départ du produit d'origine humaine ou animale;
- la capacité d'inactivation/élimination virale du procédé de fabrication du produit d'origine humaine ou animale, c'est-à-dire toutes les étapes qui, au cours de la production, contribuent à l'élimination et/ou l'inactivation des agents infectieux ;
- les contrôles effectués sur le produit d'origine humaine ou animale, final ou en cours de fabrication.

Toutefois, lorsque le produit d'origine humaine ou animale est déjà utilisé dans la fabrication d'un médicament possédant une autorisation de mise sur le marché, le dossier de sécurité virale comprend les éléments suivants :

- la copie des documents justificatifs ;
- un engagement certifiant que l'origine des matières premières, les contrôles virologiques et le procédé de production du médicament utilisé sont identiques à ceux du médicament cité en référence ;
- les conclusions du réexamen de l'analyse de risque en prenant en considération l'évolution des connaissances scientifiques et épidémiologiques concernant les agents transmissibles conventionnels et non conventionnels.

Dans les autres cas, le dossier de sécurité virale contient les informations suivantes dans l'ordre suivant :

1. Concernant les informations relatives à la qualité de chaque produit d'origine biologique (humaine ou animale) utilisé au cours de la fabrication du DM faisant l'objet de la recherche et listé comme demandé ci-dessus, doivent être précisés :

1.1. Identification et description de la matière première, comprenant :

1.1.1. Des données relatives aux matières premières d'origine animale ;

1.1.1.1. Des données relatives aux animaux, précisant :

- leur espèce ;
- leur âge ;
- leur pays d'origine, et plus précisément :
- leur lieu de naissance et d'élevage ;
- la description du système de surveillance des maladies infectieuses et des encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles pour les produits d'origine ruminant existant dans leur pays d'origine indiquant la date de notification obligatoire et le test de dépistage ;
- le cas échéant, l'importation des animaux originaires de pays présentant une incidence élevée maladies infectieuses ou d'encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles ;
- leurs conditions d'élevage ;
- l'état sanitaire des animaux concernés comprenant :
- les certificats vétérinaires d'inspection vétérinaire ante et post-mortem établissant que les animaux
- la description des méthodes de recherche de virus et éventuellement des agents transmissibles non conventionnels responsables des encéphalopathies spongiformes transmissibles chez les animaux concernés et, en particulier:
- une description des méthodes de contrôle ;
- une présentation des résultats de recherche de virus et les agents transmissibles non conventionnels responsables des encéphalopathies spongiformes transmissibles détectés et non détectés ;
- le lieu d'abattage et une attestation selon laquelle il s'agit d'établissements agréés ;

1.1.1.2. Une description de la nature du tissu animal utilisé dans la fabrication du dispositif médical faisant l'objet de la recherche ;

1.1.1.3. Une description du mode de collecte et de conservation des tissus d'origine animale utilisés au cours de la fabrication du dispositif médical, et en particulier :

- une description de l'exclusion de matériels à risques spécifiés ;
- une description des procédures pour parer au risque de contamination croisée des tissus ;

1.1.1.4. Une présentation de la taille des pools d'organes et de tissus précisant le nombre d'animaux, le poids de tissus et la quantité de produit d'origine animale utilisé ;

1.1.1.5. Une description de la méthode de contrôle de recherche d'agents infectieux sur des pools d'organes, et de tissus ainsi que sur chaque organe, et sur chaque tissu ainsi qu'une présentation des résultats obtenus ;

1.1.1.6. Une description du système permettant de retracer, à travers toutes les étapes de la production, de la transformation et de la distribution, le cheminement du tissu d'origine animale utilisé au cours de la fabrication du DM ;

1.1.1.7. Une description du système d'audit ;

1.1.2. Des données relatives aux matières premières d'origine humaine

- origine des dons
- éléments de sélection clinique et biologique des donneurs,
- méthodes de prélèvements ;
- volume des pools et méthodes de contrôle de recherche d'agents infectieux sur des pools ;

1.1.3. Des données relatives aux substances produites par culture cellulaire :

1.1.3.1. Une description du milieu de culture cellulaire, et en particulier :

- sa composition ;

- l'identification de chaque réactif d'origine biologique utilisé ;
- la documentation relative à la sécurité virale de chaque réactif biologique telle que la qualité des matières premières, les principales étapes du procédé de préparation et, le cas échéant, les contrôles virologiques en cours de préparation ;

