



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 (REC)

PARTIE II

DEMANDE D'AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE, DEBUT DE L'ESSAI ET
CONVERSION DES ESSAIS DE LA DIRECTIVE 2001/20/CE VERS LE REC

Sommaire

LISTE DES ACRONYMES.....	3
INTRODUCTION	4
1. COMMENT SOUMETTRE MA DEMANDE ?	5
1.1 CONSTITUTION DU DOSSIER	5
<i>Pièces constitutives du dossier</i>	<i>5</i>
<i>Format et langue</i>	<i>6</i>
1.2 MODALITES DE SOUMISSION DE LA DEMANDE D'AEC	7
2. COMMENT EST TRAITEE MA DEMANDE ?	9
2.1 VALIDATION DE LA DEMANDE	9
<i>Objet de la validation</i>	<i>9</i>
<i>Déroulé de la validation</i>	<i>10</i>
2.2 EVALUATION DES DOSSIERS	10
<i>Objet de l'évaluation et répartition des compétences entre ANSM et CPP</i>	<i>10</i>
<i>Déroulé de l'évaluation des dossiers de demande d'AEC</i>	<i>11</i>
2.3 DECISION FINALE	14
2.4 RETRAIT D'UNE DEMANDE PAR UN PROMOTEUR	15
2.5 RE-SOUMISSION D'UNE DEMANDE D'AEC	15
2.6 VOIES DE RECOURS	16
<i>Demande de réexamen portant sur des éléments de la partie I</i>	<i>16</i>
<i>Demande de réexamen portant sur des éléments de la partie II</i>	<i>16</i>
3. DEBUT DE L'ESSAI CLINIQUE.....	17
3.1 DEFINITION	17
3.2 DECLARATION DANS CTIS	17
4. PROCEDURE DE CONVERSION DES ESSAIS DE LA DIRECTIVE 2001/20/CE VERS LE REC.....	18
LISTE DES ANNEXES :	20
ANNEXE 1 : CONTENU DU DOSSIER DE DEMANDE D'AEC	21
ANNEXE 2 : CONTENU DE L'ETIQUETAGE DU MEDICAMENT EXPERIMENTAL ET DU MEDICAMENT AUXILIAIRE	32

LISTE DES ACRONYMES

AEC	Autorisation d'essai clinique
AMS	Autorisation de modification substantielle
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
BI	Brochure pour l'investigateur
CE	Commission européenne
CNCP	Conférence nationale des comités de protection des personnes
CNRIPH	Commission Nationale de la Recherche impliquant la personne humaine
CPP	Comité de protection des personnes
CTIS	Clinical Trial Information System
CTFG	Clinical Trial Facilitation Group
EC	Essai clinique
EEE	Espace économique européen
EMA	Agence européenne des médicaments
EMC	Etat membre concerné
EMR	Etat membre rapporteur
EUCT	European Union Clinical Trial
FAEC	Formulaire de demande d'autorisation d'essai clinique
MA	Médicament auxiliaire
ME	Médicament expérimental
MS	Modification substantielle
MTI	Médicament de thérapie innovante
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
RGPD	Règlement (UE) n° 2016/679 du 27 avril 2016 dit « règlement général sur la protection des données »
UE	Union européenne
VHP	Voluntary Harmonisation Procedure

INTRODUCTION

Ce document décrit les modalités pratiques de soumission des demandes d'autorisation des essais cliniques (AEC) de médicaments menés en France par les promoteurs (académiques ou privés), à compter du 31 janvier 2022, conformément aux dispositions du règlement européen (UE) n° 536/2014 (appelé REC dans le reste du document) et des informations mentionnées dans le document « Questions & Answers » publié dans Eudralex – Volume 10 (appelé « document Q&A du REC » dans cet avis aux promoteurs) disponible à l'adresse suivante : https://ec.europa.eu/health/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-10_en.

1. COMMENT SOUMETTRE MA DEMANDE ?

1.1 Constitution du dossier

Pièces constitutives du dossier

Le contenu du dossier d'une demande d'autorisation d'essai clinique (AEC) est défini à l'annexe I du REC.

Ce dossier est séparé en deux parties :

- Partie I (aspects scientifiques) : composée des sections B à J de l'annexe I du REC. Elle est commune à tous les Etats membres concernés par l'EC (EMC),
- Partie II (aspects éthiques) : composée des sections K-R de l'annexe I du REC. Elle contient des informations propres à chaque EMC.

La liste récapitulative de la documentation à fournir figure dans le tableau ci-dessous. Des précisions sur chacune des pièces constitutives du contenu du dossier de demande d'AEC sont apportées en **annexe 1** de cet avis aux promoteurs.

Liste des pièces constitutives de la demande d'AEC :

Réf de l'annexe 1 du REC	Documents	Document obligatoire	Document requis le cas échéant	Commentaires
A	En cas de référence aux données issues d'un précédent EC, accord écrit du promoteur de cet EC pour l'utilisation des données		■	
	En cas de co-promotion, informations détaillées sur les responsabilités incombant à chacun des promoteurs		■	
B	Lettre d'accompagnement	■		
C	Formulaire de demande	■		A saisir dans CTIS Anglais seulement accepté sauf champs destinés à être rendus publics en français
D	- Protocole de l'essai, ainsi que :	■		
	- résumé du protocole	■		En français
	- charte du DSMB		■	
E	Brochure investigateur ou résumé des caractéristiques du produit (RCP)	■		
F	Documents relatifs aux BPF pour le médicament expérimental		■	
G	Dossier du médicament expérimental	■		

Réf de l'annexe 1 du REC	Documents	Document obligatoire	Document requis le cas échéant	Commentaires
H	Dossier du médicament auxiliaire		■	
I	Avis scientifique		■	
	Plan d'investigation pédiatrique (PIP)		■	
J	Contenu de l'étiquetage des médicaments expérimentaux	■		Doit être en français sauf cas particulier (cf annexe II du Q&A). Le contenu de l'étiquetage est détaillé à l'annexe 2.
K	Modalités de recrutement	■		
L	Lettre d'information des participants Formulaire et Procédure consentement	■		
M	Aptitude des investigateurs	■		
N	Adéquation des équipements	■		
O	Attestation d'assurance	■		
P	Dispositions financières	■		
Q	Preuve du paiement de droits pour la soumission de la demande d'AEC			Non requis car aucune redevance en France.
R	Preuve de la conformité du traitement des données avec le RGPD	■		

Format et langue

Les fichiers doivent être versés dans CTIS au format Word ou PDF. Pour le format PDF, il est demandé d'utiliser le format «texte» et non le format «image».

Le détail des exigences linguistiques pour les documents de la partie I est fourni dans l'annexe II du Q&A du REC.

Ainsi pour la France, les documents de la partie I peuvent être soumis en anglais mais les documents suivants doivent également être soumis en français :

- le résumé du protocole,
- le contenu de l'étiquetage des médicaments expérimentaux.

Les modèles en anglais des documents constitutifs de la partie II (sections K-R) sont disponibles sur Eudralex Volume 10 au lien suivant :

https://ec.europa.eu/health/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-10_en#set-of-documents-applicable-to-clinical-trials-that-will-be-authorised-under-regulation-eu-no-5362014-once-it-becomes-applicable et font l'objet de recommandations de la CNRIPH disponibles au lien suivant : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/documents_attendus_en_france_concernant_la_partie_ii_de_cta_2022_02_02.pdf.

1.2 Modalités de soumission de la demande d'AEC

Préalablement à la mise en œuvre de son EC, le promoteur transmet un dossier de demande d'autorisation d'essai clinique (AEC) sur la plateforme européenne nommée CTIS accessible via le lien internet suivant : <https://euclinicaltrials.eu/home>

Dans CTIS, lors de la transmission du dossier de demande d'AEC, le promoteur devra saisir des informations dans des champs spécifiques ou adresser en pièces jointes des documents du dossier, comme le protocole par exemple.

Par ailleurs, CTIS attribue un **numéro UE d'EC (n° EUCT)** à chaque EC lors du dépôt du dossier, auquel le promoteur doit faire référence dans toute transmission ultérieure relative à cet EC.

Pour plus d'informations à propos de CTIS, vous pouvez consulter le site internet de l'Agence européenne des médicaments (EMA), et notamment la page suivante qui y est dédiée : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-regulation>.

L'EMA a élaboré un programme de formation pour les utilisateurs de CTIS. Des guides, instructions, vidéos et foires aux questions sont disponibles sur son site internet.

L'ensemble des outils de formation à CTIS de l'EMA sont disponibles au lien suivant : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-information-system-ctis-online-modular-training-programme>

Pour créer une demande dans CTIS, le promoteur doit enregistrer des profils utilisateurs et leur attribuer des rôles et des droits d'accès.

Afin de pouvoir déposer des demandes d'AEC dans l'espace de travail des promoteurs dans CTIS et transmettre toute information relative à ces demandes, le promoteur doit au préalable réaliser les démarches suivantes :

1. Disposer d'un compte EMA.

Les promoteurs qui utilisent déjà d'autres applications de l'EMA (Eudralink, SPOR, IRIS, Eudravigilance, OMS) peuvent utiliser le même compte EMA pour accéder à l'espace de travail des « sponsors (promoteurs) » du CTIS.

Si le promoteur n'a pas de compte EMA, il devra en créer un en s'inscrivant sur la page de gestion des comptes EMA (IAM). La procédure d'auto-inscription est décrite dans le module 03 du catalogue de matériel de formation à CTIS sus-cité.

2. Enregistrer le médicament expérimental (ME) dans le dictionnaire « eXtended EudraVigilance Medicinal Product Dictionary » (XEVMPD).

Ce dictionnaire comprend tous les médicaments autorisés dans l'UE/EEE ainsi que les produits en développement associés aux EC, les substances actives ou les codes ATC.

A noter qu'un placebo peut être ajouté manuellement dans CTIS sans nécessairement recourir à un enregistrement préalable dans XEVMPD.

Le module 10 de formation à CTIS de l'EMA détaille les modalités pour compléter la section « Détails du produit de la Partie I ».

