

**AVIS AUX PROMOTEURS
D'ESSAIS CLINIQUES DE MEDICAMENTS,
Y COMPRIS LES ESSAIS CLINIQUES PORTANT
SUR LES MEDICAMENTS DE THERAPIE
INNOVANTE (MTI)**

**MISE EN PLACE ET CONDUITE DES RECHERCHES IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE
MENTIONNEES AU 1° DE L'ARTICLE L.1121-1 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE
PORTANT SUR LE MEDICAMENT**

**TOME I
-
DEMANDE D'AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE A L'ANSM,
DEBUT DE L'ESSAI,
MODIFICATIONS DE L'ESSAI
ET FIN DE L'ESSAI.**

Version 3	01/09/2015
Version 4	01/06/2018

AEC_DOC010 V.04

TABLE DES MATIERES

Liste des annexes _____	6
Liste des abréviations _____	7
Adresses utiles pour les essais cliniques _____	9

Table des matières

INTRODUCTION	13
RAPPEL DU DISPOSITIF LEGISLATIF ET REGLEMENTAIRE	13
PORTEE ET OBJET DE CET AVIS AUX PROMOTEURS	14
DEMANDE D'INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES	15
MISES A JOUR DE L'AVIS AUX PROMOTEURS	15
I – DEMANDE D'AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE DE MEDICAMENT AUPRES DE L'ANSM	16
PREAMBULE	16
1.1. LE DEMANDEUR DOIT-IL S'ACQUITTER D'UNE TAXE ?	16
1.2. QUI DEPOSE LE DOSSIER ?	16
1.3. QUAND DEPOSER LE DOSSIER ?	16
1.4. COMMENT DEPOSER LE DOSSIER ?	17
1.4.1. Modalités d'envoi des demandes d'AEC	17
1.4.1.1. Envoi par courrier électronique	17
1.4.1.2. Envoi sur support électronique adressé par voie postale	17
1.4.1.3. Formatage des e-mails et nommage des fichiers	17
1.5. CONTENU D'UN DOSSIER DE DEMANDE D'AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE A L'ANSM	18
1.5.1. GENERALITES	18
1.5.1.1. Langue	18
1.5.1.2. Principes a respecter	18
1.5.1.3. Documents non requis	19
1.5.2. Pieces à verser	19
① Courrier de demande d'autorisation d'essai clinique (lettre de couverture)	19
② Formulaire de demande d'autorisation d'essai clinique (FAEC) :	21
③ Protocole de l'essai clinique et son résumé	23
③.1. Protocole de l'essai (pièce requise dans tous les cas)	23
③.2. Résumé du protocole (pièce requise dans tous les cas)	25
③.3. Informations complémentaires pour les essais cliniques de phase précoce (le cas échéant)	25

③.4. Avis d'une association de patients (le cas échéant)	26
③.5. Informations complémentaires pour les essais cliniques de thérapie ciblée en oncologie associée à un test compagnon	26
④ Brochure pour l'investigateur (BI) ou document qui la remplace	27
④.1. Brochure pour l'investigateur (BI)	28
④.2. Résumé des caractéristiques du produit (RCP)	28
④.3. Information de référence sur la sécurité (IRS) permettant de déterminer le caractère attendu/inattendu d'un effet indésirable	30
⑤ Dossier du médicament expérimental (DME)	30
⑤.1. Conformité aux bonnes pratiques de fabrication du ME	32
⑤.2. Données relatives au médicament expérimental (DME complet)	33
⑤.3. Dossier du médicament expérimental simplifié (par référence à d'autres documents)	39
⑤.4. Dossier du médicament expérimental en cas de placebo	42
⑥ Dossier du médicament auxiliaire (DMA) (le cas échéant)	42
⑦ Autres documents	43
⑦.1. Copie de l'avis du comité de protection des personnes	43
⑦.2. Avis scientifique sur l'essai (le cas échéant)	43
⑦.3. Décision de l'EMA relative à l'approbation du plan d'investigation pédiatrique (PIP) et avis du Comité pédiatrique (PDCO), avec ses modifications (le cas échéant), ou PIP soumis ou en cours d'évaluation	44
⑦.4. Contenu de l'étiquetage du médicament expérimental	45
⑦.5. Utilisation dans l'essai d'organismes génétiquement modifiés (OGM)	46
⑦.6. Dossier technique relatif à tout autre produit que le ME ou le MA (anciennement MNE)	46
1.6. INSTRUCTION DU DOSSIER DE DEMANDE D'AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE PAR L'ANSM	47
1.6.1. Recevabilité des dossiers	47
A) Critères de recevabilité	47
B) Délai d'évaluation de la recevabilité	47
C) notification de la recevabilité technico-réglementaire du dossier	47
1.6.2. Evaluation scientifique des dossiers	48
A) Objet de l'évaluation scientifique	48
B) Délais d'instruction	49
C) Communication entre l'ANSM et le demandeur au cours de l'évaluation du dossier de demande d'autorisation d'essai clinique	50
1.6.3. Retrait / Resoumission de la demande d'autorisation par le demandeur	51
A) Retrait	51
B) Resoumission d'une demande préalablement retirée	51
1.6.4. Modifications apportées par le demandeur avant le commencement de la recherche	52
A) Demande de modification déposée avant obtention de l'AEC	52
B) Demande de modification déposée après obtention de l'AEC mais avant le commencement de la recherche	52
1.7. DECISION DE L'ANSM	53
1.7.1. Autorisation d'essai clinique	53
1.7.1.1. Autorisation expresse et autorisation implicite	53
A) Essais soumis à autorisation expresse	53
B) Essais soumis à autorisation implicite	53
1.7.1.2. Validité de l'autorisation d'essai clinique	53
1.7.1.3. Portée de l'autorisation d'essai clinique	54
1.7.2. Refus d'autorisation d'essai clinique et voies de recours	57
A) Modalités de refus	57
B) Voies de recours	57
1.8. ECHANGES D'INFORMATIONS ENTRE L'ANSM ET LES COMITES DE PROTECTION DES PERSONNES	58
1.8.1. Au cours de la période d'évaluation de la demande	58

1.8.2. A l'issue de la période d'évaluation de la demande	58
1.9. PROCEDURES PARTICULIERES DE FACILITATION PROPOSEES PAR L'ANSM	58
1.9.1. pré-soumission d'un dossier de demande d'autorisation d'essai clinique	58
1.9.1.1. Procédure de pré-soumission européenne : « Voluntary Harmonisation Procedure » (VHP) proposée par le CTFG (« Clinical Trial Facilitation Group »)	58
1.9.1.2. Procédure de pré-soumission proposée par l'ANSM	59
1.9.2. Accompagnement de l'innovation	59
II – DECLARATION DU DEBUT D'ESSAI CLINIQUE	60
2.1 DEFINITION DU DEBUT DE L'ESSAI	60
2.2. MODALITES DE DECLARATION	60
III - MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES ET AUTRES MODIFICATIONS D'UN ESSAI CLINIQUE	61
3.1. MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES	61
3.1.1. DEFINITIONS	61
3.1.2. DEMANDES D'AUTORISATION DE MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES	62
3.1.3. LES DEMANDES DE MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES SONT-ELLES SOUMISES A UNE TAXE ?	62
3.1.4. QUI SOUMET LA DEMANDE DE MODIFICATION SUBSTANTIELLE ?	62
3.1.5. Quand déposer le dossier ?	63
3.1.6. COMMENT déposer le dossier ?	63
3.1.7. Contenu d'un dossier de demande d'autorisation De modification substantielle	64
3.1.7.1. Langue	64
3.1.7.2. Pièces constitutives du dossier de demande d'AMS	64
① Courrier de demande d'autorisation de modification substantielle (lettre de couverture)	64
② Formulaire de demande d'autorisation de modification substantielle (FAMS)	65
③ Description et justification de chaque modification	65
④ Informations justificatives complémentaires	66
⑤ Copie révisée du formulaire de demande d'autorisation d'essai clinique (FAEC) au format XML (« full data set »)	66
3.1.8. CAS PARTICULIERS	66
3.1.8.1 Arrêt temporaire	66
3.1.8.2 Reprise de l'essai après un arrêt temporaire de l'essai	66
3.1.8.3 Mesures urgentes de sécurité	67
3.1.9. Instruction du dossier de demande d'autorisation de modification substantielle par l'ANSM	67
3.1.9.1. Recevabilité des dossiers	67
3.1.9.2. Evaluation scientifique des dossiers	68
3.1.9.3. Retrait / Resoumission de la demande d'autorisation d'AMS par le demandeur	69
3.1.10. Décision de l'ANSM	70
3.1.10.1. Autorisation de modification substantielle	70
3.1.10.2. Refus d'autorisation de modification substantielle et voies de recours	70

3.2. MODIFICATIONS AUTRES QUE LES MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES SOUMISES POUR AUTORISATION A L'ANSM	70
3.2.1. MODIFICATIONS A L'INITIATIVE DU PROMOTEUR	70
3.2.1.1. Modifications non substantielles	70
3.2.1.2. Modifications substantielles soumises uniquement pour avis au CPP	70
3.2.1.3. Modifications pendant l'instruction d'une demande d'AEC ou d'AMS	71
3.2.2. MODIFICATIONS INTRODUITES A LA DEMANDE DE L'ANSM	71
3.2.2.1. Pendant l'évaluation de la demande d'AEC ou d'AMS par l'ANSM	71
3.2.2.2. Après délivrance de l'AEC	71
3.2.2.2.1 Modifications par l'ANSM des modalités de réalisation de l'essai - Suspension - Interdiction de l'essai par l'ANSM ⁷¹	
3.2.2.2.2. Mise en demeure en cas de non-conformité à la réglementation applicable aux essais cliniques	72
 IV - FIN D'UN ESSAI CLINIQUE	 73
 4.1 DECLARATION DE LA FIN DEFINITIVE DE L'ESSAI	 73
4.1.1. Définition de la fin définitive de l'essai	73
4.1.2. Quand déclarer la fin de l'essai ?	73
A) Fin de l'essai à son terme prévu : déclaration dans les 90 jours	73
B) Fin anticipée de l'essai : déclaration dans les 15 jours	73
4.1.3. Comment déclarer la fin de l'essai ?	74
4.1.4. Introduction des données RELATIVES A LA FIN DE L'ESSAI dans la base Eudract	74
 4.2. RESULTATS DE L'ESSAI	 75
4.2.1. Le rapport final	75
4.2.2. Résumé des résultats de l'essai	75
4.2.2.1. Résumés des résultats des essais publiés dans le répertoire européen CTR	75
4.2.2.2. Résumé des résultats des essais cliniques de phase I menés chez l'adulte	76

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1	Textes de référence sur les essais cliniques de médicaments	77
Annexe 2	Définitions	79
Annexe 3	Modalités d'envoi par mail des dossiers d'essais cliniques de médicaments	83
Annexe 4	Liste récapitulative des pièces constitutives du dossier de demande d'autorisation d'essai clinique de médicament soumis à l'ANSM	85
Annexe 5	Recommandations générales sur les conditions d'utilisation et de gestion des substances psychoactives et en particulier des stupéfiants au cours des essais cliniques de médicaments	88
Annexe 6	Informations à préciser dans le dossier de demande d'autorisation d'essai clinique pour les essais de phase précoce	89
Annexe 7	Contenu du dossier du médicament expérimental (DME) complet	91
Annexe 8	Contenu du dossier de demande d'AEC relatif à un essai de médicament sans administration de ce médicament dans le cadre de cet essai	93
Annexe 9	Contenu du dossier du médicament auxiliaire (DMA)	94
Annexe 10	Contenu du dossier technique relatif à un dispositif médical ou un dispositif médical de diagnostic in vitro utilisé pour les besoins de la recherche	96
Annexe 11	Recommandations concernant la recevabilité des dossiers de demande d'autorisation d'essai clinique	97
Annexe 12	Éléments à verser à l'ANSM lors d'une re-soumission d'un dossier de demande d'autorisation d'essai clinique	98
Annexe 13	Contenu du dossier de demande d'autorisation d'essais clinique pour les essais cliniques ayant fait au préalable l'objet d'une évaluation coordonnée européenne dans le cadre de la procédure VHP	99
Annexe 14	Procédure de pré-soumission à l'ANSM des essais cliniques de médicaments	100
Annexe 15	Exemples de modifications substantielles et non substantielles pour l'ANSM	102
Annexe 16	Exemples de présentation des modifications substantielles apportées aux documents précédemment versés à l'ANSM	112

LISTE DES ABREVIATIONS

AEC	Autorisation d'essai clinique
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMS	Autorisation de modification substantielle
ARS	Agence régionale de la santé
ATC	Anatomique, Thérapeutique et Chimique
ATUc	Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte
ATNC	Agents Transmissibles Non Conventionnels
BI	Brochure pour l'investigateur
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
BPL	Bonnes Pratiques de Laboratoire
CEB	Collection d'échantillons biologiques
CEP ESST	Certificat de conformité à la pharmacopée européenne relatif aux Encéphalopathies Spongiformes Subaiguës
CIOMS	Council For International Organizations of Medical Sciences
CNIL	Commission nationale de l'informatique et des libertés
CPP	Comité de protection des personnes
CRPA	Code des relations entre le public et l'administration
CSP	Code de la santé publique
CTFG	Clinical Trial Facilitation Group
DCI	Dénomination Commune Internationale
DMA	Dossier du Médicament Auxiliaire (anciennement Dossier du Médicament Non Expérimental)
DME	Dossier du Médicament Expérimental
EC	Essai clinique
EEE	Espace Economique Européen
EM	Etat membre
EMA	European Medicines Agency (Agence européenne des médicaments)
EudraCT	Base de données européenne sur les essais cliniques de médicaments
FAEC	Formulaire de demande d'Autorisation d'Essai Clinique
FAMS	Formulaire de demande d'Autorisation de Modification Substantielle
HMA	Heads of Medicines Agencies
ICH	International Conference on Harmonisation
IMP	Investigational Medicinal Product

IRS	Information de référence sur la sécurité
JOUE	Journal officiel de l'Union européenne
JORF	Journal officiel de la République française
MA	Médicament auxiliaire (anciennement médicament non expérimental)
ME	Médicament expérimental
MNS	Modification non substantielle
MS	Modification substantielle
MSA	Modification substantielle soumise pour autorisation
MTI	Médicament de thérapie innovante
MTI-PP	Médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement
MUS	Mesure Urgente de Sécurité
NIMP	Non Investigational Medicinal Product
OGM	Organisme génétiquement modifié
PIP	Plan d'Investigation Pédiatrique
PUI	Pharmacie à usage intérieur
RIPH	Recherche impliquant la personne humaine
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
TC	Thérapie cellulaire
TG	Thérapie génique
UE	Union européenne

Adresses utiles pour les essais cliniques de médicaments

1. ADRESSES UTILES A L'ANSM

1.1. POUR LA SOUMISSION DE DOSSIERS D'EC DE MEDICAMENTS

<p>Adresses e-mail</p>	<p>aec-essaiscliniques@ansm.sante.fr</p> <ul style="list-style-type: none"> - Autorisation d'essai - Début d'essai - Fin d'essai - Résultats <p>ams-essaiscliniques@ansm.sante.fr</p> <p>Modifications substantielles</p> <p>NB</p> <p>Les adresses e-mail nominatives (c'est-à-dire les e-mail des personnels de l'ANSM) et les adresses e-mail des directions de l'ANSM ne doivent pas être utilisées (sauf cas particulier si l'ANSM en fait la demande).</p> <p>Objet des mails</p> <p>Pour les boîtes e-mails « aec » et « ams » : suivre les indications mentionnées à l'Annexe 3 de cet avis aux promoteurs qui précisent ce qui doit apparaître en objet des e-mails</p>	<p>Boîte dédiée à la transmission des :</p> <ul style="list-style-type: none"> - demandes de pré-soumission ; - dossiers de demandes d'AEC ; - courriers de réponses à l'ANSM (suite à l'examen de la recevabilité du dossier ou suite à son évaluation technique) ; - demandes de retraits de dossiers d'AEC ; - demandes de resoumissions de dossiers d'AEC ; - demandes de modifications de l'essai déposées avant obtention de l'AEC ; - demandes de prorogation de validité des AEC ; - déclarations de début d'essai ; - déclarations de fin d'essai (prématurée ou prévue) en France ou dans l'ensemble des pays ; - transmission du résumé des résultats - transmission des avis des CPP sur les EC - transmission d'informations utiles pour la gestion administrative ou la surveillance de l'essai par l'ANSM. <p>Boîte dédiée à la transmission des :</p> <ul style="list-style-type: none"> - dossiers de demandes d'AMS (y compris faisant suite à la mise en place de mesures urgentes de sécurité, demande d'arrêt temporaire et demande de reprise de l'essai) ; - courriers de réponses à l'ANSM (suite à l'examen de la recevabilité du dossier ou suite à son évaluation technique) ; - demandes de retraits de dossiers d'AMS ; - demandes de resoumissions de dossiers d'AMS ; - modifications demandées par l'ANSM
<p>Adresse postale</p>	<p>ANSM DMFR – PGF 520 143/147, boulevard Anatole France 93285 SAINT-DENIS Cedex</p>	<p>Veillez apposer le code 520 sur les plis (enveloppe et lettre).</p>

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

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

Veillez :

- Soit adresser votre demande à l'adresse e-mail aec-essaiscliniques@ansm.sante.fr ou ams-essaiscliniques@ansm.sante.fr selon le type de dossier en indiquant « Demande de RDV/ n° EUDRACT + référence attribuée à la demande le cas échéant » en objet de l'e-mail
- Soit prendre un rendez-vous téléphonique avec la personne en charge du suivi de votre dossier dans la direction concernée de l'ANSM, dont les coordonnées (tél et e-mail) sont mentionnées sur le courrier déjà émis par cette direction relatif à votre dossier (par exemple l'accusé de réception ou la décision de l'ANSM rendue sur l'EC).

1.2. AUTRES CONTACTS UTILES A L'ANSM POUR LES ESSAIS CLINIQUES DE MEDICAMENTS

EVALUATION ET AUTORISATION DES ESSAIS CLINIQUES DE MEDICAMENTS

Direction Produits 1 ONCOH	Pôle HEMATO Médicaments en hématologie, immuno-transplantation, néphrologie, médicaments dérivés du sang	Tél. : + 33 (1) 55 87 34 97
	Pôle ONCO Médicaments en oncologie solide	Tél. + 33 (1) 55 87 34 63
	Pôle STARC Médicaments de thérapie cellulaire, radiopharmaceutiques	Tél. + 33 (1) 55 87 40 46
Direction Produits 2 CARDIO	Pôle VASC Médicaments en cardio-vasculaire, thrombose, métabolisme, rhumatologie, stomatologie	Tél. : + 33 (1) 55 87 32 80 / 35 36
	Pôle ENDOC Médicaments en endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie	Tél. : + 33 (1) 55 87 32 52 / 35 36
Direction Produits 3 NEURHO	Pôle SYNAPS Médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, addiction de l'alcool	Tél. : + 33 (1) 55 87 37 47
	Pôle DOLORH Médicaments en antalgie, anti-inflammatoires non stéroïdiens, ophtalmologie et médicaments de l'addiction au tabac	Tél. : + 33 (1) 55 87 38 54
	Pôle STUP Médicaments psychotropes et stupéfiants et des addictions aux stupéfiants	Tél. : + 33 (1) 55 87 36 33
Direction Produits 4 INFHEP	Pôle GASTRO Médicaments en hépato-gastro-entérologie, dermatologie, maladies métaboliques rares, solutés de perfusion, nutrition parentérale, des antidotes	Tél. : + 33 (1) 55 87 36 73
	Pôle ATBVAC Vaccins, antibiotiques, antifongiques, antiparasitaires	Tél. : + 33 (1) 55 87 35 13
	Pôle VIROGEN Virologie, Thérapie génique	Tél. : + 33 (1) 55 87 34 03
Direction Politiques Autorisation et Innovation DPAI	Pôle politiques publiques et processus d'innovation EC de phases précoces	Tél. : + 33 1 55 87 35 73 / 33 56

REFERENT PROCESSUS ESSAIS CLINIQUES

Direction Politiques Autorisation et Innovation DPAI	Pôle pilotage et sécurisation des métiers, processus et pharmacopée	Tél. : + 33 (1) 55.87.30.00
---	---	-----------------------------

INSPECTION DES ESSAIS CLINIQUES / BONNES PRATIQUES CLINIQUES

Direction Inspection	Pôle Inspection des essais et des vigilances	Tél. : + 33 (1) 55.87.37.14 ou + 33 (1) 55.87.32. 94
-----------------------------	--	---

REGLEMENTATION DES ESSAIS CLINIQUES

Direction des affaires juridiques et réglementaires DAJR	Pôle réglementaire Questions sur les essais cliniques de médicaments d'ordre juridique ou réglementaire notamment concernant la réglementation, les modalités pratiques d'application, la qualification des recherches, le caractère substantiel des modifications de la recherche.	Tél. : + 33 (1) 55.87. 36. 58 Ou dajr@ansm.sante.fr
	Pôle import/export Demande d'autorisation d'importation avant autorisation de l'essai clinique	Tél. : + 33 (1) 55.87. 36 32 Ou dajr@ansm.sante.fr

1.3 INFORMATIONS DISPONIBLES SUR LE SITE INTERNET DE L'ANSM UTILES POUR LES EC

ANSM	http://www.ansm.sante.fr	<ul style="list-style-type: none"> Rubrique essais cliniques : Textes applicables aux essais cliniques / Avis aux promoteurs / Formulaires à télécharger / Recommandations sur les essais cliniques Accueil>Activités > Gérer les essais cliniques > Médicaments et produits biologiques Base de données publique des médicaments / Résumés des caractéristiques du produit (RCP) Médicaments de thérapie innovante accueil > L'ANSM > soutenir l'innovation > Médicaments de thérapie innovante Accompagnement de l'innovation Activités>Soutenir l'innovation> Accompagnement de l'innovation
------	---	--

2. AUTRES SITES INTERNET UTILES POUR LES EC

ORGANISMES	ADRESSES INTERNET	RUBRIQUES UTILES
Commission européenne	http://www.ec.europa.eu/index_fr.htm	<ul style="list-style-type: none"> Réglementation européenne applicable aux essais cliniques (Volume 10 Eudralex) http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm
EMA	http://www.ema.europa.eu	<p>Obtention des accès Eudralink Obtention du numéro EudraCT / Saisie du formulaire de demande d'autorisation d'essai clinique https://eudract.ema.europa.eu Cliquer sur "Access to EudraCT Application"</p> <ul style="list-style-type: none"> Base de données européenne EudraCT Répertoire public européen des essais cliniques - Encadré « EU Clinical Trials Register » sur la page d'accueil - ou www.clinicaltrialsregister.eu Résumés des caractéristiques du produit (RCP) des médicaments disposant d'une AMM européenne Find medicine > Human medicines Textes applicables aux essais cliniques de médicaments Home > Human regulatory > Clinical Trials

ORGANISMES	ADRESSES INTERNET	RUBRIQUES UTILES
CTFG	http://www.hma.eu	<p>Clinical trial facilitation Group (CTFG) Procédure de pré-soumission européenne des demandes d'autorisation d'essais cliniques de médicaments [« Voluntary Harmonisation Procedure » (VHP)]</p> <p>http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMAWorking_Groups/CTFG/2013_06_CTFG_VHP.pdf</p>
CNCPP	http://www.cncpp.fr	Conférence nationale des comités de protection des personnes
CNRIPH		<p>Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine dqs-cnriph@sante.gouv.fr</p>
Ministère chargé de la santé		<p>Questions-réponses sur les recherches impliquant la personne humaine http://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/recherches-impliquant-la-personne-humaine/</p>

INTRODUCTION

RAPPEL DU DISPOSITIF LEGISLATIF ET REGLEMENTAIRE

La loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (dite loi Jardé), telle que modifiée par l'ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 et le décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 (qui a depuis été modifié par le décret n°2017-884 du 9 mai 2017) sont entrés en vigueur le 18 novembre 2016.

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

Les nouvelles dispositions sont codifiées au titre II du livre Ier de la première partie du code de la santé publique (articles L. 1121-1 à L. 1121-16-12 et R. 1121-1 à R. 1125-26 du CSP). Le décret n° 2017-884 du 9 mai 2017 a modifié certaines dispositions réglementaires relatives aux recherches impliquant la personne humaine. Des arrêtés du ministre chargé de la santé et des décisions du Directeur général de l'ANSM complètent ce dispositif.

Ainsi, les recherches impliquant la personne humaine (RIPH), sont entendues comme les recherches organisées et pratiquées sur des personnes volontaires saines ou malades en vue de développer les connaissances biologiques ou médicales. Les RIPH sont réparties en 3 catégories :

- les recherches mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1 du CSP (RIPH interventionnelles) :
Ce sont les RIPH qui comportent une/des intervention(s) sur les personnes non justifiée(s) par sa prise en charge habituelle ; l'intervention comporte des risques ou contraintes ne pouvant être considérés comme minimes. Elles correspondent à ce qui était défini sous la législation précédente comme « recherches biomédicales » ;
- les recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du CSP (RIPH interventionnelles à risques et contraintes minimales) :
Ce sont les RIPH qui comportent une/des interventions à risques et contraintes minimales, dont la liste est fixée par arrêté (cf. Annexe 1 de cet avis aux promoteurs). Une partie de ces recherches correspond à ce qui était défini sous la précédente législation comme « les recherches visant à évaluer les soins courants » ; ces recherches ne peuvent pas porter sur le médicament.
- les recherches mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 du CSP (RIPH non interventionnelles) :
Ce sont les RIPH qui comportent des actes ou procédures sans risque et contrainte par rapport à ce qui est prévu dans le cadre du soin et dont la liste est fixée par arrêté (cf. Annexe 1). Dans ce cas, les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle et la recherche est dite non interventionnelle ou observationnelle.

Pour être mise en œuvre en France, une RIPH doit obtenir au préalable :

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

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

L'ANSM est l'autorité compétente en charge d'autoriser, surveiller et inspecter les RIPH mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1 du CSP et dispose d'un pouvoir de police sanitaire, notamment en cas de risque pour la santé publique. Pour autoriser un essai clinique, l'ANSM se prononce au regard de la sécurité des personnes qui se prêtent à l'essai en considérant notamment la sécurité et la qualité des produits utilisés au cours de la recherche, leurs conditions d'utilisation, et la sécurité des personnes au regard des actes pratiqués, des méthodes utilisées et des modalités prévues pour le suivi de ces personnes.

Le CPP rend son avis sur les conditions de validité de la recherche, notamment au regard de la protection des personnes, des informations des participants, de la procédure à suivre pour obtenir leur consentement éclairé, de la qualification des investigateurs, de l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre.

NB | Cet avis aux promoteurs ne prend pas en compte les dispositions du règlement (UE) N°536/2014 du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments ni celles à l'article L.1124-1 du code de la santé publique, dans l'attente de leur entrée en application.

Les références des textes législatifs et réglementaires citées dans cet avis aux promoteurs sont mentionnées à l'Annexe 1 de cet avis aux promoteurs.

Par ailleurs, ces textes sont disponibles sur le site internet de l'ANSM à l'adresse suivante :

www.ansm.sante.fr (rubrique "Activités / Gérer les essais cliniques" dans la sous rubrique relative aux essais cliniques de médicament").

PORTEE ET OBJET DE CET AVIS AUX PROMOTEURS

Ce document s'adresse aux promoteurs d'essais cliniques, aux demandeurs d'autorisation d'essai clinique et autres sociétés prestataires de service mandatées par ces promoteurs, ainsi qu'à toute personne ou organisme susceptible d'être concerné par ce dispositif.

Il a pour objectif de faciliter la lecture du dispositif législatif et réglementaire applicable à ces recherches en France et d'apporter des informations pratiques en termes de procédure, format et contenu des dossiers relatifs aux essais cliniques de médicaments transmis à l'ANSM.

Cet avis aux promoteurs a pour vocation d'aborder uniquement les aspects du dispositif relatifs à l'ANSM pour les RIPH mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1 du CSP. Par conséquent, il n'aborde pas ceux relatifs aux CPP.

Il s'articule autour de 2 tomes :

- le tome I qui fait l'objet de ce document porte sur :
 - la demande d'autorisation d'essai clinique à l'ANSM,
 - la déclaration du début de l'essai,
 - les modifications de l'essai,
 - la fin d'essai;
- le tome II qui porte sur la vigilance des essais cliniques de médicament.

Cet avis aux promoteurs vise uniquement les RIPH mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1 du CSP portant sur des médicaments à usage humain définis à l'article L. 5121-1 du CSP, y compris :

- les médicaments de thérapie innovante (MTI) [médicaments de thérapie génique (TG), médicaments de thérapie cellulaire somatique (TC), médicaments issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire et médicaments combinés de thérapie innovante),
- les MTI préparés ponctuellement (MTI-PP),
- les médicaments comportant en tout ou partie des organismes génétiquement modifiés (OGM)].

NB

Cet avis aux promoteurs concerne également les essais cliniques de médicaments qui ont obtenu une autorisation de l'ANSM et/ou l'avis favorable d'un CPP avant la date d'entrée en vigueur de la loi Jardé modifiée, le 18 novembre 2016 (recherches biomédicales soumises selon le régime de la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 précédemment en vigueur).

En effet, certaines dispositions de la loi Jardé modifiée et de ses textes d'application relatives notamment au début, aux modifications et à la fin d'une recherche mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du CSP s'appliquent aussi aux recherches biomédicales qui sont toujours **en cours**.

Cet avis aux promoteurs ne concerne donc pas :

- les recherches autres que les RIPH : par exemple, les recherches précliniques incluant les recherches menées chez l'animal, les recherches *in vitro*, les recherches conduites à partir de l'exploitation de traitements de données ;
- les RIPH ne portant pas sur des médicaments ;
- les RIPH portant sur des médicaments mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 du CSP (recherches non interventionnelles).

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

La Commission européenne a publié le document de intitulé « Questions & Answers » (Eudralex – Volume 10 Clinical trials guidelines) qui répond aux questions fréquemment posées sur les essais cliniques de médicament.

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

A cet égard, pour toute question sur la qualification des recherches au regard du régime juridique applicable [s'agit-il d'une RIPH ? s'agit-il d'une RIPH mentionnée au 1° ou au 3° de l'article L. 1121-1 du CSP...], le promoteur est invité à solliciter l'avis de l'ANSM, si possible avant le dépôt à l'ANSM de la demande d'autorisation d'essai clinique.

2. Pour toute question relative au suivi d'un dossier soumis à l'ANSM relatif à un essai clinique de médicament

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

MISES A JOUR DE L'AVIS AUX PROMOTEURS

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

Cette liste de diffusion donne accès à toutes les nouvelles informations diffusées par l'ANSM, incluant celles relatives aux essais cliniques.