1.1.3.2. Une description des cellules productrices et, en particulier :

- une description de l'origine et de la nature des cellules de départ ;
- une description de l'historique et de l'élaboration de la lignée cellulaire : le nom du ou des laboratoires impliqués et, le cas échéant, les conditions d'immortalisation de la lignée ;
- une description de l'établissement de la banque mère, de la banque de travail et de la banque tardive ;

1.1.3.3. Une description des contrôles virologiques des banques cellulaires et, en particulier :

- une description des contrôles de la banque mère ;
- une description des contrôles de la banque de travail ;
- une description des contrôles de la banque tardive ;

1.1.4 Données supplémentaires

Pour les produits d'origine animale issus de ruminants (tels que les espèces bovines, ovines ou caprines) en complément des données concernant la sécurité virale au regard du risque de transmission des agents conventionnels :

- le certificat de conformité à la monographie de la pharmacopée prévue par l'arrêté pris en application de l'article R. 5112-2 du code de la santé publique concernant le risque lié à l'encéphalopathie spongiforme subaiguë transmissible octroyé par la direction européenne pour la qualité des médicaments (EDQM)
- ou, à défaut, les éléments pertinents au regard du risque de transmission des agents transmissibles non conventionnels précisés selon la pharmacopée européenne chapitre 5.2.8.

Lorsque le certificat de conformité précédemment cité est fourni, seuls les éléments vis-à-vis du risque lié aux virus conventionnels sont versés en sus dans le dossier de sécurité virale ;

1.2. Concernant les informations relatives à la capacité du procédé de préparation du produit d'origine animale à inactiver ou à éliminer les agents infectieux précités :

1.2.1. Une description du procédé de préparation du produit d'origine animale, et en particulier :

1.2.1.1. Un schéma détaillé du procédé de fabrication, en numérotant chaque étape ;

1.2.1.2. Une description précise de chaque étape indiquant les paramètres critiques, comme notamment la durée des étapes de la préparation, le pH, la température et la molarité des réactifs utilisés et un ordre de grandeur des masses mises en jeu ;

1.2.1.3. Le numéro des étapes de préparation considérées comme significatives en matière d'élimination, d'inactivation de virus et les agents transmissibles non conventionnels responsables des encéphalopathies spongiformes transmissibles ;

1.2.1.4. Le rendement du procédé et son équivalent en dose de matière animale injectée chez l'homme ;

1.2.2. Une présentation de l'efficacité du processus d'élimination, d'inactivation de chacune des étapes du procédé de préparation comprenant :

1.2.2.1. Lorsque les étapes qui ont fait l'objet d'étude de validation virale : les rapports d'étude de validation de la capacité du procédé de fabrication à inactiver ou à éliminer les agents infectieux ;

1.2.2.2. Lorsque les étapes n'ont pas fait l'objet d'études de validation virale : les précisions suivantes :

- si elles agissent par élimination et/ou par inactivation ;
- le mécanisme physique et/ou chimique d'élimination et/ou d'inactivation ;
- le type de virus et les agents transmissibles non conventionnels responsables des encéphalopathies spongiformes transmissibles susceptibles d'être éliminés et/ou inactivés ;
- les données issues de la littérature scientifique de référence relative aux étapes du procédé de préparation qui n'ont pas fait l'objet d'étude de validation virale ;
- les motifs justifiant qu'aucune étape du procédé de préparation n'a fait l'objet d'études de validation virales et, en particulier, la démonstration selon laquelle les données issues de la littérature

scientifique relative au produit biologique considéré sont transposables au procédé de préparation de ce produit biologique ;

1.2.3. Une description des contrôles virologiques effectués sur le ou les produits intermédiaires et le produit fini, comprenant :

1.2.3.1. Une description de la méthode de contrôle ;

1.2.3.2. Les résultats des contrôles virologiques effectués sur le ou les produits intermédiaires et le produit fini.

1.2.3.3. Description du nettoyage et de la décontamination du matériel de production.

2. Concernant la fabrication du DM, les éléments suivants sont apportés :

2.1. La description du procédé de fabrication du DM précisant et détaillant les étapes estimées par le promoteur comme efficaces en matière d'élimination, d'inactivation de virus et les agents transmissibles non conventionnels responsables des encéphalopathies spongiformes transmissibles ;

