

**AVIS AUX  
PROMOTEURS**

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

**PARTIE III**

**PROCEDURES PARTICULIERES :  
DEMANDE D'EVALUATION PARTIELLE (ARTICLE 11)  
ET DEMANDE D'AJOUT D'UN ETAT MEMBRE (ARTICLE 14)**

# Sommaire

LISTE DES ACRONYMES.....	3
I. DEMANDE D’EVALUATION PARTIELLE (ARTICLE 11 DU REC).....	4
II. DEMANDE D’AJOUT D’UN EM (ARTICLE 14 DU REC).....	6

## LISTE DES ACRONYMES

AEC	Autorisation d'essai clinique
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
CE	Commission européenne
CPP	Comité de protection des personnes
CSP	Code de la santé publique
CTIS	Clinical trial information system
EC	Essai clinique
EM	Etat membre
EMC	Etat membre concerné
MS	Modification substantielle
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.
RFI	Request for information = demande d'informations complémentaires
UE	Union européenne

## INTRODUCTION

Ce document concerne les essais cliniques de médicaments (EC) menés en France par les promoteurs (académiques ou privés), à compter du 31 janvier 2022, date de mise en application du règlement européen (UE) n° 536/2014 (appelé REC dans le reste du document).

- Il décrit les modalités pratiques de soumission des demandes relatives aux essais cliniques (AEC) de médicaments selon l'article 11 du REC : demande d'évaluation partielle d'EC relative à une seule des 2 parties (scientifique ou éthique) du dossier ;
- selon l'article 14 du REC : demande d'extension d'un EC déjà autorisé dans l'UE à un autre EM (ici ajout de la France).

# I. DEMANDE D'ÉVALUATION PARTIELLE (ARTICLE 11 DU REC)

Un promoteur peut vouloir faire évaluer dans un premier temps la partie I (scientifique) du dossier de demande d'autorisation d'essai clinique (AEC) initial puis, dans un second temps, lorsqu'il disposera de la conclusion du rapport d'évaluation de la partie I et des informations requises pour la partie II (éthique), faire évaluer cette partie II afin d'obtenir une décision unique relative à l'EC.

Cette demande d'évaluation dite partielle fait l'objet d'une procédure particulière décrite à l'article 11 du REC et qui est expliquée ci-après.

*NB : en application des dispositions de l'article 11 du REC, la séquence des demandes d'évaluation partielle est obligatoirement la suivante : demande d'évaluation concernant la partie I puis demande d'évaluation concernant la partie II.*

*Il n'est donc pas possible de soumettre, dans un premier temps, une demande d'évaluation portant sur la partie II et dans un second temps une demande portant sur la partie I du dossier.*

## 1.1. Demande d'évaluation limitée aux aspects relevant uniquement de la partie I du rapport d'évaluation

Le promoteur peut déposer par l'intermédiaire du portail CTIS une demande d'évaluation de l'EC limitée aux aspects relevant uniquement de la partie I du rapport d'évaluation.

- Le contenu d'une demande se limitant aux aspects de la partie I du rapport d'évaluation comprend les informations mentionnées aux sections A à J et Q de la liste fixée par le REC en son annexe I (cf. partie II de l'Avis aux promoteurs).

L'EMC notifie au promoteur sa conclusion sur la partie I du rapport d'évaluation (cf. Partie II de l'Avis aux promoteurs).

En cas de conclusion favorable ou favorable sous réserve du respect de conditions spécifiques, l'EC ne peut cependant pas débiter dans l'EMC tant que la partie II n'a pas été évaluée selon les modalités précisées au § 1.2 ci-dessous, et qu'une décision unique sur l'EC (selon l'article 8 du REC) n'a pas été rendue.

## 1.2. Demande d'évaluation limitée aux aspects relevant uniquement de la partie II du rapport d'évaluation

### Quand déposer une demande d'évaluation portant uniquement sur la partie II (éthique) ?

Après notification dans CTIS de la conclusion sur la partie I du rapport d'évaluation, le promoteur dispose d'un délai de **2 ans** pour déposer par l'intermédiaire de CTIS, une demande d'évaluation limitée aux aspects relevant de la partie II du rapport d'évaluation.

Dans les EM où le promoteur ne demande pas d'évaluation limitée aux aspects relevant de la partie II du rapport d'évaluation dans un délai de 2 ans, la demande relative aux aspects relevant de la partie I du rapport d'évaluation est réputée caduque.

- Le contenu d'une demande se limitant aux aspects de la partie II du rapport d'évaluation comprend les informations mentionnées aux sections A et K à R de la liste fixée par le REC en son annexe I (cf. partie II de l'Avis aux promoteurs).

- Dans cette demande, le promoteur devra déclarer qu'il n'a pas connaissance de nouvelles informations scientifiques substantielles qui changeraient la validité d'un quelconque élément présenté dans la demande d'évaluation de la partie I du rapport d'évaluation.