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

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

I – DEMANDE D'AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE DE MEDICAMENT AUPRES DE L'ANSM

PREAMBULE

- Décision AEC
- Indication détaillée CT-1 : § 13 et 26

Préalablement à la mise en place en France d'un essai clinique de médicament, le demandeur doit effectuer les étapes suivantes :

- obtenir un numéro d'identification de l'essai correspondant au numéro d'enregistrement de l'essai dans la base européenne des essais cliniques de médicaments (EudraCT) à partir de l'application disponible sur internet à l'adresse <https://eudract.ema.europa.eu/>
- transmettre un dossier de demande d'autorisation d'essai clinique de médicament (AEC) à l'ANSM en suivant les modalités d'envoi décrites ci-après ;
- transmettre un dossier de demande d'avis au CPP désigné de façon aléatoire selon les modalités définies par la Direction générale de la santé.

Pour mémoire, dans tous les cas, l'essai ne peut débuter qu'après obtention à la fois de l'autorisation d'essai accordée par l'ANSM et de l'avis favorable rendu par le CPP.

Le demandeur a la possibilité de déposer le dossier à l'ANSM :

- avant la demande d'avis au CPP ;
- ou en même temps que la demande d'avis au CPP ;
- ou après avoir déposé la demande d'avis au CPP ou après avoir obtenu l'avis du CPP.

NB

Si le promoteur a décidé de suivre la procédure de la phase pilote (phase expérimentale mise en place par l'ANSM et visant à se préparer au règlement (UE) N°536-2014 du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain.), il doit dans ce cas se reporter aux indications disponibles sur le site internet de l'ANSM à la rubrique dédiée, notamment dans le document intitulé « *Guide pratique d'information pour les demandeurs : Essais cliniques de médicaments déposés dans le cadre de la phase pilote* ».

Ainsi, conformément à cette procédure, le promoteur doit obligatoirement adresser la demande d'AEC à l'ANSM et la demande d'avis au CPP de façon parallèle et simultanée le même jour et par voie électronique selon les modalités décrites dans le Guide pratique suscit

1.1. LE DEMANDEUR DOIT-IL S'ACQUITTER D'UNE TAXE ?

Non. la soumission d'un dossier de demande d'AEC à l'ANSM (et de demande d'avis auprès d'un CPP) n'est pas assujettie au versement d'une taxe.

1.2. QUI DEPOSE LE DOSSIER ?

- Article L. 1121-1 ; Décision AEC
- Indication détaillée CT-1 : § 13 et 14

Le dossier de demande d'AEC est adressé à l'ANSM par le demandeur (cf. Annexe 2 « Définitions »).

1.3. QUAND DEPOSER LE DOSSIER ?

Il n'existe pas de jour imposé dans la semaine pour le dépôt des dossiers de demande d'AEC auprès de l'ANSM. Il est recommandé, dans la mesure du possible, de privilégier des dépôts en dehors des périodes de fin d'année et estivales.

1.4. COMMENT DEPOSER LE DOSSIER ?

- Décision AEC
- Indication détaillée CT-1 : § 24

Le dossier de demande doit être soumis sous forme électronique uniquement, c'est-à-dire :

- de préférence, par courrier électronique,
- ou exceptionnellement, sur support électronique adressé par voie postale.

1.4.1. MODALITES D'ENVOI DES DEMANDES D'AEC

1.4.1.1. ENVOI PAR COURRIER ELECTRONIQUE

Il est fortement recommandé de transmettre le dossier par courrier électronique à l'adresse e-mail dédiée : **aec-essaiscliniques@ansm.sante.fr**.

Il est possible d'utiliser le système de messagerie sécurisé Eudralink proposé par l'Agence européenne des médicaments (EMA) pour adresser les dossiers d'essais cliniques à l'ANSM.

Pour accéder à Eudralink, l'utilisateur doit, au préalable, faire une demande d'ouverture d'un compte Eudralink (demande nominative) en se connectant au portail <https://servicedesk.ema.europa.eu>

Dans le cas d'une transmission du dossier par voie électronique à l'aide d'Eudralink : L'ANSM accepte de confirmer les envois par Eudralink. Cependant, l'e-mail généré automatiquement par Eudralink confirmant la réception de l'e-mail transmettant à l'ANSM le dossier de demande d'AEC ne doit pas être considéré comme un accusé de réception/recevabilité de la demande (cf. section 1.6.1 de cet avis aux promoteurs).

NB

Il est recommandé de suivre les indications suivantes :

- fixer une date d'expiration du message de 90 jours
- ne pas sélectionner un envoi avec mot de passe
- attacher les documents du dossier dans un dossier compressé (dossier zip ou 7z) sans mot de passe.

1.4.1.2. ENVOI SUR SUPPORT ELECTRONIQUE ADRESSE PAR VOIE POSTALE

Ce mode de transmission est à utiliser uniquement en cas d'impossibilité d'envoyer la demande par e-mail.

Les supports acceptés sont les suivants : CD-Rom, clef USB, DVD.

Ceux-ci doivent être envoyés à l'ANSM par courrier postal en recommandé avec accusé de réception.

Remarques importantes pour l'envoi d'une demande d'AEC à l'ANSM :

- ① Le courrier de demande d'AEC signé est le seul document qui peut être envoyé sous forme papier.
- ② Lors de la soumission électronique du dossier ou de tout autre document, il est important de veiller à ce que ceux-ci soient exploitables par l'ANSM (l'ANSM doit être en mesure d'ouvrir les fichiers joints). A défaut, ces dossiers et documents seront considérés comme non recevables.
- ③ Les documents versés électroniquement doivent être au format Word ou PDF texte hormis le formulaire de demande d'AEC qui doit être également versé au format XML (cf. § 1.5.2 ② page suivante). Si le format PDF texte est choisi, il s'agit du mode texte et non image.
- ④ Chaque pièce du dossier de demande d'AEC doit faire l'objet d'un fichier distinct.
Par conséquent, **un dossier de demande d'AEC ne doit pas être constitué d'un unique fichier PDF**

1.4.1.3. FORMATAGE DES E-MAILS ET NOMMAGE DES FICHIERS

Afin de faciliter le bon aiguillage des dossiers auprès des services en charge d'instruire les essais cliniques à l'ANSM, l'Annexe 3 de cet avis aux promoteurs précise des règles de nommage des e-mail d'envoi des demandes ainsi que des dossiers joints à ces e-mails.

1.5.1. GENERALITES

1.5.1.1. LANGUE

| Indication détaillée CT-1 : § 25

La Commission européenne encourage les autorités compétentes à accepter l'anglais comme langue de communication avec les demandeurs, pour les documents qui ne sont ni destinés au public ni aux personnes se prêtant à l'essai.

NB L'ANSM tolère que le dossier de demande d'AEC lui soit transmis en langue anglaise, à l'exception **du contenu de l'étiquetage des médicaments expérimentaux et du résumé du protocole** tel que soumis au CPP concerné qui doivent obligatoirement être rédigés en langue française.
La soumission de documents dans une langue autre que le français ou l'anglais n'est pas acceptée et constitue un motif de non recevabilité de la demande.

1.5.1.2. PRINCIPES A RESPECTER

- **Justification de la non transmission d'informations**

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

A titre d'exemple :

- la transmission d'un autre document qu'un Résumé des Caractéristiques du Produits (RCP) (ex : fiche du dictionnaire Vidal) doit être justifiée ;
- le sommaire détaillé et le glossaire du dossier du médicament expérimental (DME), de même que l'évaluation globale des risques et des bénéfices, peuvent faire partie intégrante du DME. Il n'est donc pas nécessaire, dans ce cas, de créer une rubrique spécifique pour ces documents ;
- l'attestation établie par le promoteur, précisant que les études servant de base aux données non cliniques présentées ont été menées dans des installations satisfaisant aux principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) (attestation BPL), peut ne pas être individualisée mais figurer en clair dans le chapitre sur les données non cliniques du DME ou de la brochure pour l'investigateur (BI).

Ces justifications/précisions sont apportées dans le courrier de demande d'AEC (cf. § 1.5.2 ① de cet avis aux promoteurs). Il appartiendra alors à l'ANSM, au vu des éléments fournis, de se prononcer sur la recevabilité du dossier de demande d'AEC.

- **Cohérence des informations versées dans les documents transmis**

Il est important de veiller à la cohérence des informations versées d'un document à l'autre.

A titre d'exemple, le titre de la recherche doit être le même sur le protocole, dans le formulaire de demande d'autorisation d'essai clinique (FAEC), ainsi que sur tous les documents où il est reporté.

1.5.1.3. DOCUMENTS NON REQUIS

Les éléments suivants **ne sont pas à joindre** au dossier de demande d'AEC adressé à l'ANSM (liste non exhaustive) :

- la note d'information destinée aux personnes qui se prêtent à la recherche et le formulaire de recueil du consentement ;
- les cahiers d'observation ;
- les curriculum vitae des investigateurs ;
- les supports susceptibles d'être utilisés en vue du recrutement des personnes qui se prêtent à la recherche ;
- le « core data set » du formulaire de demande d'AEC (cf. II.2.② de cet avis aux promoteurs) ;
- le reçu de confirmation du numéro d'enregistrement de l'essai EudraCT ;
- l'autorisation écrite permettant au demandeur d'agir pour le compte du promoteur lorsque le demandeur n'est pas le promoteur ;
- la copie de l'attestation d'assurance prévue à l'article L. 1121-10 du CSP ;
- l'avis d'un comité scientifique consulté par le promoteur (« peer review ») ;
- la copie des autorisations de lieu de recherches mentionnées à l'article L. 1121-13 du CSP ;
- la copie des autorisations mentionnées à l'article R. 5132-74 du CSP pour les médicaments classés comme stupéfiants et à l'article R. 5132-88 du CSP pour les médicaments classés comme psychotropes ;

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

NB

Bien qu'il ne soit pas prévu que le promoteur joigne au dossier de demande d'AEC une copie des autorisations requises pour la mise en place de l'essai ou pour l'utilisation du médicament expérimental (telle que l'autorisation de lieu de recherche par exemple), le promoteur doit veiller à se conformer à l'ensemble des exigences législatives et réglementaires liées à la mise en place d'essais cliniques portant sur un médicament (cf. § 23 de l'indication détaillée CT-1). Il relève donc de sa responsabilité de veiller à ce que ces autorisations soient obtenues préalablement au commencement de l'essai.

1.5.2. PIÈCES A VERSER

Le dossier de demande d'AEC contient les pièces détaillées ci-après, récapitulées à l'[Annexe 4](#) de cet avis aux promoteurs.

Dans le cas particulier d'un essai clinique portant sur un ME sans administration de celui-ci (étude de suivi de la tolérance d'un ME ayant fait l'objet d'un essai précédent par exemple) le contenu du dossier de demande d'AEC est allégé (cf. Annexe 8 de cet avis aux promoteurs).

①

COURRIER DE DEMANDE D'AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE (lettre de couverture)

- Décision AEC
- Indication détaillée CT-1 : § 27 à 33

• **Contenu**

Le courrier de demande d'AEC (ou lettre de couverture) doit obligatoirement préciser les informations mentionnées ci-après:

NB

L'absence de courrier de demande ou un courrier de demande ne comportant pas l'ensemble des informations requises constituent un **motif de non recevabilité** du dossier de demande d'AEC.

- en objet du courrier :
 - **le titre de l'essai** ;
 - **le numéro de protocole** attribué par le promoteur (s'il est disponible) ;
 - **le numéro EudraCT** : Il s'agit du numéro d'identification unique européen de l'essai qui doit être attribué à tout projet d'essai portant sur un médicament. Ce numéro doit être indiqué lors de toute demande d'AEC à l'ANSM et demande d'avis au CPP. Le numéro EudraCT est obtenu en suivant la procédure indiquée à la rubrique « Help » du site Internet de l'application EudraCT (cf. « Adresses utiles » au début de cet avis aux promoteurs).

Ce courrier doit également préciser:

- **les particularités de l'essai ;**

NB

Dans le cas particulier des essais avec un nouveau design comme les essais « plateforme » (cf. définition à l'Annexe 2 de cet avis aux promoteurs), il convient d'apporter dans le courrier de demande des informations sur les objectifs du projet initial soumis et les évolutions envisagées du protocole qui feront l'objet de demandes de modifications substantielles ultérieures.

- **les caractéristiques spécifiques des personnes** susceptibles de participer à l'essai ;

Exemple : personnes incapables de consentir, personnes mineures, femmes enceintes.

- **s'il s'agit d'une première administration** à l'Homme d'une nouvelle substance active (cf. Annexe 2 « Définitions »);
- **s'il existe des avis scientifiques sur l'essai ou sur le médicament expérimental (ME)**, rendus par l'Agence européenne des médicaments (EMA) ou par l'autorité compétente d'un Etat membre de l'UE ou d'un pays tiers ;
- **si l'essai s'inscrit ou est destiné à s'inscrire dans un plan d'investigation pédiatrique (PIP) ;**
- **si le ME ou le médicament auxiliaire est classé comme stupéfiant ou substance psychotrope ;**

NB

Des recommandations générales sur les conditions d'utilisation et la gestion des médicaments psychotropes et des stupéfiants au cours des essais cliniques sont proposées à l'Annexe 5 de cet avis aux promoteurs

- **la localisation des informations pertinentes dans le dossier de demande d'AEC** (lorsque la localisation dans le dossier des éléments demandés n'est pas celle attendue) ;
- **la localisation des informations de référence sur la sécurité (IRS)** dans le dossier de demande d'AEC, permettant d'évaluer le caractère attendu ou inattendu de tout effet indésirable survenant au cours de l'essai ;
- **s'il s'agit d'une re-soumission** d'un dossier de demande d'AEC préalablement retiré. Il devra alors être indiqué le numéro EudraCT et la référence ANSM de la demande concernée et les modifications effectuées par rapport aux documents précédemment versés.

NB

Le cas échéant, les informations supplémentaires suivantes devraient figurer dans le courrier de demande, ce afin de faciliter l'instruction du dossier par l'ANSM :

- en cas de pré-soumission préalable du dossier de demande d'AEC [dans le cadre de la procédure de pré-soumission proposée par l'ANSM ou dans le cadre de la procédure européenne « Voluntary Harmonisation Procedure » (VHP) [cf. § 1.9.1 – Procédure particulières de cet avis aux promoteurs] :
- la mention de l'existence de cette pré-soumission (avec les références de la demande de pré-soumission et transmission de l'avis rendu sur cette demande) ;
- la mention des modifications éventuelles effectuées par rapport aux documents précédemment versés
- l'indication que le protocole a été ou n'a pas été soumis pour avis à une association de patients.

- **Modèle à utiliser**

L'ANSM recommande aux promoteurs d'utiliser le modèle de courrier de demande d'AEC mis à leur disposition sur son site Internet correspondant à la dernière version publiée (cf. « Adresses utiles au début de cet avis aux promoteurs »).

En effet, grâce aux informations versées dans ce courrier, l'ANSM dispose d'un aperçu concis des éléments clés du dossier, lui permettant notamment d'instruire la recevabilité de la demande d'AEC plus rapidement (si possible dans des délais inférieurs au délai réglementaire de 10 jours fixé par l'indication détaillée CT-1).

• Format - Signature

Le courrier de demande d'AEC doit être signé. Deux cas de figure peuvent être envisagés :

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

NB

Concernant les informations relatives au demandeur portées sur le courrier de demande, il est impératif qu'elles correspondent aux informations mentionnées à la rubrique C1 du formulaire de demande d'AEC (FAEC).

② FORMULAIRE DE DEMANDE D'AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE (FAEC) : Format pdf texte et format xml.

- Décision AEC
- Indication détaillée CT-1 : § 34 à 40

QUEL FORMULAIRE UTILISER ?

• Modèle à utiliser

Le formulaire de demande d'AEC (FAEC) doit être saisi à partir du site Internet de la base EudraCT (base européenne des essais cliniques). Ce site Internet permet au demandeur de compléter le FAEC en ligne et de le sauvegarder sur son propre ordinateur aux formats PDF texte et XML.

• Langue à utiliser

Ce formulaire est disponible uniquement en langue anglaise.

Il est demandé de compléter l'ensemble des rubriques.

Certains champs contenant des informations destinées à être publiées sur le répertoire européen des essais cliniques de médicaments CTR sont à renseigner en anglais obligatoirement et si le promoteur le souhaite dans une autre langue.

Il est conseillé de compléter aussi en français les champs prévoyant une information en anglais et dans une autre langue, afin de rendre les données accessibles au public français lors de la consultation de l'essai sur le répertoire européen CTR. Il s'agit des informations suivantes :

- le titre complet de l'essai, et en langage facilement compréhensible,
- la condition médicale étudiée (affection ou pathologie étudiée),
- les objectifs principaux et secondaires,
- les critères d'inclusion et de non inclusion,
- les critères d'évaluation primaires et secondaires,
- la définition de la fin de l'essai.

• Formats

Le formulaire doit être transmis à l'ANSM :

- au format PDF texte,
- et au format électronique XML (voir ci-après).

NB

Seule l'application EudraCT permet de générer une version du formulaire aux formats PDF texte et XML requis.

➤ FAEC – Format PDF texte

Le FAEC au format PDF texte doit être signé. La signature du demandeur confirme que le promoteur s'est assuré que :

- les informations fournies sont complètes,

- les documents joints au dossier sont fidèles aux informations disponibles,
- l'essai clinique sera conduit conformément au protocole,
- l'essai clinique sera conduit et les suspicions d'effets indésirables graves et inattendus et autres informations relatives aux résultats seront communiquées conformément à la législation applicable.

Deux cas de figure peuvent être envisagés :

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

➤ FAEC – Format XML

La version XML du FAEC doit correspondre à la version PDF texte transmise également (cf. § 1.5.2 ② de cet avis aux promoteurs).

- ① Le format électronique XML du FAEC est utilisé par l'ANSM afin de lui permettre d'introduire dans la base de données EudraCT les informations extraites de la demande d'autorisation de la recherche.

Depuis décembre 2017, l'ANSM a mis en place des modifications organisationnelles visant à améliorer la traçabilité et le suivi de l'instruction des demandes d'AEC. Ainsi le FAEC format XML est téléchargé dans la base EudraCT dès réception de la demande par l'ANSM avant toute évaluation de la recevabilité.

Si le demandeur ne transmet pas un FAEC format XML correctement complété au niveau de toutes les rubriques dans l'application EudraCT, alors les données du formulaire ne pourront pas être téléchargées dans la base EudraCT.

Dans ce dernier cas, la demande sera considérée non recevable d'emblée et il sera demandé au promoteur de redéposer l'intégralité de la demande d'AEC accompagnée du FAEC format XML corrigé.

- ② Certaines informations figurant dans le FAEC seront ensuite rendues publiques dans le cadre de leur publication sur le répertoire public européen des essais cliniques diffusé sur le site Internet de l'EMA.

Ainsi, une fois que l'ANSM a téléchargé dans la base EudraCT les données issues du FAEC au format XML, certaines données du FAEC sont rendues publiques [conformément aux lignes directrices applicables publiées par la Commission européenne et diffusées sur son site Internet dans la rubrique « Eudralex – Volume 10 Clinical trials guidelines » : https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10_en].

COMMENT COMPLETER LE FORMULAIRE ?

Des instructions relatives aux modalités de remplissage du formulaire sont disponibles sur le site Internet de l'application EudraCT (Login to EudraCT < Help < Protocol related information < Prepare Clinical Trial Application). Il est également possible de contacter le service d'assistance de l'EMA dont les coordonnées sont disponibles sur le site Internet de l'application EudraCT, dans la rubrique « Contact Us ».

Il est impératif :

- de cocher, en page 1 du FAEC soumis à l'ANSM, la case « Request for authorisation to the Competent Authority » (la case « Request for opinion of the Ethics Committee » ne devant être cochée que pour le FAEC soumis au CPP),
- NB**
- de mentionner la France à l'item A.1 de ce formulaire (Etat membre concerné par la demande), qui seule doit apparaître dans la version envoyée à l'ANSM.
 - de compléter correctement la rubrique A.6 (Présoumission)
 - de renseigner les champs à compléter en anglais obligatoirement et éventuellement dans une autre langue (français par exemple).

En effet, l'ANSM ne pourra pas introduire les informations figurant dans le FAEC dans la base de données EudraCT si aucun pays n'est renseigné ici, ou si le pays précisé ne correspond pas à la France.

Ainsi, si dans le FAEC soumis à l'ANSM, l'item A.1 indique « Italy », les informations du formulaire ne pourront pas être introduites par l'ANSM dans la base de données EudraCT.

③ PROTOCOLE DE L'ESSAI CLINIQUE ET SON RESUME

③.1. Protocole de l'essai (pièce requise dans tous les cas)

- Articles L. 1123-7 et R. 1123-37 du CSP
- Arrêté Protocole
- Indication détaillée CT-1 : § 41 à 50 ; § 52

• Version

Il est impératif que le promoteur fournisse la dernière version du protocole.

La transmission de plusieurs versions d'un même protocole n'est pas acceptable, de même que la transmission d'un protocole accompagné de multiples amendements non intégrés à celui-ci. Dans ce dernier cas, il est recommandé de soumettre une version consolidée et de lister les amendements dans une annexe au protocole ou en début du protocole consolidé.

NB

A titre dérogatoire pour les essais multinationaux, en cas de modifications substantielles du protocole ne concernant que la conduite de l'essai en France (amendements locaux), l'ANSM accepte que les amendements locaux soient soumis dans une annexe au protocole si le protocole prévoit explicitement un renvoi à cette annexe pour les spécificités nationales de sorte que l'investigateur dispose de la bonne information pour la conduite de l'essai.

• Date et numéro de version

Le protocole doit comporter un numéro de version attribué par le promoteur et être daté.

Cette date et ce numéro de version du protocole doivent être reportés à l'item A.4 du formulaire de demande d'AEC (FAEC).

• Contenu et présentation

Le contenu et la présentation du protocole sont fixés dans l'arrêté « Protocole » qui renvoie à l'indication détaillée CT-1, laquelle prévoit que le contenu et la présentation du protocole se conforment à la section 6 de la recommandation relative aux bonnes pratiques cliniques intitulée « Community Guideline on Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95 (ICH E6)) ».

A cet égard, l'indication CT-1 précise notamment que le protocole :

- **comprend les informations relatives aux sous-études (études ancillaires)** conduites sur tous les sites d'essai ou seulement sur certains sites spécifiques ;
- **comprend les informations utiles à l'évaluation de l'essai clinique par le comité d'éthique** (le CPP en France). Dans ce but, le protocole doit comprendre les informations suivantes :
 - une analyse de la pertinence de l'essai clinique et de sa conception pour permettre une évaluation selon l'article 6, paragraphe 3, point a), de la directive 2001/20/CE,
 - une évaluation des bénéfices et des risques attendus comme prévu à l'article 3, paragraphe 2, point a), de la directive 2001/20/CE [voir article 6, paragraphe 3, point b), de la directive 2001/20/CE],
 - une justification de la participation de personnes incapables de donner leur consentement éclairé ou d'autres populations protégées telles que des mineurs [voir article 6, paragraphe 3, point g), de la directive 2001/20/CE],
 - une description détaillée de la procédure de recrutement et de consentement éclairé, en particulier lorsque les participants sont incapables de donner leur consentement éclairé [voir article 6, paragraphe 3, point k), de la directive 2001/20/CE] ;

- **peut définir le médicament expérimental en termes seulement de substance active ou de code ATC** (anatomique, thérapeutique, chimique – niveau 3 à 5) et ne pas spécifier le nom commercial, lorsque l'essai clinique porte sur une substance active disponible dans l'UE dans plusieurs médicaments avec plusieurs noms commerciaux (cas notamment des essais rendant compte des pratiques cliniques locales au niveau de chaque site d'essai dans chaque Etat membre concerné) ;
- **en ce qui concerne la notification des événements indésirables :**
 - peut identifier les événements indésirables graves qui ne nécessitent pas une notification immédiate par l'investigateur (voir article 16, paragraphe 1, de la directive 2001/20/CE),
 - doit identifier les événements indésirables ou les résultats d'analyse anormaux, déterminants pour les évaluations de la sécurité, qui doivent être notifiés au promoteur (voir article 16, paragraphe 2 de la directive 2001/20/CE) ;
 - le cas échéant, précise les modalités de levée de l'insu sur les ME ;
- **comprend une définition claire et non ambiguë de la fin de l'essai.** Généralement, il s'agit de la date de la dernière visite du dernier participant à l'essai. Toute exception à cette définition devra être justifiée dans le protocole ;
- comprend une description des modalités de fourniture des soins supplémentaires aux personnes se prêtant à l'essai, une fois leur participation à l'essai terminée, si ces soins diffèrent de ce qui est normalement attendu par rapport à leur état médical.

Mise à disposition du ME après la fin de l'essai :

Dans le cas où le ME n'est pas disponible sur le marché en France, le promoteur doit préciser dans le protocole si des modalités de mise à disposition du ME sont prévues par le promoteur après la fin de l'EC pour les patients de l'essai qui en ont tiré un bénéfice.

NB

A cet égard, il est recommandé que sa mise à disposition soit réalisée dans le cadre d'une prolongation de l'essai en ouvert, et si elle ne peut être prévue au début de l'essai, dans le cadre d'une demande de modification substantielle pour autorisation. La mise à disposition d'un ME ne disposant pas d'AMM dans le cadre réglementaire des essais cliniques est la procédure idéale qui permet de garantir la protection et sécurité des personnes. Il est recommandé au promoteur d'anticiper avec les investigateurs une telle prolongation d'essai afin d'éviter toute rupture de traitement pour les patients concernés.

Par ailleurs, le protocole doit prendre en compte les points suivants :

- **Lorsque l'essai prévoit d'utiliser des médicaments expérimentaux disposant d'une AMM européenne conformément à leur AMM dans l'essai** (médicaments du bras comparateur correspondant au traitement standard par exemple) :

Les informations mentionnées dans le protocole (critères d'inclusion, critères de non inclusion, surveillance des patients, conduites à tenir en cas d'effets indésirables et modalités de suivi des effets indésirables) relatives à ces médicaments doivent être conformes aux mentions des RCP en vigueur en France, sauf si d'autres RCP en vigueur dans d'autres EM de l'UE sont utilisés pour cette recherche (à préciser et à justifier dans ce cas dans le courrier de demande d'AEC).

Pour de tels essais, il appartient au promoteur de préciser dans le protocole ou dans une annexe que l'investigateur doit se référer aux RCP en vigueur tels que fixés par les AMM de ces médicaments joints en annexe du protocole ou de faire référence dans le protocole à la base de données publique des médicaments qui permet d'accéder à la version en vigueur en France des RCP et qui est disponible sur internet à l'adresse <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

- Le promoteur doit indiquer dans le protocole, de manière motivée, **si la constitution d'un comité de surveillance indépendant (data safety monitoring board, DSMB) est ou non prévue pour la conduite de l'essai**. A cet égard, l'EMA a publié la recommandation intitulée « Guideline on data monitoring committees » (EMEA/CHMP/EWP/5872/03) (Cf. « Adresses utiles » au début de cet avis aux promoteurs).

Transmission de la charte du DSMB à l'ANSM :

NB

Il est demandé que le promoteur transmette lors de la demande d'AEC la charte du DSMB précisant sa composition et ses modalités de fonctionnement si un tel comité est prévu dans le protocole de l'essai, notamment pour les essais de 1^{ère} administration à l'Homme d'un médicament ainsi que les essais portant sur une pathologie à forte mortalité et/ou morbidité, lorsque le critère d'évaluation de la recherche, tel que défini dans le protocole, pourrait être aussi un effet indésirable grave inattendu devant faire l'objet d'une déclaration immédiate pour les essais de morbi-mortalité.

En l'absence de transmission, ce document pourra être demandé par l'ANSM avant sa prise de décision sur l'essai.

- **Pour les essais cliniques portant sur un MTI**, le promoteur doit également tenir compte pour la rédaction du protocole de l'indication détaillée publiée par la Commission européenne intitulée « Detailed guidelines on good clinical practices specific to advanced therapy medicinal products (ENTR/F/2/SF/dn D(2009) 35810 » (cf. « adresses utiles » au début de cet avis aux promoteurs), notamment en ce qui concerne la traçabilité du MTI et le suivi après la fin de l'essai.

• Signature

Le protocole doit être signé par :

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

Deux cas de figure peuvent être envisagés :

- soit le protocole comporte les signatures électronique du promoteur et de l'investigateur coordonnateur au format PDF texte ;
- soit le promoteur transmet une version scannée (format PDF-texte) du protocole comportant les signatures manuscrites du promoteur et de l'investigateur coordonnateur.

③.2. Résumé du protocole (pièce requise dans tous les cas)

- Décision AEC
- Arrêté Protocole
- Indication détaillée CT-1 : § 51

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

Le résumé du protocole doit comprendre au moins les informations suivantes :

- titre de la recherche,
- nom du/des médicaments étudié(s) ainsi qu'utilisé(s) comme comparateur(s),
- rationnel de la recherche,
- objectifs,
- critères d'évaluation,
- critères de sélection des patients ou des sujets,
- type d'étude (randomisée ou non par exemple),
- nombres de sujets à inclure, déroulement de la recherche.

③.3. Informations complémentaires pour les essais cliniques de phase précoce (le cas échéant)

Le protocole des essais cliniques de phase précoce (cf. Annexe 2 « Définitions »), doit tenir compte :

- des recommandations européennes intitulées « Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products » disponibles sur le site Internet de l'EMA et de l'ANSM.
A noter que la dernière mise à jour de ce document (EMA/CHMP/SWP/28367/07 Rev. 1) a été adoptée par l'EMA le 20 juillet 2017 et qu'elle est applicable depuis le 1^{er} février 2018 ;
- ainsi que des précisions mentionnées à l'Annexe 6 de cet avis aux promoteurs.

③.4. Avis d'une association de patients (le cas échéant)

Si une association de patients a rendu un avis sur le protocole de l'essai, il est recommandé au promoteur de le préciser dans le courrier de demande d'AEC et de le transmettre avec la version du protocole concernée.

③.5. Informations complémentaires pour les essais cliniques de thérapie ciblée en oncologie associée à un test compagnon

Pour de tels essais, le protocole doit mentionner un certain nombre d'informations mentionnées ci-après relatives au test compagnon utilisé dans le cadre de l'essai (on entend par « test compagnon », le test/dispositif médical de diagnostic in vitro permettant de sélectionner, en fonction de leur statut pour un marqueur prédictif identifié par ce test, uniquement les patients chez lesquels le traitement est susceptible d'apporter un bénéfice parmi ceux diagnostiqués pour une maladie donnée).

- Le nom du biomarqueur
- Le nom du kit, le cas échéant
- Le nom du fabricant, le cas échéant
- L'indication médicale du biomarqueur dans le protocole est-elle connue ou est-ce un nouveau biomarqueur pour l'indication ? (préciser les indications connues et validées du biomarqueur)
- Y a-t-il des kits marqués CE (au sens de la directive 98/79/CE relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro) pour ce biomarqueur, dans cette indication et/ou dans d'autres indications ? (préciser les indications ayant le marquage CE)
- Principe de la technique utilisée et mode opératoire (méthodologie)
- Conditions de prélèvement de l'échantillon biologique et conservation de cet échantillon
- Matériel associé (logiciel ...)
- Etalons et contrôles internes prévus
- Synthèse des données justifiant l'utilisation du test dans le cadre de la recherche
- Résumé des données de performance du test (sensibilité, spécificité, reproductibilité, répétabilité, limite de détection, interférences)
- Résumé de toutes les données de performance cliniques et non cliniques des investigations cliniques menées préalablement avec le même test dans la même indication et/ou dans une autre indication

Ces informations peuvent être présentées dans un document distinct du protocole (par exemple, dans le dossier technique relatif à tout autre produit que le DME) (cf Point ⑦.6 et Annexe 10 de cet avis aux promoteurs).