2.2. Pour ces étapes, des mentions précisant :

- si elles agissent par élimination, par inactivation ;
- le mécanisme physique et/ou chimique d'élimination et/ou d'inactivation ;
- les types de virus et les agents transmissibles non conventionnels responsables des encéphalopathies spongiformes transmissibles susceptibles d'être éliminés et/ou inactivés ;
- le cas échéant, les rapports d'études complets de validation virale de ces étapes ou, à défaut, les données issues de la littérature scientifique de référence relative à la validation virale des étapes du procédé de fabrication du DM estimées efficaces par le promoteur comme efficaces en matière d'élimination, d'inactivation de virus et les agents transmissibles non conventionnels responsables des encéphalopathies spongiformes transmissibles.

3. Le rapport d'expert concernant la sécurité du DM vis-à-vis du risque de transmission des virus et des agents responsables des encéphalopathies spongiformes transmissibles des produits d'origine animale.

Pour certaines investigations cliniques de dispositifs médicaux (DM) et de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV), l'ANSM propose une procédure spécifique de dépôt de dossier en amont du dépôt officiel de la demande d'autorisation de recherche sur une base volontaire de la part des promoteurs.

Cette procédure prévoit, pour les investigations cliniques portant sur des DM ou sur des DMDIV correspondant aux critères définis ci-dessous, que le promoteur ait la possibilité de demander à l'ANSM de procéder à une évaluation préalable au dépôt officiel.

Cette procédure d'évaluation préalable s'applique également aux investigations cliniques portant sur des dispositifs ayant été retenus par l'ANSM pour un accompagnement de l'innovation dont elle constitue la dernière étape.

Cette procédure n'est pas assujettie au paiement d'une taxe.

Elle permet aux promoteurs de solliciter l'avis de l'ANSM lors de la préparation de leurs investigations cliniques, et donc de soumettre des dossiers de demande d'autorisation de recherche répondant au mieux aux attentes de l'ANSM dans la mesure où ceux-ci intégreront les réponses aux demandes éventuellement formulées par l'Agence dans le cadre de cette pré-soumission.

Le bénéfice d'une telle procédure se traduira également lors du dépôt formel de la demande d'autorisation de recherche, dans la mesure où l'ANSM devrait pouvoir alors délivrer une autorisation de recherche dans des délais possiblement inférieurs à ceux fixés réglementairement. Toutefois, la procédure de pré-soumission ne préjuge pas de la décision de l'ANSM quant à la demande d'autorisation de recherche soumise ultérieurement.

Il est donc proposé aux promoteurs de telles investigations cliniques de transmettre un dossier de pré-soumission à l'ANSM selon les modalités définies ci-après.

Dans tous les cas, seuls des dossiers « quasi finalisés », c'est-à-dire pour lesquels un dépôt de demande d'autorisation de recherche est proche, seront acceptés. Les dossiers de demande d'autorisation qui ne seraient qu'à un stade préliminaire de conception ne devront pas faire l'objet d'une demande d'avis dans le cadre de cette procédure. Ces derniers pourront prétendre à un accompagnement de l'innovation

1. Quelles recherches sont concernées ?

Il s'agit principalement des investigations cliniques portant sur des DM et DMDIV non marqués CE, soit innovants par rapport aux technologies existantes, soit n'appartenant pas à une catégorie connue de DM ou DMDIV.

Exceptionnellement, les promoteurs peuvent soumettre selon cette procédure des investigations cliniques « à risque », notamment ceux portant sur des DM et DMDIV qu'ils considéreraient comme atypiques, ou sur des DM ou DMDIV ayant des particularités en terme de développement préclinique.

Il appartient aux promoteurs alors d'argumenter le positionnement « à risque » de leur recherche.

Enfin, les promoteurs ont la possibilité de déposer, dans le cadre d'une pré-soumission en amont du dépôt de demande d'autorisation de recherche, uniquement le dossier de sécurité virale. Pour mémoire, les DM utilisés dans les investigations cliniques qui doivent faire l'objet d'une évaluation de sécurité virale sont ceux contenant un produit d'origine biologique (principe actif ou excipient), étant entendu que les « produits d'origine biologique » sont ceux :

- incorporant un produit d'origine animale,
- ou pour lesquels un produit d'origine biologique intervient dans le procédé de fabrication (adjuvant de fabrication).