Cette demande est évaluée conformément à l'article 7 du REC, puis l'EMC notifie sa décision unique relative à l'essai clinique conformément à l'article 8 du REC, en prenant en compte les conclusions de l'évaluation de la partie I et celles de la partie II (cf. Partie II de l'Avis aux promoteurs). En cas d'autorisation de l'EC, celui-ci peut débiter.

**NB :** Le promoteur peut soumettre une demande d'AEC complète (partie I + partie II) dans certains EMC, et en même temps, soumettre une demande d'évaluation limitée aux aspects relevant de la partie I dans d'autres EMC.

## II. DEMANDE D'AJOUT D'UN EM (ARTICLE 14 DU REC)

*Une fois l'EC autorisé dans un ou plusieurs EMC, l'ajout d'un nouvel EM ne se fait pas dans le cadre d'une modification substantielle pour autorisation mais dans le cadre d'une procédure d'autorisation particulière prévue à l'article 14 du REC.*

### 2.1. Quand déposer une demande d'ajout d'un EM ?

---

Une demande d'ajout d'un EM ne peut être déposée dans CTIS :

- qu'après la date de notification de la décision d'AEC initiale par le dernier EMC ;
- et qu'en l'absence de demande de MS portant sur la partie I uniquement ou sur les parties I et II en cours dans l'un des EM où l'EC est déjà autorisé (tous les EMC ont rendu une décision sur une demande de MS précédente ou l'ont autorisée par une approbation tacite).

### 2.2. Contenu de la demande d'ajout d'un EM

---

- |  |
|--|
| <p>➤ Le contenu d'une demande d'ajout d'un EM comprend les informations mentionnées aux sections A et K à R de la liste fixée par le REC en son annexe I (cf. partie II de l'Avis aux promoteurs).</p> |
|--|

### 2.3. Procédure d'autorisation d'une demande d'ajout d'un EM

---

Le promoteur qui souhaite étendre un EC autorisé à un ou plusieurs autre(s) EM (ci-après dénommé «nouvel EMC») doit déposer un dossier de demande d'ajout d'un EM auprès de chaque nouvel EMC par l'intermédiaire de CTIS.

Selon le REC, le nouvel EMC notifie sa décision au promoteur, par l'intermédiaire de CTIS, sous la forme d'une décision unique (AEC, AEC sous réserve du respect de conditions particulières ou rejet de l'autorisation), dans un délai de **52 jours** à compter de la date de dépôt du dossier de demande d'ajout d'un nouvel EM. Ce délai peut être augmenté de **31 jours**, par l'EMR en cas de demande d'informations complémentaires (RFI) transmise au promoteur en lien avec l'évaluation de la partie I du dossier, ou par l'EMC en cas de RFI transmise au promoteur en lien avec l'évaluation de la partie II du dossier (cf ci-après).

Le REC n'ayant pas prévu d'étape de validation, s'il manque des documents ou que les documents soumis ne sont pas complets, ils seront réclamés lors de l'étape d'évaluation de la demande dans le cadre d'une RFI ; le délai de réponse prévu pour cette RFI peut être court conformément à la procédure décrite dans le document de questions – réponses de la Commission européenne ([https://ec.europa.eu/health/system/files/2022-02/regulation5362014\\_qa\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/system/files/2022-02/regulation5362014_qa_en.pdf)).

En cas d'EC déjà autorisé dans plusieurs EMC, l'EMR du dossier de demande d'ajout d'un nouvel EM est l'EMR de la procédure d'autorisation initiale de l'EC.

### **Evaluation de la Partie I de la demande d'ajout d'un nouvel EM :**

Entre la date de dépôt du dossier de demande dans CTIS et 5 jours avant l'expiration du délai de notification de la décision d'ajout d'un EM, le nouvel EMC peut transmettre à l'EMR et aux autres EMC d'éventuelles observations en rapport avec la demande par l'intermédiaire de CTIS.

Seul l'EMR peut, entre la date de dépôt du dossier de demande d'ajout d'un EM et l'expiration du délai de notification de la décision, demander au promoteur de fournir des informations complémentaires (RFI) sur les aspects traités dans la partie I du rapport d'évaluation, en tenant compte des observations du nouvel EMC.

Pour obtenir ces informations complémentaires du promoteur et les examiner, l'EMR peut prolonger le délai pour notifier la décision sur la demande de **31 jours** au maximum, qui sont répartis de la façon suivante :

- Le promoteur communique dans CTIS les informations complémentaires demandées dans le délai déterminé par l'EMR, qui ne dépasse pas **12 jours** à compter de la réception de la demande ;
- Dans un délai de **12 jours** au maximum à compter de la réception des informations complémentaires, le nouvel EMC ainsi que les EMC et l'EMR examinent conjointement toute information complémentaire fournie par le promoteur, de même que la demande originale, et mettent en commun leurs éventuelles observations concernant la demande ;
- La consolidation qui s'ensuit par l'EMR a lieu dans un délai maximum de **7 jours** à compter de la fin de l'examen coordonné. L'EMR tient dûment compte des observations des EMC et consigne la façon dont toutes ces observations ont été traitées.