NB : En France, un tirage au sort est effectué pour désigner le CPP en charge de l'évaluation de la partie II des demandes d'EC. Le tirage au sort est réalisé simultanément au dépôt du dossier dans CTIS. Il n'est pas nécessaire que le promoteur dispose d'un compte sur le SIRIPH2G pour déposer une demande initiale d'évaluation d'essai clinique ou une demande de modification substantielle. Par contre, le REC prévoit que les recours font l'objet d'une procédure nationale. Aussi, le promoteur devra créer un compte sur le SIRIPH2G préalablement à tout dépôt de demande de recours, qui s'effectuera dans le SIRIPH2G.

Le promoteur peut soumettre sa demande d'AEC à :

- la France uniquement [EC franco-français (mononational), ou essai conduit en France et dans un ou plusieurs pays tiers à l'UE]. Dans ce cas, l'évaluation du dossier est réalisée par l'ANSM et le CPP désigné par tirage au sort ;
- plusieurs EM dont la France (EC multinational). Dans ce cas, l'évaluation de la partie I du dossier est réalisée selon une procédure coordonnée faisant intervenir un Etat membre rapporteur (EMR) parmi tous les Etats membres concernés (EMC) par la demande.

Les détails de ces évaluations sont décrits dans la suite de ce document.

2. COMMENT EST TRAITEE MA DEMANDE ?

L'instruction d'une demande d'autorisation d'essai clinique (AEC) se déroule en **3 étapes** :

- 1) la validation de la demande,
- 2) l'évaluation de la demande,
- 3) la notification de la décision.

Il est à noter que :

- il n'y a pas de jour imposé dans la semaine pour le dépôt des dossiers,
- le décompte des jalons se fait en jours calendaires et suivent la règle établie par le REC, à savoir :
 - la date limite ne peut jamais tomber un jour de week-end ou un jour férié,
 - un délai ne peut pas être inférieur à deux jours ouvrables consécutifs,
 - pour les essais multinationaux, les congés officiels de l'EMR sont pris en compte,
 - un « clock-stop » a été convenu de manière informelle entre le 23 décembre et le 7 janvier de chaque année pour tous les EC nationaux et multinationaux. Le promoteur doit indiquer à temps à l'EMR toute objection à ce clock-stop.

La mise en application du REC permet aux promoteurs de soumettre une demande d'EC à un ou plusieurs EM simultanément.

S'il s'agit d'un EC multinational, le promoteur dépose donc un seul dossier de demande commun à tous les EMC, qui évaluent alors la demande de façon coordonnée telle que détaillée ci-dessous.

2.1 Validation de la demande

| Article 5 du REC

Objet de la validation

La validation de la demande d'AEC est composée de **2 étapes** réalisées en parallèle :

- 1) **La validation du choix de l'Etat membre rapporteur (EMR), s'il s'agit d'un EC multinational** :
 - le promoteur dépose son dossier de demande d'EC sur CTIS à **J0** et propose simultanément un EMR parmi les EMC,
 - si un EMC autre que l'EMR proposé est disposé à devenir EMR, ou si l'EMR proposé ne souhaite pas devenir rapporteur, tous les EMC en sont informés par l'intermédiaire de CTIS au plus tard **3 jours** après le dépôt du dossier.
Si un seul EMC est disposé à devenir rapporteur, ou si l'EC ne fait intervenir qu'un seul EM, cet EM devient rapporteur.
Si aucun EMC n'est disposé à devenir rapporteur, ou si plusieurs EMC souhaitent le devenir, l'EMR est choisi moyennant un accord parmi les EMC. Si aucun accord n'est trouvé entre les EMC, l'EMR désigné par le promoteur est choisi par défaut.
Le promoteur et les autres EMC sont informés de la désignation de l'EMR par l'intermédiaire de CTIS dans un délai de **6 jours** maximum après le dépôt du dossier.
- 2) **La validation du dossier de demande d'AEC (partie I et II)**, qui consiste à examiner deux aspects :
 - vérifier que la demande d'EC relève bien du champ d'application du REC et répond à la définition « d'EC à faible niveau d'intervention » le cas échéant,
 - examiner la complétude de la demande d'AEC, correspond à une étape de recevabilité technico-règlementaire consistant en une vérification de la liste des pièces constitutives de la demande.

Le module 6 de formation sur CTIS apporte davantage de détails sur la sélection de l'EMR et la validation de la demande d'EC.

Déroulé de la validation

L'examen de la validation doit être réalisé dans un délai maximum de **10 jours** à compter du J0.

L'ANSM réalise la validation de la partie I et de la partie II du dossier d'AEC, puis transmet sur CTIS ses conclusions.

Pour les EC multinationaux, la validation du dossier de demande d'AEC est réalisée par l'EMR sur la base des éléments transmis par les EMC et porte à la fois sur la partie I et la partie II du dossier. Les EMC doivent transmettre à l'EMR via CTIS leurs observations sur la validation du dossier dans un délai de **7 jours** maximum à compter du J0. L'EMR dispose alors de **3 jours** pour compiler ces éventuelles observations et notifier au promoteur la validation de son dossier ou lui transmettre les demandes de compléments.

Ainsi :

- En cas de dossier complet, la validation est notifiée au promoteur sur CTIS. La date à laquelle le promoteur est notifié de la validation de la demande s'appelle **la date de validation**.
- En cas de dossier incomplet, un délai de **10 jours** est accordé au promoteur pour fournir les compléments.
Deux situations sont ensuite possibles :
 - Si le promoteur fournit des compléments : un délai de **5 jours** à compter de la réception de ces éléments est prévu pour leur examen et la notification de la validation ou du rejet du dossier. Pour un EC multinational, l'ensemble des EMC examinent les réponses du promoteur conjointement avec l'EMR et ce dernier transmet au promoteur la conclusion relative à la validation de son dossier.
Dans le cas où le dossier serait toujours incomplet après réception des compléments versés par le promoteur, celui-ci sera informé via CTIS du rejet de son dossier et de la non instruction de sa demande. Dans cette situation, si le promoteur souhaite mettre en œuvre sa recherche, il doit alors redéposer une demande d'AEC dans CTIS après avoir complété les éléments manquants (cf. § 2.5 de cet Avis aux promoteurs). ;
 - Si le promoteur ne fournit pas les éléments demandés dans le délai imparti : sa demande est réputée caduque.

2.2 Evaluation des dossiers

| Articles 6, 7 et 8 du REC

Objet de l'évaluation et répartition des compétences entre ANSM et CPP

Le REC distingue l'examen scientifique et l'examen éthique d'un EC et laisse à chaque EM le soin de définir les modalités pratiques de chacun de ces examens.

L'évaluation de la partie I du dossier de demande d'AEC est réalisée :

- de manière coordonnée entre l'EMR et les EMC, s'il s'agit d'un EC multinational,
- au niveau national s'il s'agit d'un EC mené dans un seul EM, par son autorité compétente.

L'évaluation de la partie II du dossier de demande est réalisée de façon indépendante dans chaque EMC.

En France, l'examen scientifique (Partie I) relève de la compétence de l'ANSM et l'examen éthique (Partie II) de celle du CPP. Leurs compétences respectives sont rappelées dans le tableau ci-après.

Examen scientifique : ANSM	Examen éthique : CPP
❖ Bénéfices escomptés sur le plan thérapeutique et de la santé publique : - caractéristiques des ME, - pertinence de l'EC, - fiabilité et robustesse des données obtenues lors de l'EC (méthodologie) ; ❖ Risques et inconvénients pour les participants : caractéristiques des ME et MA, des interventions vs pratique normale, mesures de sécurité, risques pour la santé ; ❖ Exigences de fabrication, d'importation, d'étiquetage ; ❖ Caractère exhaustif de la BI.	❖ Consentement éclairé, ❖ Indemnisation des participants, ❖ Recrutement des participants, ❖ Protection des données, ❖ Adéquation des personnes participant à la conduite de l'EC, ❖ Adéquation des sites d'EC, ❖ Assurance, ❖ Collections d'échantillons biologiques, ❖ Regard éthique sur la partie I (art. 4)

➤ **Objet de l'examen scientifique par l'ANSM :**

L'évaluation scientifique vise pour l'ANSM à s'assurer de la sécurité des personnes se prêtant à l'EC en considérant notamment la sécurité et la qualité des médicaments administrés au cours de l'EC conformément, le cas échéant, aux référentiels en vigueur, leur condition d'utilisation et la sécurité des personnes au regard des actes pratiqués et des méthodes utilisées ainsi que des modalités prévues pour le suivi des personnes, et en se prononçant sur la pertinence de l'EC, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus et sur le bien-fondé des conclusions.

➤ **Objet de l'examen éthique par le CPP :**

L'évaluation éthique vise pour le CPP à s'assurer des conditions de validité de l'EC, notamment au regard de la protection des personnes.

Sont donc notamment examinées les données documentant la protection des personnes (information et consentement, modalités de recrutement) le respect du RGPD en matières de protection des données de santé des personnes dans les EC, la qualification des investigateurs, l'adéquation lieux de recherche, les dispositions financières, la pertinence éthique des projets de constitution des collections d'échantillons biologiques au cours de l'EC.

Déroulé de l'évaluation des dossiers de demande d'AEC

➤ **Délais d'évaluation :**

L'évaluation de la partie I et celle de la partie II sont réalisées en parallèle et, chacune, dans un délai de **45 jours** à compter de la date de validation du dossier pour se prononcer.

Des demandes d'informations complémentaires (incluant des objections ou des questions), appelées « **RFI** » pour « Request for information », peuvent être sollicitées pour la partie I et/ou la partie II. Le promoteur les recevra par l'intermédiaire de CTIS. Dans ce cas, le délai d'évaluation est prolongé de **31 jours** maximum (portant à **76 jours** maximum la durée d'évaluation de la partie I ou de la partie II).

Plusieurs RFI peuvent être envoyées au promoteur tant que le délai maximum d'évaluation n'est pas dépassé, en tenant compte du temps de réponse du promoteur et du temps d'évaluation par l'EM des informations supplémentaires demandées. Cependant, dans la mesure du possible une seule RFI devrait être transmise.