2. Procédure de pré-soumission

2.1. Positionnement du promoteur sur le DM concerné

Le promoteur apporte la justification, sur la base des éléments figurant au paragraphe 1 que sa demande entre dans le champ d'application de cette procédure.

2.2. Déroulement de la procédure de pré-soumission

Dans le cas où le promoteur a classé son dossier comme répondant aux critères qui permettent de bénéficier de cette procédure, il lui appartient alors de déposer un dossier de pré-soumission :

- par courrier électronique à l'adresse : EC.DM-COS@ansm.sante.fr (préciser alors dans l'objet du mail : « pré-soumission / titre de la recherche / dénomination du DM / nom du promoteur »)
- ou sous forme d'un CD ROM à adresser à :
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)
DMFR – PGF 520
143-147 Boulevard Anatole France
93285 Saint-Denis cedex

L'ANSM indiquera au promoteur, dans un délai de 15 jours calendaires à compter de la date de réception du dossier, si celui-ci est recevable ou non recevable. Le dossier sera considéré non recevable s'il s'avère être incomplet (cf. infra § 2.4 Contenu du dossier de pré-soumission) ou si l'ANSM considère, au vu de l'argumentaire versé par le promoteur dans la lettre de pré-soumission, que la recherche ne répond pas aux critères d'éligibilité (cf. supra §1).

Le délai d'obtention de l'avis de l'ANSM par rapport à la date de réception du dossier recevable sera au maximum de **60 jours**. L'avis pourra intégrer notamment des remarques, questions, demandes de modifications.

2.3. Contenu du dossier de pré-soumission

Il doit contenir les éléments suivants :

- Lettre de pré-soumission (format libre) contenant :
 - la justification des critères de pré-soumission du DM ou DMDIV expérimental ;
 - éventuellement les questions particulières que le promoteur souhaiterait voir aborder ;
 - la date prévisionnelle de dépôt de la demande d'autorisation de recherche ;
- Données contenant notamment :
 - le protocole
 - la brochure pour l'investigateur actualisée

Il est tout à fait possible de verser un dossier conforme à la décision du 12 décembre 2016 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation à l'ANSM du dossier de demande d'autorisation de recherche mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique portant sur un dispositif médical ou sur un dispositif médical de diagnostic in vitro.

2.4. Suite de la procédure de pré-soumission

Une fois l'avis de l'ANSM reçu, le promoteur pourra alors :

- soit revenir vers l'ANSM avant de déposer formellement une demande d'autorisation de recherche, afin, par exemple, de répondre aux questions ou objections qui auraient été formulées ou afin de modifier des éléments du dossier comme requis, le cas échéant ;
- soit déposer formellement une demande d'autorisation de recherche.

Si le promoteur dépose une demande d'autorisation de recherche, il devra alors préciser les points éventuellement modifiés par rapport aux éléments versés dans le dossier de pré-soumission.

Le promoteur devra transmettre un tableau comparatif :

- précisant les modifications apportées (situation avant modifications / situation après modifications)

- précisant, le cas échéant, les demandes de modifications non prises en compte, en apportant une justification à cela ;
- rappelant, le cas échéant, la question et / ou la demande formulée par l'ANSM.

La décision de l'ANSM, faisant suite au dépôt de la demande d'autorisation de recherche, lui sera transmise dans des délais optimisés, si les conditions suivantes sont satisfaites :

- a) les données du dossier de demande d'autorisation de recherche, non fournies dans le dossier de pré-soumission, sont conformes à la réglementation ;
- b) le promoteur a apporté l'ensemble des modifications éventuellement demandées par l'ANSM dans le cadre de la pré-soumission et/ ou a répondu de façon satisfaisante, du point de vue de l'ANSM, aux questions / objections également formulées dans ce cadre ;
- c) le protocole et la brochure investigateur, en dehors de ce qui est mentionné au b), n'ont pas été modifiés ;
- d) aucun fait nouveau, susceptible de remettre en cause la sécurité des participants à inclure dans la recherche concernée, n'a été porté à la connaissance de l'ANSM entre le moment où celle-ci a rendu son avis sur le dossier pré-soumis et le moment du dépôt de la demande d'autorisation de recherche.
- e) l'évaluation par l'ANSM des pièces du dossier de demande d'autorisation qui n'ont pas été déposées dans le dossier de pré-soumission n'appelle pas de commentaires ou objections.

