

ansm

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé



**AVIS AUX
PROMOTEURS**

**ESSAIS CLINIQUES DE MEDICAMENTS
RELEVANT DU REGLEMENT EUROPEEN
N° 536/2014**

PARTIE I

DISPOSITIONS GENERALES

Sommaire

LISTE DES ACRONYMES.....	3
1. PORTEE ET OBJET DE CET AVIS AUX PROMOTEURS.....	4
2. RAPPELS SUR LE REGLEMENT (UE) N° 536/2014 (REC).....	5
3. CHAMP D'APPLICATION DU REC	6
4. DATE D'APPLICATION ET DISPOSITIONS TRANSITOIRES DU REC	7
4.1. DATE D'APPLICATION	7
4.2. DISPOSITIONS TRANSITOIRES	8
5. REGLES DE TRANSPARENCE	10
LISTE DES ANNEXES :	12
ANNEXE I : DISPOSITIONS DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE S'APPLIQUANT AUX EC RELEVANT DU REC (CONFORMEMENT AUX DISPOSITIONS DE L'ARTICLE L. 1124-1 DU CSP).	13

LISTE DES ACRONYMES

AEC	Autorisation d'essai clinique
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AMM	Autorisation de mise sur le marché
BI	Brochure pour l'investigateur
CE	Commission européenne
CSP	Code de la santé publique
EMC	Etat membre concerné
EMR	Etat membre rapporteur
CPP	Comité de protection des personnes
CSP	Code de la santé publique
CTIS	Clinical Trial Information System
CTEG	Clinical Trial Expert Group
CTFG	Clinical Trial Facilitation Group
EC	Essai clinique
EIGI	Effet indésirable grave et inattendu
EM	Etat membre
EMA	Agence européenne des médicaments
N°EUCT	Identifiant UE unique des essais cliniques de médicaments
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
REC	Règlement européen (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE.
RIPH	Recherche impliquant la personne humaine
RGPD	Règlement (UE) n° 2016/679 du 27 avril 2016 dit « règlement général sur la protection des données »
UE	Union européenne

1. PORTEE ET OBJET DE CET AVIS AUX PROMOTEURS

Cet avis aux promoteurs concerne les essais cliniques (EC) de médicaments soumis dans le cadre des dispositions du règlement européen (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE (désigné par le sigle « REC » dans la suite du document) disponible à l'adresse suivante : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:02014R0536-20140527&from=EN>

Il s'adresse aux promoteurs d'EC conduits dans au moins un lieu de recherche en France, que les EC soient nationaux ou internationaux [menés dans d'autres Etats membres (EM) de l'UE et/ou en dehors de l'UE], aux demandeurs ou prestataires de service mandatés par ces promoteurs, ainsi qu'à toute personne ou organisme concerné par ce dispositif.

Il a pour objet de faciliter l'application des dispositions du REC et d'apporter des informations pratiques en termes de procédures, format, contenu et modalités de soumission des dossiers relatifs aux EC de médicaments.

Il est rédigé sur la base du REC ainsi que des informations et recommandations publiées par la Commission européenne (CE), dans le Volume 10 d'Eudralex et disponibles à l'adresse suivante : https://ec.europa.eu/health/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-10_en

Parmi lesquelles :

- le document de questions/réponses (« Question & Answers ») appelé « document Q&A du REC » dans l'avis aux promoteurs.

Il s'articule autour de 7 parties :

- ❖ Partie I : Dispositions générales
- ❖ Partie II : Demande d'autorisation de l'essai, début de l'essai et procédure de conversion
- ❖ Partie III : Procédures particulières : demande d'autorisation d'essai partielle et demande d'ajout d'un Etat membre
- ❖ Partie IV : Demande de modifications substantielles et autres modifications de l'essai
- ❖ Partie V : Notification des effets indésirables graves et inattendus, du rapport annuel de sécurité
- ❖ Partie VI : Notification des événements inattendus autres que les EIGI/SUSAR, mesures urgentes de sécurité (MUS), Violations graves
- ❖ Partie VII : Notifications relatives à la fin de l'essai.