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

Si le promoteur estime qu'il ne sera pas en mesure de produire les éléments demandés dans le délai imparti, il a alors la faculté de retirer sa demande et de la resoumettre ultérieurement lorsque les éléments demandés seront disponibles. Il en informe alors les EMC dès que possible sur CTIS en précisant les motifs de ce retrait.

- **Pour les essais cliniques multinationaux, les 45 jours de l'évaluation de la partie I sont divisés en trois phases :**
 - une **phase d'évaluation initiale** réalisée par l'EMR d'une durée de **26 jours** maximum pendant laquelle l'EMR élabore un projet de partie I du rapport d'évaluation et le soumet aux autres EMC,
 - une **phase d'évaluation coordonnée** impliquant tous les EMC d'une durée de **12 jours** maximum pendant laquelle les EMC examinent conjointement le projet de rapport de l'EMR et mettent en commun leurs éventuelles observations,
 - une **phase de consolidation** effectuée par l'EMR d'une durée de **7 jours** maximum pendant laquelle l'EMR tient dûment compte des observations des EMC pour élaborer la partie I finale du rapport d'évaluation qu'il transmet sur CTIS.

En cas de RFI, les 31 jours supplémentaires sont répartis de la façon suivante :

- Le promoteur dispose d'un délai maximal de **12 jours** pour répondre à la RFI.
- Les informations supplémentaires transmises par le promoteur sont examinées par tous les EMC. Les 19 jours d'examen sont divisés en deux phases :
 - o une phase de révision coordonnée impliquant tous les EMC d'une durée de **12 jours** maximum,
 - o une phase de consolidation effectuée par l'EMR d'une durée de **7 jours** maximum.

NB : Conformément à l'article 6.7 du REC, l'EMR peut prolonger le délai d'évaluation de la partie I de **50 jours** supplémentaires à ceux décrits ci-dessus dans le but de consulter des experts **pour les EC portant sur un médicament de thérapie innovante (MTI) ou des médicaments tels que définis au point 1 de l'annexe du règlement (CE) n° 726/2004**. Il s'agit de médicaments développés au moyen de l'un des procédés biotechniques suivants :

- technologie de l'ADN recombinant,
 - expression contrôlée de gènes codant pour des protéines biologiquement actives chez les procaryotes et les eucaryotes, y compris les cellules de mammifères transformées,
 - méthodes des hybridomes et des anticorps monoclonaux.
- Le promoteur est informé de cette prolongation du délai via CTIS.

- La date à laquelle le rapport d'évaluation final de la partie I est soumis au promoteur sur CTIS est appelée **la date de rapport**.
- En parallèle de l'évaluation de la partie I, le CPP réalise **l'évaluation de la partie II dans les mêmes délais** :
 - 45 jours maximum en l'absence de question relative à la partie II,
 - 76 jours en cas de RFI relative à la partie II.

NB : pour l'évaluation éthique de la partie I, une coordination est mise en place entre le CPP concerné et l'ANSM afin que les questions soulevées par le CPP sur la partie I soient prises en compte par l'ANSM et le cas échéant, lors de l'évaluation coordonnée de la partie I.

Le CPP enregistre son rapport final d'évaluation de la partie II dans CTIS et transmet sa conclusion au promoteur sur CTIS.

➤ **Conclusions de l'évaluation :**

Suite à l'évaluation du dossier de demande d'AEC, les conclusions des rapports d'évaluation des deux parties peuvent être les suivantes :

- **Conclusion de la partie I :**
 - EC autorisé,
 - EC autorisé sous réserve du respect de conditions spécifiques,
 - ou AEC rejetée.

La conclusion de l'EMR pour ce qui concerne la partie I du rapport d'évaluation est réputée être la conclusion de tous les EMC.

Cependant, un EMC peut ne pas être d'accord avec la conclusion de l'EMR pour ce qui concerne la partie I du rapport d'évaluation lorsque celle-ci est acceptable ou acceptable sous réserve du respect de conditions spécifiques. Cet EMR pourra alors refuser l'EC sur son territoire. Cette procédure, appelée « opt-out », est décrite ci-après.

- **Conclusion de la partie II :**
 - avis favorable,
 - avis favorable sous réserve du respect de conditions spécifiques,
 - avis défavorable.

Autorisation sous réserve du respect de conditions spécifiques :

L'AEC sous réserve du respect de conditions spécifiques est limitée à des conditions qui, par leur nature, ne peuvent être remplies au moment de cette autorisation.

La mise en place d'une condition n'est possible que dans le cas d'une demande dont le rapport bénéfices/risques est positif (en effet, si le rapport bénéfices/risques de l'EC n'est pas positif au moment de l'autorisation, la demande est rejetée).

Les conditions sont liées à un problème déjà identifié dans la demande d'information (RFI) soumise pendant l'évaluation. Elles peuvent porter sur :

- des demandes de données supplémentaires non disponibles au moment de l'autorisation. Par exemple, des données nécessaires pour des parties ultérieures de l'essai, mais n'empêchant pas le début de l'essai ;
- des aspects que le promoteur doit remplir après l'autorisation. Par exemple, la soumission des comptes rendus des réunions du comité de surveillance des données de sécurité.

Les conditions sont énoncées dans les rapports d'évaluation et apparaissent dans CTIS dans la section de conclusion partie I ou partie II et dans la décision de l'EMC.

N.B. : La transmission de données et/ou de documents dans CTIS par le promoteur pour remplir une condition de l'AEC n'est pas une modification substantielle (MS) en soi, sauf en cas de demande expresse dans la décision d'AEC. Par conséquent, cette transmission peut être effectuée : (1) directement par le promoteur dans CTIS (par le biais d'une actualisation des données de CTIS) ou (2) dans le cadre d'une demande de MS.

Retrait d'un EM de la procédure d'évaluation de la partie I (« opt-out ») :

| Article 8.2 du REC

Lorsque l'EMR conclut que, pour ce qui concerne la partie I du rapport d'évaluation, l'EC est autorisé ou autorisé sous réserve du respect de conditions spécifiques, un EMC peut contester cette conclusion uniquement pour les raisons suivantes :

- **si l'EMC considère que la participation à l'EC entraînerait pour le participant un traitement de qualité inférieure à la pratique normale dans l'EMC,**
- **en cas de violation à son droit national,**
- **en cas d'observations relatives à la sécurité des participants ainsi qu'à la fiabilité et à la robustesse des données soumises.**

Cette contestation, dûment justifiée, est communiquée à la Commission européenne, à l'ensemble des EMC et au promoteur par l'intermédiaire de CTIS.

L'EMC prend alors une décision de refus de l'EC au niveau national (cf. paragraphe suivant).

2.3 Décision finale

Article 8 du REC

La décision finale unique sur l'EC est notifiée par chaque EMC au promoteur par l'intermédiaire de CTIS dans un délai maximum de **5 jours** suivant la date la plus tardive entre la date du rapport d'évaluation sur la partie I et celle du rapport d'évaluation sur la partie II.

Cette décision est qualifiée d' « unique » car elle comporte à la fois les conclusions de l'évaluation de la partie I et celles de la partie II.

Cette décision peut être :

- si les conclusions des parties I et II sont toutes deux acceptables : l'EC est autorisé,
- si les conclusions des parties I et II sont acceptables ou acceptables sous réserve du respect de certaines conditions : l'EC est autorisé sous réserve du respect de conditions spécifiques,
- si la conclusion de la partie I et/ou celle de la partie II est non acceptable : l'EC est refusé.

Pour rappel, une décision de refus peut être expressément prononcée en France dans les conditions suivantes :

- en ce qui concerne la partie I :
 - o s'il s'agit d'un EC franco-français : le rapport d'évaluation de l'ANSM est défavorable ;
 - o s'il s'agit d'un EC multinational :
 - le rapport d'évaluation de l'EMR est défavorable,
 - ou l'ANSM conteste le rapport d'évaluation favorable de l'EMR. Dans ce cas, l'ANSM peut se retirer de la procédure d'évaluation de la partie I. Cette situation est appelée dans le REC « **opt-out** » (décrite ci-dessus) ;
- en ce qui concerne la partie II : le rapport d'évaluation du CPP est défavorable.

En France, la décision d'AEC sera déposée dans CTIS par l'ANSM et pourra être téléchargée par le promoteur.

Si la France ne notifie pas sa décision au promoteur dans CTIS dans le délai imparti, la conclusion sur la partie I du rapport d'évaluation est réputée être la décision de la France relative à la demande d'AEC.

Aussi, les **décisions tacites** suivantes peuvent être prises :

- Si les conclusions des parties I et II sont toutes deux acceptables ou acceptables sous conditions, la demande est automatiquement autorisée,
- Si la conclusion de la partie I est acceptable ou acceptable avec conditions et que la conclusion de la partie II n'est pas acceptable ou manquante, la demande est automatiquement autorisée,
- Si la conclusion de la partie I n'est pas acceptable et que la conclusion de la partie II est acceptable ou acceptable sous conditions, non acceptable ou manquante, la demande est automatiquement rejetée,
- Si la conclusion de la partie I est manquante et que la conclusion de la partie II est acceptable ou acceptable avec des conditions, non acceptable ou manquante, la demande est automatiquement considérée comme toujours en cours d'évaluation dans l'attente d'une conclusion.

➤ Cas particulier : importation des médicaments nécessaires pour l'EC

Conformément à la réglementation française (article R. 5121-114 du code de la santé publique), l'autorisation de l'EC vaut autorisation d'importation pour tout médicament nécessaire à la réalisation de cet EC en France (qu'il s'agisse du médicament expérimental ou du médicament auxiliaire) importé depuis un pays en dehors de la France.

Aussi, une fois l'EC autorisé en France, l'ANSM délivre, sur demande, une attestation précisant que les médicaments importés mentionnés sur ladite attestation sont destinés à la réalisation d'un EC autorisé en France. Cette attestation peut ainsi être présentée par le responsable de l'importation aux agents des douanes françaises en cas de contrôle.

