

ANNEXE 6	Informations à préciser dans le dossier de demande d'autorisation d'essai clinique pour les essais cliniques de phase précoce
-----------------	--

Le promoteur d'un essai clinique de phase précoce d'un médicament expérimental (ME) doit tenir compte de la recommandation de l'EMA intitulée « Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products », disponible sur le site internet de l'ANSM (cf. section « Adresses utiles » au début de cet avis aux promoteurs).

Aussi pour de tels essais, il est recommandé au demandeur de fournir les éléments suivants dans le dossier de demande d'autorisation d'essai clinique soumis à l'ANSM :

Concernant le médicament :

1. Présentation du ME, sa nature, son mode d'action, la nature de la ou des cibles, la relation effet-dose (in vivo, in vitro le cas échéant) ;
2. Présentation et discussion sur le ou les facteurs de risque du ME ;
3. Discussion sur les fonctions physiologiques de la cible chez l'homme et sur les réponses physiologiques en présence du ME ;
4. Argumentation sur le passage de la phase non clinique à la phase clinique tenant compte notamment des spécificités d'espèce animal-homme ;
5. Discussion sur les effets potentiels "on-target and off-target" ;
6. Discussion sur la pertinence du ou des modèles animaux en précisant les connaissances sur la distribution de la cible entre l'Homme et les espèces choisies ;
7. Discussion sur les risques potentiels chez l'Homme y compris à long terme.

Concernant l'essai :

8. Justification du choix de mener l'essai sur des patients ou des volontaires sains, en tenant compte notamment des risques possibles à long terme ;
9. Justification du choix de la forme pharmaceutique, de la voie d'administration du ME et de la durée/vitesse d'administration si administration du ME par voie intraveineuse ;
10. Justification du choix de la première dose administrée, de la dose maximale prévue ;
Lorsqu'une approche MABEL (Minimal anticipated biological effect level) ou guidée par la modélisation PK (Pharmacocinétique), PK/PD (Pharmacodynamique) ou PBPK (Physiologically based pharmacokinetic) est utilisée pour le choix de la première dose administrée ou qu'une projection de dose humaine est proposée, il est très fortement recommandé de fournir et discuter la méthodologie utilisée.
Notamment de présenter au moyen de tableaux et/ou de figures:
 - l'extrapolation inter-espèce
 - le modèle PK, PK/PD, PBPK
 - les paramètres PK, PK/PD, PBPK et leur intervalle de confiance estimés chez l'homme
 - les simulations PK, PK/PD, PBPK
11. Justification du choix de la progression de doses, du nombre de sujets par cohorte ;
12. Justification de la durée de l'exposition au ME pour un sujet ;
13. Justification des paramètres d'évaluation de la tolérance et/ou de l'activité pharmacologique (si applicable), en fonction notamment des données non cliniques ;
14. Discussion sur les modalités détaillées de réalisation de l'essai.

Sont notamment à préciser et à justifier :

15. Les modalités d'administration du ME aux sujets

15.1 au sein d'une même cohorte :

- administration séquentielle ou non.
- nombre de sujets recevant simultanément le médicament.
- délai prévu entre l'administration à un sujet et l'administration au sujet suivant.
- critères pour passer à l'administration au sujet suivant,
- critères d'arrêt des administrations aux sujets.

15.2. lors du passage d'une cohorte à l'autre :

- délai entre la fin des administrations dans une cohorte et le début des administrations dans la cohorte de dose suivante
- critères d'administration à la cohorte suivante, critères de modification de la progression de dose et critères de choix de la nouvelle progression critères d'arrêt de la progression de dose à la cohorte suivante.
- les critères d'arrêt de l'administration du ME (arrêt d'une dose ; arrêt d'incrémentation des doses ; arrêt de la recherche pour un sujet ; arrêt de l'ensemble de l'essai ; arrêt entre deux parties d'étude (ex. entre l'escalade de dose et la phase d'extension/phase III).

16. Discussion sur les modalités des prises de décision

16.1 La qualification (compétences) de la ou des personnes responsables de l'application des critères de surveillance et des prises de décisions qui en découlent (modifications du protocole, décision sur la progression des doses ou son arrêt, arrêt de l'administration à une cohorte ou arrêt de l'essai) doit être mentionnée et les moments où elles seront amenées à intervenir seront précisés.

16.2 La mise en place d'un comité de surveillance (data safety monitoring board) est décrite dans le protocole et la composition et les modalités de fonctionnement de ce comité sont précisées dans une charte transmise dans le dossier de demande d'AEC.

17. Information sur le ou les lieux de recherche :

17.1 le nombre de centres

17.2 en cas d'essai multicentrique, la justification d'une telle organisation et la description de l'organisation mise en œuvre pour assurer une transmission immédiate des informations pertinentes et des prises de décision à tous les centres et investigateurs.

18. Description/discussion de la stratégie de gestion du risque potentiel :

18.1 modalités de surveillance et de prise en charge (y compris en cas d'urgence) des sujets lors de leur séjour dans le lieu de recherche et lors de la période ambulatoire, le cas échéant.

18.2 la durée de surveillance des sujets sur le lieu de recherche et après leur sortie du lieu sera notamment précisée et justifiée ;

18.3 gestion d'un éventuel risque à long terme ;

18.4 stratégie de prévention ou de traitement des effets indésirables graves prédictibles.

NB

Il est recommandé que :

- les points sus-cités soient versés dans un tableau reprenant la numérotation ci-dessus ;

- si certains des points sus-cités ne sont pas applicables au dossier déposé, le préciser dans la demande;

- si, pour certains des points sus-cités, des éléments de réponse apparaissent dans d'autres pièces du dossier de demande d'AEC versé (protocole, DME...), le demandeur précise le document et la section du document auxquels il convient de se référer.