④ BROCHURE POUR L'INVESTIGATEUR (BI) OU DOCUMENT QUI LA REMPLACE

- Article R. 1123-37 du CSP
- Décision AEC
- Indication détaillée CT-1 : § 53 à 58 et note de bas de page n° 2 figurant en page 1

La brochure pour l'investigateur (BI) est un document qui rassemble l'ensemble de données non cliniques et, le cas échéant, cliniques concernant le médicament expérimental et qui sont pertinentes pour l'essai clinique concerné par la demande.

Son objectif est de fournir aux investigateurs et autres personnes impliquées dans la conduite de l'essai, les informations qui leur permettront de comprendre plus facilement la raison d'être des principales caractéristiques du protocole et de 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.

Toutefois, si le médicament dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France, dans un autre Etat membre ⁽¹⁾ ou dans la zone ICH ⁽²⁾, la BI peut être remplacée par un autre document qui peut être (cf. tableau n°1) :

- le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du ME, si ce médicament est utilisé conformément à l'AMM ;
- le RCP du ME complété par un résumé des données cliniques et/ou non cliniques pertinentes étayant l'utilisation du ME dans l'essai lorsque celui-ci est utilisé dans des conditions différentes de celles de l'AMM.

NB Pour les médicaments autorisés dans les pays ICH (Etats membres de l'UE, Etats-Unis, Japon), c'est le document équivalent au RCP qui est utilisé à la place de la BI.

Tableau n° 1 - Cas où une BI ou un document qui la remplace doit être transmis		
Statut du médicament expérimental (ME)	Conditions d'utilisation du ME par rapport à l'AMM	Document(s) à transmettre
AMM : <ul style="list-style-type: none"> • dans un Etat membre ⁽¹⁾ • ou dans la zone ICH ⁽²⁾ 	Conforme au RCP	RCP
	<u>Non</u> conforme au RCP	BI ou RCP <u>et</u> résumé des données cliniques et non cliniques pertinentes justifiant l'utilisation du ME dans l'essai concerné
<ul style="list-style-type: none"> • Pas d'AMM • ou AMM dans un pays autre qu'un Etat membre de l'UE ou de la zone ICH 		BI

¹ On entend par « Etat membre » :

- les Etats membres de l'Union européenne,
- et les Etats parties à l'Espace économique européen (EEE) (Islande, Norvège et Liechtenstein).

² On entend par « zone ICH » selon l'indication détaillée CT-1 : les Etats membres de l'UE, les Etats-Unis, le Japon.

④.1. Brochure pour l'investigateur (BI)

• Contenu

Le contenu de la BI doit être conforme selon les dispositions de l'indication détaillée CT-1 à :

- l'article 8, § 1, de la directive 2005/28/CE relative aux bonnes pratiques cliniques ;
- la recommandation ICH « CPMP/ICH/135/95 » relative aux bonnes pratiques cliniques (ICH E6).

Pour les essais cliniques portant sur un MTI, le promoteur doit également tenir compte pour la rédaction de la BI de l'indication détaillée publiée par la Commission européenne intitulée « Detailed guidelines on good clinical practices specific to advanced therapy medicinal products (ENTR/F/2/SF/dn D(2009) 35810) » (cf. « adresses utiles » au début de cet avis aux promoteurs).

Les informations figurant dans la BI doivent être présentées sous une forme concise, simple, objective et non promotionnelle de sorte qu'un médecin ou un investigateur éventuel puisse les comprendre et effectuer sa propre évaluation impartiale du bien-fondé de l'essai proposé en se basant sur le rapport des bénéfices et des risques de celui-ci.

NB La transmission à l'ANSM de formulaires de déclaration d'effets indésirables graves (tels que des formulaires CIOMS), voire de rapports annuels de sécurité annexés à la BI n'est pas acceptable.

• Date et numéro de version

La BI doit être datée et comporter un numéro de version.

• BI actualisée

Le promoteur établit des procédures écrites de rédaction et de mise à jour de la BI.

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

NB Lors d'une demande d'AEC, le demandeur doit transmettre à l'ANSM la dernière version de la BI, qui ne doit donc pas dater de plus d'un an au jour du dépôt du dossier de demande d'AEC.

NB La transmission d'une BI non actualisée (datant de plus d'un an) est un motif de non recevabilité de la demande d'AEC sauf si le promoteur le justifie dans le courrier de demande par l'absence de nouvelles données non cliniques et/ou cliniques pertinentes pour l'essai.

NB Seules les mises à jour de la BI répondant à la définition d'une modification substantielle doivent être transmises à l'ANSM pour autorisation. Si des modifications non substantielles sont apportées à la BI, il conviendra à l'occasion de la soumission à l'ANSM d'une demande de modification(s) substantielle(s) portant sur la BI, de préciser les modifications non substantielles apportées par rapport à la précédente version (cf. section 3.2.1.1 de cet avis aux promoteurs).

④.2. Remplacement de la Brochure investigateur par le Résumé des caractéristiques du produit (RCP)

Dans certains cas rappelés dans le tableau n°1 sus-cité, la BI peut être remplacée par le RCP du ME ou un document équivalent au RCP dans les pays de la zone ICH.

• Quel RCP fournir ?

➤ Cas général

Pour remplacer la BI, le promoteur doit transmettre le RCP du ME (dernière version en vigueur).

➤ Cas particuliers

❖ ME identifié uniquement par la substance active dans le protocole

Si le ME est identifié uniquement par sa substance active dans le protocole, le promoteur doit choisir un RCP comme document équivalent à la BI, pour tous les médicaments contenant cette substance et utilisés sur tout site d'essai clinique.

❖ Essai multinational pour lequel le ME à utiliser dans chaque Etat membre est celui autorisé au niveau national et le RCP varie entre les Etats membres

Pour remplacer la BI, le promoteur doit choisir un seul RCP parmi les RCP des différents Etats membres. Ce choix vaut pendant tout l'essai clinique et sur tout lieu d'essai clinique. Ce RCP doit être celui qui est le mieux adapté pour garantir la sécurité des patients au regard des informations mentionnées aux rubriques 4.3 à 4.8 du RCP tel que fixé par l'AMM du médicament concerné.

❖ ME défini par le système de classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC)

Le promoteur transmet :

- un RCP représentatif pour chacune des substances relevant de cette classe ATC ;
- ou un document colligeant les informations contenues dans chacun de ces RCP.

Conseil :

Si plusieurs dosages d'un même ME sont utilisés dans le cadre de l'essai concerné, il est conseillé au promoteur de transmettre le RCP d'un seul des dosages utilisés dans l'essai, à la condition que ce RCP intègre les mêmes informations en termes de sécurité des personnes (contre-indications, précautions d'emploi et modalités de surveillance) que les RCP des autres dosages du médicament utilisés dans l'essai.

• Où trouver les RCP ?

- Les RCP des AMM européennes issues de la procédure dite centralisée sont disponibles sur le site Internet de l'EMA (cf. « Adresses utiles » de cet avis aux promoteurs).
- Certains RCP des AMM issues de la procédure dite nationale et de la procédure dite de reconnaissance mutuelle sont disponibles sur la base de données publique des médicaments qui permet d'accéder à la version en vigueur en France des RCP et qui est disponible sur internet à l'adresse <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> .

Cas particulier : RCP non disponible

Si le demandeur se trouve dans l'impossibilité de se procurer le RCP du ME (par exemple : document non présent sur le site de l'EMA ou de l'ANSM et impossibilité, pour des raisons de confidentialité, de se le procurer auprès du titulaire de l'AMM du médicament), l'ANSM peut, sur demande, tolérer de recevoir à titre exceptionnel une autre monographie (fiche du dictionnaire Vidal de l'année en cours par exemple).

Une telle transmission doit être dûment justifiée.

④.3. Information de référence sur la sécurité (IRS) permettant de déterminer le caractère attendu/inattendu d'un effet indésirable

- Décision EI et FN
- Indication détaillée CT-1 : § 58

La BI dans sa dernière version modifiée et autorisée par l'ANSM ou le document qui la remplace (cf Tableau n°1 ci-dessus) constitue le document d'information de référence sur la sécurité (IRS) pour évaluer le caractère attendu ou inattendu de tout effet indésirable susceptible de se produire pendant l'essai clinique.

Si les IRS sont incluses dans la BI, celle-ci doit contenir une section explicitement définie à cet effet. Cette section inclut notamment des informations sur la nature et la fréquence des effets indésirables.

De plus, il convient de suivre la recommandation du CTFG précisant le format et le contenu des IRS intitulée « Q&A document – Reference Safety Information » mise à jour et publiée en Novembre 2017 sur le site internet des HMA à l'adresse suivante :

http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/CTFG/2017_11_CTFG_Question_and_Answer_on_Reference_Safety_Information_2017.pdf .

En particulier, il est recommandé au promoteur :

- de présenter la liste de tous les effets indésirables graves **sous forme d'un tableau précisant l'effet attendu par terme préférentiel (PT) classé par discipline médicale (SOC) avec sa fréquence**,
- de justifier l'utilisation du RCP comme IRS lorsque le ME n'est pas utilisé dans l'essai conformément à son AMM dans l'UE,
- de justifier lorsque plusieurs RCP existent dans l'UE pour le ME, en quoi le RCP qu'il a choisi comme IRS est le plus pertinent au regard de la sécurité des participants dans l'essai.

Cette recommandation est applicable depuis le 1^{er} janvier 2018 mais une période transitoire est prévue jusqu'au 31 décembre 2018 (Cf. note du CTFG de mars 2018 disponible à l'adresse suivante http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/CTFG/2018_03_CTFG_RSI_Q_A_Covernote.pdf).

Le promoteur doit préciser dans le courrier de demande d'AEC quel document de référence il choisit comme IRS (BI ou RCP) ainsi que les justifications demandées.

NB Quand une BI constitue également le DME et que cette BI est également utilisée comme IRS, il n'est pas nécessaire de la transmettre deux fois, il suffit de préciser, dans le courrier de demande d'AEC, que cette pièce du dossier a déjà été versée.
Il en est de même lorsque le RCP est aussi utilisé comme IRS.

⑤ DOSSIER DU MEDICAMENT EXPERIMENTAL (DME)

- Décision AEC
- Indication détaillée CT-1 : § 59 à 91

Le DME donne des informations sur la qualité du ME, sa fabrication, ses contrôles ainsi que des données issues d'études non cliniques et de l'utilisation clinique du ME.

Un DME doit être versé pour chaque ME (cf. définition du ME à l'Annexe 2 de cet avis aux promoteurs) qu'il s'agisse :

- du médicament expérimenté (testé) ;
- du médicament de référence (comparateur) ;
- ou du placebo (cf. § 5.4 ci-dessous).

Cependant, dans les cas où le ME dispose d'une AMM, un DME n'est pas nécessaire. Il convient alors de se reporter au § ⑤.1. de cet avis aux promoteurs relatif au respect des bonnes pratiques de fabrication ainsi qu'au § ⑤.3. relatif aux données à verser dans ce cas.

• Présentation du DME

Le promoteur doit constituer pour chaque ME de l'essai, un DME comportant les données qualité, non cliniques et le cas échéant, cliniques relatives au ME et identifié par un numéro de version et une date.

- Dans le cas d'un DME complet, chaque partie du DME (données qualité, non cliniques et cliniques) doit être présentée sous forme consolidée, les données fournies devant être concises (le dossier ne doit pas être inutilement volumineux).
- Dans le cas d'un DME simplifié, il est recommandé de faire apparaître les nouvelles données sous forme de tableaux accompagnés d'une brève description des principaux points marquants.

Il est possible pour les données non cliniques et cliniques de renvoyer vers la brochure pour l'investigateur. Dans ce cas les données mentionnées dans la BI doivent être suffisamment détaillées.

NB | La version consolidé du DME est présentée sous forme d'un seul fichier Word ou PDF texte.
Le DME doit comprendre des données synthétisées dans un seul document et non être constitué de rapports d'évaluation juxtaposés.

Le promoteur tient à la disposition de l'ANSM, à sa demande, les données complètes des études référencées dans le DME (ou dans la BI – cf. § 1.5.2 © 3 ci-dessous). Si le promoteur s'appuie sur des données bibliographiques, le promoteur en fournit une synthèse et tient à la disposition de l'ANSM les publications visées.

NB | En cas de co-développement d'un ME par deux laboratoires, il est recommandé de réaliser un seul DME (utilisé par chacun des laboratoires en fonction des essais) et qui sera mis à jour au fur et à mesure avec les nouvelles données.

• Contenu du DME

Pour la constitution du DME, il convient de tenir compte des indications détaillées et recommandations sur les essais cliniques de médicaments, émises au niveau européen et français, notamment dans :

- le Volume 3 d'Eudralex intitulé « Scientific guidelines for medicinal products for human use » disponible sur le site Internet de la Commission européenne ;
- le Volume 10 d'Eudralex intitulé « Clinical Trials Guidelines » disponible sur le site internet de la Commission européenne, notamment l'indication détaillée CT-1 (cf Annexe 1) et les deux recommandations suivantes relatives à la qualité des ME :
 - “Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials (EMA/CHMP/QWP/545525/2017) disponible à partir du lien suivant :
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/11/WC500239381.pdf
 - “Guideline on the requirements for quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials (EMA/CHMP/BWP/534898/2008 rev. 1).”
- dans le cas de ME sous forme nanoparticulaire, le demandeur peut se référer aux recommandations complémentaires suivantes :
 - o « Recommendations for toxicological evaluation of nanoparticle medicinal products » disponible sur le site internet de l'ANSM à l'adresse suivante : http://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/2968a90b774b563b03405379b7d4f4e6.pdf
 - o “Joint MHLW/EMA reflection paper on the development of block copolymer micelle medicinal products” (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/02/WC500138390.pdf);
 - o “Reflection paper on the data requirements for intravenous liposomal products developed with reference to an innovator liposomal product” disponible à l'adresse suivante : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/03/WC500140351.pdf);
 - o Reflection paper on surface coatings: general issues for consideration regarding parenteral administration of coated nanomedicine products” disponible à l'adresse suivante : (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/08/WC500147874.pdf).
- pour les essais de 1^{ère} administration à l'Homme (cf. Annexe 2 « Définitions ») : la recommandation publiée par l'EMA intitulée « Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-man clinical trials with investigational medicinal products (EMA/CHMP/SWP/28367/07 Rev. 1) » (disponible sur le site Internet de l'EMA.

5.1. Conformité aux bonnes pratiques de fabrication du ME

- Décision AEC
- Indication détaillée CT-1 : § 61 à 63

> Cas des ME autres que les MTI et MTI-PP

Afin d'attester la conformité du ME aux principes de bonnes pratiques de fabrication (BPF) mentionnées à l'article L. 5121-5 du CSP, le demandeur fournit les documents présentés dans le tableau n°2 ci-après en fonction du statut ou des caractéristiques du ME et notamment si le ME est utilisé pour les besoins de l'essai après modification de sa fabrication (modification de l'étiquetage, des procédures de mise en insu, ou de tout autre process de fabrication du ME).

Tableau n° 2 - Documents justifiant de la conformité du ME aux principes de BPF		
Statut / Caractéristiques du ME		Documents à fournir
ME disposant d'une AMM dans l'UE ou un pays ICH	ME non modifié par rapport à son AMM et fabriqué <u>dans</u> l'UE	Aucun document à fournir
	ME modifié par rapport à son AMM et fabriqué dans l'UE	Copie de l'autorisation d'ouverture de l'établissement de fabrication du ME ^[1]
	ME non modifié par rapport à son AMM et fabriqué <u>hors</u> UE	Aucun document à fournir
	ME modifié par rapport à son AMM et fabriqué <u>Hors</u> UE	Copie de l'autorisation d'ouverture de l'établissement importateur du ME en France ou dans l'UE ^[1] <u>ET</u> Certificat (attestation) établi(e) par la personne qualifiée de l'établissement importateur en France ou dans l'UE certifiant que le ME a été fabriqué selon des normes au moins équivalentes aux BPF en vigueur dans l'UE (mentionnées à l'article L. 5121-5 du CSP) ^[2]
ME ne disposant d'aucune AMM dans l'UE ou un pays ICH	ME fabriqué dans l'UE	Copie de l'autorisation d'ouverture de l'établissement de fabrication du ME ^[1] en France ou dans l'UE
	ME fabriqué <u>hors</u> UE	Copie de l'autorisation d'ouverture de l'établissement importateur du ME en France ou dans l'UE ^[1] <u>ET</u> Certificat (attestation) établi(e) par la personne qualifiée de l'établissement importateur dans l'UE certifiant que le ME a été fabriqué selon des normes au moins équivalentes aux BPF en vigueur dans l'UE (mentionnées à l'article L. 5121-5 du CSP) ^[2]

[1] La copie de l'autorisation doit :
 - être fournie en anglais ou en français,
 - préciser les opérations, les types de médicaments et les formes pharmaceutiques auxquels elle s'applique.

[2] Le certificat établi par la personne qualifiée de l'établissement importateur de l'UE doit être fournie en anglais ou en français. Pour le contenu de ce certificat, il est recommandé de se reporter au document intitulé « Template for the qualified person's declaration equivalence to EU GMP for investigational medicinal products manufactured in third countries » disponible sur le site internet de la Commission européenne dans Eudralex volume 10 Clinical Trials - chapitre III ; Concernant ce certificat, certaines modalités spécifiques sont prévues dans les accords de reconnaissance mutuelle entre l'UE et des pays tiers (cf. document référencé sous le numéro EMEA/MRA/2/04 en date du 5 mai 2004 disponible sur le site Internet de l'EMA).

Cas particulier des ME fabriqués dans une pharmacie à usage intérieur (PUI) d'un établissement de santé en France, y compris lorsque la PUI est en charge des opérations de conditionnement et d'étiquetage du ME :

NB

Dans ce cas, il appartient au promoteur de verser dans le dossier de demande d'AEC, la copie de l'autorisation de la PUI à réaliser des préparations rendues nécessaires par les essais cliniques mentionnée au 2° de l'article R. 5126-9 du CSP.

> Cas des ME répondant à la définition des MTI ou MTI-PP

- Article L. 5121-5 du CSP (1er alinéa pour les MTI, 3ème alinéa pour les MTI-PP)
- Décision du 29 décembre 2015 relative aux bonnes pratiques de fabrication
- Décision du 20 mai 2015 relative aux principes de bonne fabrication de préparation, de conservation, de distribution et de cession des médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement définis au 17° de l'article L. 5121-1 du CSP

Pour rappel, il revient au promoteur de se positionner sur la qualification en MTI ou MTI-PP de son médicament faisant l'objet d'un essai clinique en France.

Afin de pouvoir attester de la conformité du MTI expérimental aux principes de BPF prévus par la directive 2003/94/CE et son annexe 2 relative aux médicaments biologiques ou de la conformité du MTI-PP expérimental aux principes des BPF spécifiques aux MTI-PP, il appartient au promoteur de verser dans le dossier de demande d'AEC, le cas échéant :

- dans le cas d'un MTI ou MTIPP expérimental fabriqué ou importé par un établissement pharmaceutique visé aux articles L. 5124-1 ou L. 5124-9-1 du CSP:
 - la copie de l'autorisation de cet établissement mentionnée à l'article L. 5124-3 du CSP,
- dans le cas d'un MTI expérimental préparé ou importé par un établissement de santé titulaire en France d'une autorisation de banque de tissus, cellules ou leurs dérivés et qui dispose d'une autorisation pour la fabrication ou l'importation de MTI dans le cadre d'une RIPH mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du CSP :
 - la copie de l'autorisation mentionnée à l'article L. 1243-2 et celle mentionnée à l'article L. 4211-9-2 du CSP
- dans le cas d'un MTI-PP expérimental préparé ou importé par un établissement visé à l'article L. 4211-9-1 du CSP:
 - la copie de l'autorisation de cet établissement.
- En outre si le MTI ou MTI PP expérimental est fabriqué hors l'UE :
 - attestation établie par la personne qualifiée de l'établissement importateur dans l'UE certifiant que le ME a été fabriqué selon des normes au moins équivalentes aux BPF en vigueur dans l'UE (mentionnées à l'article L. 5121-5 du CSP).

⑤.2. Données relatives au médicament expérimental (DME complet)

- Décision AEC
- Indication détaillée CT-1 : § 64 à 82

Les données relatives au médicament expérimental (ME) correspondent aux données d'un DME complet. Toutefois, dans certaines situations décrites au point ⑤.3, ces données complètes pourront être remplacées par une autre documentation.

NB

Dans le cas des MTI, les promoteurs tiennent compte également pour la rédaction du DME, de l'Annexe I – partie IV de la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments amendée notamment par la directive 2009/120/CE sur les médicaments de thérapie innovante (version consolidée du 26/11/2012) précisant les informations spécifiques aux MTI figurant dans les différents modules du Common Technical Document (CTD).

La nature des données à fournir dépend notamment du type du ME, de son stade de développement, de la dose administrée, de la durée d'exposition à ce ME, de ses modalités d'administration, de sa voie d'administration, de la population visée et de la nature et de la sévérité de la maladie étudiée. Par conséquent, les différentes parties constitutives du DME indiquées ci-après ne sont pas toutes obligatoires (leur absence devra toutefois être justifiée) et ne sont pas exhaustives.

La forme et le contenu du DME complet sont détaillés ci-après.

- Préface

La préface comporte une table des matières et un glossaire des termes employés.

- Données sur la qualité pharmaceutique

• Principes généraux

Les données relatives à la qualité pharmaceutique, chimique et biologique du ME concernent la substance active et le produit fini.

NB

Cas particulier où le fabricant du ME ne souhaite pas transmettre les données relatives à la qualité du ME au promoteur pour des raisons de secret industriel :

Dans ce cas, le promoteur précise lors du dépôt de la demande d'AEC :

- que les données seront transmises directement par le fabricant à l'ANSM. Lors de la transmission des données à l'ANSM, le fabricant fera référence à la demande d'AEC en précisant le nom du promoteur et le N° EudraCT de l'essai concerné. La recevabilité tiendra compte de la date de réception de ces données.
- le point de contact pour l'envoi des éventuelles questions de l'ANSM relatives au dossier qualité. En l'absence d'indication, elles seront envoyées au demandeur.

• Structure

Pour la constitution de la partie qualité du DME, il convient de présenter les données selon une structure logique, par exemple, en suivant les rubriques mentionnées dans les versions en vigueur des recommandations publiées par l'EMA disponibles sur le site Internet de la Commission européenne [cf. Annexe 7 « Contenu du dossier du médicament expérimental (DME) complet » comme par exemple :

- « Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials » (EMA/CHMP/QWP/185401/2004 final)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/11/WC500239381.pdf
- « Guideline on the requirements for quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials » (EMA/CHMP/BWP/534898/2008).
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/10/WC500237742.pdf

• Données / dossier sur la sécurité virale du ME

Les médicaments utilisés dans les essais qui doivent faire l'objet d'une évaluation de sécurité virale sont ceux :

- contenant un produit d'origine biologique (substance active ou excipient), étant entendu que les « produits d'origine biologique » sont ceux :
 - extraits ou préparés à partir d'un produit d'origine humaine ou animale,
 - ou obtenus par hémisynthèse à partir d'un produit d'origine humaine ou animale ;
- ou pour lesquels un produit d'origine biologique intervient dans le procédé de fabrication (adjuvant de fabrication).

Le dossier de sécurité virale est relatif aux risques liés à la transmission des agents conventionnels (virus) et des agents transmissibles non conventionnels (ATNC ou prions) ; les données doivent être regroupées dans un chapitre dédié conformément à la recommandation citée plus haut (CHMP/QWP/185401/2004).

Des principes concernant l'établissement de la sécurité virale d'un produit au regard des agents conventionnels sont explicités, notamment, dans le chapitre général Sécurité virale (5.1.7) de la Pharmacopée européenne.

Concernant la sécurité virale au regard des agents transmissibles non conventionnels, pour tout produit d'origine biologique issu d'espèces concernées par le risque d'ESST (Encéphalopathies Spongiformes Subaiguës Transmissibles) intervenant dans le procédé de fabrication, il convient de :

- démontrer sa conformité à l'indication «[Note for guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products \(EMA/410/01 rev.3\)](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003700.pdf)» http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003700.pdf
- ou de verser le certificat de conformité à la Pharmacopée européenne relatif aux ESST (CEP ESST) correspondant.

Pour les ME biotechnologiques, il convient de se reporter à la recommandation intitulée « [Guideline on virus safety evaluation of biotechnological investigational medicinal products](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003798.pdf) » (EMA/CHMP/BWP/398498/2005) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003798.pdf

En cas d'utilisation de trypsine d'origine porcine et de sérum d'origine bovine, les notices suivantes sont à prendre en considération, respectivement :

- « Guideline on the use of porcine trypsin used in the manufacture of human biological medicinal products », (EMA/CHMP/BWP/814397/2011). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500162147.pdf
- « Guideline on the use of bovine serum in the manufacture of human biological medicinal products », (EMA/CHMP/BWP/457920/2012 rev 1). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/06/WC500143930.pdf

Pour les MTI issus de produit du corps humain, la sélection clinique et biologique des donneurs doit être conforme à la réglementation française, notamment :

- l'arrêté du 4 novembre 2014 fixant les modalités de sélection clinique des donneurs d'organes, de tissus et de cellules,
- l'arrêté du 22 juin 2011 relatif aux modalités d'exécution des analyses de biologie médicale pour la recherche des marqueurs infectieux sur les éléments et produits du corps humain prélevés à des fins thérapeutiques, à l'exception des gamètes, du sang et des produits sanguins ,
- le décret du 23 décembre 2010 et l'arrêté du 23 décembre 2010 relatif aux règles de sécurité sanitaire portant sur les prélèvements et l'utilisation des éléments et produits du corps humain ; pris en application des articles R. 1211-14 à r ; 1211-16, R. 1211-21 et R. 1211-22 du code de la santé publique.

Concernant les prélèvements effectués à des fins thérapeutiques autologues, le demandeur devra notamment se conformer à la réglementation française suivante :

- Arrêté du 4 novembre 2014 relatif au dépistage des maladies infectieuses lors des prélèvements à des fins thérapeutiques autologues prévu à l'article R. 1211-22-1 du code de la santé publique et modifiant l'arrêté du 14 mai 2010 fixant le contenu des informations permettant d'utiliser des éléments et produits du corps humain à des fins thérapeutiques

Pour les MTI, quand c'est applicable, les chapitres généraux « Médicaments de transfert génétique pour usage humain » (5.14) et « Matières premières d'origine biologique utilisées pour la production des médicaments à base de cellules et des médicaments de thérapie génique » (5.2.12) doivent être pris en considération.

Les documents sus-cités sont disponibles sur le site internet de l'EMA et de l'EDQM.

- **Dossier de sécurité virale du ME allégé**

Le promoteur fournit des données de sécurité virale allégées lorsque le ME :

a) Contient comme seuls produits d'origine biologique, les excipients d'origine animale entrant dans la composition des gélules comme le lactose, le stéarate de magnésium ou la gélatine, et fabriqués conformément à la note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usages humain et vétérinaire et ses mises à jour, publiées par la Commission européenne au *Journal officiel de l'Union européenne*;

b) Est identique au médicament disposant d'une AMM en France ou dans l'UE ou dans un pays de la zone ICH (Etats-Unis, Japon) ou à celui bénéficiant d'une autorisation temporaire d'utilisation telle que prévue à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique (ATU de cohorte) ;

c) Est identique au médicament ayant fait l'objet d'un précédent essai clinique autorisé par l'ANSM ;

Toutefois, dans les cas b) et c) : si des modifications interviennent au cours du procédé de fabrication du ME par rapport à ce qui est décrit dans les données de sécurité virale mentionnées dans le dossier d'AMM ou d'ATUc ou dans le dossier d'AEC, le promoteur doit fournir des données actualisées de sécurité virale, comportant notamment un tableau récapitulatif des modifications, accompagné de la documentation adéquate correspondante (par exemple, documentation concernant les nouveaux produits d'origine biologique, rapports des nouveaux contrôles virologiques et des nouvelles études de validation virale).

d) Présente des différences en termes de qualité pharmaceutique avec le médicament disposant d'une AMM en France ou dans l'UE ou dans un pays de la zone ICH ou d'une ATUc, et que ces différences n'ont pas d'impact sur la sécurité virale du produit ;

e) Présente des différences en termes de qualité pharmaceutique avec le médicament ayant fait l'objet d'un précédent essai clinique autorisé par l'ANSM, et que ces différences n'ont pas d'impact sur la sécurité virale du produit ;

Il est demandé au promoteur d'apporter les précisions suivantes dans le courrier de demande d'AEC :

Dans le cas a), indiquer que les excipients sus-cités sont fabriqués conformément à la note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usages humain et vétérinaire et ses mises à jour, publiées par la Commission européenne au *Journal officiel de l'Union européenne*.

Dans le cas b), indiquer le numéro d'AMM ou la référence de l'autorisation ou de l'ATUc,

Dans les cas c), d) et e), justifier l'absence de transmission de données de sécurité virale dans le dossier de demande d'AEC :

- en fournissant une attestation délivrée par le fabricant du produit que le ME est fabriqué à partir des mêmes matières premières, suivant le même procédé de fabrication, et est soumis aux mêmes contrôles virologiques que le médicament auquel il est fait référence ;
- ou à défaut de la transmission d'une telle attestation, en indiquant dans le courrier de demande d'AEC que le ME est fabriqué à partir des mêmes matières premières, suivant le même procédé de fabrication, et soumis aux mêmes contrôles virologiques que le médicament auquel il fait référence.

- **Certificat d'analyse du ME**

Le certificat d'analyse du ME est fourni seulement dans les cas où sont détectées :

- soit des impuretés dont la teneur n'est pas justifiée par les spécifications précisées dans la partie du DME relative aux données sur la qualité pharmaceutique, chimique et biologique ;
- soit des impuretés inattendues qui ne sont pas couvertes par ces spécifications.

- Données pharmacologiques et toxicologiques non cliniques

- **Principes généraux**

Il appartient au promoteur de fournir :

- les résumés des données non cliniques de pharmacologie et de toxicologie pour tout médicament expérimental destiné à être administré dans un essai clinique, ou de justifier leur absence ;
- une liste des études réalisées et des références bibliographiques appropriées. Toutes les données tirées des études et des copies de ces références pourront être mises à disposition de l'ANSM, à sa demande.

Il est recommandé de présenter les données sous forme de tableaux accompagnés d'un résumé mettant en évidence les principaux points.