Pour obtenir cette attestation d'importation, le promoteur doit :

- compléter en français le formulaire spécifique d'attestation d'importation disponible sur le site Internet de l'ANSM à la rubrique dédiée aux essais cliniques de médicaments selon la loi Jardé (<https://ansm.sante.fr/page/essais-cliniques-procedures-pour-la-constitution-et-le-traitement-des-demandes-relevant-du-reglement-europeen-sur-les-essais-cliniques-de-medicament>) ;
- le transmettre par mail à l'ANSM :
 - o concomitamment à la soumission dans CTIS
 - o à l'adresse mail : aec-essaiscliniques@ansm.sante.fr
 - o objet du mail : n° EUCT_attestation_importation _ date de soumission du dossier dans CTIS (au format année mois jour)
Exemple : 2022-001122-26-00_attestation_importation_20220328

L'ANSM transmettra par mail au promoteur ce formulaire signé, dès que l'EC est autorisé.

2.4 Retrait d'une demande par un promoteur

| Article 12 du REC

Le promoteur a la possibilité de retirer sa demande d'AEC à tout moment jusqu'à ce que la décision soit prise. Dans ce cas, il communique les motifs du retrait aux EMC sur CTIS.

En cas de retrait d'une demande avant la date de rapport de la partie I, le retrait s'appliquera à l'ensemble de la demande, dans tous les EMC.

Après la date de rapport, le promoteur a la possibilité de retirer la demande dans le ou les EMC n'ayant pas encore notifié leur décision. Une fois que la décision concernant une demande est notifiée, le promoteur n'a plus la possibilité de retirer sa demande.

2.5 Re-soumission d'une demande d'AEC

| Article 13 du REC

Suite à un retrait, un refus ou une caducité d'une demande d'AEC, le promoteur peut à nouveau soumettre sa demande d'AEC.

La re-soumission d'une demande d'AEC n'est possible que si la demande a été retirée, refusée ou est devenue caduque dans tous les EMC.

Dans ce cas, la resoumission est considérée comme une nouvelle demande d'AEC en termes de procédure et de délai d'évaluation. Le promoteur a alors la possibilité de modifier les documents initialement soumis si nécessaire.

Cependant, il ne sera pas demandé au promoteur de resoumettre l'ensemble du dossier.

Dans le cas où la demande initiale d'AEC a été retirée, refusée ou est devenue caduque dans un ou plusieurs EMC, mais pas dans tous, la procédure de resoumission n'est pas appropriée. Les EMC chez qui l'EC n'a pas lieu pour les raisons sus-citées doivent alors être ajoutés selon la procédure d'ajout d'un EMC supplémentaire (cf. partie III de l'Avis aux promoteurs).

Dans le cas spécifique d'un refus de la demande d'AEC dans un EMC particulier, le promoteur peut décider ultérieurement d'inclure à nouveau cet EMC (par exemple, lorsque les aspects ayant conduit au refus ont été traités par le biais d'une demande de modification substantielle) via la procédure de demande d'ajout d'un EMC supplémentaire.

2.6 Voies de recours

En cas de rejet/refus d'un EC en France, le promoteur peut effectuer une demande de réexamen portant sur les éléments de la partie I et/ou de la partie II.

Demande de réexamen portant sur des éléments de la partie I

Pour la demande de réexamen portant sur les éléments de la partie I, le promoteur doit s'adresser à l'ANSM.

Le promoteur 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.

Recours gracieux

En cas de rejet du dossier à l'issue de l'examen de la validation, ou en cas de refus d'autorisation d'EC, 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.

Recours contentieux (ou juridictionnel)

Si le demandeur souhaite contester le rejet/refus, 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),
- dans le délai du recours contentieux restant à courir suite à l'introduction du recours gracieux, en cas de décision de refus résultant de l'examen de ce recours gracieux.

Demande de réexamen portant sur des éléments de la partie II

En cas d'avis défavorable du CPP sur la partie II, le promoteur peut solliciter une demande de réexamen de son dossier auprès du Ministre de la Santé. Pour ce faire il doit déposer une demande de recours sur le SIRIPH2G.

3. DEBUT DE L'ESSAI CLINIQUE

| Article 36 du REC

3.1 Définition

L'article 2.25 du REC définit le début de l'EC comme "le premier acte de recrutement d'un participant potentiel en vue d'un essai clinique donné, sauf si le protocole donne une autre définition".

Par conséquent, à moins qu'elle ne soit définie différemment dans le protocole, la date de début de l'EC est la date à laquelle le recrutement pour l'EC est ouvert dans un EMC.

Le premier acte de recrutement doit être défini par le promoteur dans le protocole et/ou dans un document distinct relatif aux modalités de recrutement inclus dans la partie II du dossier de demande d'AEC comme l'exige l'annexe I du REC (point K.59). Il peut s'agir, par exemple, de la date d'initiation de l'EC sur le premier site ou la date de publication de la première annonce spécifique à l'EC.

3.2 Déclaration dans CTIS

Le promoteur doit déclarer dans CTIS à chaque EMC :

- la date de début de l'EC dans cet EMC dans les 15 jours suivant cette date,
- la date de la première visite du premier sujet dans cet EMC dans les 15 jours suivant cette date,
- la date de fin de recrutement des participants dans cet EMC dans les 15 jours suivant cette date.

4. PROCEDURE DE CONVERSION DES ESSAIS DE LA DIRECTIVE 2001/20/CE VERS LE REC.

Comme expliqué dans la partie I de l'avis aux promoteurs « Dispositions générales », une période transitoire est ménagée par le REC, courant jusqu'au 31 janvier 2025.

A compter du 31 janvier 2025, seul le régime du REC s'appliquera pour tous les EC de médicaments en cours et futurs.

Aussi, les EC autorisés en France sous le régime de la loi Jardé (ie conformément aux dispositions de la directive 2001/20/CE) et susceptibles de durer au-delà du 31 janvier 2025 devront se mettre en conformité avec les dispositions du REC avant la fin de la période transitoire afin de se convertir (ou « switcher ») vers le dispositif réglementaire du REC.

A cet égard, le groupe d'experts du CTFG a établi, dans le cadre de recommandations à l'attention des promoteurs, une procédure de switch/conversion permettant de passer au régime du REC sans interrompre l'EC en cours (recommandations intitulées « *Transition of Clinical Trials to Regulation (EU) No. 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) No. 536/2014* », disponibles via le 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).

Les modalités pratiques établies par ces recommandations sont expliquées ci-dessous.

4.1. Quelles sont les conditions pour qu'un EC soit éligible à la procédure de « switch » ?

Seuls sont éligibles à la procédure de « switch » :

- les EC qui se sont mis en conformité avec le REC avant le 31 janvier 2025 (selon la procédure décrite au § 4.2 ci-dessous). Il relève de la responsabilité du promoteur de se mettre en conformité avec le REC. Les EM auront à leur disposition les mesures correctives prévues à l'article 77 du REC (suspension, interdiction de l'essai notamment) s'ils identifient qu'un EC ne respecte pas ledit règlement après le 31 janvier 2025 ;
- et qui sont en cours au 31 janvier 2025 dans au moins un EM et sans procédure d'instruction/évaluation en cours dans un EM. Par exemple, des EC qui sont arrêtés temporairement, des EC pour lesquels une demande de modification substantielle a été déposée et fait l'objet d'une évaluation, ne sont pas éligibles à la procédure de switch.

4.2. Comment mettre l'EC en conformité avec le REC avant de switcher ?

Pour les EC multinationaux, et préalablement à la mise en œuvre de la procédure de switch vers le REC décrite au § 4.3 ci-dessous, le promoteur doit s'assurer que le protocole de son EC est identique dans tous les EMC.

Si ce n'est pas le cas, deux options s'offrent à lui :

- si son EC est complètement ou suffisamment harmonisé entre les EMC (protocole identique ou quasiment identique dans les différents EMC) le promoteur peut appliquer la procédure proposée par le CTFG décrite au § 4.3 ci-dessous à condition qu'il soit conforme au REC.
- Si son EC n'est pas suffisamment harmonisé entre les différents EMC, le promoteur doit préparer un protocole consolidé (reflétant le socle minimum commun, et ne comportant que des différences mineures en ce qui concerne les versions du protocole autorisées par chaque EMC au niveau national – cf. recommandation du CTFG mentionnée ci-dessus ainsi que le document Q&A du REC).

Le protocole consolidé doit correspondre à ce qui est autorisé dans chaque EMC. A cet égard, il relève de la responsabilité du promoteur de veiller à ce que le protocole consolidé reflète ce qui est autorisé dans chaque EMC.

Afin de consolider le protocole, le promoteur peut devoir déposer des demandes de MS dans les EMC si cette consolidation entraîne des modifications substantielles du protocole.

En France, cette demande de MS en vue d'autoriser un protocole consolidé est à déposer selon le régime de la Directive 2001/20/CE (Loi Jardé en France) à l'ANSM et/ou au CPP concerné (en fonction des modifications à apporter). Lors de cette demande de MS le promoteur devra préciser dans la lettre d'accompagnement son intention de mettre l'EC en conformité avec le REC. C'est seulement après que la MS a été autorisée par l'ANSM et/ou a reçu un avis favorable du CPP concerné, que le promoteur peut suivre la procédure de switch/conversion au REC décrite ci-après.

4.3. Comment un promoteur switch vers le régime du REC?

Le promoteur doit soumettre sur le portail CTIS une demande d'AEC en se référant aux dossiers déjà existants et évalués par les EM concernés.

La procédure requiert de :

- déposer sur CTIS le courrier d'accompagnement incluant l'attestation que le protocole soumis est totalement harmonisé/consolidé entre les EMC (modèle d'attestation en annexe de la recommandation du CTFG sus-citée),
- compléter les informations sur l'EC telles que requises sur CTIS,
- déposer dans CTIS un protocole harmonisé/consolidé entre les différents EM.