2. RAPPELS SUR LE REGLEMENT (UE) N° 536/2014 (REC)

Le REC a été publié au Journal Officiel de l'Union européenne (JOUE) le 27 mai 2014 et a fait l'objet de modifications depuis cette date. La version consolidée du règlement applicable à ce jour est disponible à l'adresse suivante :

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:02014R0536-20140527&from=EN>

Ce règlement vise à renforcer et harmoniser dans l'Union européenne (UE) l'ensemble de la réglementation relative aux essais cliniques de médicaments (EC) et ainsi :

- Faciliter l'accès des patients aux traitements médicamenteux ;
- Renforcer l'attractivité de l'Europe en matière d'EC ;
- Augmenter la transparence et l'accès aux données issues de ces EC.

Le REC reprend des principes déjà posés dans la directive 2001/20/CE sur les EC de médicaments, à savoir :

- l'obligation d'information préalable et de consentement éclairé et expresse des personnes participant à l'EC,
- Un EC ne peut commencer dans un EM qu'après avis favorable d'un comité d'éthique compétent sur les aspects éthiques de l'EC dans cet EM [un comité de protection des personnes (CPP) en France] et l'autorisation de l'autorité compétente sur les aspects scientifiques de l'EC dans cet EM (l'ANSM en France),
- le promoteur est le responsable de l'EC ; il doit être établi dans l'UE. A défaut, il désigne un représentant légal qui doit être établi dans l'UE,
- l'EC doit être conduit et surveillé par un investigateur qui est un médecin ou un chirurgien-dentiste pour les EC dans le domaine de l'odontologie,
- les EM doivent pouvoir prendre des mesures correctives (suspension, interdiction, modification) sur les EC conduits sur leurs territoires.

Les grandes nouveautés de ce règlement sont :

- d'une part, la création d'un **système d'information des essais cliniques** (nommé **CTIS**) dont l'interface web devient le portail unique pour les informations sur les EC dans l'UE (<https://euclinicaltrials.eu/home>). Il prend en charge les procédures administratives des autorités et des promoteurs tout au long du cycle de vie des EC, grâce à des outils de collaboration et de communication pour les promoteurs et les autorités ainsi que pour les autorités entre elles. Il propose également des fonctions de flux de travail, de gestion des documents et de rapport. Enfin, le CTIS renforcera la transparence pour le grand public au niveau des données des EC menés dans l'UE grâce à un site Web public ;
- d'autre part, pour les EC menés dans plusieurs EM de l'UE, la mise en place d'une **procédure d'évaluation coordonnée de la partie scientifique** (partie I) du dossier initial de demande d'EC et des demandes de modifications substantielles. La coordination de l'évaluation scientifique est assurée par un EM dit rapporteur (nommé EMR dans cet avis aux promoteurs), désigné parmi les autres EM dans lesquels l'EC est mené (dits EM concernés – EMC). L'évaluation éthique (partie II des dossiers de demandes) reste quant à elle réalisée au niveau national ;
- le principe d'une décision unique (regroupant la décision relative à la partie scientifique et à la partie éthique) rendue par chaque EMC par l'EC.

Les autres principales dispositions introduites par le REC par rapport à la directive 2001/20/CE sont :

- une procédure de demande simplifiée via un point d'entrée unique (CTIS) et un dossier unique à préparer et à soumettre à tous les EMC,
- une procédure d'autorisation unique, permettant une évaluation plus rapide et approfondie d'une même demande par tous les EMC, et garantissant un seul résultat d'évaluation issu de

l'évaluation coordonnée par l'EMR et une seule autorisation par chaque EMC incluant les parties I et II,