ANNEXE 9	Exemples de modifications substantielles et non substantielles pour l'ANSM
-----------------	---

Cette annexe aborde uniquement les attentes de l'ANSM et n'a pas trait aux attentes des comités de protection des personnes (CPP).

Cette annexe a pour objectif de présenter une liste d'exemples de modifications considérées en règle générale par l'ANSM comme substantielles, ainsi que des exemples de modifications considérées en règle générale par l'ANSM comme non substantielles.

Cette liste d'exemples, non exhaustive, a été établie en prenant en compte l'expérience pratique de l'ANSM en matière de modifications apportées à des investigations cliniques

Signalétique	MS^A : MS soumise à l'ANSM pour autorisation MS^I : MS soumise à l'ANSM pour information MNS : Modification non substantielle
---------------------	--

1 Modifications d'ordre général et/ou relatives à l'organisation de la recherche

NATURE	TYPE (pour l'ANSM)	COMMENTAIRES
--------	--------------------	--------------

1.1 Identification de l'investigation clinique

①	Modification des identifiants de l'investigation clinique visés à la rubrique A du formulaire de demande	MNS	Par ex : changement du titre de la recherche, du numéro de code du protocole attribué par le promoteur
---	--	------------	--

1.2 Identification du promoteur / de son représentant légal

①	Changement de promoteur	MS^A	
②	Changement de représentant légal du promoteur	MS^A	
③	Changement du nom / des coordonnées de la personne de contact auprès du promoteur ou de son représentant légal	MNS	Le promoteur doit garantir que l'ANSM est informée de ce changement dès que possible, pour lui permettre d'exercer sa fonction de surveillance. L'ANSM recommande au promoteur de l'en informer par e-mail (cf. section « Adresses – contacts utiles » au début de cet avis aux promoteurs).
④	Changement dans l'organisation interne du promoteur	MNS	Ex : changement de l'associé de recherche clinique en charge du contrôle des données au niveau du centre investigateur.

1.3 Identification du demandeur

①	Changement de demandeur	MNS	
②	Changement du nom / des coordonnées de la personne de contact auprès du demandeur	MNS	Le promoteur doit garantir que l'ANSM est informée de ce changement dès que possible, pour lui permettre d'exercer sa fonction de surveillance. L'ANSM recommande au promoteur de l'en informer par e-mail (cf. section « Adresses – contacts utiles » au début de cet avis aux promoteurs).

1.4 Identification du dispositif médical faisant l'objet de la recherche

① Modification du nom / du nom de code du DM	MSA	
--	------------	--

1.5 Lieux de recherches / Investigateurs

① Changement d'investigateur coordonnateur ou d'investigateur principal dans un lieu de recherche déjà déclaré	MSI	L'évaluation de la qualification des investigateurs relève de la compétence des CPP. Aussi tout changement d'investigateur doit être soumis pour avis au CPP concerné
② Ajout ou suppression d'un lieu de recherche	MSI	
③ Modifications relatives aux lieux de recherches situés en dehors de la France	MNS	
⑤ Modifications relatives aux investigateurs situés en dehors de la France	MNS	

1.6 Plateau technique (Laboratoire ou autre plateau technique où sont effectués de façon centralisée les mesures ou évaluations des paramètres ou critères principaux étudiés dans la recherche) / Prestataire

① Changement de plateau technique	MNS	
② Ajout d'un plateau technique	MNS	
③ Changement de prestataire	MNS	
④ Changement des fonctions confiées au prestataire	MNS	
⑤ Changement du nom / des coordonnées de la personne de contact auprès du plateau technique / du prestataire	MNS	

1.7 Personnes se prêtant à l'investigation clinique

① Modification du nombre de personnes qu'il est prévu d'inclure	MSA	
② Modification des modalités de recrutement des personnes participant à la	MSI	Ce type de modification doit être soumis pour avis au CPP concerné.