Les résumés des études réalisées doivent permettre d'apprécier s'il s'agit d'études adéquates et si ces études ont été menées conformément à un protocole acceptable.

Les études devant figurer dans le DME non clinique sont décrites dans les recommandations internationales et européennes disponibles sur le site Internet de l'EMA, en particulier les recommandations intitulées :

- « Note for guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals » [CPMP/ICH/286/95 (ICH M3 (R2))]
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50002941.pdf ;
- « ICH guideline S6 (R1) – preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals » [CPMP/ICH/302/95 (ICH S6)]
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50002828.pdf ;
- « ICH guideline S9 on non clinical evaluation for anticancer pharmaceuticals » (EMA/CHMP/ICH/646107/2008)”
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500043471.pdf ;
- « Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products » (EMA/CHMP/SWP/28367/07)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/07/WC500232186.pdf .

Les produits testés utilisés dans les études de toxicologie doivent être comparables, en termes de profils d'impureté sur les plans qualitatif et quantitatif, à ceux utilisés dans le cadre de l'essai clinique.

Afin de satisfaire à cette exigence et d'assurer ainsi la validité des études, la fabrication des produits testés utilisés dans les études de toxicologie doit avoir fait l'objet de contrôles appropriés.

- **Structure**

Pour la constitution de la partie non clinique du DME, il convient de présenter les données selon une structure logique, par exemple en suivant les rubriques du module 4 du volume 2B d'Eudralex intitulé « Notice to Applicants, Volume 2B, incorporating the Common Technical Document (CTD) » ou du eCTD (« Electronic Common Technical Document ») disponible sur le site Internet de la Commission européenne [cf. Annexe 7 « Contenu du dossier du médicament expérimental (DME) complet »].

Le promoteur doit, dans la mesure du possible, fournir des données pour chacune des rubriques. Toutefois, il est à noter que certaines rubriques peuvent ne pas être appropriées et que la liste fournie dans cette annexe n'est pas exhaustive.

Une analyse critique des données disponibles doit également être fournie. Cette analyse comprend notamment :

- la justification des écarts par rapport aux recommandations, voire leur non-respect ;
- une analyse de la sécurité du médicament dans le contexte de l'essai clinique proposé.

- **Déclaration de conformité aux Bonnes pratiques de Laboratoire**

- Indication détaillée CT-1 § 75

Les protocoles doivent répondre aux exigences des principes de bonnes pratiques de laboratoire (BPL), le cas échéant. Le demandeur doit fournir une attestation relative aux BPL concernant les données non cliniques versées dans le dossier du médicament expérimental.

Il s'agit d'une attestation établie par le promoteur précisant que les études d'où sont issues les données non cliniques présentées ont été menées dans des installations satisfaisant aux principes de BPL. Le cas échéant, le promoteur présente les raisons pour lesquelles il ne peut pas fournir cette attestation (à titre d'exemple, il n'est pas requis que les études de pharmacodynamie primaire soient réalisées conformément aux BPL).

En l'absence d'attestation individualisée et si cette information figure en clair dans un autre document joint au dossier de demande d'AEC, il appartient au demandeur de préciser, dans le courrier de demande d'AEC, où cette information a été versée [par exemple dans la partie du DME concernant les données non cliniques ou dans la brochure pour l'investigateur].

NB

L'attestation BPL n'est pas requise lorsque le ME dispose d'une AMM dans l'UE.
Lorsque de nouvelles données non cliniques sont intégrées à un DME qui avait été précédemment versé (dans le cadre d'une précédente demande d'AEC par exemple), il appartient au promoteur de fournir une nouvelle attestation BPL visant les études d'où sont issues ces nouvelles données.

- Données relatives aux précédents essais cliniques et expériences humaines avec le ME

• Principes généraux

Cette section comporte les résumés de l'ensemble des données disponibles relatives au(x) ME concerné(s) issues de précédents essais cliniques et de leur utilisation chez l'Homme.

Il n'existe pas d'exigences spécifiques relatives aux données cliniques à verser dans le cadre d'une demande d'AEC. Toutefois, les promoteurs doivent se référer notamment à la recommandation intitulée « Note for Guidance on General Considerations for Clinical Trials (CPMP/ICH/291/95) », disponible sur le site Internet de l'EMA.

• Structure

Pour la constitution de la partie clinique du DME, il convient de présenter les données selon une structure logique, par exemple en suivant les rubriques du module 5 du volume 2B d'Eudralex intitulé « Notice to Applicants, Volume 2B, incorporating the Common Technical Document (CTD) » ou du eCTD (« Electronic Common Technical Document ») disponible sur le site Internet de la Commission européenne [cf. Annexe 7 « Contenu du dossier du médicament expérimental (DME) complet »].

• Attestation de conformité aux Bonnes Pratiques Cliniques

- Indication détaillée CT-1 § 79

Toutes les études doivent être réalisées conformément aux principes de bonnes pratiques cliniques (BPC).

Aussi le demandeur doit-il fournir :

- soit une attestation précisant que les essais, d'où sont issues les données cliniques présentées dans le DME, ont été menés conformément aux principes de BPC.

En l'absence d'attestation individualisée et si cette information figure en clair dans un autre document joint au dossier de demande d'AEC, il appartient au demandeur de préciser où cette information a été versée [par exemple dans la partie du DME concernant les données cliniques ou dans la brochure pour l'investigateur] ;

- soit, si un essai clinique mentionné dans le dossier de demande a été réalisé exclusivement dans un pays tiers, une référence à l'inscription de cet essai clinique dans un registre public, le cas échéant. Toute absence de publication d'un essai clinique dans un registre doit être expliquée et justifiée.

NB

L'attestation BPC n'est pas requise lorsque le ME dispose d'une AMM dans l'UE.

Lorsque de nouvelles données cliniques sont intégrées à un DME qui avait été précédemment versé (dans le cadre d'une précédente demande d'AEC par exemple), il appartient au promoteur de fournir une nouvelle attestation BPC visant les essais d'où sont issues ces nouvelles données.

- Evaluation globale des risques et des bénéfices

- Il s'agit de l'analyse critique, au regard de l'évaluation des bénéfices et des risques potentiels de la recherche, des données non cliniques et, le cas échéant, cliniques relatives au ME. Cette analyse identifie également toute étude terminée prématurément et en précise les raisons.

Si cette analyse critique figure en clair dans un autre document joint au dossier de demande d'AEC, il appartient au demandeur de préciser où cette information a été versée (par exemple dans le protocole en précisant la section correspondante).

Toute évaluation des risques prévisibles et des avantages attendus d'études menées sur des participants mineurs ou adultes incapables de donner leur consentement doit prendre en compte les dispositions énoncées aux articles

3 à 5 de la directive 2001/20/CE relatifs à la protection des participants aux essais cliniques, et notamment à la protection des sujets mineurs et des personnes incapables de donner leur consentement.

- Le cas échéant, le promoteur doit analyser les marges de sécurité en termes d'exposition systémique relative au ME, de préférence sur la base de données relatives à la surface sous la courbe (AUC) ou à la concentration maximale (Cmax), selon celle qui est considérée comme la plus pertinente, plutôt qu'en termes de dose appliquée. Le promoteur doit également analyser 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.

⑤.3. Dossier du médicament expérimental simplifié (par référence à d'autres documents)

- Décision AEC
- Indication détaillée CT-1 : § 83 à 91

Dans certains cas, le promoteur peut déposer un DME simplifié par référence à d'autres documents.

Verser un DME simplifié permet :

- à l'ANSM, de ne pas répéter une évaluation qui a déjà été effectuée par ailleurs (dans le cadre d'une AMM, d'une ATU de cohorte ou d'un DME précédemment soumis) ;
- au demandeur, de gagner du temps dans la préparation de ses dossiers.

En effet, il est possible de faire référence aux documents suivants :

3.2.2.2.1. La brochure pour l'investigateur (BI)

Le demandeur peut faire référence à la BI, en ce qui concerne les parties cliniques et/ou non cliniques du DME.

En cas de référence à la BI, les résumés des informations non cliniques et cliniques doivent comprendre des données, de préférence sous forme de tableaux, donnant suffisamment de détails pour permettre aux évaluateurs de se prononcer sur la toxicité potentielle du ME et sur la sécurité de son utilisation dans l'essai proposé.

Si certains aspects spécifiques des données non cliniques ou cliniques nécessitent l'explication ou l'analyse détaillée d'un expert, en plus de ce qui figure déjà généralement dans la BI, le demandeur doit présenter les informations non cliniques et cliniques dans le DME.

NB

Pour mémoire, le promoteur doit fournir toutes les autres données/documents requis au § ⑤.2 ci-dessus et notamment les attestations BPL et BPC concernant respectivement les données non cliniques et cliniques versées dans le DME et les données relatives à la qualité.

3.2.2.2.2. Le Résumé des caractéristiques du produit (RCP)

Lorsque le ME dispose d'une AMM dans un Etat membre de l'UE ou de la zone ICH ;
ou lorsque le ME dispose d'une autorisation temporaire d'utilisation délivrée par l'ANSM (ATUc), mentionnée à l'article L. 5121-12 du CSP,
le demandeur soumet au titre d'un DME simplifié la version en vigueur du RCP fixé par cette AMM ou ATUc.

Si le demandeur est le titulaire de l'AMM/ATUc du ME et s'il a soumis une demande pour modifier le RCP de ce médicament, laquelle n'a pas encore été autorisée mais qui est pertinente pour l'évaluation du DME en terme de sécurité des patients, le demandeur doit préciser dans le dossier de demande d'AEC (au niveau du courrier de demande) que le RCP est en cours de modification et expliquer la nature de la modification et son motif.

- Si le ME est défini dans le protocole en terme de substance active, le demandeur peut remplacer le DME par le RCP d'un des ME utilisés dans l'essai.
- Si le ME est défini dans le protocole en terme de code ATC, le demandeur peut remplacer le DME par :
 - un RCP représentatif pour chacune des substances actives relevant de cette classe ATC ;*
 - ou un document colligeant les informations contenues dans chacun de ces RCP.
- En cas d'essai multinational pour lequel le ME à utiliser dans chaque Etat membre est celui autorisé au niveau national et le RCP varie entre les Etats membres, le demandeur peut remplacer le DME par un RCP choisi parmi les RCP des ME utilisés dans l'essai.
- Si plusieurs dosages d'un même ME sont utilisés dans le cadre de l'essai concerné, le demandeur peut remplacer le DME par le RCP d'un seul des dosages utilisés dans l'essai, à la condition que ce RCP intègre les mêmes informations en termes de sécurité des personnes (contre-indications, précautions d'emploi et modalités de surveillance) que les RCP des autres dosages du médicament utilisés dans l'essai.

3.2.2.2.3. *Un DME déjà versé à l'ANSM dans le cadre de la soumission précédente d'un dossier de demande d'AEC ou de demande d'autorisation de modification substantielle (AMS).*

NB

Le DME peut avoir été soumis précédemment par le même promoteur ou par un autre et être détenu par l'ANSM. Dans ce cas, le promoteur est autorisé à faire référence à la soumission précédente. Le cas échéant, le promoteur transmet la nouvelle version en mettant en évidence les modifications apportées à la précédente version du DME versée à l'ANSM (cf Annexe 16 de cet avis aux promoteurs).

Si le dossier a été soumis à l'ANSM par un autre promoteur dans le cadre d'un précédent essai clinique, ou si une partie du dossier a été déposée en parallèle par un autre promoteur, il y a lieu de présenter une lettre émanant de ce promoteur, dans laquelle il autorise à faire référence à ce dossier et à l'essai concerné.

Le contenu d'un DME simplifié, ainsi que les situations au cours desquelles un DME simplifié peut être versé, sont précisés dans le tableau n°3 ci-après.

Tableau n° 3 - Contenu d'un DME simplifié

Type d'évaluation précédente		Données sur la qualité	Données non cliniques	Données cliniques
Le ME dispose d'une AMM dans : - un Etat membre (EM) - ou un pays ICH ou d'une ATUc	Utilisation conforme à l'AMM/ATUc	RCP		
	Utilisation non conforme à l'AMM/ATUc	RCP	RCP + Nouvelles données si nécessaire	RCP + Nouvelles données si nécessaire
	Utilisation après modification du ME (produit fini) (ex : encapsulation pour mise en insu)	P + A [1]	RCP	RCP
Une autre forme pharmaceutique ou autre dosage du ME dispose d'une AMM dans un EM ou pays ICH <u>Et</u> le ME est fourni par le titulaire de l'AMM		RCP + P + A	RCP + Nouvelles données	RCP + Nouvelles données
Le ME ne dispose d'aucune AMM dans un EM ou un pays ICH mais la substance active (SA) entre dans la composition d'un médicament disposant d'une AMM dans un EM	SA fournie par le fabricant visé par l'AMM	RCP + P + A	RCP + Nouvelles données	RCP + Nouvelles données
	SA fournie par un autre fabricant que celui visé par l'AMM	RCP + S ^[1] + P+ A	RCP + Nouvelles données	RCP + Nouvelles données
Le ME a été l'objet d'un précédent dossier d'AEC (ou AMS) autorisé par l'ANSM [2] <u>ET</u> le ME n'est pas modifié	Aucune nouvelle donnée disponible	Référence au DME précédemment soumis		
	Nouvelles données disponibles	+ Nouvelles données	+ Nouvelles données	+ Nouvelles données
	ME utilisé dans des conditions différentes de celles de l'essai précédent auquel il fait référence	+ Nouvelles données si approprié	+ Nouvelles données si approprié	+ Nouvelles données si approprié

- [1] Les lettres « S », « P » et « A » font référence à la structure de la partie qualité d'un DME complet telle que prévue par la recommandation intitulée « Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials » (cf. point 2 ci-dessus) :
- « S » désigne les données relatives à la substance active ;
 - « P » désigne les données relatives au produit fini ;
 - « A » désigne les informations soumises dans les annexes du DME (le cas échéant).
- [2] Si le dossier a été soumis par un autre demandeur dans le cadre d'un précédent essai clinique, ou si une partie du dossier a été déposée en parallèle par un autre demandeur, il y a lieu de présenter une lettre émanant de ce demandeur, dans laquelle il autorise à faire référence à ce dossier et à l'essai concerné.

④.4. Dossier du médicament expérimental en cas de placebo

- Décision AEC
- Indication détaillée CT-1 : § 90 et 91

Si le ME est un placebo, les données requises pour le DME peuvent être simplifiées conformément aux exigences détaillées dans le tableau n°4 ci-dessous.

Tableau n°4 – Contenu d'un DME pour un placebo			
Caractéristiques du placebo	Données sur la qualité	Données non cliniques	Données cliniques
Même composition excipiendaire que le médicament expérimenté <u>ET</u> Même fabricant que le médicament expérimenté <u>ET</u> Non stérile	Aucune	Aucune	Aucune
Placebo soumis dans un précédent dossier d'AEC (ou AMS) autorisé par l'ANSM et non modifié	Aucune	Aucune	Aucune
Autres cas	P + A [1]	Aucune	Aucune

- [1] Les lettres « P » et « A » font référence à la structure de la partie qualité d'un DME complet telle que prévue par la recommandation intitulée « Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials » (cf. point ② ci-dessus) : « P » désigne les données relatives au produit fini et « A » désigne les annexes.

NB

Un placebo utilisé pour maintenir l'insu dans l'essai (et non comme comparateur) répond à la définition du médicament auxiliaire et par conséquent le promoteur ne doit pas verser un DME pour un tel placebo mais un dossier du médicament auxiliaire (cf. point 6 ci-dessous).

⑥

DOSSIER DU MÉDICAMENT AUXILIAIRE (DMA) (LE CAS ECHEANT)

- Décision AEC
- Indication détaillée CT-1 : § 92 à 94

Si le protocole de la recherche prévoit l'utilisation d'un médicament auxiliaire (MA) (anciennement dénommé médicament non expérimental) (cf. Annexe 2 « Définitions ») nécessaire à la réalisation de celle-ci, le demandeur doit transmettre à l'ANSM un dossier relatif à ce MA (DMA).

• Quel MA choisir ?

Il est fortement recommandé d'utiliser en premier des MA disposant d'une AMM en France ou:

- à défaut, dans un autre Etat membre de l'UE,
- ou, à défaut, dans un pays de la zone ICH,
- ou, à défaut, dans un pays tiers ayant conclu un accord de reconnaissance mutuelle avec l'UE, à savoir : Canada, Suisse, Australie et Nouvelle-Zélande,
- ou à défaut, dans un autre pays tiers.

A défaut, un MA sans AMM peut être utilisé sous réserve de justifier sa qualité et sécurité d'emploi dans l'essai.

• Contenu du DMA

Le contenu du DMA est fixé par la ligne directrice intitulée « Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and Non Investigational Medicinal Products (NIMPs) » disponible sur le site Internet de la Commission européenne (dans la rubrique Eudralex – Volume 10 Clinical trials guidelines) [cf. Annexe 9 « Contenu du dossier du médicament auxiliaire (DMA) »].

⑦ AUTRES DOCUMENTS

- Décision AEC
- Indication détaillée CT-1 : § 95

⑦.1. Copie de l'avis du comité de protection des personnes

- Articles R. 1123-23 et R. 11-24
- Décision AEC
- Indication détaillée CT-1 : § 95, 1)

Pour rappel, un essai clinique de médicament ne peut être mis en œuvre qu'après autorisation de l'ANSM et avis favorable d'un CPP. La demande d'avis au CPP et la demande d'AEC à l'ANSM peuvent ou non être présentées simultanément au choix du promoteur.

Le demandeur doit adresser à l'ANSM une copie de l'avis du CPP, dès qu'il est disponible :

- Le demandeur transmet une copie de l'avis final rendu par le CPP :
 - dans le dossier de demande d'AEC si cet avis est disponible lors du dépôt de la demande,
 - après dépôt de la demande d'AEC dès que le CPP aura rendu son avis final ;
- Si le CPP n'a pas encore rendu d'avis final au moment du dépôt du dossier à l'ANSM mais a rendu un avis intermédiaire, alors il est recommandé que le demandeur transmette cet avis intermédiaire du CPP.

NB

On entend par avis intermédiaire du CPP les demandes d'informations complémentaires et/ou de modifications formulées par le CPP au cours de l'instruction d'un dossier de demande d'avis sur un essai clinique, conformément aux dispositions de l'article R. 1123-23 du CSP.

Le demandeur transmet l'avis du CPP par voie électronique en indiquant le numéro EudraCT et la référence ANSM de la demande le cas échéant, dans l'objet du courriel adressé à la boîte e-mail dédiée (cf. « Adresses utiles » au début de cet avis aux promoteurs).

NB

La soumission de l'avis du CPP postérieurement au dépôt du dossier de demande d'AEC :

- ne constitue pas une modification substantielle ;
- ne modifie pas le délai d'évaluation par l'ANSM du dossier de demande d'AEC.

⑦.2. Avis scientifique sur l'essai (le cas échéant)

- Décision AEC
- Indication détaillée CT-1 : § 95, 2)

Doit être jointe au dossier de demande d'AEC, si disponible, une copie de l'avis scientifique (ou son résumé) rendu sur l'essai :

- par l'ANSM ;
- et/ou par l'Agence européenne des médicaments (EMA) ;
- et/ou par toute autorité compétente d'un Etat membre de l'UE.

Il est fortement recommandé de joindre aussi au dossier de demande d'AEC, le cas échéant, si disponible :

- une copie de l'avis scientifique sur le ME, rendu par l'EMA ou l'autorité compétente d'un Etat membre ou un pays tiers ;
- une copie de l'avis scientifique sur l'essai ou sur le ME rendu par un pays tiers.

NB

Le demandeur doit faire mention, dans le courrier de demande d'AEC, de l'existence d'un avis scientifique sur l'essai ou sur le ME, rendu par l'EMA ou l'autorité compétente d'un Etat membre ou d'un pays tiers.

Si l'avis scientifique (ou son résumé) n'est pas disponible au moment du dépôt du dossier de demande d'AEC, le demandeur en transmet une copie à l'ANSM ultérieurement par voie électronique sur la boîte mail dédiée en indiquant la référence de l'essai (numéro Eudract et référence ANSM de la demande le cas échéant) :

- soit au cours de l'instruction du dossier de demande d'AEC par l'ANSM.
- soit après la décision finale de l'ANSM.

NB

La soumission du résumé de l'avis scientifique sur l'essai ou le ME, postérieurement au dépôt du dossier de demande d'AEC ne constitue pas une modification substantielle et elle est sans conséquence sur le délai d'évaluation par l'ANSM du dossier de demande d'AEC.

⑦.3. **Décision de l'EMA relative à l'approbation du plan d'investigation pédiatrique (PIP) et avis du Comité pédiatrique (PDCO), avec ses modifications (le cas échéant), ou PIP soumis ou en cours d'évaluation**

- Décision AEC
- Indication détaillée CT-1 : § 95, 3)

- **Si l'essai clinique s'inscrit dans un plan d'investigation pédiatrique (PIP) approuvé ou soumis au Comité pédiatrique de l'EMA (PDCO), le demandeur joint au dossier de demande d'AEC :**
 - une copie de la décision du PDCO relative à l'approbation du PIP (« **PIP opinion** ») dans l'indication demandée,
 - le dossier d'évaluation du PIP par le PDCO (« **PIP summary report D120** »).

NB

En cas de non transmission de ces documents alors qu'un PIP a été soumis/approuvé, le demandeur doit indiquer dans la section dédiée du courrier de demande d'AEC :

- une justification pour expliquer la non transmission de ces documents,
- le numéro de PIP et la date de soumission au PDCO,
- le cas échéant, préciser si une évaluation par le PDCO est en cours ou a déjà été effectuée (c'est-à-dire durant le clock-stop après la demande de modification à J60 de la procédure) et soumettre le dernier dossier en cours d'évaluation reçu (« **PIP summary report Dxx** »).

- **En outre, dans le cas où il y a eu des modifications du PIP qui impactent de façon substantielle l'essai clinique concerné, il est demandé de transmettre dans le dossier de demande d'AEC :**
 - la copie des décisions de l'EMA relatives aux modifications du PIP, y compris la dernière décision de l'EMA (« **PIP modification opinion** ») ;
 - les dossiers d'évaluation des modifications du PIP par le PDCO (« **PIP modifications summary report D60** »).

NB

En cas de non transmission de ces documents, le demandeur doit indiquer dans la section dédiée du courrier de demande d'AEC :

- une justification pour expliquer la non transmission de ces documents,
- le numéro de PIP et la date de soumission au PDCO,
- le cas échéant, préciser qu'une modification du PIP est en cours d'évaluation et soumettre le dernier dossier en cours « **PIP modification summary report Dxx** ».

- **La transmission de ces documents n'est pas requise** lorsqu'ils sont pleinement accessibles sur le site Internet de l'EMA, donc uniquement dans le cas d'une dérogation complète de développement pédiatrique. Dans ce cas, le demandeur précise, dans le courrier de demande d'AEC, le lien internet vers l'avis de dérogation de PIP (« **full waiver PIP** »).

La soumission de ces documents par le promoteur postérieurement au dépôt du dossier de demande d'AEC par voie électronique sur la boîte mail dédiée en indiquant la référence de l'essai (numéro EudraCT et référence de la demande le cas échéant) ne constitue pas une modification substantielle.

7.4. Contenu de l'étiquetage du médicament expérimental

- Article R. 5121-16 du CSP
- Arrêté du 24 mai 2006 fixant le contenu de l'étiquetage des médicaments expérimentaux
- Décision du DG de l'ANSM du 29 décembre 2015 relative aux bonnes pratiques de fabrication
- Indication détaillée CT-1 : § 95, 4)

• Rappel des dispositions relatives à l'étiquetage des ME

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

Le contenu de l'étiquetage des ME ainsi que le niveau de conditionnement sur lequel les informations doivent figurer (conditionnement primaire et/ou extérieur) doivent être conformes aux dispositions de la ligne directrice européenne intitulée « Good manufacturing practices for manufacture of investigational medicinal products » publiée par la Commission Européenne (Cf. « Adresses utiles » au début de cet avis aux promoteurs).

Les informations devant figurer sur l'étiquetage des ME sont énumérées au point 1 de l'annexe de l'arrêté sus-cité fixant le contenu de l'étiquetage des médicaments expérimentaux.

Cas particulier 1 : Certaines de ces informations peuvent être absentes, sous réserve de justifications, notamment dans les situations rappelées ci-après :

- dans le cas où le promoteur a prévu de remettre à la personne qui se prête à la recherche un document à garder en permanence avec elle (carnet/carte patient par exemple) mentionnant ces informations ;
- lorsque le produit est dispensé à la personne qui se prête à la recherche ou délivré à la personne administrant le médicament, dans un conditionnement primaire et un conditionnement extérieur destinés à rester associés ;
- si le conditionnement primaire se présente sous la forme de blisters ou de conditionnement de petite taille tels que des ampoules, ne permettant pas d'y faire figurer tous les éléments requis.

Cas particulier 2 : La réglementation prévoit un étiquetage simplifié pour les EC présentant toutes les caractéristiques suivantes :

- o la conception de l'EC ne requiert pas de fabrication ou de conditionnement particulier (notamment si l'essai est mené en ouvert) ;
- o l'EC est conduit avec des ME bénéficiant d'une AMM dans les Etats membres concernés et fabriqués ou importés conformément aux dispositions réglementaires ;
- o les personnes participant à la recherche présentent les mêmes caractéristiques que celles qui sont visées par l'indication mentionnée dans l'autorisation précitée.

Dans ce cas, l'étiquetage simplifié comprend l'étiquetage tel que prévu pour la spécialité autorisée sur le conditionnement d'origine en France, complété par les informations décrites ci-après :

1. Nom du promoteur, de l'organisme prestataire de service ou de l'investigateur ;
2. Code de référence de l'EC, permettant d'identifier l'EC, le lieu de recherches, l'investigateur et la personne qui se prête à la recherche.

Par dérogation, si l'EC présente les caractéristiques énumérées ci-après :

a) la conception de l'EC ne requiert pas de fabrication ni conditionnement particulier (mise en insu),

b) l'EC est conduit avec des ME :

- disposant d'une AMM en France ;
- fabriqués ou importés conformément aux dispositions réglementaires ;
- utilisés dans le cadre de l'EC conformément à leur AMM ou non strictement, sur la base de données probantes et étayées par des publications scientifiques concernant leur sécurité et efficacité ;
- non fixés dans le protocole de l'essai (par exemple, seul est fixé le code ATC) ou laissés au choix de l'investigateur en fonction de ses pratiques habituelles (« best choice by the investigator ») ;

NB

c) le promoteur a mis en place des méthodes alternatives à l'étiquetage « essais cliniques » pour le suivi de l'observance et de la traçabilité des ME acceptables en termes de protection des personnes.

Alors l'étiquetage du ME est celui de la spécialité autorisée en France sur le conditionnement primaire et secondaire

Ces méthodes alternatives à l'étiquetage « essais cliniques » (par exemple mise en place de carnet patients, tableau de suivi de l'observance, appels téléphoniques) doivent être décrites dans le protocole (ou documents annexes) et mentionnées dans le courrier de demande d'AEC. L'absence de description de ces méthodes alternatives ou de justification en cas de non mise en place sont des motifs de non recevabilité de la demande d'AEC.

- **Informations relatives à l'étiquetage du ME à verser dans le dossier de demande d'AEC**

Lorsqu'un étiquetage « essais cliniques » du ME est prévu, le demandeur transmet pour chaque ME (médicament expérimenté, comparateur, placebo) :

- un dossier/document précisant le contenu de l'étiquetage (mentions inscrites sur l'étiquette) du ME. Ce document comporte les mentions d'étiquetage que le promoteur a prévu d'apposer au niveau du conditionnement primaire et du conditionnement extérieur de ces médicaments ;
- ou, si les étiquettes sont déjà prêtes au moment de la soumission du dossier de demande d'AEC, un exemplaire de ces étiquettes ou une version scannée de celles-ci.

NB | Les mentions de l'étiquetage doivent impérativement figurer en français

Si l'étiquetage prévu dans le cadre de l'essai ne comporte pas certaines des informations requises par la réglementation (cf. cas particulier 1 ou 2), le demandeur indique les motifs de leur absence dans le dossier relatif à l'étiquetage du ME et dans le courrier de demande d'AEC.

Si l'étiquetage du ME est celui de la spécialité autorisée en France alors le demandeur le signale dans le courrier de demande d'AEC (cf. dérogation page précédente).

NB | Cas des médicaments composés en tout ou partie d'OGM :
L'étiquetage du ME composé en tout ou partie d'OGM comprend celui prévu par la réglementation relative aux essais cliniques complété selon les dispositions de l'article D. 532-24 du code de l'environnement

⑦.5. Utilisation dans l'essai d'organismes génétiquement modifiés (OGM)

- Article R. 1124-1 du CSP
- Articles L. 532-3 L. 533-3 et R. 533-1 à R. 533-17 du code de l'environnement

Depuis l'entrée en vigueur le 18/11/2016 des dispositions issues de la loi Jardé modifiée, l'AEC délivrée par l'ANSM ne vaut plus autorisation de dissémination volontaire d'OGM au sens de l'article L. 533-3 du code de l'environnement. L'ANSM n'est ainsi plus compétente pour autoriser la dissémination volontaire d'OGM dans le cadre d'une RIPH portant sur un médicament comportant en tout ou partie un OGM. Il n'est donc plus requis de verser la documentation relative au confinement et à la dissémination de l'OGM dans le dossier de demande d'AEC.

En conséquence, le promoteur d'un essai clinique portant sur un médicament comportant en tout ou partie un OGM doit désormais obtenir préalablement au commencement de la recherche :

- o d'une part, l'autorisation de l'ANSM et l'avis favorable du CPP pour la mise en œuvre d'une RIPH mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du CSP;
- o d'autre part, effectuer auprès du Ministère chargé de la recherche et du Ministère chargé de l'environnement les démarches relatives au confinement et, le cas échéant, à la dissémination de l'OGM.

⑦.6. Dossier technique relatif à tout autre produit que le ME ou le MA (anciennement MNE)

Si l'essai clinique portant sur un médicament implique l'utilisation, pour les besoins de l'essai, de produits autres que des médicaments (dispositif médical, produit cosmétique par exemple), le demandeur transmet à l'ANSM un dossier relatif à ces autres produits permettant de garantir la qualité et sécurité d'emploi de ce produit dans le cadre de l'essai.

Le contenu du dossier à fournir en fonction du produit concerné est détaillé à l'Annexe 10 « Contenu du dossier technique relatif à toute autre produit que le médicament ».

Pour les essais cliniques en oncologie de thérapie ciblée utilisant des tests compagnons, le promoteur transmet des informations relatives à ces tests soit directement dans une section dédiée du protocole soit dans un document à part. Le contenu de ces informations est précisé à la section 1.5.2 ③.5 de cet avis aux promoteurs.

1.6. INSTRUCTION DU DOSSIER DE DEMANDE D'AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE PAR L'ANSM

- Article R. 1123-38 du CSP
- Décision AEC
- Indication détaillée CT-1 : § 15 à 25

Les dossiers de demande, qu'ils soient transmis à l'ANSM par voie électronique ou par voie postale, sont réceptionnés par la Direction de la maîtrise des flux et des référentiels qui ensuite les transmet à la Direction concernée en charge de l'instruction de la demande.