- une procédure harmonisée pour l'évaluation des demandes d'EC, qui est divisée en deux parties. La partie I est évaluée conjointement par tous les EMC. La partie II est évaluée séparément par chaque EMC,
- des délais strictement définis pour l'évaluation des demandes d'EC,
- la participation des comités d'éthique (CPP en France) à la procédure d'évaluation conformément à la législation nationale de l'EMC, mais dans le respect des délais globaux définis par le règlement,
- des procédures de rapport d'évaluation simplifiées et communes aux différents EM,
- la possibilité de co-promotion d'un même essai clinique ;
- la possibilité de mener des recherches en situation d'urgence,
- les EC réalisés en dehors de l'UE, mais mentionnés dans la documentation relative à une demande d'EC dans l'UE, devront se conformer à des exigences réglementaires au moins équivalentes à celles applicables dans l'UE,
- une transparence renforcée pour les données des EC et leurs résultats, y compris les rapports d'évaluation scientifiques et éthiques sur ces essais, qui seront publiés par l'intermédiaire du portail de l'UE sauf exceptions fixées dans le REC, notamment pour des raisons de confidentialité,
- un comité de coordination et de consultation (CTEG) composé des représentants des EM et des comités d'éthiques, qui servira de forum pour échanger les meilleures pratiques entre les EM,
- une vigilance de l'EC renforcée avec un seul point d'entrée pour la notification et l'enregistrement des effets indésirables graves et inattendus et du rapport annuel de sécurité, et leur publication sur le portail de l'UE, et la mise en place d'une évaluation partagée et coordonnée entre EM de la sécurité des EC,
- une durée de l'archivage des dossiers permanents des EC prolongée jusqu'à 25 ans après la fin de l'EC,
- des contrôles de l'UE dans les EM et les pays tiers où sont réalisés des EC en vue d'une AMM dans l'UE, afin de garantir que les règles relatives aux EC mentionnées dans le REC sont correctement appliquées.

3. CHAMP D'APPLICATION DU REC

- **Le REC s'applique aux essais cliniques interventionnels sur le médicament conduits dans l'UE**, y compris les EC à faible niveau d'intervention (article 1^{er} du REC).

Selon l'article 2 du REC :

- un **essai clinique** est défini comme :

- 1) une étude clinique, c'est-à-dire « toute investigation en rapport avec l'Homme destinée :
 - a) à mettre en évidence ou à vérifier les effets cliniques, pharmacologiques ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs médicaments ;
 - b) à identifier tout effet indésirable d'un ou de plusieurs médicaments ; ou
 - c) à étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion d'un ou de plusieurs médicamentsdans le but de s'assurer de la sécurité et/ou de l'efficacité de ces médicaments » ;
- 2) remplissant l'une des conditions suivantes :
 - a) l'affectation du participant à une stratégie thérapeutique en particulier est fixée à l'avance et ne relève pas de la pratique clinique normale de l'EM concerné ;
 - b) la décision de prescrire les médicaments expérimentaux est prise en même temps que la décision d'intégrer le participant à l'essai clinique ; ou
 - c) outre la pratique clinique normale, des procédures de diagnostic ou de surveillance s'appliquent aux participants.

- un **EC à faible niveau d'intervention** correspond à « un essai clinique obéissant à l'ensemble des conditions suivantes :
 - a) les médicaments expérimentaux, à l'exclusion des placebos, sont autorisés ;
 - b) selon le protocole de l'étude clinique :
 - i. les médicaments expérimentaux sont utilisés conformément aux conditions de l'autorisation de mise sur le marché ;
 - ii. ou l'utilisation des médicaments expérimentaux est fondée sur des données probantes et étayée par des publications scientifiques concernant la sécurité et l'efficacité de ces médicaments expérimentaux dans l'un des États membres concernés ;
 - c) et les procédures supplémentaires de diagnostic ou de surveillance impliquent au plus un risque ou une contrainte supplémentaire minimale pour la sécurité des participants par rapport à la pratique clinique normale dans tout État membre concerné ».
- **Le REC ne s'applique pas aux études non interventionnelles**, définies comme toute étude clinique autre qu'un EC.