1.8 Durée de l'investigation clinique

① Modification de la durée de l'étude avec modification pour la personne se prêtant à la recherche de la durée d'utilisation et/ou de traitement avec le DM faisant l'objet de la recherche avec ou sans changement dans le suivi des personnes	MSA	
② Modification de la durée de l'étude sans modification pour la personne se prêtant à la recherche de la durée d'utilisation et/ou de traitement avec le DM faisant l'objet de la recherche	MNS	

1.9 Autres modifications

①	Changement des normes de laboratoire d'analyse	MNS	
②	Modification concernant les documents utilisés pour le recueil des données de la recherche	MNS	Ex. : modification des cahiers d'observation ou des fiches de collecte de données de la recherche
③	Ajout ou suppression d'un pays participant à l'investigation clinique	MNS	
④	Corrections d'erreurs typographiques	MNS	

2 Modifications relatives au dispositif médical expérimental

2.1 Fabrication du dispositif médical faisant l'objet de la recherche

- ① Changement du fabricant, et/ou modification du procédé de fabrication, et/ou du procédé de stérilisation dont les conséquences en termes de qualité laissent supposer qu'elles peuvent avoir un impact sur les performances attendues du dispositif médical et/ou sur la sécurité des patients.

MSA

2.2 Modification de la date de péremption

- ① Modification de la date de péremption

MNS

Cette modification relève de la responsabilité du promoteur qui doit en assurer l'évaluation et la validation. Toutefois, il appartient au promoteur de déclarer à l'ANSM, toute donnée susceptible d'avoir un impact sur la sécurité des personnes se prêtant à la recherche.

2.3 Modifications relatives aux données de sécurité virale

- ① Modification des données présentées dans le dossier de sécurité virale

MSA

Le format du dossier de sécurité virale est défini en annexe de la décision du 12 décembre 2016 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation à l'ANSM du dossier de demande d'autorisation de recherche mentionnée au 1 de l'article L. 1121-1 du CSP portant sur un dispositif médical ou sur un dispositif médical de diagnostic in vitro.

3 Modifications relatives à la partie non clinique du dossier

①	Modification du protocole suite à un fait nouveau non clinique	MSA	Changement du rapport bénéfique / risque de l'investigation clinique.
②	Nouvelles données non cliniques <u>ayant un impact</u> sur la sécurité des personnes et/ou sur le protocole de la recherche	MSA	
③	Nouvelles données non cliniques <u>sans impact</u> sur la sécurité des personnes et/ou sur le protocole de la recherche	MNS	
④	Modifications apportées aux données non cliniques versées dans la brochure investigateur ayant un impact : -sur la sécurité des patients, -et/ou sur le protocole de la recherche,	MSA	

4 Modifications relatives à la partie clinique du dossier

4.1 Informations générales concernant le protocole

①	Changement du signataire du protocole pour le promoteur	MNS	
---	---	-----	--

4.2 Objectifs de la recherche / Critères d'évaluation / Design de la recherche

①	Modification de l'objectif principal de la recherche	MSA	
②	Ajout d'une étude ancillaire interventionnelle	MSA	.
③	Modification du critère principal d'évaluation et/ou d'un critère secondaire	MSA	Ex. : ajout d'un test invasif (endoscopie, ponction....) ou d'un examen d'imagerie (scanner..).
④	Modification du design de la recherche ex. ajout d'un bras / ajout d'un groupe placebo, nature de la recherche initialement exploratoire devenant confirmatoire ; changement de la taille e l'effet traitement ; modification de l'analyse du critère principal ; modification du nombre d'analyses intermédiaires ; changement dans la gestion des données manquantes ...)	MSA	Ex : le critère principal est une réponse au traitement analysée initialement en valeur moyenne puis modifiée en fréquence de répondeurs

4.3 Sélection des participants à la recherche

①	Modification des critères d'inclusion/ de non inclusion (y compris de l'âge des participants)	MSA	
②	Modification du nombre de sujets à inclure dans un centre investigateur donné, sans impact sur le nombre total de sujets qu'il est prévu d'inclure dans la recherche	MNS	
③	Modification du nombre total de sujets à inclure	MSA	

④ Prolongation de la durée de recrutement	MSI	Ce type de modification doit être soumis pour avis au CPP concerné.
---	-----	---

4.4 Traitement utilisé

① Modification des modalités d'utilisation/ d'implantation/de réglage	MSA	
② Modification du nombre de DM utilisés par patient au cours de la recherche	MSA	Ex ; nombre de pansements
③ Modification de la durée d'exposition et/ou de la dose /patient au cours de la recherche	MSA	Ex : Imagerie ou traitement par ultrasons ou radiothérapie
④ Modification de la durée de traitement ou du temps de participation du volontaire à la recherche	MSA	
⑤ Modification de la liste des traitements concomitants interdits / autorisés	MSA	

4.5 Modalités de surveillance des personnes se prêtant à la recherche

① Modification de la surveillance	MSA	Ex. : ajout/suppression d'examens cliniques, biologiques, de visites
-----------------------------------	-----	--

4.6 Suivi de la recherche

① Ajout ou suppression d'un comité de surveillance indépendant	MSA	
② Modification relative au comité de surveillance indépendant	MSA	

4.7 Modification de la brochure investigateur

① Modifications apportées aux données cliniques versées dans la brochure investigateur ayant un impact :	MSA	
- sur la sécurité des patients, - et/ou sur le protocole de la recherche, - et/ou les informations de référence sur la sécurité (IRS).		