L'évaluation des dossiers par l'ANSM repose sur une structure de gestion de projets par des évaluateurs coordonnateurs de projets au sein de chaque Direction concernée de l'ANSM. Ces derniers sont responsables de l'examen de la recevabilité des dossiers, de leur évaluation technico-réglementaire, ainsi que de la coordination de l'évaluation scientifique et du suivi de ces dossiers.

Le délai d'instruction par l'ANSM est celui fixé par voie réglementaire à compter de la réception d'une demande complète. Le décompte des jours se fait en jours calendaires. Ainsi à titre d'exemple, pour un dossier de demande d'AEC soumis à autorisation implicite dont le délai d'évaluation maximal par l'ANSM est de 60 jours :

- si le J0 (date de réception d'un dossier complet) correspond au lundi 8 janvier 2018,
- le délai maximal d'évaluation par l'ANSM court jusqu'au J60 (vendredi 9 mars 2018),
- la recherche sera réputée autorisée à J61 (samedi 10 mars 2018) en cas de silence gardé par l'ANSM jusqu'à J60.

1.6.1. RECEVABILITE DES DOSSIERS

A) CRITERES DE RECEVABILITE

Dans le cadre de l'évaluation de la recevabilité d'un dossier, sont notamment examinés les points suivants :

- l'adéquation des pièces fournies nécessaires à l'évaluation scientifique avec :
 - le type de produit (ex : données de sécurité virale à fournir s'il s'agit d'un produit d'origine biologique,) ;
 - le type de dossier (ex : DME simplifié) ;
- l'adéquation entre les pièces versées et les exigences législatives et réglementaires ;
- le respect des consignes relatives aux modalités d'envoi du dossier (forme électronique uniquement) ;
- le respect des consignes relatives à la langue à utiliser.

B) DELAI D'EVALUATION DE LA RECEVABILITE

La recevabilité des demandes sera réalisée dans les **10 jours** calendaires qui suivent le jour de réception du dossier.

Pour information, on entend par « jours calendaires » (dénommés « jours civils » dans l'indication détaillée CT-1) les jours ordinaires du calendrier, sans distinction entre les jours ouvrés et les jours chômés (samedi, dimanche et jours fériés).

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

C) NOTIFICATION DE LA RECEVABILITE TECHNICO-REGLEMENTAIRE DU DOSSIER

L'ANSM transmet par courriel à l'adresse du demandeur mentionnée dans le courrier de demande, un accusé de réception qui précise également si la demande est recevable ou non.

- NB** Il est important de noter que :
- les avis de réception émis par les services postaux ;
 - les avis de réception délivrés à des coursiers par l'accueil de l'ANSM ;
 - les notifications de réception de courriels, générées automatiquement par les messageries électroniques ou après confirmation pour les envois par Eudralink,
- ne font pas office d'accusé de réception de la demande d'AEC au sens des articles R. 1123-38 du CSP et de l'article L. 112-3 du Code des relations entre le public et l'administration (CRPA)

- Dossier recevable

Si le dossier est recevable, l'accusé de réception précise la date de réception de la demande (J0), et la date à laquelle, à défaut d'une réponse de l'ANSM formalisée par un courrier, la recherche est réputée [cf. § 1.7.1 a)] :

- autorisée, pour les essais soumis à un régime d'autorisation implicite;
- refusée, pour les essais soumis à un régime d'autorisation expresse.

- Dossier non recevable

Si le dossier n'est pas recevable, le demandeur est informé des motifs de non-recevabilité et est invité à transmettre les pièces manquantes, telles qu'identifiées dans le courrier d'accusé de réception et de recevabilité de l'ANSM. Dans l'attente de la transmission des documents manquants, l'évaluation scientifique n'est pas initiée. Lors de la transmission des pièces manquantes, le demandeur devra préciser, en sus du numéro EudraCT, la référence de la demande concernée attribuée par l'ANSM figurant sur l'accusé de réception.

NB

Il est demandé au promoteur de veiller à transmettre exactement les pièces demandées et lors d'un seul envoi, ce afin d'éviter à l'ANSM de prononcer des avis de non recevabilité répétitifs. Aussi, un seul courrier regroupant l'ensemble des motifs de non recevabilité sera adressé au demandeur pour l'informer de la non recevabilité de son dossier. Dans le cas où le dossier serait toujours non recevable après réception des pièces transmises, le promoteur sera informé par courrier de la non instruction de la demande. S'il souhaite mettre en place l'essai, il devra redéposer sa demande d'autorisation d'essai.

A titre indicatif, les motifs de non recevabilité les plus fréquemment rencontrés dans le cadre de l'évaluation des dossiers de demande d'AEC soumis à l'ANSM sont présentés à l'Annexe 11 de cet avis aux promoteurs.

1.6.2. EVALUATION SCIENTIFIQUE DES DOSSIERS

L'évaluation scientifique des dossiers repose sur :

- une évaluation interne qui s'appuie sur des évaluateurs de la Direction concernée par l'essai ; et éventuellement, des évaluateurs d'autres directions de l'ANSM (ex : Directions des dispositifs médicaux) ;
- une éventuelle évaluation externe qui s'appuie sur des rapporteurs externes ;
- la saisine de groupes d'experts ad hoc.

Le recours à l'expertise externe et la saisine de ces groupes n'est pas systématique.

A) OBJET DE L'EVALUATION SCIENTIFIQUE

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

- la qualité pharmaceutique des médicaments administrés dans le cadre de l'essai,
- les données non cliniques,
- les données cliniques,
- le protocole de l'essai.

L'évaluation par l'ANSM des dossiers d'AEC vise à s'assurer de la sécurité des personnes susceptibles de se prêter à l'essai, au vu, notamment :

- des données documentant la qualité du (ou des) médicament(s) et sa (leur) sécurité d'emploi (données non cliniques et cliniques), ainsi que, le cas échéant, au vu des données documentant la qualité et la sécurité d'emploi des autres produits utilisés ;
- des conditions d'utilisation des produits utilisés dans le cadre de la recherche, telles que fixées par le protocole de l'essai ;
- des modalités prévues pour la surveillance des personnes.

Ainsi, l'évaluation du protocole, tenant compte des données disponibles sur le(s) ME utilisé(s), porte principalement sur le choix de la dose administrée, les critères d'inclusion et de non inclusion, les modalités de surveillance des personnes dans l'essai, les critères d'arrêt du traitement expérimental et de l'essai, la conformité de certaines parties du protocole au résumé des caractéristiques du produit (RCP) si le ME dispose d'une AMM (modalités d'utilisation, critères d'inclusion, précautions d'emploi...), qu'il s'agisse du médicament expérimenté ou du médicament de référence.

- **Cas particulier des essais cliniques de phase précoce d'un médicament**

Pour les essais de phase précoce (cf. définition à l'Annexe 2 de cet avis aux promoteurs), l'évaluation prendra également en compte notamment :

- le choix de mener la recherche sur des patients ou des volontaires sains ;
- le choix de la forme pharmaceutique et de la voie d'administration du ME ;
- le choix de la première dose administrée, de la dose/exposition maximales prévues ;

- le choix de la progression des doses et les modalités de suivi de la sécurité des doses et de décision du passage à la dose suivante ;
- la durée d'exposition au ME pour une personne ;
- les paramètres d'évaluation de la tolérance et de l'activité pharmacologique (si applicable) ;
- les modalités détaillées de réalisation de l'essai, notamment des séquences ou périodes d'administration du ME aux personnes y compris la chronologie d'administration du ME à chaque personne se prêtant à l'essai ;
- les modalités de prises de décision relatives à la conduite de l'essai y compris la définition des critères d'arrêt de traitement ;
- les modalités de communication aux centres investigateurs des effets indésirables graves.

A cet égard, pour rappel, les promoteurs de tout essai de phase précoce d'un médicament doivent tenir compte de la recommandation européenne publiée par l'EMA intitulée « Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products (EMA/CHMP/SWP/28367/07 Rev. 1) », disponible sur le site internet de l'ANSM.

B) DELAIS D'INSTRUCTION

Pour rappel, le délai d'instruction par l'ANSM est le délai réglementaire tel que fixé par la réglementation en France pour les essais cliniques de médicaments et couvre la période d'évaluation de la recevabilité du dossier ainsi que celle de son évaluation scientifique.

- **Délais pour les EC de médicaments (à l'exception des médicaments de thérapie innovante (MTI) et des médicaments composés en tout ou partie d'OGM)**

| Articles R. 1123-38, R. 1125-7, R. 1125-10 et R. 1125-11 du CSP

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

A titre indicatif, l'instruction de la demande devrait être menée selon la chronologie suivante :

- les conclusions de la 1^{ère} évaluation devraient pouvoir être apportées au demandeur vers J30 ;
- en cas de demande d'informations complémentaires, une réponse du demandeur est requise dans un délai fixé par l'ANSM (ex : J44 si les conclusions de la 1^{ère} évaluation ont été rendues à J30) ;
- et, dans ce cas, la décision finale de l'ANSM interviendrait au plus tard à J60.

Ainsi, pour une demande d'AEC déposée en respectant les modalités prévues, bien documentée, complète et qui n'a donné lieu à aucune question bloquante, la décision finale de l'ANSM pourrait être formulée en 30 jours, sans attendre les 60 jours réglementaires.

Pour certains essais, notamment les essais de première administration à l'Homme, les demandes seront instruites dans les meilleurs délais possibles.

- **Délais pour les EC portant sur des médicaments de thérapie innovante (MTI) y compris sur des MTI-PP et des médicaments composés en tout ou partie d'OGM**

| - Articles R. 1125-8, R. 1125-10, et R. 1125-11 du CSP
 | - Article 8, III de l'ordonnance n°2016-800 du 16 juin 2016 relative aux RIPH

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

Toutefois, pour les essais portant sur ces médicaments, la décision de l'ANSM pourrait être rendue dans des délais plus courts.

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

C) COMMUNICATION ENTRE L'ANSM ET LE DEMANDEUR AU COURS DE L'ÉVALUATION DU DOSSIER DE DEMANDE D'AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE

• Demandes formulées par l'ANSM

| - Articles L. 1123-8 ; R. 1123-38 du CSP

L'ANSM peut :

- requérir auprès du demandeur toute information complémentaire sur la demande d'AEC ;
- notifier au demandeur ses objections motivées à la mise en œuvre de la recherche et requérir que des modifications soient apportées au projet de recherche.

Ces demandes et / ou objections sont notifiées par e-mail à l'attention du demandeur mentionné dans le courrier de demande d'AEC. Il est demandé au demandeur d'accuser réception de ces courriels en retour.

L'ANSM fixe alors un délai au demandeur pour adresser les informations complémentaires demandées, son projet modifié, ou son argumentaire. En pratique, ce délai est déterminé par une date limite, notifiée au promoteur, pour transmettre ces éléments.

Ce délai ne suspend pas celui dont dispose l'ANSM pour se prononcer sur la demande d'autorisation.

• Réponses du demandeur

La date limite de réponse est fixée par l'ANSM et est indiquée dans le courrier adressée au demandeur.

La transmission des réponses du demandeur doit se faire préférentiellement par courriel à l'adresse indiquée sur le courrier de l'ANSM.

Le demandeur a la faculté d'apporter des éléments de réponse de façon séparée pour chaque domaine d'évaluation (qualité pharmaceutique, non-clinique et clinique), en des temps distincts, sous réserve de respecter le délai maximal de réponse fixé par l'ANSM.

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

Il peut arriver que le demandeur n'ait pas la possibilité d'apporter, dans les délais impartis, les éléments de réponse aux questions et demandes éventuellement formulées par l'ANSM. Si le demandeur estime qu'il ne sera pas en mesure de transmettre les éléments de réponse dans les délais fixés par l'ANSM, il a alors la faculté de retirer sa demande et de la soumettre à nouveau ultérieurement lorsque les éléments demandés seront disponibles (cf. § 1.6.3 de cet avis aux promoteurs).

Il est important de noter ici que :

- Dans la mesure où une modification du projet initial de recherche serait introduite à l'initiative de l'ANSM, le formulaire de demande de modification substantielle ne doit en aucun cas être utilisé par le demandeur pour transmettre le projet de recherche modifié, mais celui-ci doit être transmis par courriel, sans format imposé. En effet, l'usage de ce formulaire est réservé à la soumission de modifications substantielles à l'initiative du promoteur, après obtention de l'AEC.
- Aucune modification du projet de recherche introduite à la demande de l'ANSM au cours de la phase d'évaluation de la demande d'AEC ne doit pas être transmise pour avis auprès du CPP concerné.

Si à la fois le CPP et l'ANSM ont demandé d'apporter des modifications au dossier qui leur a été soumis en parallèle, il est recommandé :

- de préférence, que le promoteur adresse à l'ANSM uniquement les modifications apportées en réponse à la demande de l'ANSM et pas celles concernant le CPP ;
- ou bien, à défaut, qu'il transmette une version du document faisant apparaître distinctement les modifications apportées en réponse à la demande de l'ANSM de celles du CPP.

NB

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

A cet égard, dès que le promoteur dispose de l'autorisation de l'ANSM et de l'avis du CPP, il est fortement recommandé qu'il transmette, à l'un et à l'autre, pour information, la version définitive du protocole de l'essai et de la brochure pour l'investigateur, lorsque des modifications ont été apportées à ces documents à la demande de l'ANSM ou du CPP. Ceci permet que les deux instances disposent des mêmes versions du protocole et de la BI et permet également de faciliter l'instruction des demandes de modifications substantielles ultérieures portant sur ces documents.

1.6.3. RETRAIT / RESOUMISSION DE LA DEMANDE D'AUTORISATION PAR LE DEMANDEUR

A) RETRAIT

Au cours de l'instruction de la demande d'AEC par l'ANSM, le demandeur a la possibilité de retirer sa demande à tout moment et notamment, lorsque, à titre d'exemple :

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

À cet égard, il est fortement recommandé au demandeur qui souhaite procéder à un retrait de la demande d'AEC d'en informer au plus vite l'ANSM, en précisant brièvement les motifs de ce retrait ainsi que le numéro EudraCT et la référence de la demande concernée, par courriel transmis à la boîte e-mail dédiée de l'ANSM.

NB

Les processus de demande d'autorisation auprès de l'ANSM et de demande d'avis auprès du CPP restent indépendants.

Par conséquent le retrait d'une demande d'AEC auprès de l'ANSM n'implique pas nécessairement le retrait de la demande d'avis éventuellement déposée auprès d'un CPP.

B) RESOUMISSION D'UNE DEMANDE PREALABLEMENT RETIREE

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

L'ensemble du dossier d'AEC ne doit pas être resoumis (le contenu du dossier à soumettre est détaillé à [l'Annexe 12](#) de cet avis aux promoteurs).

Le promoteur doit identifier qu'il s'agit d'une resoumission :

- dans le courrier de demande d'AEC,
- ainsi que dans le champ prévu à cet effet dans le formulaire de demande d'AEC.

Le promoteur utilise le même numéro EudraCT que celui initialement attribué pour l'essai, complété par une lettre : A en cas de 1^{ère} resoumission, B en cas de 2^{ème} resoumission et ainsi de suite pour les resoumissions suivantes. Si des modifications ayant un impact significatif sur la sécurité des personnes ont été apportées par rapport au dossier précédemment soumis, les modifications doivent être soumises et clairement mises en évidence.

1.6.4. MODIFICATIONS APPORTEES PAR LE DEMANDEUR AVANT LE COMMENCEMENT DE LA RECHERCHE

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

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

Cependant des demandes de modifications du dossier initial (prises à l'initiative du demandeur), pertinentes pour l'évaluation des bénéfices et des risques de la recherche et portant sur des éléments « substantiels » en terme de sécurité, peuvent faire suite par exemple à l'observation de faits nouveaux ou d'effets indésirables graves observés sur des essais en cours menés avec ces mêmes ME. Elles pourraient alors être considérées, à titre exceptionnel, comme équivalentes à des mesures urgentes de sécurité nécessitant d'apporter immédiatement des modifications au dossier de demande d'AEC.

Ainsi, l'ANSM accepte d'instruire de telles demandes selon les modalités décrites ci-après.

A) DEMANDE DE MODIFICATION DEPOSEE AVANT OBTENTION DE L'AEC

Indication détaillée CT-1 §20

L'ANSM peut être amenée à accepter d'instruire des demandes de modification pendant la phase d'évaluation si elles sont pertinentes en termes de sécurité et justifiées par le demandeur (par exemple suite à des questions posées par l'autorité compétente d'un autre pays).

Dans ce cas, la soumission des modifications constitue une nouvelle demande et un nouveau délai de 60 jours est alloué à l'ANSM pour l'évaluer, à compter de la date de réception de ces modifications (nouveau J0).

NB Selon la nature des modifications et le moment de leur soumission par rapport à la date de dépôt du dossier de demande d'AEC initial, l'ANSM s'efforcera de rendre une décision sur le dossier ainsi modifié par le promoteur dans un délai plus court que les 60 jours de prolongation.

Ces modifications sont soumises à l'ANSM par e-mail sur la boîte e-mail dédiée **aec-essaiscliniques@ansm.sante.fr** en mentionnant la référence de l'essai (numéro EudraCT et référence de la demande concernée).

L'ANSM accusera réception de ces nouveaux éléments et précisera alors :

- d'une part, si ceux-ci sont recevables ou non ;
- d'autre part, la date à laquelle la demande d'AEC sera réputée autorisée ou refusée (selon le régime d'autorisation applicable).

NB N'est pas considérée comme un changement apporté au dossier de demande d'AEC, la soumission par le demandeur pendant la phase d'évaluation de ce dossier, des documents listés ci-dessous :

- copie de l'avis du CPP,
- résumé de l'avis scientifique sur l'essai rendu par une autorité compétente,
- copie de la décision relative à l'approbation du plan d'investigation pédiatrique (PIP) et avis du Comité pédiatrique.

Aussi la soumission de ces documents pendant la phase d'évaluation de la demande par l'ANSM est-elle sans conséquence sur le délai d'instruction fixé initialement

B) DEMANDE DE MODIFICATION DEPOSEE APRES OBTENTION DE L'AEC MAIS AVANT LE COMMENCEMENT DE LA RECHERCHE

Le promoteur peut soumettre une demande de modification après obtention de l'AEC mais avant le début effectif de la recherche, si cette modification est substantielle.

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

1.7. DECISION DE L'ANSM

1.7.1. AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE

| Articles R. 1123-38, R. 1123-39, R. 1125-3, et R. 1125-10 du CSP

1.7.1.1. AUTORISATION EXPRESSE ET AUTORISATION IMPLICITE

A) ESSAIS SOUMIS A AUTORISATION EXPRESSE

Les recherches énumérées ci-après doivent être autorisées expressément, c'est-à-dire par une décision écrite du Directeur général de l'ANSM :

- essai portant sur des médicaments comportant en tout ou partie des OGM ;
- essai portant sur un MTI ou MTI-PP ;
- essai portant sur un médicament dont la substance active contient des composants d'origine biologique humaine ou animale ou dans la fabrication desquels entrent de tels composants ;
- essai portant sur les médicaments mentionnés au 1 de l'annexe du règlement (CE) n° 726/2004 du 31 mars 2004, et qui ne disposent pas d'une AMM délivrée par l'UE (procédure centralisée). Il s'agit des médicaments issus de l'un des procédés biotechnologiques suivants :
 - technologie de l'acide désoxyribonucléique recombinant,
 - expression contrôlée de gènes codant pour des protéines biologiquement actives dans des procaryotes et des eucaryotes, y compris des cellules transformées de mammifères,
 - méthodes à base d'hybridomes et d'anticorps monoclonaux.

Pour de telles recherches, le silence gardé par l'ANSM (c'est-à-dire l'absence de décision écrite de l'ANSM) à l'expiration du délai d'évaluation imparti vaut refus d'autorisation de la recherche [cf. § 1.7.2 de cet avis aux promoteurs].

Dans le cas de refus implicite d'autorisation de recherche, le demandeur peut solliciter auprès de l'ANSM, dans un délai de 2 mois, la communication des motifs de ce refus. Ce délai est porté à 4 mois si le promoteur est établi en dehors de la France.

B) ESSAIS SOUMIS A AUTORISATION IMPLICITE

Les essais cliniques portant sur des médicaments qui ne sont pas soumis à autorisation expresse (cf. ci-dessus) sont soumis à un régime d'autorisation implicite. Il s'agit des EC portant sur des médicaments autres que ceux énumérés au point a) précédent.

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

Pour les essais soumis à autorisation implicite, le promoteur peut solliciter auprès de l'ANSM, à l'expiration du délai légal de 60 jours, la délivrance d'une attestation confirmant que la recherche visée par la demande a été autorisée par l'ANSM, dans le cas où l'ANSM ne lui aurait pas notifié sa décision avant l'expiration du délai de 60 jours.

1.7.1.2. VALIDITE DE L'AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE

| Article R. 1123-39 du CSP

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

Ceci s'applique sous réserve que :

- l'essai ait débuté dans un délai **de 2 ans** après la délivrance de l'AEC (et ce quelle que soit la date de l'avis favorable rendu par le CPP),
- et sous réserve qu'aucune modification et qu'aucun fait nouveau, survenant une fois la recherche autorisée, ne viennent remettre en cause l'AEC initialement délivrée par l'ANSM.

NB

Le délai de validité de l'AEC est de 2 ans uniquement pour les essais autorisés depuis le 18 novembre 2016. Pour les essais autorisés avant cette date, le délai de validité de l'AEC est de 1 an conformément à la réglementation en vigueur lors de la délivrance de l'AEC.

Pour mémoire, le début de l'EC correspond à la date de la signature du consentement par la première personne qui s'y prête en France. Cette date effective de début de l'EC doit être déclarée à l'ANSM (cf. Chapitre II Déclaration du début de l'essai clinique de cet avis aux promoteurs).

Ainsi, en l'absence de déclaration à l'ANSM du début de la recherche, 2 ans après la délivrance de l'AEC, cette autorisation devient caduque et la recherche n'est donc plus considérée comme autorisée.

Modalités pour demander la prorogation de l'AEC :

Le demandeur peut solliciter auprès de l'ANSM la prorogation de la durée de validité de l'AEC, sur présentation d'une justification lors de la demande de prorogation précisant les motifs d'absence d'inclusion et qu'il n'y a pas eu d'élément nouveau susceptible d'avoir un impact sur la sécurité de l'essai.

NB

L'ANSM dispose d'un délai de 2 mois à compter de la réception de la demande pour transmettre sa décision (autorisation ou refus de prorogation) ou toute demande d'informations complémentaires.

La demande de prorogation (format libre) doit être adressée, par courriel à l'ANSM sur la boîte mail dédiée, dans un délai d'au moins 2 mois avant la date de caducité de l'AEC. Le délai de prorogation est laissé à l'appréciation de l'ANSM et ne peut pas excéder un an

Si la demande de prorogation intervient après expiration du délai de validité de l'AEC, l'ANSM ne peut plus proroger cette autorisation. Pour mener l'essai, il appartiendra au promoteur de resoumettre une demande d'AEC selon les modalités décrites au §1.6.3 de cet avis aux promoteurs.

1.7.1.3. PORTEE DE L'AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE

- **Ce que l'autorisation vise**

- a) Mise en œuvre de l'essai**

L'AEC délivrée par l'ANSM autorise la mise en œuvre de l'EC concerné, en France uniquement, et sous réserve qu'un avis favorable ait été délivré par un CPP.

Si l'essai est conduit dans d'autres EM de l'UE, il appartient au promoteur de solliciter l'autorisation de l'autorité compétente et l'avis du comité d'éthique dans chaque EM concerné.

L'AEC ne doit pas être considérée comme un avis scientifique sur le programme de développement du ME soumis à l'essai.

- b) Importation de médicaments nécessaires à la réalisation d'une recherche déjà autorisée**

| Articles L. 5124-13, R. 5121-108 et R. 5121-114 du CSP

L'AEC vaut autorisation d'importation pour tout médicament nécessaire à la réalisation d'un essai clinique autorisé par l'ANSM (qu'il s'agisse du médicament expérimental ou du médicament auxiliaire) importé depuis un pays en dehors de la France.

Dans ce contexte, pour les médicaments importés depuis un pays en dehors de la France en vue de la réalisation d'un essai clinique, l'ANSM délivre, sur demande, une attestation précisant que les médicaments importés sont destinés à une recherche autorisée par l'ANSM. Cette attestation peut ainsi être présentée par le responsable de l'importation aux agents des douanes françaises en cas de contrôle.

Afin d'obtenir cette attestation d'importation :

- le demandeur de l'AEC doit adresser à l'ANSM lors de la soumission de la demande d'AEC le formulaire de demande d'AEC spécifique disponible sur le site Internet de l'ANSM à la rubrique dédiée aux essais cliniques de médicaments :

http://ansm.sante.fr/content/download/1117/11159/version/10/file/AAI_avril_2015.doc

- ce formulaire doit être complété en français ;
- ce formulaire sera adressé au demandeur signé en même temps que l'AEC ;

Si l'attestation est demandée après délivrance de l'AEC, cette demande n'est pas considérée comme une demande de modification substantielle (cf. chapitre III de cet avis aux promoteurs).

- **Ce que l'AEC ne vise pas**

NB | Les points suivants doivent faire l'objet, pour certains d'entre eux, d'autorisations spécifiques qui ne sont pas à soumettre dans le dossier de demande d'AEC mais qui pourraient être demandées par l'ANSM lors de l'évaluation de la demande d'AEC.

Cette énumération n'est pas exhaustive.

a) Autorisation d'importation de médicaments nécessaires à la réalisation de la recherche avant obtention de l'AEC

| - Articles R. 5121-108, R. 5121-109 et R. 5121-111 à R. 5121-114 du CSP

Si le responsable de l'importation souhaite importer les médicaments nécessaires à la réalisation de la recherche préalablement à l'obtention de l'AEC, il doit alors solliciter une autorisation d'importation auprès du service concerné de l'ANSM (Pôle import/export à la Direction des affaires juridiques et réglementaires dajr@ansm.sante.fr).

b) Autorisation de lieu de recherche

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

Le lieu de recherche est un lieu de soins, un service hospitalier ou tout autre lieu d'exercice des professionnels de santé, disposant de moyens humains, matériels et techniques adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent, dans lequel se déroule un essai clinique.

Pour une recherche portant sur le médicament mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du CSP, le lieu de recherche doit bénéficier d'une autorisation, telle que prévue à l'article L. 1121-13 du CSP dans les cas suivants :

- s'il s'agit d'un essai de 1^{ère} administration à l'Homme d'un médicament (FIM),
- s'il ne s'agit pas d'un essai FIM, dès lors que la recherche se déroule :
 - o en dehors des lieux de soins,
 - o dans des services hospitaliers ou dans tout autre lieu d'exercice des professionnels de santé (par exemple, cabinet de médecine de ville), et que cette recherche :
 - nécessite des actes autres que ceux pratiqués usuellement par ces professionnels de santé dans le cadre de leur activité ;
 - ou est réalisée sur des personnes présentant une condition clinique distincte de celle pour laquelle le service hospitalier / lieu d'exercice est compétent.

L'autorisation de lieu de recherche est accordée pour une durée de 7 ans (3 ans s'il s'agit d'un essai FIM) par le directeur général de l'ARS ou par le ministre chargé des anciens combattants, si le lieu relève de son autorité.

Autorisation de lieu pour les essais portant sur des MTI ou MITI-PP :

- L'AEC ne vaut plus autorisation de lieu de recherche.

En effet, sous l'empire de la réglementation antérieure à la loi Jardé, l'AEC délivrée pour un essai clinique portant sur un MTI ou MTI-PP valait également autorisation de lieu de recherche. Cette équivalence d'autorisation a été supprimée par la loi Jardé modifiée par l'ordonnance n°2016-800 du 16 juin 2016 relative aux RIPH. Dès lors, l'autorité compétente pour autoriser les lieux de ces recherches au titre de l'article L. 1121-13 du CSP n'est plus l'ANSM mais l'ARS (ou le ministre des anciens combattants si le lieu relève de son autorité).

- Il n'est donc plus requis de soumettre à l'ANSM une autorisation de modification substantielle lors de l'ajout d'un lieu de recherche dans un essai sur un MTI/MTI-PP.

c) Autorisation de dissémination volontaire d'OGM

Depuis l'entrée en vigueur le 18/11/2016 des dispositions issues de la loi Jardé modifiée, l'AEC délivrée par l'ANSM pour les recherches portant sur des médicaments composés en tout ou partie d'OGM mentionnés à l'article L. 1125-3 du CSP ne vaut plus autorisation de dissémination volontaire d'OGM au sens de l'article L. 533-3 du code de l'environnement.

d) Autorisations relatives aux médicaments stupéfiants et psychotropes

- Article L. 5132-7, L. 5132-8 du CSP
- Articles R. 5132-74 à R. 5132-78, R. 5132-88 à R. 5132-92 du CSP

L'AEC ne vaut pas autorisation d'acquisition, de détention, d'emploi, de cession pour les lieux de recherches ni, le cas échéant, d'importation de médicaments classés comme stupéfiants ou psychotropes.

Aussi le fabricant et/ou le distributeur des ME ou des médicaments nécessaires à la réalisation de l'essai clinique portant sur de tels produits doit-il solliciter auprès de l'ANSM une autorisation spécifique permettant notamment d'acquies, de détenir, d'employer et de céder aux lieux de recherches le ME quand il s'agit de médicaments classés comme stupéfiants ou psychotropes.

Le cas échéant, une autorisation d'importation spécifique à ces produits doit également être sollicitée, auprès de l'ANSM, en sus de l'autorisation/attestation d'importation mentionnée plus haut.

Des informations pratiques relatives aux modalités de demande de telles autorisations peuvent être sollicitées auprès du service concerné de l'ANSM (Pôle médicaments psychotropes et stupéfiants) (cf. « Adresses utiles » au début de cet avis aux promoteurs).

Les formulaires de demande des autorisations sus-citées sont disponibles sur le site internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr, Accueil > Publications > Formulaires et démarches - Stupéfiants et psychotropes).

e) Autorisations relatives aux médicaments radiopharmaceutiques

- Article L. 5121-1 du CSP
- Articles R. 1333-17, R. 1333-26 et -27 du CSP

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

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

Ces autorisations ne sont pas requises dans le dossier de demande d'AEC.

f) Autorisation des pharmacies à usage intérieur à réaliser des préparations rendues nécessaires par les EC, y compris la préparation de médicaments expérimentaux,

- Articles L. 5126-7 du CSP
- Articles R. 5126-9 2° et R. 5126-16 du CSP

Les pharmacies à usage intérieur (PUI) peuvent être autorisées à réaliser des préparations rendues nécessaires par l'essai clinique, y compris la fabrication de ME, sous réserve de disposer des moyens en locaux, personnel, équipements et systèmes d'information nécessaires.

Cette autorisation qui est accordée par le directeur général de l'ARS, précise la forme pharmaceutique, ou, à défaut la nature des produits, ainsi que les opérations que la PUI peut réaliser.