En conséquence, le REC ne s'applique pas aux recherches impliquant la personne humaine mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 du CSP (RIPH 3) portant sur un médicament. Ces RIPH3 portant sur un médicament correspondent aux caractéristiques suivantes :

- le médicament dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) et est utilisé conformément à cette AMM dans le cadre de la recherche,
 - et la recherche est réalisée sans procédure supplémentaire, par rapport à la pratique courante, considérée comme présentant un risque ou une contrainte pour les participants à cette recherche (conformément à l'arrêté fixant la liste des RIPH3 disponible sur le site de Legifrance à l'adresse <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000036805796/>)
- Enfin les médicaments sur lesquels portent les EC relevant du REC sont ceux définis à l'article 1^{er} de la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, y compris les médicaments dérivés du sang ou du plasma, les médicaments radiopharmaceutiques, les médicaments stupéfiants, les médicaments comportant tout ou partie des organismes génétiquement modifiés, les médicaments de thérapie innovante, et les médicaments préparés par les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé.
- L'arbre de décision figurant à l'Annexe I du document Q&A du REC peut être utilisé pour déterminer si une étude est un EC au sens du REC.

4. DATE D'APPLICATION ET DISPOSITIONS TRANSITOIRES DU REC

4.1. Date d'application

Conformément aux dispositions de l'article 99 du REC, le REC entre en vigueur dans toute l'UE à compter du **31 janvier 2022** et abroge la directive 2001/20/CE sur les EC de médicaments.

Pour mémoire, le REC a été voté le 16 avril 2014 mais sa date d'entrée en application était conditionnée par la publication de l'avis de la CE visé à l'article 82.3 du REC sur la pleine opérationnalité du portail et de la base de données de l'UE et leur conformité aux spécifications fonctionnelles fixées. Cet avis a été publié le 31 juillet 2021 avec une entrée en application du REC 6 mois après, soit le 31 janvier 2022.

Les dispositions du REC sont directement applicables en France dès le 31 janvier 2022.

Une adaptation des dispositions du CSP a été réalisée (articles L. 1121-1 et L. 1124-1 du CSP) et les dispositions mentionnées à l'article L. 1124-1 du CSP s'appliquent en France aux EC relevant du REC. Pour rappel, ces dispositions sont énumérées en **annexe** du présent document.

4.2. Dispositions transitoires

Les dispositions transitoires sont établies par l'article 98 du REC et schématisées ci-dessous.

Date d'application et dispositions transitoires du REC :

	6mois	1an	2 ans	3 ans	4 ans	5ans	+....
Principe Art. 99	Directive 2001/20/CE	Application du règlement EC : AEC-AMS-vigilance-étiquetage...					
Dérogation Art.98.1	Dépôt demande AEC selon Directive 2001/20/CE	EC continue sous le régime par la directive 2001/20/CE			Mise en conformité avec le règlement EC : AMS –vigilance ...		
Dérogation Art. 98.2		Dépôt demande AEC	EC continue sous le régime par la directive 2001/20/CE		Mise en conformité avec le règlement EC : AMS –vigilance ...		

LE REC prévoit une période transitoire de 3 ans avec les aménagements suivants :

- En France, les EC de médicaments autorisés **avant le 31 janvier 2022** ou dont la demande d'autorisation d'essai clinique (AEC) est déposée avant le 31 janvier 2022 continuent de relever des dispositions de la loi dite JARDE (articles L. 1121-1 et suivants et R. 1121-1 et suivants du CSP) pendant les 3 ans de la période transitoire prévue par le REC, soit jusqu'au 31 janvier 2025.
- **Entre les 31 janvier 2022 et 31 janvier 2023**, les promoteurs pourront choisir de déposer les nouvelles demandes d'autorisation d'EC conformément à la loi Jardé ou conformément au REC.
- **A compter du 31 janvier 2023**, tous les nouveaux EC devront être déposés selon le REC.
- Les EC dont la demande d'AEC est déposée entre le 31 janvier 2022 et le 31 janvier 2023 conformément aux dispositions de la loi Jardé continueront, une fois autorisés, de relever de ladite loi jusqu'au 31 janvier 2025.

A partir du 31 janvier 2025, c'est la fin de la période transitoire et seul le régime du REC existera pour tous les EC de médicaments en cours et futurs.

- Les EC autorisés sous le régime de la loi Jardé et susceptibles de durer au-delà du 30 janvier 2025 devront se mettre en conformité avec les dispositions du REC avant la fin de la période transitoire afin de « switcher » vers le dispositif réglementaire du REC.