S'agissant de la désignation de l'EMR dans le cadre de la procédure de switch, deux situations sont à envisager :

- pour les EC qui n'ont pas suivi la procédure de la Voluntary Harmonisation Procedure (VHP) sous l'empire de la directive 2001/20/CE, le promoteur indique dans CTIS l'EM qu'il souhaite désigner comme EMR. L'EMR sera alors choisi en accord avec les règles établies par le REC ;
- pour les EC qui ont suivi la procédure VHP, le promoteur indique l'EMR de la VHP comme EMR selon le REC.

En principe, l'EC n'est pas réévalué au niveau scientifique et éthique.

LISTE DES ANNEXES :

Annexe 1 Contenu du dossier de demande d'AEC

Annexe 2 Contenu de l'étiquetage

ANNEXE 1 : CONTENU DU DOSSIER DE DEMANDE D'AEC

Le dossier de demande d'AEC doit être établi conformément à l'annexe I du REC.

A. INTRODUCTION ET PRINCIPES GÉNÉRAUX

1. Le cas échéant, le promoteur se réfère à toute demande antérieure. Si ces demandes ont été déposées par un autre promoteur, il y a lieu de transmettre l'accord écrit de ce dernier.
2. Lorsqu'un essai clinique a plusieurs promoteurs, le dossier de demande contient des informations détaillées sur les responsabilités qui incombent à chacun des promoteurs.
3. La demande est signée par le promoteur ou un représentant de celui-ci. Par cette signature, le promoteur confirme s'être assuré que :
 - a) les informations fournies sont complètes,
 - b) les documents joints représentent un état fidèle des informations disponibles,
 - c) l'essai clinique doit être conduit conformément au protocole,
 - d) l'essai clinique doit être conduit conformément au présent règlement.
4. Le dossier de demande concernant une demande se limitant à la partie I du rapport d'évaluation visé à l'article 11 se limite aux sections B à J et Q de la présente annexe.
5. Sans préjudice de l'article 26, le dossier de demande concernant une demande limitée à la partie II du rapport d'évaluation visé à l'article 11 et le dossier de demande concernant une demande visée à l'article 14 se limitent aux sections K à R de la présente annexe.

B. LETTRE D'ACCOMPAGNEMENT

6. La lettre d'accompagnement indique le numéro UE d'essai et le numéro universel de l'essai et attire l'attention sur toute caractéristique particulière de l'essai clinique.
7. Elle ne doit cependant pas nécessairement reproduire les informations figurant déjà dans le formulaire de demande de l'Union, sauf dans les cas suivants :
 - a) si la population participant à l'essai clinique présente des caractéristiques spécifiques, tels des participants incapables de donner leur consentement éclairé, des mineurs et des femmes enceintes ou allaitantes,
 - b) si l'essai clinique implique d'administrer pour la première fois une nouvelle substance active à des êtres humains,
 - c) si des avis scientifiques sur l'essai clinique ou le médicament expérimental ont été rendus par l'Agence, un État membre ou un pays tiers,
 - d) si l'essai clinique s'inscrit ou est destiné à s'inscrire dans un plan d'investigation pédiatrique (PIP) tel qu'il est défini au titre II, chapitre 3, du règlement (CE) no 1901/2006 (si l'Agence a déjà publié une décision sur le PIP, la lettre d'accompagnement contient un lien vers la décision de l'Agence sur son site internet),
 - e) si le médicament expérimental ou auxiliaire est un stupéfiant, une substance psychotrope ou un médicament radiopharmaceutique,
 - f) si le médicament expérimental consiste en un ou plusieurs organismes génétiquement modifiés ou en contient,
 - g) si le promoteur a obtenu la désignation comme médicament orphelin pour le médicament expérimental destiné au traitement d'une maladie orpheline,
 - h) une liste exhaustive, comprenant le statut réglementaire, de tous les médicaments expérimentaux et une liste de tous les médicaments auxiliaires; et L 158/54 FR Journal officiel de l'Union européenne 27.5.2014 i) une liste des dispositifs médicaux devant faire l'objet d'une investigation dans le cadre de l'essai clinique mais ne faisant pas partie du ou des médicaments expérimentaux, accompagnée d'une déclaration précisant si les dispositifs médicaux disposent d'un marquage CE pour l'usage auquel ils sont destinés.

8. La lettre d'accompagnement précise où figurent, dans le dossier de demande, les informations énumérées au paragraphe 7.

9. La lettre d'accompagnement indique si le promoteur considère l'essai clinique comme un essai clinique à faible niveau d'intervention et contient une justification détaillée de cette affirmation.

10. La lettre d'accompagnement indique si la méthodologie de l'essai clinique requiert que des groupes de participants, plutôt que des participants individuels, soient répartis de manière à recevoir différents médicaments expérimentaux lors d'un essai clinique, et par conséquent si le consentement éclairé sera obtenu par des moyens simplifiés.

11. La lettre d'accompagnement indique l'emplacement dans le dossier de demande des informations nécessaires pour déterminer si un effet indésirable est à considérer comme une suspicion d'effet indésirable grave et inattendu, c'est-à-dire les informations de référence sur la sécurité.

12. Dans le cas d'un nouveau dépôt, la lettre d'accompagnement précise le numéro UE d'essai de la demande d'essai clinique précédente, met en évidence les modifications qui ont été effectuées par comparaison avec le dépôt précédent et, le cas échéant, expose la manière dont les éventuels problèmes non résolus lors du premier dépôt ont été traités.

C. FORMULAIRE DE DEMANDE DE L'UNION

13. Le formulaire de demande de l'Union, dûment complété.

D. PROTOCOLE

14. Le protocole décrit l'objectif, la conception, la méthodologie, les aspects statistiques, la finalité et l'organisation de l'essai clinique.

15. Le protocole est identifié par:

- a) le titre de l'essai clinique;
- b) le numéro UE d'essai;
- c) le numéro de code de protocole du promoteur, spécifique à toutes les versions du protocole (le cas échéant);
- d) la date et le numéro de version, lesquels seront mis à jour lorsqu'il sera modifié;
- e) un titre ou un intitulé court attribué au protocole; et
- f) le nom et l'adresse du promoteur, ainsi que le nom et la fonction de son ou de ses représentants habilités à signer le protocole ou toute modification substantielle qui y est apportée.

16. Le protocole est rédigé, autant que possible, sous une forme facilement accessible et consultable, plutôt que sous forme d'images scannées.

17. Le protocole comprend au moins :

- a) une déclaration selon laquelle l'essai clinique doit être conduit conformément au protocole, au présent règlement et aux principes des bonnes pratiques cliniques,
- b) une liste exhaustive de tous les médicaments expérimentaux et de tous les médicaments auxiliaires,
- c) un résumé des conclusions des études non cliniques qui sont susceptibles d'avoir une importance clinique et d'autres essais cliniques qui présentent un intérêt pour l'essai clinique,
- d) un résumé des risques et des bénéfices connus et potentiels, y compris une évaluation des bénéfices et des risques attendus pour permettre une évaluation conformément à l'article 6 ; pour les participants à un essai clinique dans une situation d'urgence, les raisons scientifiques permettant de considérer que leur participation est susceptible de produire un bénéfice direct pertinent sur le plan clinique sont documentées,
- e) lorsque les patients ont été impliqués dans la conception de l'essai clinique, une description des modalités de leur implication,

- f) une description et une justification du dosage, de la posologie, de la voie et du mode d'administration ainsi que de la durée du traitement pour tous les médicaments expérimentaux et auxiliaires,
- g) une déclaration indiquant si les médicaments expérimentaux et auxiliaires utilisés dans le cadre de l'essai clinique sont autorisés; dans l'affirmative, il est indiqué s'ils doivent être utilisés lors de l'essai clinique conformément aux conditions de leurs autorisations de mise sur le marché; et, s'ils ne sont pas autorisés, une justification est fournie pour l'utilisation de médicaments auxiliaires non autorisés dans le cadre de l'essai clinique,
- h) une description des groupes et des sous-groupes de participants à l'essai clinique, y compris, le cas échéant, des groupes de participants ayant des besoins spécifiques, par exemple, l'âge, le sexe, la participation de volontaires sains, des participants atteints de maladies rares et ultra-rares,
- i) des références aux publications et aux données qui sont pertinentes pour l'essai clinique et qui lui servent de support,
- j) une analyse de la pertinence de l'essai clinique afin de permettre une évaluation conformément à l'article 6,
- k) une description du type d'essai clinique qui doit avoir lieu et une analyse de la conception de l'essai (y compris un schéma de la conception, des procédures et des périodes de l'essai, s'il y a lieu),
- l) une spécification des éventuels critères d'évaluation primaires et secondaires à mesurer au cours de l'essai clinique,
- m) une description des mesures prises pour réduire au minimum le biais, y compris, s'il y a lieu, la randomisation et la procédure d'insu,
- n) une description de la durée envisagée de la participation des participants ainsi que du déroulement et de la durée de toutes les périodes d'essai clinique, y compris le suivi, s'il y a lieu,
- o) une définition claire et sans ambiguïté de la fin de l'essai concerné et, s'il ne s'agit pas de la date de la dernière visite du dernier participant, une indication de la date estimée de la fin de l'essai clinique et une justification de cette dernière,
- p) une description des critères d'arrêt de certaines parties ou de l'ensemble de l'essai clinique,
- q) les modalités de gestion des codes de randomisation pendant l'essai clinique et les procédures de levée de l'insu, s'il y a lieu,
- r) une description des procédures d'identification des données considérées comme des données source et devant être inscrites directement dans les cahiers d'observation,
- s) une description des dispositions prises pour se conformer aux règles applicables en matière de collecte, de conservation et d'utilisation future des échantillons biologiques des participants à des essais cliniques, s'il y a lieu, à moins que celle-ci ne figure dans un document distinct,
- t) une description des modalités adoptées en matière de traçabilité, de conservation, de destruction et de réexpédition des médicaments expérimentaux et des médicaments auxiliaires non autorisés, conformément à l'article 51,
- u) une description des méthodes statistiques mises en œuvre, y compris, le cas échéant:
 - la date de toute analyse intermédiaire envisagée et le nombre de participants à inclure prévus,
 - les raisons du choix de la taille de l'échantillon,
 - le calcul de la puissance statistique de l'essai clinique et la pertinence clinique,
 - le niveau de significativité devant être utilisé,
 - les critères d'arrêt de l'essai clinique,
 - les procédures visant à prendre en compte des données manquantes, inutilisées et erronées et à notifier toute déviation par rapport au plan statistique initial, et
 - la sélection des participants inclus dans les analyses;
- v) une description des critères d'inclusion et de non-inclusion des participants, y compris les critères de retrait de participants du traitement ou de l'essai clinique,
- w) une description des procédures relatives au retrait de participants du traitement ou de l'essai clinique, y compris les procédures relatives à la collecte de données concernant les participants qui se sont retirés du traitement ou de l'essai clinique, au remplacement de ces participants et à leur suivi,
- x) une justification de l'inclusion de participants incapables de donner leur consentement éclairé ou d'autres populations particulières telles que des mineurs,