NB

L'étiquetage des ME étant considéré comme une opération de fabrication du ME, seules les PUI disposant d'une telle autorisation peuvent réaliser l'étiquetage des ME.
Dans ce cas, le promoteur doit transmettre la copie de l'autorisation de chaque PUI concernée dans le dossier de demande d'AEC (au titre de la documentation relative aux BPF).

1.7.2. REFUS D'AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE ET VOIES DE RECOURS

A) MODALITES DE REFUS

- Pour les recherches soumises à un régime d'autorisation implicite :
La décision de refus d'autorisation doit faire l'objet d'un courrier motivé de l'ANSM précisant les objections à la mise en œuvre de la recherche.
Ce courrier est adressé par e-mail au demandeur dans le délai d'évaluation imparti à l'ANSM.
- Pour les recherches soumises à un régime d'autorisation expresse :
Le refus d'autorisation peut résulter :
 - d'un courrier motivé de l'ANSM précisant les objections à la mise en œuvre de la recherche, adressé au demandeur avant l'expiration du délai d'évaluation imparti ;
 - du silence gardé par l'ANSM à l'issue du délai qui lui est imparti.

En cas de refus d'autorisation de la recherche, le demandeur a la possibilité d'effectuer un recours gracieux auprès du Directeur général de l'ANSM et/ou un recours contentieux (juridictionnel) auprès du juge administratif.
Les modalités de mise en œuvre de ces recours (gracieux et contentieux), ainsi que leur articulation, l'un par rapport à l'autre, sont décrites ci-après.

B) VOIES DE RECOURS

• Recours gracieux

En cas de refus d'autorisation de la recherche, toute réclamation écrite adressée au Directeur général de l'ANSM constitue un recours gracieux.

Il n'existe pas de délai en la matière. Toutefois, l'introduction du recours gracieux dans les 2 mois qui suivent la notification de la décision de refus suspend le délai de recours contentieux.

Aussi, un recours gracieux auprès du Directeur général de l'ANSM formé après l'expiration d'un délai de 2 mois suivant la notification de la décision 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 (recours juridictionnel)

Si le demandeur souhaite contester la décision de refus d'AEC, un recours contentieux peut être engagé devant le juge administratif dans un délai de deux mois (ou 4 mois si le promoteur est établi à l'étranger) :

- à compter de la date de réception de cette décision par le demandeur,
- ou à compter de la date de réception de la décision provoquée par le recours gracieux, le cas échéant.

NB

Cas des recherches mentionnées aux articles L. 1125-1 et L. 1125-3 du CSP soumis à autorisation expresse de l'ANSM et pour lesquelles le silence de l'ANSM à expiration du délai réglementaire vaut refus d'AEC:

Dans ce cas, le demandeur peut solliciter auprès de l'ANSM, dans les délais du recours contentieux (2 mois), la communication des motifs de ce refus. L'ANSM dispose alors d'un délai d'un mois pour communiquer au demandeur ses motifs.

Le délai de recours contentieux contre la décision implicite de refus d'autorisation est prorogé jusqu'à l'expiration de 2 mois (4 mois si le promoteur est à l'étranger) suivant le jour où les motifs auront été communiqués au demandeur (cf. article L. 232-4 du CRPA).

- Articles L. 1123-7 et L. 1123-8 du CSP
- Articles R. 1123-23, R. 1123-24, , R. 1123-38 et R. 1123-65 du CSP
- Décision AEC et Arrêté avis CPP
- Indication détaillée CT-1

1.8.1. AU COURS DE LA PERIODE D'EVALUATION DE LA DEMANDE

Au cours de l'évaluation de la demande d'AEC par l'ANSM ou d'avis sur celle-ci par le CPP, l'ANSM et le CPP s'informent mutuellement des demandes d'informations complémentaires, des objections à la mise en œuvre de la recherche, et des demandes de modifications que chacun formule auprès du demandeur.

A cette fin, l'ANSM et le CPP concerné se transmettent mutuellement une copie des courriers qu'ils adressent au demandeur.

Cependant, ces échanges se font uniquement à titre d'information. En effet, une demande de modification formulée par l'ANSM au cours de la phase d'évaluation ne fait pas l'objet d'une évaluation par le CPP concerné.

De même, lorsque le CPP demande au demandeur d'apporter des modifications à son projet de recherche, cette modification sera portée à la connaissance de l'ANSM mais ne sera pas évaluée par elle.

1.8.2. A L'ISSUE DE LA PERIODE D'EVALUATION DE LA DEMANDE

L'ANSM transmet pour information sa décision sur la demande d'AEC au CPP concerné.

De même, le CPP communique pour information à l'ANSM tout avis qu'il rend.

1.9.1. PRE-SOUSSION D'UN DOSSIER DE DEMANDE D'AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE

Il est possible pour les promoteurs de solliciter une évaluation de leur essai clinique préalable au dépôt officiel d'une demande d'AEC, dans le cadre d'une procédure de pré-soumission. Ce dispositif se fait sur une base volontaire de la part des promoteurs.

Deux modalités de pré-soumission sont mises à la disposition des promoteurs.

1.9.1.1. PROCEDURE DE PRE-SOUSSION EUROPEENNE : « VOLUNTARY HARMONISATION PROCEDURE » (VHP) PROPOSEE PAR LE CTFG (« CLINICAL TRIAL FACILITATION GROUP »)

Ce dispositif propose aux promoteurs qui le souhaitent une procédure d'évaluation coordonnée des essais cliniques multinationaux par les autorités compétentes de l'UE, en amont du dépôt formel de la demande d'AEC auprès de l'autorité compétente de chaque Etat membre concerné par l'essai.

Les modalités pratiques de dépôt d'un dossier de pré-soumission dans le cadre de la VHP sont définies dans un document intitulé « Guidance document for a Voluntary Harmonisation Procedure (VHP) for the assessment of multinational Clinical Trial Applications », disponible sur le site Internet des « Heads of Medicines Agencies » (HMA).

Une fois que l'essai a fait l'objet d'un avis positif dans le cadre de la procédure d'évaluation européenne coordonnée VHP, le demandeur doit soumettre à l'ANSM un dossier de demande d'AEC dont le contenu, est précisé à l'Annexe 13 de cet avis aux promoteurs.

1.9.1.2. PROCEDURE DE PRE-SOUSSION PROPOSEE PAR L'ANSM

L'ANSM propose pour certains essais cliniques de médicaments un dispositif facultatif de dépôt de dossier d'essai clinique en amont du dépôt officiel d'une demande d'AEC sur une base volontaire de la part des promoteurs.

Cette procédure peut s'avérer utile pour les essais complexes comme les essais de type « plateforme » ou « adaptative design », « integrated protocol » ou « novel-novel », ou certains essais de 1^{ère} administration à l'homme d'un ME ou certains essais portant sur des MTI ou MTI-PP, lorsque le promoteur souhaite avoir la position de l'ANSM sur certains points techniques du dossier de demande.

Cette procédure de pré-soumission est destinée à des dossiers quasi finalisés, c'est-à-dire dont la stratégie de construction, ainsi que le développement préclinique ou la production, a été finalisée par le demandeur

Si nécessaire, le promoteur peut se rapprocher de la Direction concernée de l'ANSM préalablement au dépôt d'un dossier de pré-soumission.

Les informations pratiques relatives à cette procédure de pré-soumission proposée par l'ANSM sont disponibles à [l'Annexe 14](#) de cet avis aux promoteurs.

La procédure de pré-soumission est réservée à la soumission de l'essai en amont du dépôt officiel d'une demande d'AEC, En outre pour les essais plateforme, la procédure de pré-soumission est fortement recommandée dans le cas de MS portant par exemple sur le design de l'essai (ajout de nouveaux ME, d'une nouvelle population, d'une nouvelle indication ...).

1.9.2. ACCOMPAGNEMENT DE L'INNOVATION

Il existe à l'ANSM une politique d'accompagnement de l'innovation décrite sur son site Internet.

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

L'objectif de ces réunions est de répondre à des questions prospectives spécifiques identifiées par le demandeur sur la base des données disponibles et des connaissances scientifiques, pouvant porter aussi bien sur le statut de médicament notamment pour les MTI ou MTI-PP, la qualité, que la sécurité ou l'efficacité du produit en développement (cadre réglementaire, construction du vecteur, études précliniques à réaliser, questions relatives à la sécurité virale...) afin de s'assurer, et ce avant la mise en place des actions proposées par le demandeur, de l'adéquation potentielle de cette stratégie avec les attentes de l'ANSM.

II – DECLARATION DU DEBUT D’ESSAI CLINIQUE

Article R. 1123-40 du CSP

2.1. DEFINITION DU DEBUT DE L’ESSAI

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

2.2. MODALITES DE DECLARATION

Le demandeur informe l’ANSM, sans délai, et sous format libre, de la date effective de début de la recherche, de préférence par courrier électronique, sur la boîte e-mail dédiée en suivant les indications de l’Annexe 3 de cet avis aux promoteurs pour le nommage de l’e-mail.

NB

L’AEC devient caduque au terme d’un délai **de 2 ans** suivant sa date de délivrance (pour les AEC délivrées depuis le 18 novembre 2016) si la recherche n’a pas débuté en France dans ce délai [cf. § 1.7.1 b de cet avis aux promoteurs].

Par conséquent, il est obligatoire de déclarer à l’ANSM la date de début de la recherche en France.

III - MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES ET AUTRES MODIFICATIONS D'UN ESSAI CLINIQUE

3.1. MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES

3.1.1. DEFINITIONS

- Articles L. 1123-9 et R. 1123-42 du CSP
- Indication détaillée CT-1 : § 112 à 124
- Arrêté MS

Les modifications substantielles (MS) s'entendent comme toutes modifications d'un essai clinique introduites à l'initiative du promoteur, après le commencement de la recherche.

NB

L'ANSM tolère que le promoteur soumette après obtention de l'AEC une demande de modification avant le début effectif de la recherche, si cette modification est substantielle.

Ces demandes seront instruites par l'ANSM conformément aux modalités décrites au § 3.2 et suivants de cet avis aux promoteurs.

Une modification de l'essai est qualifiée comme substantielle si elle présente un impact significatif sur :

- la protection des personnes participant à l'essai, y compris à l'égard de leur sécurité,
- ou la valeur scientifique de l'essai,

en ce qui concerne notamment :

- les conditions de validité de la recherche,
- la qualité et la sécurité des produits expérimentés (médicaments expérimentaux et éventuels autres produits utilisés dans le cadre de la recherche),
- l'interprétation des documents scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de la recherche (notamment le protocole, la brochure pour l'investigateur ou le formulaire de demande d'autorisation d'essai),
- les modalités de conduite de la recherche.

NB

Il relève de la responsabilité du promoteur, au vu des éléments dont lui seul dispose, de qualifier une modification de substantielle ou non (§ 114 de l'indication détaillée CT-1). Toutefois, l'ANSM se tient à la disposition du promoteur qui s'interroge sur le caractère substantiel ou non substantiel d'une modification (demande à adresser à dajr@ansm.sante.fr).

Le promoteur doit également évaluer si la combinaison de plusieurs MS conduit à des changements de l'essai clinique dans des proportions telles qu'il doit être considéré comme un essai clinique complètement nouveau, qui serait donc soumis à une nouvelle procédure d'autorisation (§ 117 de l'indication détaillée CT-1).

Afin de déterminer si une modification de la recherche est substantielle, les promoteurs peuvent tenir compte des exemples de MS mentionnés :

- dans l'indication détaillée CT-1 ;
- dans les recommandations de l'EMA disponibles sur le site Internet de la Commission européenne qui donnent des exemples de modifications portant sur la qualité des médicaments :
 - « Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials » (CHMP/QWP/545525/2017). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/11/WC500239381.pdf
 - « Guideline on the requirements for quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials (EMA/CHMP/BWP/534898/2008, Rev. 1) », http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/10/WC500237742.pdf
- à l'Annexe 15 de cet avis aux promoteurs qui présente également des exemples de modifications considérées par l'ANSM comme substantielles (en sus de ceux mentionnés dans les deux textes sus-cités).

3.1.2. DEMANDES D'AUTORISATION DE MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES

| - Indication détaillée CT-1 : § 125 à 130

Les MS peuvent porter sur des données évaluées par :

- l'ANSM uniquement ;
- ou par le CPP uniquement ;
- ou à la fois par l'ANSM et le CPP.

Préalablement à leur mise en œuvre, le demandeur soumet les MS :

- à l'ANSM uniquement, pour autorisation, lorsque la modification porte uniquement sur des aspects relevant de la compétence de l'ANSM ;
- au CPP uniquement, pour avis, lorsque la modification porte uniquement sur des aspects relevant de la compétence unique du CPP (telles que les modifications apportées à la note d'information et au formulaire de consentement remis aux participants à l'essai, la liste des investigateurs, les modalités de recrutement des participants à l'essai, les analyses statistiques envisagées, en application des dispositions de l'article L. 1123-7 du CSP).
- à l'ANSM et au CPP, en parallèle, respectivement pour autorisation et pour avis, lorsque la modification porte sur des aspects relevant à la fois de la compétence de l'ANSM et de celle du CPP.

En application de l'indication détaillée CT-1 (points 127 et 130) :

- Les MS portant sur des aspects de la recherche relevant uniquement de la compétence du CPP ne sont pas à pas à transmettre à l'ANSM une fois que le CPP a rendu un avis favorable.

NB

- Les MS portant sur des aspects de la recherche relevant uniquement de la compétence de l'ANSM ne sont pas à soumettre au CPP concerné.

- En conclusion, les promoteurs ne soumettent à l'ANSM que des MS nécessitant l'autorisation de l'ANSM et ne soumettent plus de MS pour information.

NB

Les MS introduites à la demande de l'autorité compétente et/ou du comité d'éthique d'un autre Etat membre (ou d'un pays tiers) doivent être soumises à l'ANSM et/ou au CPP pour autorisation et/ou avis.

3.1.3. LES DEMANDES DE MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES SONT-ELLES SOUMISES A UNE TAXE ?

Non. En France, la soumission d'un dossier de demande de MS à l'ANSM (et de demande d'avis auprès d'un CPP) n'est pas assujettie au versement d'une taxe.

3.1.4. QUI SOUMET LA DEMANDE DE MODIFICATION SUBSTANTIELLE ?

| - Article L. 1121-1
| - Indication détaillée CT-1 : § 111

Le dossier de demande d'autorisation de modification substantielle (AMS) est adressé à l'ANSM par le demandeur (Cf. définition du demandeur à l'Annexe 2 de cet avis aux promoteurs).

Le demandeur qui dépose une demande d'AMS est généralement, mais pas obligatoirement, le même que celui qui a déposé le dossier de demande d'AEC.

NB

Le changement de demandeur n'est pas considéré comme une MS dès lors qu'il s'agit d'un changement du contact (changement d'une personne par une autre au sein de la même organisation. Le promoteur devra s'assurer que l'ANSM est informée de ce changement, dès que possible, afin qu'elle puisse contacter le nouveau demandeur en cas de besoin. Ce changement sera notifié à l'ANSM pour information par courriel adressé par le promoteur ou le demandeur sur la boîte e-mail dédiée ams-essaiscliniques@ansm.sante.fr.

En revanche si l'organisation en charge de la demande auprès de l'ANSM change (raison sociale différente), il appartiendra à l'ancien ou au nouveau demandeur de demander à l'ANSM une demande de MSA. Cette procédure permet de garantir que l'ANSM dispose toujours d'un point de contact actif, notamment s'il est nécessaire d'obtenir des informations sur l'essai en cas d'urgence.

3.1.5. QUAND DEPOSER LE DOSSIER ?

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

NB

Il convient d'attendre la fin d'expiration du délai réglementaire d'instruction d'une demande de MSA avant de déposer une nouvelle MSA (sauf s'il s'agit d'une modification dans le cadre de mesures urgentes de sécurité ou si la modification à soumettre impacte la demande en cours d'instruction).

En cas de soumission d'une MSA alors que l'instruction d'une demande de MSA précédente concernant le même essai est en cours d'instruction par l'ANSM, le délai prévu pour se prononcer sur la demande de MS précédente pourra être prolongé d'un nouveau délai de 35J (+ 10J supplémentaires en cas de questions) à compter de la réception de cette nouvelle demande de MS, si la nouvelle demande de MSA impacte l'évaluation de la demande de MSA précédente.

Lorsque cela est possible, il est conseillé de regrouper dans le temps les MS dans une seule demande plutôt que de déposer plusieurs MS dans des délais rapprochés.

3.1.6. COMMENT DEPOSER LE DOSSIER ?

- **Modalités d'envoi par voie électronique**

Il est fortement recommandé de transmettre le dossier de demande d'AMS par courrier électronique à l'ANSM transmis sur la boîte e-mail dédiée ams-essaiscliniques@ansm.sante.fr, et si possible d'utiliser le système de messagerie sécurisé Eudralink proposé par l'EMA (cf. § 1.4 de cet avis aux promoteurs).

A titre exceptionnel, en cas d'impossibilité d'adresser le dossier par email, il est possible de transmettre à l'ANSM une version électronique du dossier de demande d'AMS (sur CD-ROM, clef USB, DVD) par courrier postal.

Remarques importantes :

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

- **Formatage des e-mails et nommage des pièces jointes**

Afin de faciliter le bon aiguillage des dossiers auprès des services en charge d'instruire les essais cliniques à l'ANSM, il est demandé de suivre les indications de l'Annexe 3 de cet avis aux promoteurs pour le nommage des e-mail d'envoi des demandes de MSA ainsi que des dossiers joints à ces e-mails.

3.1.7. CONTENU D'UN DOSSIER DE DEMANDE D'AUTORISATION DE MODIFICATION SUBSTANTIELLE

3.1.7.1. LANGUE

Par analogie avec les modalités de dépôt à l'ANSM des dossiers de demande d'AEC, les documents constitutifs du dossier de demande d'AMS peuvent être rédigés indifféremment en français ou en anglais, hormis le contenu de l'étiquetage des ME et le résumé du protocole qui doivent être rédigés en français.

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

3.1.7.2. PIÈCES CONSTITUTIVES DU DOSSIER DE DEMANDE D'AMS

- Arrêté MS
- Indications détaillées CT-1, §133 et 134

Le contenu du dossier de demande d'AMS est détaillé dans le tableau N°5 ci-dessous.

TABLEAU N°5 : LISTE DES PIÈCES CONSTITUTIVES DU DOSSIER DE DEMANDE D'AUTORISATION DE MODIFICATION SUBSTANTIELLE (AMS)	
①	Courrier de demande d'autorisation de modification substantielle (lettre de couverture) ▲
②	Formulaire de demande d'autorisation de modification substantielle (FAMS) ▲
③	Description et justification de chaque modification substantielle ▲
④	Informations justificatives complémentaires
⑤	Copie révisée du formulaire de demande d'autorisation d'essai clinique (FAEC) au format XML (« full data set ») et au format PDF texte

▲ Pièce requise dans tous les cas.

NB | Un même dossier de demande d'AMS peut viser :
- plusieurs modifications concernant le même EC ;
- ou une seule modification concernant plusieurs EC menés par le même promoteur sur le même ME ;
- ou plusieurs modifications concernant plusieurs EC menés par le même promoteur sur le même ME, à condition que chacune de ces modifications soient communes à l'ensemble des EC visés par la demande.

① COURRIER DE DEMANDE D'AUTORISATION DE MODIFICATION SUBSTANTIELLE (lettre de couverture)

- Indication détaillée CT-1 : § 133 a)

Le demandeur doit adresser un courrier de demande d'AMS (ou lettre de couverture) comportant les informations obligatoires suivantes :

NB | L'absence de courrier de demande ou un courrier de demande ne comportant pas l'ensemble des informations susvisées constitue un **motif de non recevabilité** du dossier de demande d'AMS. Les informations du courrier de demande peuvent figurer sur le message d'envoi par e-mail de la demande d'AMS.

- en objet du courrier :
 - le titre de l'essai ;
 - le numéro de protocole attribué par le promoteur (s'il est disponible) ;
 - le numéro EudraCT ;
 - une identification univoque de la MS par le promoteur comportant un numéro de code et une date. Ces informations sont celles figurant à la rubrique E1 du FAMS.
- l'identification du demandeur ;

- une brève description de la MS.
- la mention de tout point spécifique lié à la modification et la localisation de l'information ou du texte pertinent dans le dossier de demande initial ;
- toute information ne figurant pas dans le FAMS et susceptible d'avoir des incidences sur le risque pour les participants à l'essai ;
- le cas échéant, si un même dossier de demande d'AMS concerne plusieurs essais cliniques menés par le même promoteur sur le même ME, la liste de tous les essais concernés, avec leur numéro EudraCT respectif et les numéros de codes de modification attribués par le promoteur pour chacun de ces essais.

Conseils :

Le demandeur devrait faire figurer également les informations suivantes dans le courrier de demande d'AMS :

- en cas de pré-soumission préalable du dossier de demande d'AMS [dans le cadre de la procédure européenne « Voluntary Harmonisation Procedure » (VHP) (cf. § 1.9.1 de cet avis aux promoteurs)] :
 - la mention de l'existence de cette pré-soumission (avec référence de la demande) et transmission de l'avis rendu) ;
 - la mention des modifications éventuelles effectuées par rapport aux documents précédemment versés dans le cadre de cette pré-soumission ;
- mention précisant qu'il s'agit d'une re-soumission d'un dossier de demande d'AMS préalablement retiré ainsi que les références de la demande attribuée par l'ANSM à la demande d'AMS concernée.

②

FORMULAIRE DE DEMANDE D'AUTORISATION DE MODIFICATION SUBSTANTIELLE (FAMS)

- Indication détaillée CT-1 : § 133 b)

Ce formulaire (standard européen) est disponible sur le site Internet de la Commission européenne concernant le volume 10 d'Eudralex. Ce formulaire est disponible uniquement en langue anglaise. Toutefois, le demandeur a la possibilité de le compléter en français ou en anglais.

NB

Il convient d'indiquer, en section B.4 du FAMS, le numéro de code, la version et la date du protocole autorisé par l'ANSM en vigueur au jour du dépôt du dossier de demande d'AMS.

③

DESCRIPTION ET JUSTIFICATION DE CHAQUE MODIFICATION

- Indication détaillée CT-1 : § 133 c)

La description des modifications comprend :

- **la nouvelle version des documents modifiés**

Le promoteur transmet :

- le document en entier intégrant les modifications (version consolidée) ;
- le document en entier présentant les modifications à l'aide de la fonction « suivi des modifications » disponible sous Word.

NB

La nouvelle version du document, objet de la modification, doit être identifiée par une date et un numéro de version actualisé.

- **un tableau listant les MS apportées accompagnées de leurs justifications**

Il est demandé au promoteur de décrire les modifications apportées accompagnées de leurs justifications respectives à l'item F du FAMS sous forme d'un tableau.

NB

Lorsque la présentation des modifications dans le tableau prévu à l'item F du FAMS n'est pas appropriée, il est possible de transmettre dans un document séparé du FAMS un tableau listant toutes les MS apportées et leurs justifications, les modifications pouvant être regroupées lorsqu'elles concernent plusieurs sections du même document ou plusieurs documents
L'Annexe 16 de cet avis aux promoteurs présente comment mettre en évidence les MS apportées à un document par rapport à la version précédemment soumise.

④ INFORMATIONS JUSTIFICATIVES COMPLEMENTAIRES

- Indication détaillée CT-1 : § 133 d)

Des informations justificatives complémentaires peuvent être jointes au dossier de demande, y compris, le cas échéant :

- des résumés de données,
- une évaluation globale actualisée des risques et des bénéfices de l'essai,
- les conséquences éventuelles de la modification pour les sujets déjà inclus dans l'essai,
- les conséquences éventuelles de la modification pour l'évaluation des résultats de l'essai.

⑤ COPIE REVISEE DU FORMULAIRE DE DEMANDE D'AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE (FAEC) AU FORMAT XML (« FULL DATA SET »)

- Indication détaillée CT-1 : § 133 e) et note de bas de page 3

Si la MS de l'essai entraîne des modifications des données saisies dans le formulaire de demande d'autorisation d'essai clinique (FAEC), le demandeur transmet :

- le FAEC ainsi modifié au format XML (« full data set »);
- la nouvelle version du FAEC au format Word ou PDF texte avec mise en évidence des modifications (surlignage)

3.1.8. CAS PARTICULIERS

3.1.8.1 ARRET TEMPORAIRE

- Indication détaillée CT-1 : § 146 à 150
- Arrêté MS

• Définition de l'arrêt temporaire d'un essai

L'arrêt temporaire d'un essai est un arrêt de l'essai à l'initiative du promoteur, non prévu par le protocole de l'essai autorisé, pour des raisons de sécurité, avec intention pour le promoteur de reprendre éventuellement l'essai ultérieurement.

L'arrêt temporaire d'un essai clinique peut consister en :

- l'arrêt de l'inclusion de nouvelles personnes dans cet essai ;
- et/ou l'arrêt de l'administration du traitement à tout ou partie des personnes déjà incluses dans l'essai.

• Modalités d'un arrêt temporaire d'essai

En dehors du cadre des mesures urgentes de sécurité, un arrêt temporaire d'un essai ne peut être mis en place qu'après soumission d'une demande de MS à l'ANSM et auprès du CPP concerné.

Dans ce cas, l'arrêt temporaire de l'essai ne peut être effectif qu'après autorisation de l'ANSM et avis favorable du CPP, qui évaluent si les conditions dans lesquelles cet arrêt est prévu sont acceptables pour la sécurité des sujets (surveillance et information des sujets, modalités d'arrêt de l'administration du ME par exemple).

Les raisons et l'objet de l'arrêt temporaire (arrêt du recrutement ou interruption du traitement de sujets déjà inclus par exemple) doivent être expliqués clairement dans le dossier de demande d'AMS soumis.

3.1.8.2 REPRISE DE L'ESSAI APRES UN ARRET TEMPORAIRE DE L'ESSAI

Lorsque le promoteur souhaite reprendre l'essai qu'il a interrompu, il doit au préalable obtenir l'autorisation de l'ANSM et l'avis favorable du CPP concerné.

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

Le dossier de MS est soumis à l'ANSM par e-mail en suivant les indications mentionnées à l'Annexe 3 de cet avis aux promoteurs pour l'intitulé à indiquer en objet de cet e-mail.

NB Si le promoteur décide de ne pas reprendre l'essai temporairement arrêté, il doit en informer l'ANSM dans le cadre d'une déclaration de fin d'essai (cf. chapitre IV « Fin d'un essai clinique » de cet avis aux promoteurs)

3.1.8.3 MESURES URGENTES DE SECURITE

- Article L. 1123-10 du CSP
- Article R. 1123-62 du CSP
- Indication détaillée CT-1 : § 142 à 145

Lorsqu'un fait nouveau intéressant la recherche ou le ME est susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui s'y prêtent, le promoteur et l'investigateur mettent en place des mesures urgentes de sécurité (MUS) afin de protéger les participants contre un danger immédiat. Les MUS sont prises sans autorisation de l'ANSM ni avis du CPP.

A titre d'exemple, les MUS peuvent consister en l'arrêt temporaire de l'essai et la mise en place de mesures de surveillance complémentaires. Les modalités de mises en place des MUS sont les suivantes :

- dans un 1^{er} temps, le promoteur met en place les MUS et le cas échéant, pour les essais de 1^{ère} administration à l'Homme d'un médicament chez les personnes ne présentant aucune affection, il suspend l'administration du médicament en cas de survenue d'un effet indésirable grave ;
- dans un 2^{ème} temps, il informe sans délai l'ANSM et le CPP des MUS prises (et les ARS concernées pour les essais portant sur le volontaire sain), en précisant les raisons et l'objet de cet arrêt temporaire ainsi que les mesures prises et le plan d'actions qu'il envisage de mener ;
- dans un 3^{ème} temps, dans un délai maximal de 15 jours suivant l'introduction des MUS il soumet une demande de MS notifiant ces MUS pour autorisation auprès de l'ANSM et pour avis auprès du CPP concerné.
Lors de cette demande de MS, l'ANSM et le CPP évaluent si les MUS prises sont acceptables pour la sécurité des sujets dans l'essai (surveillance et information des sujets, modalités d'arrêt de l'administration du ME par exemple).

3.1.9. INSTRUCTION DU DOSSIER DE DEMANDE D'AUTORISATION DE MODIFICATION SUBSTANTIELLE PAR L'ANSM

- Article R. 1123-44 du CSP
- Indication détaillée CT-1 : § 137 à 140

Les modalités d'évaluation du dossier de demande d'AMS par l'ANSM sont comparables à celles mises en œuvre pour l'évaluation du dossier de demande d'AEC. Ainsi, l'évaluation du dossier de demande d'AMS comporte :

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

Il est possible d'obtenir des informations concernant le suivi par l'ANSM des dossiers de demande d'AMS déposés sur demande adressée par e-mail sur la boîte e-mail dédiée. En précisant la référence de l'essai c'est-à-dire son numéro EudraCT et la référence ANSM de la demande.

3.1.9.1. RECEVABILITE DES DOSSIERS

a) ORGANISATION ET CRITERES DE RECEVABILITE

L'organisation à l'ANSM pour l'évaluation de la recevabilité et les critères de recevabilité sont identiques pour les dossiers de demande d'AEC et de demande d'AMS (cf. § 1.6.1. de cet avis aux promoteurs).

b) DELAI D'EXAMEN DE LA RECEVABILITE

La recevabilité d'un dossier sera examinée **dans les 10 jours** calendaires à compter du jour suivant la date de réception du dossier complet (J0).

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

c) NOTIFICATION DE LA RECEVABILITE TECHNICO-REGLEMENTAIRE DU DOSSIER

Pour toute demande d'AMS qui lui est adressée, l'ANSM transmet au demandeur un accusé de réception qui précise si la demande est recevable ou non, selon les mêmes modalités que celles mises en œuvre dans le cadre des dossiers de demande d'AEC (cf. § 1.6.1. de cet avis aux promoteurs).

3.1.9.2. EVALUATION SCIENTIFIQUE DES DOSSIERS

a) ORGANISATION

L'organisation de l'évaluation scientifique des dossiers de demande d'AMS est identique à celle des dossiers de demande d'AEC [cf. § 1.6.2 a) de cet avis aux promoteurs].

b) OBJET DE L'EVALUATION SCIENTIFIQUE

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

c) DELAIS D'INSTRUCTION

o Début de l'instruction

L'évaluation technique débute à J1 correspondant au lendemain de la date de réception d'un dossier complet (J0). Le délai d'évaluation imparti à l'ANSM (cf. ci-dessous) couvre la période d'évaluation de la recevabilité du dossier ainsi que celle de son évaluation technique.

o Durée de l'instruction

NB | Le décompte des jours se fait en jours calendaires et inclut donc aussi bien les jours ouvrés que les jours chômés (samedi, dimanche et jours fériés).

*** Pour les essais soumis à autorisation implicite

- Article R. 1123-44 du CSP
- Indication détaillée CT-1 : § 137

Le délai d'instruction d'une demande d'AMS est de **35 jours** (période d'examen de la recevabilité incluse) à compter de la date de réception d'un dossier complet (J0).