Si le promoteur ne fournit pas d'informations complémentaires dans le délai déterminé par l'EMR, la demande est réputée caduque dans le nouvel EMC.

Lorsque l'EMR parvient à la conclusion que, pour ce qui concerne la partie I du rapport d'évaluation, la conduite de l'EC est acceptable, ou acceptable sous réserve de conditions spécifiques, cette conclusion est réputée être la conclusion du nouvel EMC.

La conclusion de l'EMR rendue avant la demande d'ajout d'un EM reste valable à l'issue de l'évaluation de la partie I par le nouvel EMC, même en cas d'envoi d'une RFI. Comme indiqué ci-après, le nouvel EMC peut contester la conclusion de l'EMR. Celle-ci reste valable pour l'EMR et les EMC qui ont participé à l'évaluation initiale de l'essai. Ces EM peuvent demander une action correctrice si l'EMR parvient à la conclusion, au vu de l'évaluation par le nouvel EMC, que la partie I doit être modifiée.

### **Contestation de la conclusion de l'EMR sur la partie I du rapport d'évaluation par un nouvel EMC (« opt-out ») :**

Un nouvel EMC peut contester la conclusion de l'EMR en ce qui concerne la partie I du rapport d'évaluation, uniquement pour les raisons suivantes:

- a) lorsqu'il considère que la participation à l'EC entraînerait pour le participant un traitement de qualité inférieure à la pratique clinique normale dans l'EMC ;
- b) en cas de violation de son droit national ;
- c) en cas d'observations relatives à la sécurité des participants ainsi qu'à la fiabilité et à la robustesse des données soumises.

Dans ce cas, le nouvel EMC qui conteste la conclusion de l'EMR, communique son désaccord, en y joignant une justification détaillée, à la CE, à l'ensemble des EMC et au promoteur par l'intermédiaire de CTIS.

### **Evaluation de la Partie II de la demande d'ajout d'un nouvel EM :**

Le nouvel EMC évalue, pour son territoire, les aspects traités dans la partie II du rapport d'évaluation (en France, cette évaluation est du ressort du CPP qui a été désigné pour la demande d'AEC initiale)

dans le délai de 52 jours et soumet, par l'intermédiaire de CTIS, la partie II du rapport d'évaluation, y compris sa conclusion, au promoteur.

Dans ce délai, il peut, pour des raisons justifiées, demander au promoteur de fournir des informations complémentaires (RFI) sur les aspects traités dans la partie II du rapport d'évaluation, en ce qui concerne son territoire.

Pour obtenir les informations complémentaires, le nouvel EMC peut prolonger le délai pour rendre une évaluation de 31 jours au maximum répartis comme suit :

- Le promoteur communique les informations complémentaires demandées dans le délai déterminé par le nouvel EMC, qui ne dépasse pas 12 jours à compter de la réception de la demande ;
- Après réception des informations complémentaires, le nouvel EMC conclut son évaluation dans un délai maximum de 19 jours.

Si le promoteur ne fournit pas d'informations complémentaires dans le délai déterminé par le nouvel EMC, la demande est réputée caduque dans le nouvel EMC.

#### Décision :

Si, en ce qui concerne les aspects couverts par la partie I du rapport d'évaluation, la conduite de l'EC est acceptable, ou acceptable sous réserve du respect de conditions spécifiques, le nouvel EMC joint à la décision sa conclusion sur la partie II du rapport d'évaluation.

Le nouvel EMC refuse d'autoriser l'EC :

- S'il n'accepte pas la conclusion de l'EMR en ce qui concerne la partie I du rapport d'évaluation pour l'un des motifs prévus par le REC et rappelés ci-dessus (pour la France : refus de l'ANSM)
- ou s'il estime, pour des raisons dûment justifiées, que les aspects traités dans la partie II du rapport d'évaluation ne sont pas respectés ou lorsqu'un comité d'éthique a émis un avis défavorable (pour la France : avis défavorable du CPP concerné).

Le promoteur peut introduire un recours à l'encontre de la décision de l'EMC (pour les modalités de recours, cf. partie II de l'Avis aux promoteurs).

Lorsque le nouvel EMC n'a pas notifié sa décision au promoteur dans le délai imparti, la conclusion sur la partie I du rapport d'évaluation est réputée être la décision dudit nouvel EMC relative à la demande d'AEC.

#### Retrait de la demande d'ajout d'EM :

En cours d'instruction, le promoteur peut vouloir retirer sa demande d'ajout d'EM. Dans ce cas la demande de retrait est faite séparément pour chaque EM concerné par ce retrait, et avant qu'une décision soit prise pour ce nouvel EM (pour les modalités de retrait, cf. partie II de l'Avis aux promoteurs).