- y) une justification de la répartition des participants par sexe et par âge et, si les individus d'un sexe ou d'un groupe d'âge spécifique ne sont pas inclus dans des essais cliniques ou sont sous-représentés dans ces derniers, une explication des raisons et une justification de ces critères de non-inclusion;
- z) une description détaillée de la procédure de recrutement et de consentement éclairé, en particulier dans le cas où les participants sont incapables de donner leur consentement éclairé;
- aa) une description des traitements, y compris les médicaments, qui sont ou non autorisés, avant ou pendant l'essai clinique;
- ab) une description des procédures de responsabilité pour la fourniture et l'administration de médicaments aux participants, y compris le maintien de la procédure d'insu, le cas échéant;
- ac) une description des procédures de surveillance de l'observance des participants, le cas échéant;
- ad) une description des modalités de suivi de la conduite de l'essai clinique;
- ae) une description des modalités de prise en charge des participants une fois leur participation à l'essai clinique terminée, lorsque des soins supplémentaires sont nécessaires du fait de leur participation à l'essai clinique et s'ils diffèrent des soins normalement attendus eu égard à leur condition médicale;
- af) une spécification des paramètres d'efficacité et de sécurité ainsi que des méthodes et du calendrier relatifs à l'évaluation, à l'enregistrement et à l'analyse de ces paramètres;
- ag) une description des enjeux éthiques liés à l'essai clinique s'ils n'ont pas été décrits ailleurs;
- ah) une déclaration du promoteur (soit dans le protocole, soit dans un document distinct) confirmant que les investigateurs et les institutions associés à l'essai clinique doivent permettre le suivi, les audits et les inspections réglementaires de l'essai clinique, y compris la fourniture d'un accès direct aux données et aux documents de base;
- ai) une description de la politique de publication;
- aj) les raisons dûment motivées pour lesquelles le résumé des résultats des essais cliniques est soumis après plus d'un an;
- ak) une description des dispositions prises pour se conformer aux règles en vigueur relatives à la protection des données à caractère personnel, et notamment des modalités techniques et organisationnelles qui seront appliquées afin d'empêcher l'accès non autorisé, la divulgation, la diffusion, la modification ou la perte d'informations et de données à caractère personnel traitées;
- al) une description des mesures qui seront appliquées pour garantir la confidentialité des informations et des données à caractère personnel des participants;
- am) une description des mesures qui seront appliquées en cas d'atteinte à la sécurité des données, afin d'en atténuer les possibles effets préjudiciables.

18. Lorsqu'un essai clinique est conduit avec une substance active disponible dans l'Union sous différentes dénominations commerciales et présente dans un certain nombre de médicaments autorisés, le protocole peut définir le traitement seulement en termes de substance active ou de code dans la classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC) (niveaux 3 à 5), sans spécifier le nom commercial de chaque produit.

19. En ce qui concerne la notification des événements indésirables, le protocole précise les catégories suivantes :

- a) les événements indésirables ou les résultats d'analyse de laboratoire anormaux qui sont déterminants pour les évaluations en matière de sécurité et que l'investigateur doit notifier au promoteur; et
- b) les événements indésirables graves que l'investigateur n'a pas besoin de signaler immédiatement au promoteur.

20. Le protocole décrit les procédures:

- a) selon lesquelles l'investigateur constate et enregistre les événements indésirables et notifie les événements indésirables pertinents au promoteur;
- b) selon lesquelles l'investigateur notifie au promoteur les événements indésirables graves qui ont été identifiés dans le protocole comme ne nécessitant pas de notification immédiate;

- c) selon lesquelles le promoteur notifie à la base de données EudraVigilance les suspicions d'effets indésirables graves et inattendus; et
- d) le suivi des participants après des effets indésirables, y compris la nature et la durée du suivi.

21. Dans le cas où le promoteur a l'intention de transmettre un seul rapport de sécurité pour tous les médicaments expérimentaux utilisés au cours de l'essai clinique conformément à l'article 43, paragraphe 2, le protocole en indique les raisons.

22. Dans certains cas, il peut être nécessaire de traiter, dans le protocole, de questions liées à l'étiquetage et à la levée de l'insu sur les médicaments expérimentaux.

23. Le protocole est accompagné, le cas échéant, de la charte du comité de surveillance indépendant.

24. Le protocole est accompagné d'un synopsis du protocole.

E. BROCHURE POUR L'INVESTIGATEUR (BI)

25. Une BI élaborée conformément à l'état des connaissances scientifiques et aux lignes directrices internationales est transmise.

26. L'objectif de la BI est de fournir aux investigateurs et aux autres personnes impliquées dans l'essai clinique des informations facilitant leur compréhension de la raison d'être des principaux points du protocole et pour mieux s'y conformer, par exemple la dose, la fréquence ou l'intervalle d'administration, le mode d'administration et les procédures de surveillance de la sécurité.

27. Les informations fournies dans la BI sont présentées sous une forme concise, simple, objective, équilibrée et non promotionnelle, de telle sorte qu'un médecin ou un investigateur puisse les comprendre et effectuer sa propre évaluation impartiale du bien-fondé de l'essai clinique proposé en se basant sur le rapport bénéfice/risque. La BI est établie à partir de toutes les informations et de tous les éléments de preuve disponibles justifiant la raison d'être de l'essai clinique proposé et attestant de l'utilisation en toute sécurité du médicament expérimental pendant l'essai clinique, et elle est présentée sous forme de résumés.

28. Si le médicament expérimental est autorisé et est utilisé conformément aux conditions de son autorisation de mise sur le marché, le résumé approuvé des caractéristiques du produit constitue la BI. Si les conditions d'utilisation pendant l'essai clinique sont différentes de celles autorisées, le résumé approuvé des caractéristiques du produit est complété par un résumé des données cliniques et non cliniques pertinentes étayant l'utilisation du médicament expérimental pendant l'essai clinique. Lorsque le médicament expérimental est identifié uniquement par sa substance active dans le protocole, le promoteur choisit un résumé approuvé des caractéristiques du produit comme document équivalent à la BI pour tous les médicaments contenant cette substance active et utilisés sur tout site d'essai clinique.

29. Dans le cas d'un essai clinique multinational pour lequel le médicament à utiliser dans chaque État membre concerné est celui autorisé au niveau national, et si le résumé approuvé des caractéristiques du produit varie entre les États membres concernés, le promoteur choisit un résumé approuvé des caractéristiques du produit pour tout l'essai clinique. Ce résumé est celui qui est le mieux adapté pour garantir la sécurité des patients.

30. Si la BI n'est pas constituée d'un résumé approuvé des caractéristiques d'un produit, elle comporte une rubrique clairement identifiable intitulée «Informations de référence sur la sécurité». Conformément aux paragraphes 10 et 11 de l'annexe III, cette rubrique comprend des informations relatives au médicament expérimental et des informations permettant de déterminer les effets indésirables devant être considérés comme des effets indésirables attendus, ainsi que la fréquence et la nature de ces effets indésirables.

F. DOCUMENTS RELATIFS AU RESPECT DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION (BPF) POUR LE MÉDICAMENT EXPÉRIMENTAL

31. En ce qui concerne les documents relatifs la conformité aux BPF, les principes énoncés ci-après s'appliquent.

32. Aucun document ne doit être transmis lorsque le médicament expérimental est autorisé et qu'il n'est pas modifié, qu'il soit ou non fabriqué dans l'Union.

33. Si le médicament expérimental n'est pas autorisé, qu'il ne fait pas l'objet d'une autorisation de mise sur le marché dans un pays tiers partie à la conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement de médicaments à usage humain (ICH) et qu'il n'est pas fabriqué dans l'Union, les documents suivants sont à transmettre:

- a) une copie de l'autorisation visée à l'article 61,
- b) un certificat établi par la personne qualifiée dans l'Union attestant que la fabrication est conforme à des BPF au moins équivalentes à celles en vigueur dans l'Union, sauf modalités particulières convenues aux termes d'un accord de reconnaissance mutuelle entre l'Union et des pays tiers.

34. Dans tous les autres cas, une copie de l'autorisation visée à l'article 61 est transmise.

35. Pour les opérations concernant les médicaments expérimentaux visées à l'article 61, paragraphe 5, qui ne sont pas soumises à une autorisation conformément à l'article 61, les documents attestant le respect des exigences fixées par l'article 61, paragraphe 6, sont transmis.

G. DOSSIER DU MÉDICAMENT EXPÉRIMENTAL (DME)

36. Le DME fournit des informations sur la qualité de tout médicament expérimental, sur sa fabrication et son contrôle ainsi que des données issues d'études non cliniques et de l'utilisation clinique du médicament.

1.1. Données relatives au médicament expérimental

Remarques liminaires

37. En ce qui concerne les données, le DME peut être remplacé par d'autres documents qui peuvent être présentés seuls ou avec un DME simplifié. Les détails de ce «DME simplifié» sont exposés dans la rubrique 1.2 «DME simplifié par référence à d'autres documents».