NB | Toutefois, le délai d'instruction par l'ANSM d'une demande d'AMS pourra être prolongé d'une durée maximale de **10 jours** si l'ANSM estime que des informations complémentaires sont nécessaires pour lui permettre de se prononcer sur la demande de MS.
Dans ce cas, l'ANSM informe le promoteur de la durée et des motifs de la prolongation du délai d'instruction.

Par ailleurs, l'ANSM a toute latitude pour notifier au demandeur sa décision avant l'expiration du délai réglementaire.

*** Pour les essais soumis à autorisation expresse (portant sur des médicaments d'origine biologique, des MTI, des MTI-PP, des médicaments comportant en tout ou partie des OGM)

- | Article R. 1125-12 du CSP

Le délai d'instruction d'une demande d'AMS concernant ces essais est de **35 jours** mais peut être prolongé, d'un délai d'une durée laissée à l'appréciation de l'ANSM si elle estime que des informations complémentaires, des consultations ou des études particulières sont nécessaires pour lui permettre de se prononcer sur la demande. Dans ce cas, l'ANSM informe le promoteur de la prolongation du délai et lui fixe un délai pour fournir les éventuelles informations demandées.

d) COMMUNICATION ENTRE L'ANSM ET LE DEMANDEUR AU COURS DE L'INSTRUCTION DU DOSSIER DE DEMANDE D'AUTORISATION DE MODIFICATION SUBSTANTIELLE

- **Demandes formulées par l'ANSM**

| Articles R. 1123-44 et R. 1125-12 du CSP

Si l'ANSM estime que la demande d'AMS ne peut être acceptée, elle informe de son intention le demandeur par e-mail. Il est demandé au demandeur d'accuser réception de ce courriel.

L'ANSM fixe un délai au demandeur pour adresser ses observations. En pratique, ce délai est déterminé par une date limite, notifiée au promoteur, pour transmettre ces éléments.

Ce délai ne suspend pas celui dont dispose l'ANSM pour se prononcer sur la demande de MSA.

- **Réponses du demandeur**

La date limite de réponse est fixée par l'ANSM et est indiquée dans le courrier adressé au demandeur.

La transmission des réponses du demandeur à l'ANSM doit se faire préférentiellement par courriel sur la boîte e-mail dédiée.

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

Il peut arriver que le demandeur n'ait pas la possibilité d'apporter, dans les délais impartis, les éléments de réponse aux questions et demandes éventuellement formulées par l'ANSM. Si le demandeur estime qu'il ne sera pas en mesure de transmettre les éléments requis dans les délais fixés par l'ANSM, il a alors la faculté de retirer sa demande et de la soumettre à nouveau ultérieurement lorsque les éléments demandés seront disponibles (cf. § 3.1.9.3 de cet avis aux promoteurs).

3.1.9.3. RETRAIT / RESOUMISSION DE LA DEMANDE D'AUTORISATION D'AMS PAR LE DEMANDEUR

| - Arrêté MS
| - Indication détaillée CT-1 : § 140

a) RETRAIT

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

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

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

NB

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

b) RESOUMISSION D'UNE DEMANDE PREALABLEMENT RETIREE

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

Il est alors recommandé au demandeur d'identifier qu'il s'agit d'une resoumission dans le courrier de demande d'AMS et de préciser la référence de la demande d'AMS qui a fait l'objet d'un retrait

3.1.10. DECISION DE L'ANSM

3.1.10.1. AUTORISATION DE MODIFICATION SUBSTANTIELLE

| - Articles L. 1123-9, L. 1125-1 ; L. 1125-3 et R. 1123-44 du CSP

Les modalités d'autorisation des demandes de MS sont identiques à celles des demandes d'AEC (cf. § 1.7.1 de cet avis aux promoteurs). Ainsi :

- pour les essais soumis à un régime d'autorisation expresse : le silence gardé par l'ANSM (c'est-à-dire l'absence de décision écrite) à l'expiration du délai d'évaluation qui lui est imparti vaut refus d'AMS et la MS est réputée refusée le lendemain de la date de fin d'évaluation par l'ANSM ;
- pour les essais soumis à un régime d'autorisation implicite : le silence gardé par l'ANSM à l'expiration du délai d'évaluation qui lui est imparti vaut autorisation et la MS est réputée autorisée le lendemain de la date de fin d'évaluation par l'ANSM. Le demandeur peut solliciter auprès de l'ANSM la délivrance d'une attestation confirmant que la MS visée par la demande a été autorisée par l'ANSM, dans le cas où l'ANSM ne lui aurait pas notifié sa décision positive avant l'expiration du délai d'évaluation.

3.1.10.2. REFUS D'AUTORISATION DE MODIFICATION SUBSTANTIELLE ET VOIES DE RECOURS

Les modalités de refus d'AMS par l'ANSM et de recours contre cette décision sont identiques à celles décrites pour la demande d'AEC (cf. § 1.7.2 de cet avis aux promoteurs).

3.2. MODIFICATIONS AUTRES QUE LES MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES SOUMISES POUR AUTORISATION A L'ANSM

3.2.1. MODIFICATIONS A L'INITIATIVE DU PROMOTEUR

3.2.1.1. MODIFICATIONS NON SUBSTANTIELLES

| - Indication détaillée CT-1 : § 107 et 132

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

NB

Des exemples de MNS pour l'ANSM sont fournis dans l'Annexe 15 de cet avis aux promoteurs. Cette liste d'exemples, non exhaustive, a été établie en prenant notamment en compte l'expérience pratique de l'ANSM en matière de modifications apportées à des essais cliniques de médicaments, ainsi que ceux déjà fournis par les textes européens (§ 3.1.1 de cet avis aux promoteurs).

Ces modifications ne sont pas à soumettre à l'ANSM préalablement à leur mise en œuvre ni pour autorisation ni pour information.

Toutefois, les MNS doivent :

- être enregistrées et indiquées dans les documents soumis à l'ANSM ultérieurement à l'occasion de la soumission d'une MSA ;
 - être documentées.
- En cas d'inspection, elles doivent être tenues à la disposition de l'ANSM, à sa demande, auprès du promoteur et/ou sur les lieux de recherche (pour les modifications qui les concernent).

3.2.1.2. MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES SOUMISES UNIQUEMENT POUR AVIS AU CPP

Les modifications substantielles qui portent sur des éléments de l'essai relevant uniquement de la compétence du CPP (par exemple, changement de la liste des investigateurs, des modalités de recrutement, des modalités de recueil du consentement) ne sont pas à transmettre à l'ANSM préalablement à leur mise en œuvre, ni ultérieurement pour information une fois l'avis rendu par le CPP.

Toutefois :

- ces modifications devront être enregistrées et documentées. En cas d'inspection, elles doivent être tenues à la disposition de l'ANSM, à sa demande, auprès du promoteur et/ou sur les lieux de recherche ;
- si de telles modifications concernent des documents également soumis à l'ANSM (protocole notamment), il est demandé, à l'occasion uniquement de la soumission pour autorisation à l'ANSM d'une demande de MS portant sur ces documents, de les mettre en évidence par rapport à la version précédente.

3.2.1.3. MODIFICATIONS PENDANT L'INSTRUCTION D'UNE DEMANDE D'AEC OU D'AMS

Les modalités d'envoi et de gestion de ces demandes sont précisées au § 1.6.4 a) de cet avis aux promoteurs.

3.2.2. MODIFICATIONS INTRODUITES A LA DEMANDE DE L'ANSM

3.2.2.1. PENDANT L'EVALUATION DE LA DEMANDE D'AEC OU D'AMS PAR L'ANSM

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

Lorsque des modifications ont été apportées au protocole ou à la BI à la demande de l'ANSM lors de l'instruction d'une demande de MS par l'ANSM, le promoteur ne doit pas les soumettre au CPP pour avis. A l'inverse, lorsque des modifications ont été apportées au protocole ou à la BI à la demande du CPP lors de l'instruction d'une demande de MS par le CPP, le promoteur ne doit pas les soumettre à l'ANSM pour autorisation.

Le cas échéant, à la fin de l'instruction d'une MS par l'ANSM et le CPP, il appartient au promoteur de constituer une version consolidée du protocole ou de la BI reprenant les MS approuvées et/ou les demandes de l'ANSM ou du CPP.

3.2.2.2. APRES DELIVRANCE DE L'AEC

3.2.2.2.1 Modifications par l'ANSM des modalités de réalisation de l'essai - Suspension - Interdiction de l'essai par l'ANSM

- Articles L. 1123-11 et R. 1123-65 du CSP
- Indication détaillée CT-1 : § 151 à 152

L'ANSM peut demander à tout moment au promoteur des demandes d'informations complémentaire sur l'EC.

Dans les cas suivants :

- lorsque l'ANSM a des raisons objectives de considérer que les conditions de mise en œuvre de la recherche ne correspondent plus à celles mentionnées dans la demande d'AEC,
- ou lorsqu'elle détient des informations qui suscitent des doutes quant à la sécurité ou au bien-fondé scientifique de l'essai clinique,
- ou lorsque le promoteur ne répond pas à ses demandes,
- ou en cas de non respect de la réglementation,

l'ANSM peut prendre les décisions suivantes :

- demander au promoteur que des modifications soient apportées aux modalités de réalisation de l'essai ou à tout document relatif à l'essai (protocole par exemple) ;
- procéder à la suspension ou à l'interdiction de l'essai clinique en question.

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

En cas de suspension ou interdiction de l'essai, l'ANSM informe immédiatement les autorités compétentes des autres Etats membres, le CPP concerné, la CNRIPH, l'EMA, ainsi que la Commission européenne de sa décision et des raisons qui l'ont motivée.

3.2.2.2. Mise en demeure en cas de non-conformité à la réglementation applicable aux essais cliniques

- Article R. 1123--63 du CSP
- Indication détaillée CT-1 : § 153 à 156

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

L'ANSM informe immédiatement le CPP concerné, les autorités compétentes des autres Etats membres et la Commission européenne de ce plan d'action.

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

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

IV - FIN D'UN ESSAI CLINIQUE

4.1. DECLARATION DE LA FIN DEFINITIVE DE L'ESSAI

- Articles L. 1123-11 et R. 1123-66 du CSP
- Arrêté Fin
- Indication détaillée CT-1 : § 157 à 163

Ce chapitre ne traite que de la fin d'essai définitive et non des interruptions temporaires d'essai (abordées dans le chapitre III « Modifications substantielles et autres modifications d'un essai clinique » de cet avis aux promoteurs).

Le demandeur déclare à l'ANSM et au CPP la fin de l'essai (fin prévue ou fin anticipée) :

- lorsque celui-ci est terminé dans l'ensemble des pays concernés, qu'il s'agisse d'Etats membres de l'UE ou de pays tiers ;
- lorsque celui-ci est terminé en France si la fin de l'essai en France a lieu avant la fin de l'essai dans l'ensemble des pays concernés.

4.1.1. DEFINITION DE LA FIN DEFINITIVE DE L'ESSAI

La définition de la fin de l'essai doit être précisée dans le protocole.

En règle générale, la fin de l'essai correspond à la date de la dernière visite de la dernière personne qui s'y prête.

En cours d'essai, toute modification de cette définition doit faire l'objet d'une demande d'AMS de la recherche, selon les modalités précisées au chapitre III « Modifications substantielles d'un essai clinique et autres modifications » de cet avis aux promoteurs.

4.1.2. QUAND DECLARER LA FIN DE L'ESSAI ?

La fin de l'essai doit être déclarée à l'ANSM :

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

A) FIN DE L'ESSAI A SON TERME PREVU : DECLARATION DANS LES 90 JOURS

Le promoteur établit une déclaration de fin d'essai dans un délai de 90 jours suivant la fin de la recherche lorsque celle-ci est terminée dans l'ensemble des pays où elle a été menée, qu'il s'agisse de pays situés au sein ou en dehors de l'UE.

Si la fin de l'essai en France intervient avant la fin de l'essai dans l'ensemble des pays, le promoteur doit notifier la date de fin d'essai en France et ultérieurement de la date du fin d'essai global quand l'essai sera terminé dans l'ensemble des pays.

B) FIN ANTICIPEE DE L'ESSAI : DECLARATION DANS LES 15 JOURS

Si l'essai clinique est arrêté (définitivement) à l'initiative du promoteur de façon anticipée **pour des motifs de sécurité**, cet arrêt doit être déclaré à l'ANSM immédiatement et au plus tard dans un délai de 15 jours suivant la fin de l'essai anticipée.

Le promoteur indique alors clairement :

- les raisons qui motivent cet arrêt anticipé,
- ainsi que, le cas échéant, les mesures de suivi prises pour des raisons de sécurité.

Exemples d'arrêts anticipés :

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

Cas particuliers :

NB

1. Si l'essai clinique se termine plus tôt que prévu pour des raisons autres que des raisons de sécurité (par exemple, arrêt du recrutement de nouveaux participants car le nombre de participants à inclure dans l'essai est atteint), cette fin d'essai ne doit pas être notifiée selon la procédure prévue pour un «arrêt anticipé» mais doit faire l'objet d'une déclaration de fin d'essai dans un délai de 90 jours.
2. En cas d'arrêt prématuré d'un essai international qui a débuté en dehors de la France alors que la demande d'AEC de cet essai est en cours d'instruction auprès de l'ANSM : si le promoteur ne souhaite pas mener l'essai en France, le promoteur ne doit alors pas adresser une déclaration de fin d'essai à l'ANSM mais préciser à l'ANSM qu'il retire sa demande d'AEC conformément aux modalités de retrait d'une telle demande détaillées au § 1.6.3) de cet avis aux promoteurs.
3. Fin d'un essai international jamais débuté en France : il est recommandé que le promoteur transmette à l'ANSM une déclaration de fin d'essai, ce qui permet à l'ANSM de mettre à jour le statut de l'essai en France dans la base EudraCT, qui pourra ainsi être modifié dans le registre européen EU-CTR.

4.1.3. COMMENT DECLARER LA FIN DE L'ESSAI ?

- a) Lorsque l'essai clinique est terminé (au terme prévu ou de façon anticipée) dans l'ensemble des pays de l'UE et hors UE où il a été mené, le promoteur :

- complète les items appropriés du **formulaire de déclaration de fin d'essai** tel qu'issu du Volume 10 d'Eudralex disponible sur le site Internet de la Commission européenne (cf. « Adresses utiles » au début de cet avis aux promoteurs);
- transmet ce formulaire à l'ANSM par courrier électronique adressé à la boîte e-mail dédiée (cf. « Adresses utiles » au début de cet avis aux promoteurs).

- b) Lorsque l'essai clinique est terminé en France (y compris avant la fin de l'ensemble des pays) :

Dans ce cas, le promoteur notifie à l'ANSM la date de fin de l'EC en France par e-mail adressée à la boîte e-mail dédiée sous format libre (le formulaire de déclaration de fin d'essai n'est pas à transmettre dans ce cas).

NB

Il est demandé de suivre les indications de l'Annexe 3 de cet avis aux promoteurs pour le nommage des e-mail de déclaration de fin d'essai.

4.1.4. INTRODUCTION DES DONNEES RELATIVES A LA FIN DE L'ESSAI DANS LA BASE EUDRACT

Les informations relatives à la fin de la recherche notifiées par le promoteur sont introduites par l'ANSM dans la base de données EudraCT permettant ainsi d'alimenter le registre européen des EC (CTR).

Il est à noter que toute information introduite dans la base EudraCT concernant un arrêt prématuré d'essai pour raisons de sécurité déclenche l'envoi automatique par voie électronique d'un message d'information sur cet arrêt à l'attention de toutes les autorités compétentes des Etats membres.

4.2. RESULTATS DE L'ESSAI

4.2.1. LE RAPPORT FINAL

- Article R. 1123-67 du CSP
- Indication détaillée CT-1 : § 164

Le promoteur établit le rapport final dans un délai d'un an suivant la fin de l'essai dans l'ensemble des pays concernés, que celui-ci se termine à son terme prévu ou de façon anticipée. Il prend en considération les données de toutes les personnes s'étant prêtées à la recherche.

Le rapport final de l'essai est un document écrit, suffisamment détaillé pour permettre de comprendre le déroulement de l'essai et d'émettre un jugement objectif sur la qualité des données de cet essai.

Le rapport final est établi conformément à l'arrêté du 23 avril 2004 modifié fixant les normes et protocoles applicables aux essais analytiques, toxicologiques et pharmacologiques, ainsi qu'à la documentation clinique auxquels sont soumis les médicaments ou produits mentionnés à l'article L.5121-8 du CSP.

NB | Le rapport final ne doit pas être adressé à l'ANSM à l'issue de la recherche mais uniquement à sa demande

4.2.2. RESUME DES RESULTATS DE L'ESSAI

La directive 2001/20/CE comme la loi française exigent la soumission à l'ANSM et au CPP du résumé des résultats de l'essai.

4.2.2.1. RESUMES DES RESULTATS DES ESSAIS PUBLIES DANS LE REPERTOIRE EUROPEEN CTR

- Indication détaillée CT-1 : § 164
- Ligne directrice de la Commission n°2012/C 302/03 : « Guidance on posting and publication of result-related information on clinical trials in relation to the implementation of Article 57(2) of Regulation (EC) n° 2004 and Article 41(2) of Regulation (EC) n° 1901/2006 »
- Communication de la Commission n° 2009/C 28/01 : « Lignes directrices sur les informations concernant les essais cliniques pédiatriques à introduire dans la base de données de l'UE sur les essais cliniques (EudraCT) et sur les informations à publier par l'Agence européenne des médicaments (EMA) conformément à l'article 41 du règlement (CE) n° 1901/2006 »
- Communication n° 2008/C 168/02 : « Communication from the Commission regarding the guideline on the data fields contained in the clinical trials database provided for in Article 11 of Directive 2001/20/EC to be included in the database on medicinal products provided for in Article 57 of regulation (EC) No 726/2004 »

Depuis le 21 juillet 2014 en application des textes sus-mentionnés de la Commission, les résultats des **essais de médicament de phase II à IV menés chez l'adulte ainsi que tous les essais menés en pédiatrie (phase I à IV) doivent être publiés dans le répertoire européen CTR.**

Les promoteurs de ces essais doivent transmettre dans la base EudraCT les résultats des essais cliniques contenus dans cette base, selon le format, le contenu et les modalités décrites sur le site internet relatif à la base EudraCT (cf. section « Adresses utiles » au début de cet avis aux promoteurs).

- [Résultats des essais cliniques de phase II à IV menés chez l'adulte](#)

Dans ce cas, le promoteur doit transmettre les résultats de l'essai clinique dans la base EudraCT dans un délai d'un an suivant la fin de l'essai dans l'ensemble des pays où il a été mené.

Pour ces essais, le résumé des résultats de la recherche n'est pas à transmettre à l'ANSM

- [Résultats des essais cliniques pédiatriques \(phase I à IV\)](#)

Dans ce cas, le promoteur transmet les résultats de l'essai dans la base EudraCT dans un délai de 6 mois suivant la fin prévue ou anticipée de l'essai dans l'ensemble des pays où il a été mené.

Toutefois, à titre exceptionnel, le résumé du rapport final peut être soumis au plus tard dans les 12 mois qui suivent la fin prévue ou anticipée de l'essai si :

- l'essai ne relève pas de l'article 46(1) du règlement pédiatrique, c'est-à-dire :
 - l'essai porte sur un médicament expérimental ne disposant pas d'une AMM,
 - ou le promoteur n'est pas le titulaire de l'AMM lorsque le ME dispose d'une AMM ;
- et il n'est pas possible, pour des raisons scientifiques objectives, de soumettre les informations sur les résultats dans un délai de 6 mois, ces raisons ayant été établies par le promoteur.

4.2.2.2. RESUME DES RESULTATS DES ESSAIS CLINIQUES DE PHASE I MENES CHEZ L'ADULTE

- Indication détaillée CT-1 : § 164
- Article R. 1123-67 du CSP

Les essais de phase I menés chez l'adulte n'étant pas publiés sur le répertoire européen CTR, en application de la réglementation française, le promoteur doit transmettre à l'ANSM et au CPP concerné les résultats ces essais sous forme d'un résumé du rapport final dans un délai d'un an après la fin de la recherche.

Le cas échéant, les informations figurant dans le résumé du rapport final sont celles qui concernent l'ensemble de l'essai mené dans tous les pays concernés, et non uniquement celles se rapportant à la France.

Le format et le contenu du résumé du rapport final ne sont pas fixés par voie réglementaire. Cependant l'ANSM a mis en ligne sur son site internet, pour information, un **modèle de résumé du rapport final**.

Celui-ci est établi en conformité avec l'annexe 1 de la recommandation de la Conférence Internationale sur l'Harmonisation [International Conference for Harmonisation (ICH)] intitulée « ICH Topic E3 – Structure and Content of Clinical Study Reports (CPMP/ICH/137/95) ».

L'ANSM accepte comme résumé du rapport final tout autre format ainsi qu'un document écrit en anglais dès lors qu'il contient les mêmes informations que celles figurant sur ce modèle.

NB

Dans ce cas, le résumé du rapport final doit être transmis à l'ANSM par courrier électronique à la boîte e-mail dédiée aec-essaiscliniques@ansm.sante.fr selon les modalités d'envoi précisées à l'Annexe 3 de cet avis aux promoteurs. .

Important :

Les promoteurs d'essais cliniques de médicaments autres que les essais de phase I menés chez l'adulte ne doivent pas transmettre le résumé du rapport final à l'ANSM, ni au CPP.

En effet, conformément au point 4 de la ligne directrice de la Commission n°2012/C 302/03 sus-citée. la soumission des résultats de l'essai dans la base EudraCT à fin de publication dans le registre européen EU CTR est considérée comme la soumission à l'ANSM et au CPP concerné du résumé des résultats prévue à l'article R. 1123-67 du CSP.

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

Réglementation française - Références législatives et réglementaires		
Titre abrégé	Titre complet	Publication au JORF
Loi RIPH	Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine	6 mars 2012
	Ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine	17 juin 2016
Décret RIPH	Décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine.	17 novembre 2016
	Décret n°2017-884 du 9 mai 2017 modifiant certaines dispositions réglementaires relatives aux recherches impliquant la personne humaine.	10 mai 2017
Arrêté RIPH catégorie 2	Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique	17 avril 2018
Arrêté RIPH catégorie 3	Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique	17 avril 2018
Décision AEC	Décision du 12 décembre 2016 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation à l'ANSM du dossier de demande d'autorisation d'une recherche mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique portant sur un dispositif médical ou sur un dispositif médical de diagnostic in vitro	
Arrêté Avis CPP	Arrêté du 2 décembre 2016 fixant le contenu et les modalités de présentation du dossier de demande d'avis au comité de protection des personnes sur un projet de recherche mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique portant sur un médicament	9 décembre 2016
Arrêté MS	Arrêté du 2 décembre 2016 fixant les modalités de présentation et le contenu de la demande de modification substantielle d'une recherche mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique portant sur un médicament auprès de l'ANSM et du Comité de protection des personnes	7 décembre 2016
Arrêté Fin	Arrêté du 30 janvier 2018 relatif au contenu et aux modalités de présentation des informations relatives à la fin d'une recherche mentionnée au 1o de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique portant sur un médicament à usage humain	2 février 2018
Décision Effets indésirables et faits nouveaux	Décision du 24 mars 2017 modifiant la décision du 26 décembre 2016 fixant la forme, le contenu et les modalités de déclaration des effets indésirables et des faits nouveaux dans le cadre de recherche mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique portant sur un médicament	

Réglementation européenne		
Titre abrégé	Titre complet	Publication au JOUE
Directive 2001/20/CE	Directive 2001/20/CE du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain	1 ^{er} mai 2001
Indication CT-1	Indications détaillées portant sur la demande présentée aux autorités compétentes en vue d'obtenir l'autorisation de procéder à l'essai clinique d'un médicament à usage humain, sur la notification de modifications substantielles et sur la déclaration de fin de l'essai clinique	19 mai 2011

1. LA RECHERCHE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE

- **Recherche impliquant la personne humaine**

| Article L. 1121-1 et R. 1121-1 du CSP

Les RIPH sont définies comme « les recherches organisées et pratiquées sur des personnes volontaires saines ou malades en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales » qui visent à évaluer :

1° les mécanismes de fonctionnement de l'organisme humain, normal ou pathologique,
2° l'efficacité et la sécurité de la réalisation d'actes ou de l'utilisation ou de l'administration de produits dans un but de diagnostic, de traitement ou de prévention d'états pathologiques.

- **RIPH portant sur un médicament**

- o **Définition générale**

| - Article R. 1121-1 du CSP
| - Article 2 de la directive 2001/20/CE

Il s'agit de « tout essai clinique (EC) d'un ou plusieurs médicaments visant à déterminer ou à confirmer leurs effets cliniques, pharmacologiques et les autres effets pharmacodynamiques ou à mettre en évidence tout effet indésirable, ou à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination, dans le but de s'assurer de leur innocuité ou de leur efficacité ».

On distingue les RIPH portant sur le médicament qui sont interventionnelles de celles qui sont non interventionnelles.

- **RIPH non interventionnelle**

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

- o **Définition générale**

Ce sont les RIPH qui ne comportent aucun risque et contrainte, au cours desquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle.

- o **RIPH non interventionnelle portant sur un médicament**

Les RIPH non interventionnelles portant sur un médicament sont des RIPH non interventionnelles au cours desquelles les médicaments sont prescrits de manière habituelle, conformément aux conditions fixées dans leurs autorisations de mise sur le marché (AMM). L'affectation du patient à une stratégie thérapeutique donnée n'est pas fixée à l'avance par un protocole d'essai, elle relève de la pratique courante et la décision de prescrire le médicament est clairement dissociée de celle d'inclure le patient dans l'étude. Des méthodes épidémiologiques sont utilisées pour analyser les données recueillies.

- **Recherche interventionnelle**

| - Articles L. 1121-1 et R. 1121-2 du CSP
| - Article 2 de la directive 2001/20/CE

La recherche interventionnelle ou l'essai clinique interventionnel se définit par opposition à l'essai clinique non interventionnel (cf. supra). Elle comporte une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle.

- **Essai clinique de première administration à l'Homme d'un médicament**

On entend par « essais de première administration à l'Homme » les essais correspondant à la toute première administration en dose unique ou répétée d'un nouveau médicament expérimental (nouvelle substance active), y compris à la toute première administration :

- chez l'enfant d'un médicament déjà administré à l'adulte,
- d'une nouvelle voie d'administration parentérale (y compris une administration intra vitrée) d'un médicament expérimental déjà testé,
- d'une nouvelle association de médicaments ne disposant pas individuellement d'une AMM.

Tous les essais en phase 1 ne sont donc pas nécessairement des essais de première administration à l'Homme.

Ainsi un essai en phase 1 d'un médicament qui est conduit dans une indication (pathologie) donnée alors que de précédents essais du même médicament ont été conduits dans une indication différente chez la même population (adultes par exemple), n'est pas un essai de première administration à l'Homme.

- **Essai clinique de phase précoce**

Les essais cliniques de phase précoce sont définis comme des essais de première administration chez l'homme ainsi que les essais cliniques permettant de renforcer la connaissance initiale chez l'homme des profils de tolérance, sécurité, pharmacocinétique et pharmacodynamique¹. Ces essais sont réalisés chez des volontaires sains ou des patients. Ce sont des essais de phase 1 ou des essais de phase 1-2 (dès lors que la phase 1 se déroule sur le territoire français).

- **Essai clinique « plateforme »**

Les essais "plateforme" sont des essais de type adaptatif au design complexe (par exemple essai umbrella, basket,...) composés d'un "master protocol" : protocole initial qui définit dans les grandes lignes le projet de recherche (une ou plusieurs pathologies, population plus ou moins homogène, traitements non définis précisément) et qui en fonction de la disponibilité de nouveaux biomarqueurs ou traitements est modifié et ce, dans le cadre de modifications substantielles déposées en cours d'essai en vue de modifier la population, l'indication ou ajouter des traitements à l'étude.

2. LE MÉDICAMENT EXPERIMENTAL

| Article L. 5121-1-1 du CSP

Le médicament expérimental est défini comme un médicament expérimenté ou utilisé comme référence, y compris comme placebo, lors d'un essai clinique

Le document de la Commission européenne intitulée « Questions & Answers » publié dans le Volume 10 d'Eudralex et disponible sur son site internet rappelle que le médicament comparateur disposant d'une AMM et utilisé conformément à son AMM dans l'essai est un médicament expérimental.

Par conséquent toutes les dispositions du code de la santé publique relatives aux médicaments expérimentaux s'appliquent pour le médicament comparateur (notamment fourniture gratuite, étiquetage, circuit de dispensation, vigilance des essais).

3. LE MÉDICAMENT AUXILIAIRE (anciennement médicament non expérimental)

| Article L. 5121-1-1 du CSP

Le médicament auxiliaire est un médicament utilisé pour les besoin d'un essai clinique conformément au protocole, mais non comme médicament expérimental.

Des exemples de médicaments auxiliaires sont présentés dans le document intitulé « Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and Non Investigational Medicinal Products (NIMPs) » disponible sur le site Internet de la Commission européenne (dans la rubrique Eudralex – Volume 10 Clinical trials guidelines) (cf. « Adresses utiles » en page 9 de ce document).

4. LE PROMOTEUR

| Articles L. 1121-1 ° du CSP

- **Définition générale**

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

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

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

Un promoteur peut être qualifié de « non commercial » ou « commercial » pour un projet de recherche donné, selon la finalité de ce projet de recherche.

- **Promoteur « non commercial »**

On entend par promoteur « non commercial », tout promoteur d'un essai clinique à finalité non commerciale, c'est-à-dire un essai dont les résultats ne sont pas exploités à des fins lucratives, qui poursuit un objectif de santé publique et dont le promoteur ou les investigateurs sont indépendants à l'égard des entreprises qui fabriquent ou commercialisent les produits faisant l'objet de la recherche.

En France, il peut s'agir d'un organisme public de recherche, d'une université, d'un établissement public de santé ou d'un établissement de santé privé participant au service public hospitalier, d'un établissement public ou toute autre personne physique ou morale (par exemple une association de patients) ne poursuivant pas un but lucratif.

- **Promoteur « commercial »**

On entend par promoteur « commercial » toute personne physique ou morale prenant l'initiative d'un essai clinique donné qui s'inscrit, au moment de la soumission de la demande d'autorisation d'essai clinique, dans le cadre d'un programme de développement d'une technique ou d'un produit et qui ne répond pas à la définition du promoteur non commercial.

Il est à noter qu'un promoteur habituellement qualifié de « non commercial » peut, dans certains cas, être qualifié de promoteur « commercial » pour un essai clinique donné si, dans le cadre de cet essai, ce promoteur poursuit un but lucratif.

5. LE REPRESENTANT LEGAL DU PROMOTEUR

| - Article L. 1121-1 du CSP
| - Document intitulé « Questions & Answers » (site Internet de la Commission européenne)

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

- Si le promoteur est établi en dehors de l'Union européenne, il doit désigner un représentant légal établi dans l'Union européenne et doit respecter toutes les dispositions législatives et réglementaires françaises pour ce qui concerne l'essai clinique réalisé sur le territoire français.