A cet égard, le groupe d'experts CTFG a établi une procédure permettant de passer au régime du REC sans interrompre l'EC en cours [recommandations intitulées « **Transition of Clinical Trials to Regulation (EU) N°536/2014 : CTFG Best Practice Guide for sponsors of multinational clinical trials with different protocol versions approved in different Member States under Directive 2001/20/EC that will transition to Regulation (EU) N°536/2014** » et qui sont disponibles au lien suivant :

https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/CTFG/2018_05_CTFG_Best_Practice_Guide_for_sponsors_of_transition_on_multinational_clinical_trials.pdf].

Cette procédure est expliquée dans la **partie II de cet avis aux promoteurs**.

- Sont synthétisées dans le tableau suivant, les situations pouvant être rencontrées au 31 janvier 2022 et la réglementation applicable, ainsi que la conduite à tenir pour chacune de ces situations.

		Réglementation applicable à partir du 31/01/2022		
		Loi Jardé	REC	Précisions pratiques
Situation de l'EC au 30/01/22	Aucun dépôt d'EC auprès du CPP et de l'ANSM	X	X	Au choix du promoteur (dépôt selon loi Jardé possible jusqu'au 30/01/23)
	Demande d'AEC en cours d'instruction auprès de l'ANSM et du CPP	X		L'EC sera autorisé selon la loi Jardé sauf si le promoteur retire les demandes en cours d'instruction et dépose selon le REC.
	Instruction en cours uniquement auprès de l'ANSM ou du CPP (<u>sans dépôt auprès de l'autre instance</u>)	X	X	Au choix du promoteur. Si le promoteur veut lancer son EC selon la loi Jardé, il dépose l'autre partie de l'EC selon la loi Jardé Si le promoteur veut lancer son EC selon le REC, il doit retirer la demande en cours d'instruction et déposer l'EC selon le REC.
	Autorisation ANSM uniquement (<u>sans dépôt auprès du CPP</u>)	X		L'EC sera lancé selon la loi Jardé si le promoteur dépose une demande d'avis au CPP selon la loi Jardé. Si le promoteur veut conduire ultérieurement son EC selon le REC, il devra alors effectuer un switch pour s'y conformer.
	Avis CPP uniquement (<u>sans dépôt auprès de l'ANSM</u>)	X		L'EC sera lancé selon la loi Jardé si le promoteur dépose une demande d'AEC à l'ANSM selon la loi Jardé. Si le promoteur veut conduire ultérieurement son EC selon le REC, il devra alors effectuer un switch pour s'y conformer.
	Autorisation ANSM + avis CPP	X		Situation applicable que l'essai ait ou non débuté [ie avec ou sans inclusion de personne(s) au 30/01/22]. L'EC peut se poursuivre selon la loi Jardé jusqu'au 30/01/2025. Le promoteur devra effectuer un switch pour se conformer au REC si cet EC se poursuit au-delà du 30/01/2025 (procédure de switch à anticiper - Cf. Partie II de l'avis aux promoteurs).

5. REGLES DE TRANSPARENCE

Selon l'article 81(4) du REC, toutes les informations ou données contenues dans la base de l'UE doivent être accessibles au public, sauf lorsque leur confidentialité doit être préservée pour les motifs suivants :

- a) la protection des données à caractère personnel conformément au règlement (UE) n° 2016/679 du 27 avril 2016 dit « règlement général sur la protection des données » ;
- b) la protection d'informations confidentielles à caractère commercial, notamment en tenant compte du statut de l'autorisation de mise sur le marché du médicament, à moins qu'un intérêt public supérieur ne justifie la divulgation ;
- c) la protection de communications confidentielles entre des EM concernant l'élaboration du rapport d'évaluation ;
- d) la surveillance effective de la conduite d'un essai clinique par des EM.

Sans préjudice de l'article 81(4) du REC, à moins qu'un intérêt public supérieur ne justifie leur divulgation, les informations contenues dans le dossier de demande d'EC ne sont pas accessibles au public avant qu'une décision ne soit prise quant à l'essai clinique.

Les rapports d'évaluation de la partie I et de la partie II sont rendus publics en même temps que la décision rendue sur l'EC.