38. Chaque section du DME contient, au début, un sommaire détaillé et un glossaire.

39. Les informations fournies dans le DME sont concises. Le DME ne doit pas être inutilement volumineux. Il est préférable de présenter les données sous forme de tableaux, accompagnés d'une brève description des principaux points marquants.

Données relatives à la qualité

40. Les données relatives à la qualité sont présentées selon une structure logique, comme celle du module 3 du format du document technique commun de l'ICH.

Données pharmacologiques et toxicologiques non cliniques

41. Le DME contient également des résumés des données pharmacologiques et toxicologiques non cliniques pour tout médicament expérimental utilisé dans l'essai clinique conformément aux lignes directrices internationales.

Il contient une liste de référence des études réalisées ainsi que des références bibliographiques appropriées. Le cas échéant, il est préférable de présenter les données sous forme de tableaux, accompagnés d'une brève description des principaux points marquants. Les résumés des études réalisées permettent d'évaluer l'adéquation de l'étude et de déterminer si celle-ci a été conduite selon un protocole acceptable.

42. Les données pharmacologiques et toxicologiques non cliniques sont présentées selon une structure logique, comme celle du module 4 du format du document technique commun de l'ICH.

43. Le DME fournit une analyse critique des données, y compris en justifiant les omissions de données, et une évaluation de la sécurité du médicament dans le cadre de l'essai clinique proposé, plutôt qu'un résumé purement factuel des études effectuées.

44. Le DME comporte une déclaration sur le statut des bonnes pratiques de laboratoire ou des normes équivalentes, telles que visées à l'article 25, paragraphe 3.

45. La substance d'essai utilisée dans les études de toxicité est représentative de celle proposée pour l'essai clinique eu égard à ses profils d'impuretés qualitatifs et quantitatifs. La préparation de cette substance d'essai est soumise aux contrôles nécessaires pour garantir cet aspect et ainsi étayer la validité de l'étude.

Données relatives aux précédents essais cliniques et expériences chez l'homme

46. Les données relatives aux précédents essais cliniques et expériences chez l'homme sont présentées selon une structure logique, comme celle du module 5 du format du document technique commun de l'ICH.

47. Cette section fournit des résumés de toutes les données disponibles issues des précédents essais cliniques et expériences chez l'homme effectués avec les médicaments expérimentaux proposés. Elle comporte également une déclaration de conformité des essais cliniques précédents aux bonnes pratiques cliniques ainsi qu'une référence à l'inscription dans le registre public visé à l'article 25, paragraphe 6.

Évaluation globale des risques et des bénéfices

48. La présente section fournit un bref résumé intégré comprenant une analyse critique des données cliniques et non cliniques liées aux risques et aux bénéfices potentiels du médicament expérimental dans l'essai clinique proposé, à moins que ces informations ne se trouvent déjà dans le protocole. Dans ce dernier cas, elle renvoie à la section correspondante du protocole. Le texte recense toute étude qui s'est terminée prématurément et en examine les raisons. Toute évaluation des risques prévisibles et des bénéfices attendus d'études menées sur des mineurs ou des incapables majeurs prend en compte les dispositions particulières énoncées dans le présent règlement.

49. Le cas échéant, les marges de sécurité sont analysées en termes d'exposition systémique relative au médicament expérimental, de préférence sur la base de données relatives à la «surface sous la courbe» (AUC) ou à la concentration maximale (C_{max}), selon celle qui est considérée comme la plus pertinente, plutôt qu'en termes de dose appliquée. Sont également analysées la pertinence clinique de tout résultat dans les études cliniques et non cliniques ainsi que toute recommandation pour continuer à surveiller les effets et la sécurité dans les essais cliniques.

1.2. DME simplifié par référence à d'autres documents

50. Le demandeur a la possibilité de renvoyer à d'autres documents présentés seuls ou avec un DME simplifié.

Possibilité de faire référence à la BI

51. En ce qui concerne les informations de référence sur la sécurité et les résumés des parties précliniques et cliniques du dossier, le demandeur peut soit fournir un dossier indépendant sur le médicament expérimental, soit faire référence à la BI. Dans ce dernier cas, les résumés des informations précliniques et cliniques doivent comprendre des données, de préférence sous forme de tableaux, donnant suffisamment de détails pour permettre aux évaluateurs de parvenir à une décision quant à la toxicité potentielle du médicament expérimental et à la sécurité de son utilisation dans l'essai clinique proposé. Si certains aspects spécifiques des données précliniques ou cliniques nécessitent une explication ou une analyse détaillée par un expert en plus de ce qui figure déjà généralement dans la BI, le demandeur doit présenter les informations précliniques et cliniques dans le DME.

Possibilité de faire référence au résumé approuvé des caractéristiques du produit

52. Le demandeur peut présenter la version du résumé approuvé des caractéristiques du produit en vigueur à la date de la demande, à titre de DME, si le médicament expérimental est autorisé. Les exigences exactes sont détaillées dans le tableau 1. Lorsque de nouvelles données sont fournies, il convient de l'indiquer clairement.

Tableau 1 — Contenu du dossier simplifié de médicament expérimental

Type d'évaluation précédente	Données sur la qualité	Données non cliniques	Données cliniques
Le médicament expérimental est autorisé ou fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché dans un pays ICH et il est utilisé pour l'essai clinique:			
— dans les conditions stipulées dans le résumé approuvé des caractéristiques du produit,	Résumé approuvé des caractéristiques du produit		
— en dehors des conditions stipulées dans le résumé approuvé des caractéristiques du produit,	Résumé approuvé des caractéristiques du produit	Si nécessaire	Si nécessaire
— après modification (par exemple la procédure d'insu).	P + A	Résumé approuvé des caractéristiques du produit	Résumé approuvé des caractéristiques du produit
Une autre forme pharmaceutique ou un autre dosage du médicament expérimental est autorisé ou fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché dans un pays ICH, et le médicament expérimental est fourni par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.	Résumé approuvé des caractéristiques du produit + P + A	Oui	Oui
Le médicament expérimental n'est pas autorisé et ne fait l'objet d'aucune autorisation de mise sur le marché dans un pays ICH, mais la substance active est contenue dans un médicament autorisé et:			
— fourni par le même fabricant,	Résumé approuvé des caractéristiques du produit + P + A	Oui	Oui
— fourni par un autre fabricant.	Résumé approuvé des caractéristiques du produit + S + P + A	Oui	Oui
Le médicament expérimental a fait l'objet d'une demande d'essai clinique précédente, il a été autorisé dans l'État membre concerné, il n'a pas été modifié et:			
— aucune nouvelle donnée n'est disponible depuis la dernière modification de la demande d'autorisation d'essai clinique,	Référence au dépôt précédent		
— de nouvelles données sont disponibles depuis la dernière modification de la demande d'autorisation d'essai clinique,	Nouvelles données	Nouvelles données	Nouvelles données
— il est utilisé dans des conditions différentes.	Si nécessaire	Si nécessaire	Si nécessaire

S: données relatives à la substance active; P: données relatives au médicament expérimental; A: informations complémentaires sur les installations et équipements, l'évaluation des agents adventices au regard de la sécurité, les excipients nouveaux ainsi que les solvants pour la reconstitution et les diluants.

53. Si le médicament expérimental est défini dans le protocole en termes de substance active ou de code ATC (voir ci-dessus, point 18), le demandeur peut remplacer le DME par un résumé approuvé des caractéristiques du produit représentatif de chaque substance active ou de chaque substance active liée à ce groupe ATC. À défaut, le demandeur peut fournir un document global contenant des informations équivalentes à celles qui figurent dans les résumés approuvés des caractéristiques du produit relatifs à chaque substance active susceptible d'être utilisée comme médicament expérimental dans l'essai clinique.

1.3. DME en cas de placebo

54. Si le médicament expérimental est un placebo, les exigences en matière d'information se limitent aux données sur la qualité. Aucun document supplémentaire n'est requis si le placebo a la même

composition que le médicament expérimental soumis à l'essai (à l'exception de la substance active), qu'il est fabriqué par le même fabricant et qu'il n'est pas stérile.

H. DOSSIER DU MÉDICAMENT AUXILIAIRE

55. Sans préjudice de l'article 65, les exigences en matière de documents spécifiées dans les sections F et G s'appliquent également aux médicaments auxiliaires. Toutefois, lorsqu'un médicament auxiliaire est autorisé dans l'État membre concerné, aucune information supplémentaire n'est requise.

I. AVIS SCIENTIFIQUE ET PLAN D'INVESTIGATION PÉDIATRIQUE (PIP)

56. Si celui-ci est disponible, il convient de fournir une copie du résumé de l'avis scientifique rendu par l'Agence, par un État membre ou par un pays tiers en ce qui concerne l'essai clinique.

57. Si l'essai clinique s'inscrit dans un PIP approuvé, sont présentées une copie de la décision de l'Agence relative à l'approbation du PIP ainsi que l'avis du comité pédiatrique, sauf si ces documents sont pleinement accessibles sur l'Internet. Dans ce dernier cas, il suffit d'indiquer le lien vers ces documents dans la lettre d'accompagnement (voir section B).

J. CONTENU DE L'ÉTIQUETAGE POUR LES MÉDICAMENTS EXPÉRIMENTAUX

58. Une description du contenu de l'étiquetage du médicament expérimental est fournie conformément à l'annexe VI du REC.

K. MODALITÉS DE RECRUTEMENT (INFORMATIONS À FOURNIR POUR CHAQUE ÉTAT MEMBRE CONCERNÉ)

59. À moins que le protocole ne contienne déjà ces informations, la procédure d'inclusion des participants est détaillée dans un document distinct, qui indique clairement quel est le premier acte de recrutement.

60. Lorsque le recrutement des participants est effectué au moyen d'annonces publicitaires, des copies du matériel de publicité sont présentées, y compris tout document imprimé ainsi que tout enregistrement sonore ou vidéo utilisé. Les procédures proposées pour traiter les réponses aux annonces publicitaires sont décrites. Ceci comprend notamment des copies des communications utilisées pour inviter les participants à participer à l'essai clinique et les dispositions prises pour informer ou conseiller les personnes qui se manifestent et dont il s'avère qu'elles ne peuvent pas participer à l'essai clinique.