4.8 Autres modifications du protocole

① Arrêt temporaire d'une investigation clinique	MSA	
② Reprise de l'investigation clinique après son arrêt temporaire	MSA	
③ Nouvelles données cliniques de sécurité relatives au DM expérimental recueillies au cours d'une investigation clinique ou en dehors d'une investigation clinique, ayant <u>un impact</u> sur la sécurité des personnes et / ou sur le protocole de la recherche	MSA	
④ Modification de la définition de la fin de la recherche	MSA	

5 MODIFICATIONS DE LA BROCHURE POUR L'INVESTIGATEUR

NATURE DE LA MODIFICATION	TYPE (pour l'ANSM)	COMMENTAIRES
① Mise à jour annuelle de la brochure pour l'investigateur	MNS	Toutefois, il relève de la responsabilité du promoteur de vérifier si la mise à jour est liée à des modifications qu'il convient de considérer comme substantielles. Dans ce cas, les règles de notification des modifications substantielles s'appliquent à ces modifications.
② Modifications apportées aux données non cliniques ou cliniques versées dans la brochure pour l'investigateur ayant un impact sur : - la sécurité des patients, - le protocole de la recherche, - les informations de référence sur la sécurité (IRS).	MSA	En cas de modifications substantielles des données non cliniques ou cliniques de la brochure pour l'investigateur, il appartient au promoteur de vérifier si de telles modifications ont un impact sur le protocole de la recherche et si cette dernière doit être modifiée ou non afin de garantir la sécurité des participants de la recherche.
③ Nouvelles données non cliniques ou cliniques ou nouvelle interprétation de ces données pertinentes pour l'investigateur	MSA	

6 MODIFICATIONS CONCERNANT LA VIGILANCE DE LA RECHERCHE

6.1 Rapport annuel de sécurité

Le rapport annuel de sécurité ne doit pas être soumis à l'ANSM dans le cadre d'un dossier de demande de modification substantielle.

Toutefois, il relève de la responsabilité du promoteur de vérifier si les données présentées dans le rapport annuel de sécurité nécessitent de modifier les documents présentés à l'appui de la demande d'autorisation de recherche. Si ces modifications sont substantielles, les règles de notification des modifications substantielles s'appliquent alors.

6.2 Informations de référence sur la sécurité

Les IRS peuvent changer au cours d'une investigation clinique. Il s'agit généralement d'une MSA.

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.

Exemple 1 : présentation recommandée lorsque les modifications substantielles sont peu nombreuses

Document concerné : [Nom du document]

N° et date de la version précédente : [à compléter]

N° et date de la nouvelle version : [à compléter]

Texte initial ^[1]	Texte modifié ou ajouté ^[2]	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 screening	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 screening (Ajout du critère d'inclusion N°8) HgbA_{1c} >9	[à compléter ici, si cette justification n'apparaît pas ailleurs] ^[3]

Exemple 2 : présentation recommandée lorsque les modifications substantielles sont nombreuses

Document concerné : [Nom du document]

N° et date de la version précédente : [à compléter]

N° et date de la nouvelle version : [à compléter]

Section concernée : Critères d'inclusion

Le texte suivant ^[1] :

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

Est remplacé par ^[2]:

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

Justification de la modification substantielle : [à compléter ici, si cette justification n'apparaît pas ailleurs] ^[3]

[1] Noter ici le libellé initial.

[2] Noter ici le texte modifié :
- en rayant les textes supprimés (le cas échéant),
- en notant le texte ajouté, le cas échéant, en **italique gras** de façon préférentielle, ou en le surlignant (dans ce cas, éviter la couleur jaune).

[3] Si la justification des modifications substantielles est déjà apportée ailleurs dans les pièces versées, préciser ici à quel endroit cette justification a été versée.