Cependant, leur publication peut être reportée par l'EM (ou l'EMR si EC multinational) pour la partie I et l'EMC pour la partie II, en prenant en compte les délais de report de publication définis par le promoteur dûment justifiés par celui-ci lors de la soumission de la demande initiale d'autorisation d'EC dans CTIS. Toutefois, les EM peuvent outrepasser ces règles et décider de rendre publics les données ou documents de l'EC soumis en cas d'intérêt public supérieur, en particulier lors de situations ad hoc relatives à des problèmes de sécurité graves.

Ne sont donc pas rendues publiques, sauf en cas d'intérêt public majeur :

- les informations concernant des demandes en cours d'instruction encore non validées, des demandes retirées, des demandes relatives uniquement à la partie d'une demande d'AEC partielle (tant qu'une décision sur l'ensemble de l'EC, à savoir la partie I et la partie II, n'a pas été rendue) ;
- la partie qualité du dossier du médicament expérimental (DME) et les rapports d'évaluation y afférents, ainsi que les demande d'informations complémentaires adressées au promoteur lors de l'évaluation de cette partie et les conditions portant sur cette partie en cas de délivrance d'une décision d'autorisation d'EC sous réserve du respect de certaines conditions.

Même en cas de refus, les informations suivantes du dossier de l'EC sont publiées :

- N° UE de l'EC,
- nom et adresse du promoteur,
- nom de l'investigateur, résumé de son CV, adresse du lieu de recherche,
- type d'EC (par exemple, EC de bioéquivalence chez des volontaires sains),
- nature et date de la décision sur l'EC,
- date de début d'EC, date de début et fin de recrutement, date de fin d'EC dans les EMC et globale y compris date d'arrêt prématuré,
- déclaration de l'établissement où se déroule l'EC à propos des lieux de recherche,
- déclaration à propos de tout élément pouvant influencer l'impartialité des investigateurs tels que les intérêts économiques ou les appartenances institutionnelles.

Les règles et critères pour appliquer ces exceptions sont précisés en annexe du document de l'Agence européenne des médicaments (EMA) intitulé « Appendix, on disclosure rules, to the "Functional specifications for the EU portal and EU database to be audited - EMA/42176/2014 » disponible via le lien suivant : https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-disclosure-rules-functional-specifications-eu-portal-eu-database-be-audited_en.pdf

Selon le document sus-cité de l'EMA, les promoteurs ont la possibilité de reporter la date de publication des données/documents de l'EC dans un délai qui dépend de la catégorie à laquelle l'EC appartient et qui tient compte principalement du statut du médicament étudié par rapport à l'AMM et aux objectifs de l'EC, indépendamment du statut du promoteur commercial ou académique.

Ainsi, d'une façon générale (davantage de précisions sur les types d'EC concernés sont données dans ledit document) :

- les essais de catégorie 1 correspondent aux EC de phase I ou EC apparentés
- les essais de catégorie 2 correspondent aux EC de phase II et de phase III
- les essais de catégorie 3 correspondent aux EC de phase IV et aux EC à faible niveau d'intervention selon la définition du REC.

Ainsi en ce qui concerne le protocole, la note d'information des participants, le dossier du médicament expérimental (à l'exception de la partie relative à la qualité du médicament expérimental) et la brochure investigateur, le promoteur d'un EC autorisé peut reporter leur publication dans les délais précisés dans le tableau ci-dessous (pour les autres documents de l'EC, il est demandé de se reporter au document de l'EMA sus-cité).

Délais de report de publication selon la catégorie/phase d'un EC autorisé :