L. INFORMATION DES PARTICIPANTS, FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ ET PROCÉDURE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ (INFORMATIONS À FOURNIR POUR CHAQUE ÉTAT MEMBRE CONCERNÉ)

61. Toutes les informations communiquées aux participants (ou, le cas échéant, à leurs représentants désignés légalement) avant qu'ils ne prennent la décision de participer ou non à l'essai sont présentées avec le formulaire de consentement éclairé écrit, ou tout autre moyen précisé à l'article 29, paragraphe 1, pour l'enregistrement du consentement éclairé.

62. Une description des procédures relatives au consentement éclairé de tous les participants et, en particulier:

- a) pour les essais cliniques menés sur des participants mineurs ou majeurs incapables, une description des procédures appliquées pour recueillir le consentement éclairé des représentants désignés légalement ainsi que l'implication du participant mineur ou du majeur incapable,
- b) s'il est prévu d'appliquer une procédure de consentement attesté par un témoin impartial, la fourniture d'informations pertinentes quant à la raison du recours à un témoin impartial, au choix du témoin impartial et à la procédure d'obtention du consentement éclairé,
- c) dans le cas des essais cliniques dans des situations d'urgence visés à l'article 35, une description de la procédure appliquée pour recueillir le consentement éclairé du

participant et du représentant désigné légalement en ce qui concerne la poursuite de l'essai clinique,

- d) dans le cas des essais cliniques dans des situations d'urgence visés à l'article 35, la description des procédures suivies pour évaluer l'urgence de la situation et la documenter,
- e) dans le cas des essais cliniques dont la méthodologie requiert que des groupes de participants, plutôt que des participants individuels, soient répartis de manière à recevoir différents médicaments expérimentaux visés à l'article 30, et pour lesquels, par conséquent, le consentement éclairé est obtenu par des moyens simplifiés, une description de ces moyens simplifiés.

63. Dans les cas visés au point 62, sont présentées les informations communiquées au participant et à son représentant désigné légalement.

M. APTITUDE DE L'INVESTIGATEUR (INFORMATIONS À FOURNIR POUR CHAQUE ÉTAT MEMBRE CONCERNÉ)

64. Sont fournis une liste des sites d'essais cliniques prévus, le nom et la fonction des investigateurs principaux ainsi que le nombre de participants prévus sur les sites.

65. Une description des qualifications des investigateurs est également présentée sous la forme d'un curriculum vitae à jour accompagné de tout autre document utile. Sont en outre indiquées toute formation préalable aux principes des bonnes pratiques cliniques ainsi que toute expérience acquise en travaillant dans le domaine des essais cliniques et des soins aux patients.

66. Tout élément pouvant influencer l'impartialité des investigateurs, tel que les intérêts économiques et les appartenances institutionnelles, est signalé.

N. ADÉQUATION DES ÉQUIPEMENTS (INFORMATIONS À FOURNIR POUR CHAQUE ÉTAT MEMBRE CONCERNÉ)

67. Une déclaration écrite dûment justifiée est présentée, faite par le directeur de la clinique ou de l'institution accueillant le site d'essai clinique ou par un autre responsable, selon le système de l'État membre concerné ; cette déclaration certifie l'adéquation des sites d'essais cliniques adaptés à la nature et à l'utilisation du médicament expérimental et comprend une description de l'adéquation des installations, des équipements et des ressources humaines ainsi qu'une description de l'expertise.

O. PREUVE D'AFFILIATION À UNE ASSURANCE OU À UN MÉCANISME D'INDEMNISATION (INFORMATIONS À FOURNIR POUR CHAQUE ÉTAT MEMBRE CONCERNÉ)

68. Le cas échéant, une attestation d'assurance, une garantie ou un arrangement similaire est présenté.

P. DISPOSITIONS FINANCIÈRES ET AUTRES (INFORMATIONS À FOURNIR POUR CHAQUE ÉTAT MEMBRE CONCERNÉ)

69. Une brève description du financement de l'essai clinique.

70. Des informations sont présentées quant aux transactions financières effectuées et aux indemnités versées aux participants ainsi qu'aux investigateurs/au site en contrepartie de leur participation à l'essai clinique.

71. La description de tout autre accord conclu entre le promoteur et le site est également présenté.

Q. PREUVE DU PAIEMENT DE DROITS (INFORMATION À FOURNIR POUR CHAQUE ÉTAT MEMBRE CONCERNÉ)

72. La preuve du paiement est présentée, le cas échéant.

R. PREUVE DE LA CONFORMITÉ DU TRAITEMENT DES DONNÉES AVEC LA LÉGISLATION DE L'UNION SUR LA PROTECTION DES DONNÉES

73. Une déclaration du promoteur ou de son représentant certifiant la conformité de la collecte et du traitement des données avec la directive 95/46/CEE est fournie.

ANNEXE 2 : CONTENU DE L'ÉTIQUETAGE DU MÉDICAMENT EXPERIMENTAL ET DU MÉDICAMENT AUXILIAIRE

Le contenu de l'étiquetage du médicament expérimental (ME) et celui du médicament auxiliaire (MA) sont définis à l'annexe VI du RE et décrits ci-après

Pour rappel, l'étiquetage doit garantir la protection de la personne qui se prête à l'EC et la traçabilité du ME, permettre son identification et celle de l'EC concerné et faciliter l'usage adéquat du ME.

Cas 1 : Médicament expérimental (ME) et médicaments auxiliaires (MA) non autorisés (n'ayant pas d'AMM)

Les informations suivantes figurent sur l'emballage externe et le conditionnement primaire des ME et MA non autorisés :

- a) informations permettant d'identifier les personnes de contact ou les personnes participant à l'EC,
- b) informations permettant d'identifier l'EC,
- c) information permettant d'identifier le médicament,
- d) informations relatives à l'utilisation du médicament.

Détail du contenu de l'étiquetage des ME non autorisés :

- a) le nom, l'adresse et le numéro de téléphone de la personne à contacter en priorité pour toute information sur le ME, sur l'EC et sur la levée d'urgence de l'insu,
- b) le nom de la substance et son dosage ou son activité, et dans le cas des EC en insu, le nom de la substance doit figurer, avec le nom du comparateur ou du placebo, à la fois sur l'emballage du ME non autorisé et sur celui du comparateur ou du placebo,
- c) la forme pharmaceutique, la voie d'administration et la quantité d'unités de doses,
- d) le numéro de lot ou le code permettant d'identifier le contenu et l'opération du conditionnement,
- e) un code de référence de l'EC,
- f) le numéro d'identification du participant et/ou le numéro de traitement et, le cas échéant, le numéro de visite,
- g) le nom de l'investigateur (s'il n'est pas déjà indiqué en a) ou e),
- h) les instructions d'utilisation
- i) la mention « réservé aux essais cliniques », ou une formule équivalente,
- j) les conditions de conservation,
- k) la durée d'utilisation exprimée en mois et année,
- l) la mention « conserver hors de portée des enfants », sauf si le médicament est destiné à des essais lors desquels les participants ne le rapportent pas chez eux.

Des symboles ou pictogrammes peuvent y figurer pour expliciter certaines des informations susmentionnées, ainsi que des informations complémentaires, des mises en garde ou des consignes de manipulation.

Etiquetage allégé pour les conditionnements primaires :

Le REC prévoit un étiquetage restreint pour les conditionnements primaires lorsque :

- le conditionnement primaire et l'emballage extérieur sont fournis conjointement et que l'emballage extérieur contient toutes les données énumérées ci-dessus,
- ou le conditionnement primaire prend la forme de blisters ou de petites unités telles que des ampoules, sur lesquels il n'est pas possible de faire figurer les informations indiquées ci-dessus, ces mentions figurent sur une étiquette apposée sur l'emballage extérieur.

Le conditionnement primaire comporte alors les éléments suivants :

- a) le nom du contact principal,
- b) la forme pharmaceutique, la voie d'administration, la quantité d'unités de doses et, en cas d'EC sans procédure d'insu, le nom/identifiant du produit et son dosage/activité,
- c) le numéro de lot et/ou le code permettant d'identifier le contenu et l'opération du conditionnement,
- d) un code de référence de l'EC,

- e) le numéro d'identification du participant et/ou le numéro de traitement et, le cas échéant, le numéro de visite,
- f) la durée d'utilisation exprimée en mois et année.

Détail du contenu de l'étiquetage des MA non autorisés :

Le conditionnement primaire et l'emballage extérieur des MA non autorisés comportent les mentions suivantes :

- a) le nom du contact principal,
- b) le nom du médicament, son dosage et sa forme pharmaceutique,
- c) la composition qualitative et quantitative en substances actives par unité de prise,
- d) le numéro de lot ou le code permettant d'identifier le contenu et l'opération du conditionnement,
- e) un code de référence de l'EC,
- f) des instructions pour l'utilisation (ou une référence à une notice ou à un autre document explicatif destiné au participant ou à la personne chargée d'administrer le MA),
- g) la mention « réservé aux essais cliniques », ou une formule équivalente,
- h) les conditions de conservation,
- i) la durée d'utilisation en mois et année.

Cas 2 : ME et MA autorisés (ayant une AMM)

Lorsque les ME et MA sont autorisés, deux types d'étiquetage sont possibles :

- 1) le contenu de l'étiquetage « essais cliniques » complet tel que détaillé ci-dessus pour chacun,
- 2) ou leur étiquetage commercial.

Si des circonstances particulières d'un EC prévues dans le protocole l'exigent pour garantir la sécurité du participant ou la fiabilité et la robustesse des données obtenues durant l'EC, les ME et MA autorisés sont étiquetés avec leur étiquetage commercial des médicaments et un étiquetage supplémentaire sur le conditionnement primaire et l'emballage extérieur contenant les mentions suivantes :

- a) le nom du contact principal,
- b) un code de référence de l'EC,
- c) la mention « réservé aux essais cliniques », ou une formule équivalente.