Catégorie	Phase de l'EC	Délai maximal de report de publication
1	EC de phase I et EC apparentés	Protocole, note d'information des participants, dossier du médicament expérimental (hors partie qualité) ou RCP, brochure investigateur <ul style="list-style-type: none"> ➤ Jusqu'à la date d'obtention de l'AMM ou jusqu'à 7 ans après la fin de l'EC Résumé des résultats de l'EC <ul style="list-style-type: none"> ➤ Jusqu'à 30 mois après la fin de l'EC (au lieu de 12 mois ou 6 mois si EC mené en pédiatrie ou faisant partie d'un plan d'investigation pédiatrique)
2	EC de phase II et EC de phase III	Protocole, note d'information des participants, dossier du médicament expérimental (hors partie qualité) ou RCP, brochure investigateur <ul style="list-style-type: none"> ➤ Jusqu'à la date d'obtention de l'AMM ou jusqu'à 5 ans après la fin de l'EC
3	EC de phase IV et EC à faible niveau d'intervention	Protocole, dossier du médicament expérimental (hors partie qualité) ou RCP, brochure investigateur <ul style="list-style-type: none"> ➤ Jusqu'à la date de soumission des résultats de l'EC

Pour les EC réalisés dans plusieurs EM, la date de décision rendue par le premier des EM est la date de référence. Si l'EC est refusé, les informations qui sont rendues publiques sur l'EC suivent les mêmes règles que celles prévues pour un EC autorisé, la date de décision de refus étant dans ce cas considérée comme la date de la fin de l'EC.

Le promoteur a aussi la possibilité de rendre publiques certaines informations plus tôt que les délais prévus par le REC.

Le document de l'EMA sus-cité précise également les règles de publications pour les documents relatifs :

- à la surveillance des EC par les EM et la CE (rapports d'inspection, contrôle par l'UE, informations concernant des violations graves) ;
- à la vigilance de l'EC (déclarations d'effets indésirables graves et inattendus, d'autres événements inattendus, de mesures urgentes de sécurité, arrêt de l'EC pour raison de sécurité).

LISTE DES ANNEXES :

Annexe 1 Dispositions du code de la santé publique s'appliquant aux EC relevant du REC (conformément aux dispositions de l'article L. 1124-1 du CSP).

ANNEXE I : DISPOSITIONS DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE S'APPLIQUANT AUX EC RELEVANT DU REC (CONFORMEMENT AUX DISPOSITIONS DE L'ARTICLE L. 1124-1 DU CSP).

Les essais cliniques de médicaments relevant du REC sont mentionnés au dernier alinéa de l'article L. 1121-1 du CSP et sont régis par les dispositions particulières prévues à l'article L. 1124-1 du même code¹.

Ainsi, cet article L. 1124-1 du CSP rend applicable aux EC de médicaments les dispositions suivantes :

- les règles de fonctionnement des CPP, notamment la désignation aléatoire du CPP en charge de rendre un avis sur l'EC ;
- Les conditions de réalisation d'un EC sur une personne décédée ou en état de mort cérébrale (art. L. 1121-14 CSP) ;
- la souscription obligatoire par le promoteur d'une assurance (art L. 1121-10 CSP) ;
- l'obligation pour les participants d'être affiliés à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime ;
- les modalités d'indemnisation des participants et l'obligation de réaliser un examen médical préalable à l'inclusion (art L. 1121-11 CSP) ;
- le fichier national des volontaires (art L. 1121-16 CSP) ;
- les modalités particulières relatives à la vigilance des EC menés chez les volontaires sains (VS) (art L. 1123-10 CSP) ;
- la procédure d'appel contre l'avis défavorable du CPP ;
- les dispositions pénales (art L. 1126-1 à L. 1126-12 CSP) ;
- les conditions relatives aux lieux de recherche (autorisation de lieu et obligation de réalisation des EC de 1ère administration dans un lieu autorisé) (art L. 1121-13 CSP) ;
- l'obligation de fourniture gratuite des ME/MA par le promoteur / conditions de prise en charge par l'assurance maladie (art L. 1121-16-1 CSP) ;
- la possibilité pour une pharmacie à usage intérieur (PUI) d'un établissement de santé de distribuer les produits, substances ou médicaments nécessaires à l'EC à d'autres PUI d'établissements de santé où la recherche est réalisée (art L. 5126-1 CSP) ;
- la définition du médicament expérimental (ME) et du médicament auxiliaire (MA) (art L. 5121-1-1) ;
- la dispensation par les pharmacies d'officines des ME ou MA dans le cadre de leur AMM (art L. 5125-1 CSP).

¹ Un décret sera prochainement pris afin d'adapter les dispositions de la partie réglementaire du CSP au REC.