Le représentant légal assume alors les responsabilités du promoteur.

Tout comme le promoteur, le représentant légal peut être une personne physique ou morale.

Il peut lui-même déléguer certaines fonctions liées à la recherche, telles que par exemple la transmission du dossier de demande d'AEC, à une autre personne ou à un autre organisme qu'il aura désigné, tout en conservant les responsabilités y afférant (ex : société prestataire).

Si un promoteur, établi en dehors du territoire de l'Union européenne, est amené à conduire plusieurs essais sur le territoire de l'Union européenne, ce promoteur, s'il le souhaite, peut désigner un représentant légal différent pour chacun des essais cliniques dont il assume la promotion.

- Si le promoteur est établi en dehors de la France mais au sein de l'Union européenne, il doit respecter toutes les dispositions législatives et réglementaires françaises pour ce qui concerne l'essai clinique réalisé sur le territoire français. Il ne peut pas désigner de représentant légal mais peut toutefois déléguer certaines de ses fonctions à une autre personne ou à un autre organisme (ex : société prestataire).

6. LE DEMANDEUR

On entend ici par demandeur la personne ou l'organisme qui est notamment chargé du dépôt de la demande d'autorisation d'essai clinique auprès de l'ANSM et des autres informations de suivi de l'essai.

Il peut s'agir :

- du promoteur (même si il est établi en dehors de UE)
- ou du représentant légal du promoteur,
- ou de la personne ou organisme délégué par le promoteur ou par son représentant légal pour soumettre la demande (ex : société prestataire).

A. DEMANDES D'AUTORISATION D'ESSAI ET DEMANDES DE MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES

1. **OBJET DES E-MAIL** : Afin de faciliter le bon aiguillage des dossiers auprès des services en charge d'instruire les essais cliniques à l'ANSM, il est demandé d'indiquer en objet de l'e-mail les mentions précisées ci-après.

DEMANDES RELATIVES AUX AUTORISATIONS D'ESSAIS CLINIQUES (AEC)

Envoi du dossier à l'ANSM => boîte mail dédiée : aec-essaiscliniques@ansm.sante.fr

L'objet de l'e-mail devra comprendre les mentions suivantes :

« **Type de soumission (cf. tableau 1) / Type d'essai (cf. tableau 2) / N° Phase d'essai / N° EudraCT / Domaine thérapeutique** »

Envoi de la réponse du promoteur => boîte mail dédiée : aec-essaiscliniques@ansm.sante.fr

L'objet de l'e-mail devra comprendre les mentions suivantes:

« **Type de réponse (cf. tableau 3) » / référence de la demande à l'ANSM / N° EudraCT** »

DEMANDES DE MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES SOUMISES POUR AUTORISATION (MSA)

Envoi du dossier à l'ANSM => boîte mail dédiée : ams-essaiscliniques@ansm.sante.fr

L'objet de l'e-mail devra comprendre les mentions suivantes:

« **Type de soumission (cf. tableau 1) / Type d'essai (cf. tableau 2) / N° Phase d'essai / N° EudraCT / domaine thérapeutique** »

Envoi de la réponse du promoteur => boîte mail dédiée : ams-essaiscliniques@ansm.sante.fr

L'objet de l'e-mail devra comprendre les mentions suivantes en utilisant les abréviations du tableau 2 :

« **Type de réponse (cf. tableau 3) » / référence de la demande à l'ANSM / N° EudraCT** »

Tableau 1:

Type de soumission	Abréviation à utiliser
Demande AEC	AEC
Prorogation	PROROG
Resoumission d'une demande d'AEC	RS AEC
Présoumission demande d'AEC	PS AEC
Demande MSA	MSA
Resoumission demande MSA	RS MSA
Présoumission demande MSA	PS MSA

Tableau 2

Type d'essai	Abréviation à utiliser
EC de médicaments sauf ceux mentionnés ci-dessous	MED
EC cliniques de phase précoce portant sur le médicament	MED/PREC
EC portant sur un vaccin	MED/VACCIN
EC portant sur un médicament de thérapie cellulaire	MTI-TC
EC portant sur un médicament de thérapie génique	MTI-TG
EC portant sur un médicament contenant un OGM autre qu'un MTI	MED-OGM

Tableau 3

Type de réponse	Abréviation à utiliser
Réponse à l'avis de recevabilité	Rep AR
Réponse au courrier intermédiaire	RepCI

Cas particulier : Soumission nationale d'une demande d'AEC ou MSA ayant fait l'objet d'une VHP

Dans ce cas, il conviendra d'ajouter dans l'objet de l'e-mail les mentions suivantes en précisant le N° de la VHP.

- pour l'envoi de l'AEC à l'ANSM : VHP N°XXX
- pour l'envoi de la MSA à l'ANSM : SA-VHP N°XXX

2. NOMMAGE DES FICHIERS ACCOMPAGNANT L'E-MAIL :

Il est demandé de :

- nommer le fichier word ou Pdf-texte de chaque document transmis par voie électronique à l'ANSM selon les règles de nommage décrites dans le tableau 4
- présenter chacune des pièces de la demande dans des répertoires ou sous répertoires séparés.

Tableau 4

Type de document	Nom du fichier
Courrier de demande AEC ou MSA	COURRIER
Formulaire de demande d'AEC (XML ou PDF texte)	FAEC
Formulaire de demande de MSA	FAMS
Protocole	PROTOCOLE
Résumé du protocole	RESUME
Charte du comité de surveillance indépendant	DSMB
Brochure investigateur	BI
Résumé des caractéristiques du produit	RCP
Documents relatifs aux BPF pour le médicament expérimental	BPF
Dossier du médicament expérimental	DME
Dossier du médicament auxiliaire	DMA
Dossier technique relatif à un produit autre qu'un médicament	DT
Avis scientifique	AVIS
Plan d'investigation pédiatrique	PIP
Contenu de l'étiquetage du médicament expérimental	ETIQUETAGE
Attestation en vue de l'importation de médicaments pour les besoins de l'essai	IMPORTATION
Avis du CPP	CPP

B. DEMANDES RELATIVES AU DEBUT ET A LA FIN D'ESSAI ET AUX RESUME DES RESULTATS

Envoi du dossier à l'ANSM => boîte mail dédiée : aec-essaiscliniques@ansm.sante.fr

L'objet de l'e-mail devra comprendre les mentions suivantes:

« Type d'informations (cf. tableau 5) / Type d'essai (cf. tableau 2) / N° EudraCT

Tableau 5

Type d'informations	Abréviation à utiliser dans l'objet de l'e-mail
Début d'essai en France	Début FR
Fin d'essai en France	Fin FR
Fin ensemble des pays	Fin EC
Résumé résultats de l'essai	Résultats EC

ANNEXE 4	Liste récapitulative des pièces constitutives du dossier de demande d'autorisation d'essai clinique de médicament soumis à l'ANSM
-----------------	--

Pièces à verser :

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

Courrier de demande d'autorisation d'essai clinique (AEC) ou lettre de couverture	▲	Modèle de l'ANSM recommandé
Formulaire de demande d'AEC	▲	Formulaire de demande d'autorisation d'essai clinique issu de l'application EudraCT (FAEC) Format PDF texte ou Word
	▲	FAEC issu de l'application EudraCT « <u>full data set</u> » Format XML
Protocole de l'essai clinique	▲	Protocole
	▲Fr	Résumé du protocole
	●	Avis d'une association de patients
	●	Informations complémentaires pour les essais de phase précoce telles que demandées à l'annexe 6 si non décrites dans le protocole
	●	Charte du comité de surveillance indépendant (DSMB) si applicable
Brochure pour l'investigateur actualisée (ou document qui la remplace)	▲	Brochure pour l'investigateur (BI) et/ou résumé des caractéristiques du produit (RCP) [médicament(s) expérimenté(s) et médicament(s) de référence]
	▲	Information de référence sur la sécurité (IRS) permettant de déterminer le caractère attendu /inattendu d'un effet indésirable
Dossier du médicament expérimental (DME)	▲	DME complet ou simplifié
	●	Copie de l'autorisation d'ouverture de l'établissement de fabrication du ME
	●	Copie des autorisations des PUI de réalisation de préparations rendues nécessaires par les recherches impliquant la personne humaine ou de préparation de médicaments radiopharmaceutiques
	●	Copie de l'autorisation d'ouverture de l'établissement importateur du ME
	●	Certificat établi par la personne qualifiée dans l'UE que la fabrication est conforme à des BPF aux moins équivalentes aux BPF en vigueur dans l'UE
	●	Attestation de conformité aux BPL des études non cliniques mentionnées dans le DME
	●	Attestation de conformité aux BPC des études cliniques mentionnées dans le DME
	●	Certificat d'analyse du ME
	●	Autorisation du tiers propriétaire des données relatives au ME
Dossier du médicament auxiliaire (DMA)	●	DMA complet ou simplifié
Autres documents	▲	Copie de l'avis du CPP dès que disponible
	●	Copie de l'avis scientifique rendu par un Etat membre ou l'EMA ou de son résumé, si disponible
	●	Copie de la décision d'approbation du PIP initial (J120) ou en cours d'évaluation « opinion PIP », du rapport d'évaluation « summary report

		PIP » par l'EMA et le cas échant, copie des décisions d'approbations des modifications du PIP et des rapports d'évaluation de ces modifications, si l'essai s'inscrit dans un plan d'investigation pédiatrique (PIP)
	• Fr	Contenu de l'étiquetage des ME
	•	Dossier technique relatif à tout autre produit qu'un médicament utilisé au cours de l'essai
	• Fr	Formulaire de demande d'attestation en vue d'une importation de médicaments nécessaires à la réalisation de la recherche

Recommandations générales sur les conditions d'utilisation et de gestion des substances psychoactives, et en particulier, des stupéfiants au cours des essais cliniques de médicaments.

L'ANSM propose des recommandations générales définissant les conditions d'utilisation et de gestion au cours des essais cliniques des substances psychoactives, c'est-à-dire :

- les substances actives classées stupéfiants,
- les médicaments soumis à une partie de la réglementation des stupéfiants,
- les nouvelles formes galéniques de substances actives classées stupéfiants,
- et des substances actives ayant un risque d'abus potentiel mais non (encore) classées comme stupéfiants.

Ces recommandations ont pour but de limiter l'abus, l'usage détourné, la pharmacodépendance, les intoxications accidentelles et le mésusage de ces médicaments et sont à mettre en place dans les protocoles d'essais cliniques.

Pour rappel, lors de la réalisation d'un essai clinique de médicament, il convient d'assurer l'adéquation entre les conditions d'utilisation des médicaments utilisés dans l'essai et leur éventuelle autorisation de mise sur le marché délivrée par la France, l'Union européenne, un autre Etat Membre de la Communauté européenne, ou les pays ICH (Etats-Unis ou Japon).

Les règles édictées par l'AMM prévalent sur les suivantes.

Toutefois, des conditions d'utilisation différentes de celles prévues par l'AMM, peuvent être appliquées dans le cadre d'essai clinique lorsque celles-ci sont, soit demandées par le promoteur et ce, de façon justifiée, soit demandées par l'ANSM.

1. Prescription

Au cours des essais cliniques, l'application des règles de prescription suivantes est recommandée :

- la durée maximale de prescription est de 28 jours sauf exception justifiée dans la demande d'autorisation d'essai clinique,
- la première prise devrait être administrée sous contrôle médical et suivie d'une période d'observation pour les nouvelles formulations galéniques ou pour des posologies non encore testées chez le sujet.
- une période de « titration » devrait être mise en place en commençant par la dose la plus faible et sous surveillance des fonctions vitales lors de l'augmentation des doses.
- la dose efficace devrait être régulièrement réévaluée.

2. Co-prescription

Lors du dépôt de demande d'autorisation d'essai clinique, le promoteur est invité à fournir dans le protocole ou la brochure investigateur la liste précise des classes pharmacologiques ou des médicaments ou substances (ex : alcool) pouvant majorer les effets indésirables du médicament évalué.

3. Conditionnement

Il est recommandé d'être vigilant vis-à-vis du conditionnement utilisé afin de limiter l'abus, l'usage détourné, la pharmacodépendance, le mésusage et le risque d'intoxications accidentelles avec les médicaments utilisés. Pour cela, il est conseillé :

- de limiter le nombre d'unités de prises par conditionnement
- de limiter les quantités résiduelles inhérentes aux dispositifs d'administration des médicaments (ex : spray)
- d'adapter le conditionnement du médicament à la quantité nécessaire (notamment pour les formes liquides)
- de mettre en place des compteurs de doses (ex : spray)
- de mettre en place des dispositifs d'administration sécurisés avec délivrance différée de deux doses successives afin d'empêcher l'extraction du produit ou une administration trop fréquente.

Dans le but de protéger les enfants contre les intoxications accidentelles, il est fortement recommandé de prévoir des conditionnements « child-proof » pour les études réalisées en ambulatoire.

4. Etiquetage

L'étiquetage des médicaments doit être conforme aux conditions de l'arrêté du 24 mai 2006 fixant le contenu de l'étiquetage des médicaments expérimentaux.

5. Traçabilité et sécurité

En ce qui concerne les exigences relatives à la distribution et à la comptabilité des médicaments psychoactifs, il est recommandé d'assurer la traçabilité des médicaments utilisés grâce à une dispensation sur demande écrite de l'investigateur (s'il n'est pas le dispensateur), l'émission d'un accusé de réception du médicament par l'investigateur ou le pharmacien et la tenue d'un registre de dispensation.

Les exigences spécifiques liées à la réglementation des stupéfiants doivent être respectées :

- détention du médicament classé comme stupéfiant, par les distributeurs, lieux de recherches, pharmaciens etc., dans des armoires ou des locaux fermant à clef et ne contenant rien d'autre que des médicaments classés stupéfiants (article R.5132-80 du CSP),
- déclaration de tout vol ou usage détourné de médicaments stupéfiants ou psychotropes aux autorités de police, à l'inspection régionale de la pharmacie et à l'ANSM (Pôle STUP) (article R.5132-80 du code de la santé publique).

6. Délivrance et détention à domicile

Il est recommandé de limiter les quantités de médicaments psychoactifs détenues au domicile du sujet notamment en fractionnant la dispensation.

Lorsqu'il existe un arrêté de fractionnement celui-ci doit être appliqué. Toutefois les conditions de délivrance peuvent être modifiées lorsqu'il s'agit de l'objet même de la demande, ou au cas par cas après évaluation du dossier de demande d'AEC par l'ANSM.

7. Information scientifique des investigateurs

Le protocole ou la brochure pour l'investigateur devraient contenir des informations utiles pour la prévention de l'abus, de l'usage détourné, de la pharmacodépendance, des intoxications accidentelles, du mésusage, du surdosage, voire du sevrage lors de l'arrêt brutal du traitement et les conduites à tenir.

8. Mise en place d'un environnement médical

Il est préférable d'initier le traitement, notamment en phase précoce de développement, en structure hospitalière ou non, disposant d'un équipement de réanimation.

Dans les autres cas, il est fortement recommandé de prendre les précautions particulières suivantes :

- Si l'essai est mené en hospitalisation de jour, il est recommandé de s'assurer de l'état de vigilance du sujet à son départ et si besoin de son accompagnement pour le retour au domicile.
- Pour les essais conduits en mode ambulatoire, le sujet devra bénéficier d'un encadrement médical complet. Il est important de prévoir un nombre suffisant de visites intermédiaires et la possibilité de contacts téléphoniques avec une équipe médicale en cas de problème. Il est recommandé d'informer le médecin référent du sujet de son inclusion dans l'essai.
- Afin d'éviter tout risque de sevrage, le promoteur est invité à veiller à ce qu'il n'y ait pas de rupture brutale de traitement et à prévoir des modalités de relai en fin d'essai.

9. Information du patient et de l'entourage

Dans le document écrit d'information, la personne se prêtant à un essai clinique de médicament devrait recevoir les informations suivantes sur les risques liés à l'utilisation des médicaments psychoactifs administrés pendant l'essai :

- liste des effets indésirables du médicament, qui peuvent survenir en cas d'abus, d'usage détourné, de mésusage ou d'intoxication accidentelle
- une liste des signes cliniques évoquant un surdosage,
- La conduite à tenir en cas de surdosage,
- risque de pharmacodépendance,
- risque de baisse de la vigilance après la prise du médicament ainsi que la durée de cet effet,
- risque à l'arrêt brutal du traitement,

Le sujet pourra être sensibilisé à l'intérêt qu'il y a à informer son entourage de ces éléments.

10. Surveillance et limitation de l'abus

La gestion des médicaments expérimentaux est réalisée conformément aux règles de bonnes pratiques cliniques pour les essais cliniques portant sur des médicaments à usage humain.

Le promoteur (avec l'investigateur) tiendra une comptabilité des quantités de médicaments adressés pour l'essai à la pharmacie à usage intérieur de l'établissement de santé où est réalisée la recherche, ou au lieu de recherche et s'assurera du devenir de ces médicaments [vérification du nombre d'unités de prises utilisées, récupération des conditionnements non utilisés, utilisés (en particulier ceux pour lesquels il reste une quantité résiduelle inhérente au dispositif d'administration du médicament) ou partiellement utilisés].

Dans le cadre d'une recherche portant sur des médicaments psychoactifs, le promoteur doit notifier à l'ANSM en tant que fait nouveau pouvant avoir un impact sur la sécurité des personnes, les cas d'abus, d'usage détourné, de pharmacodépendance, d'intoxications accidentelles et de mésusage et ce, dès qu'il en a connaissance.

Selon les champs d'investigation des essais, la pharmacodépendance des personnes incluses dans l'essai peut être considérée comme un critère d'inclusion ou d'exclusion.

11. Surveillance des effets toxiques et/ou indésirables

Il peut être utile de :

- prévoir un recueil par le sujet des effets indésirables pour les rapporter à l'investigateur,
- proposer la détention à domicile d'un antagoniste du produit utilisé, si le risque est avéré et sous réserve que le produit antagoniste présente l'efficacité escomptée.

Glossaire :

Abus : Utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou plusieurs substances psychoactives ou non, ayant des conséquences préjudiciables à la santé physique ou psychique.

Mésusage : Utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'enregistrement ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques.

Pharmacodépendance: Au sens du Code de la santé publique, la pharmacodépendance est un ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable dans lesquels l'utilisation d'une ou plusieurs substances psychoactives devient hautement prioritaire et dont les caractéristiques essentielles sont le désir obsessionnel de se procurer et de prendre la ou les substances en cause et leur recherche permanente ; l'état de dépendance peut aboutir à l'auto administration de ces substances à des doses produisant des modifications physiques ou comportementales qui constituent des problèmes de santé publique.

Usage détourné d'un médicament (détournement) : utilisation volontaire d'un médicament à des fins récréatives, frauduleuses ou lucratives (revente), délictuelles ou criminelles (soumission chimique).

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

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

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

Concernant le médicament :

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

Concernant l'essai :

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

13. Justification des paramètres d'évaluation de la tolérance et/ou de l'activité pharmacologique (si applicable), en fonction notamment des données non cliniques ;
14. Discussion sur les modalités détaillées de réalisation de l'essai.

Sont notamment à préciser et à justifier :

15. Les modalités d'administration du ME aux sujets

15.1 au sein d'une même cohorte :

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

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

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

16. Discussion sur les modalités des prises de décision

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

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

17. Information sur le ou les lieux de recherche :

17.1 le nombre de centres

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

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

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

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

18.3 gestion d'un éventuel risque à long terme ;

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

NB

Il est recommandé que :

- les points sus-cités soient versés dans un tableau reprenant la numérotation ci-dessus ;
- si certains des points sus-cités ne sont pas applicables au dossier déposé, le préciser dans la demande;
- si, pour certains des points sus-cités, des éléments de réponse apparaissent dans d'autres pièces du dossier de demande d'AEC versé (protocole, DME...), le demandeur précise le document et la section du document auxquels il convient de se référer.

ANNEXE 7	Contenu du dossier du médicament expérimental (DME) complet
N°	Intitulé des sections
Préface	Table des matières et glossaire
PARTIE 1	DONNEES RELATIVES A LA QUALITE PHARMACEUTIQUE, CHIMIQUE ET BIOLOGIQUE
3.2.S 3.2.S.1 3.2.S.1.1 3.2.S.1.2 3.2.S.1.3 3.2.S.2 3.2.S.2.1 3.2.S.2.2 3.2.S.2.3 3.2.S.2.4 3.2.S.2.5 3.2.S.2.6 3.2.S.3 3.2.S.3.1 3.2.S.3.2 3.2.S.4 3.2.S.4.1 3.2.S.4.2 3.2.S.4.3 3.2.S.4.4 3.2.S.4.5 3.2.S.5 3.2.S.6 3.2.S.7 3.2.P 3.2.P.1 3.2.P.2 3.2.P.2.1 3.2.P.2.1.1 3.2.P.2.1.2 3.2.P.2.2 3.2.P.2.2.1 3.2.P.2.2.2 3.2.P.2.2.3 3.2.P.2.3 3.2.P.2.4 3.2.P.2.5 3.2.P.2.6 3.2.P.3 3.2.P.3.1 3.2.P.3.2 3.2.P.3.3 3.2.P.3.4 3.2.P.3.5 3.2.P.4 3.2.P.4.1 3.2.P.4.2 3.2.P.4.3 3.2.P.4.4 3.2.P.4.5 3.2.P.4.6 3.2.P.5 3.2.P.5.1 3.2.P.5.2 3.2.P.5.3 3.2.P.5.4 3.2.P.5.5 3.2.P.5.6 3.2.P.6 3.2.P.7 3.2.P.8	Substance active Informations générales Nomenclature Structure Propriétés générales Fabrication Fabricant(s) Description du procédé de fabrication et des contrôles en cours Contrôles des matières Contrôle des étapes critiques et des produits intermédiaires Validation et/ou évaluation de procédé Développement du procédé de fabrication Caractérisation Elucidation de la structure et d'autres caractéristiques Impuretés Contrôle de la substance active Spécifications Procédures analytiques Validation de procédures analytiques Analyses de lot(s) Justification des spécifications Etalons et substances/préparations de référence Système de fermeture du conditionnement Stabilité Produit fini Description et composition du produit fini Développement pharmaceutique Constituants du produit fini Substance active Excipients Formulation Développement de la formulation Surdosages Propriétés physico-chimiques et biologiques Description du développement du procédé de fabrication Systèmes de fermeture du conditionnement Attributs de la qualité microbiologique Compatibilité Fabrication Fabricant(s) Composition Description du procédé de fabrication et des contrôles des opérations Contrôles des étapes critiques et des intermédiaires Validation et/ou évaluation de procédé Contrôle des excipients Spécifications Procédures analytiques Validation des procédures analytiques Justification des spécifications Excipients d'origine animale ou humaine Excipients nouveaux Contrôle du produit fini Spécifications Procédures analytiques Validation des procédures analytiques Analyses de lots Caractérisation des impuretés Justification des spécifications Etalons et substances/préparations de référence Système de fermeture du conditionnement Stabilité

N°	Intitulé des sections
3.2.A 3.2.A.1 3.2.A.2 3.2.A.3	Annexes Installations et équipements Evaluation de la sécurité virale (agents conventionnels et non conventionnels) Excipients nouveaux
PARTIE 2	DONNEES NON CLINIQUES
4.2.1. 4.2.1.1 4.2.1.2 4.2.1.3 4.2.1.4 4.2.2 4.2.2.1 4.2.2.2 4.2.2.3 4.2.2.4 4.2.2.5 4.2.2.6 4.2.2.7 4.2.3 4.2.3.1 4.2.3.2 4.2.3.3 4.2.3.4 4.2.3.5 4.2.3.6 4.2.3.7 4.2.4	Pharmacologie Pharmacodynamie primaire Pharmacodynamie secondaire Pharmacologie de sécurité Interactions pharmacodynamiques Pharmacocinétique Méthodes analytiques et rapports de validation Absorption Distribution Métabolisme Excrétion Interactions pharmacocinétiques Autres études pharmacocinétiques Toxicité Toxicité par administration unique Toxicité par administration répétée [1] Génotoxicité Carcinogénicité, y compris des évaluations toxicocinétiques d'appui Toxicité de la reproduction et du développement [1] Tolérance locale Autres études de toxicité si disponibles Analyse critique des données non cliniques disponibles
PARTIE 3	DONNEES CLINIQUES
5.3.1 5.3.1.1 5.3.1.2 5.3.1.3 5.3.1.4 5.3.2 5.3.2.1 5.3.2.2 5.3.2.3 5.3.3 5.3.3.1 5.3.3.2 5.3.3.3 5.3.3.4 5.3.3.5 5.3.4 5.3.4.1 5.3.4.2 5.3.5 5.3.5.1 5.3.5.2 5.3.5.3 5.3.5.4 5.3.6 5.4.1	Rapport d'études biopharmaceutiques Rapport d'études de biodisponibilité Rapports d'études de biodisponibilité comparative et de bioéquivalence Rapports d'études de corrélation <i>in vitro-in vivo</i> Rapports de méthodes bioanalytiques et analytiques Rapports d'études pharmacocinétiques pertinentes utilisant des biomatériaux humains Rapports d'études sur la fixation aux protéines plasmatiques Rapports d'études de métabolisme hépatique et d'interactions Rapports d'études utilisant d'autres biomatériaux humains Rapports d'études pharmacocinétiques Rapports d'études pharmacocinétiques et de tolérance initiale chez des sujets sains Rapports d'études pharmacocinétiques et de tolérance chez des patients Rapports d'études pharmacocinétiques de facteurs intrinsèques Rapports d'études pharmacocinétiques de facteurs extrinsèques Rapports d'études pharmacocinétiques de population Rapports d'études de pharmacodynamie Rapports d'études de pharmacodynamie et de pharmacocinétique/pharmacodynamie chez des sujets sains Rapports d'études de pharmacodynamie et de pharmacocinétique/pharmacodynamie chez des patients Rapports d'études d'efficacité et de sécurité Rapports d'études cliniques comparatives pertinentes pour l'indication revendiquée Rapports d'études cliniques non comparatives Rapports d'analyses de données issues de plus d'une étude, y compris des analyses intégrées formelles, des méta-analyses et des analyses relais Autres rapports d'études Rapports sur l'expérience après mise sur le marché Références dans la littérature scientifique
ANALYSE CRITIQUE	
Analyse critique, au regard de l'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> - des bénéfices et des risques de la recherche, - des données non cliniques, - et, le cas échéant, cliniques relatives au médicament expérimental 	

[1] Les données fournies dans ces rubriques doivent être étayées par des évaluations toxicocinétiques.

ANNEXE 8	Contenu du dossier de demande d'autorisation d'essai clinique relatif à un essai clinique de médicament sans administration de ce médicament dans le cadre de cet essai
-----------------	--

Certains essais cliniques peuvent porter sur un médicament et ne pas prévoir l'administration de ce médicament expérimental (ME).

C'est le cas d'un essai clinique portant sur le suivi d'un médicament (étude de suivi à long terme d'efficacité et/ou de tolérance d'un MTI par exemple) qui a été administré lors d'un essai clinique précédent à la fin duquel il est prévu de ne plus traiter les patients avec ce médicament mais de poursuivre le suivi de ce médicament dans le cadre d'un nouvel essai clinique.

Une telle recherche est considérée comme interventionnelle et qualifiée de recherche impliquant la personne humaine mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du CSP portant sur le médicament, si l'une au moins des conditions suivantes s'applique (cf. articles L. 1121-1 et R. 1121-2 du CSP) :

- le médicament administré au préalable dans le cadre d'un essai clinique ne dispose pas d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) ;
- le médicament administré au préalable dans le cadre d'un essai clinique dispose d'une AMM mais son utilisation dans le cadre de cet essai clinique n'était pas conforme à cette AMM ;
- l'essai clinique de suivi comporte des actes qui ne sont pas pratiqués de manière habituelle ou prévoit des procédures supplémentaires ou inhabituelles de diagnostic ou de surveillance.

Dans la mesure où de telles recherches ne prévoient pas d'administration de ME, certaines règles applicables au ME ne sont pas applicables et le dossier de demande d'AEC comprend uniquement les éléments suivants :

Contenu du dossier à fournir	
Pour de plus amples informations sur les pièces à fournir, veuillez consulter le chapitre I de cet avis aux promoteurs	
①	Courrier de demande d'autorisation d'essai clinique ▲ [1]
②	Formulaire de demande d'autorisation d'essai clinique (FAEC) ▲ [2] (formats pdf texte et XML)
③	Protocole de l'essai clinique <u>et</u> son résumé ▲
④	Brochure pour l'investigateur (BI) actualisée lorsque le ME ne dispose pas d'AMM ou est utilisé non conformément à son AMM dans l'essai et que la dernière version de la BI soumise à l'ANSM date de plus d'un an
⑤	Dossier du médicament auxiliaire (le cas échéant)
⑥	Dossier technique relatif à tout produit non expérimental autre qu'un médicament auxiliaire (le cas échéant)
⑦	Copie de l'avis du CPP (<u>s'il est disponible</u>)
⑧	Résumé de l'avis scientifique sur l'essai (le cas échéant)
⑨	Décision de l'EMA relative à l'approbation du plan d'investigation pédiatrique (PIP) initial et modifié et rapports d'évaluation par le PDCO du PIP initial et des modifications le cas échéant

▲ Pièce requise dans tous les cas.

- [1] **NB** : Dans le courrier de demande d'AEC : préciser, au titre des particularités de l'essai, qu'il s'agit d'un essai interventionnel de médicament mais sans administration de ce médicament et indiquer la référence de l'essai précédent (N° EudraCT, Référence ANSM de l'essai)
- [2] **NB** : Dans le FAEC : compléter, pour le médicament sur lequel porte l'étude de suivi, la section D relative aux données sur le médicament.

ANNEXE 9 Contenu du dossier du médicament auxiliaire (DMA)

Le contenu du dossier du médicament auxiliaire (DMA) est précisé par la ligne directrice intitulée « Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and Non Investigational Medicinal Products (NIMPs) » disponible sur le site Internet de la Commission européenne, au niveau de la rubrique Eudralex – Volume 10 Clinical trials guidelines.

Cette ligne directrice rappelle que les dispositions relatives à la fabrication des médicaments à usage humain et celles relatives à la fabrication des médicaments expérimentaux (ME) ne sont pas applicables aux médicaments auxiliaires (MA). Toutefois, la protection des participants à un essai clinique, telle que prévue par l'article 3 de la directive 2001/20/CE, impose de garantir la qualité et la sécurité des produits utilisés dans le cadre de cet essai.

Il est demandé au promoteur d'utiliser en priorité des MA disposant d'une AMM en France, ou, à défaut, dans un autre Etat membre, ou, à défaut, dans un pays ICH, ou, à défaut, dans un pays tiers ayant conclu un Accord de Reconnaissance Mutuelle (ARM) avec l'UE (pays ARM ; à savoir : Canada, Japon, Suisse, Australie et Nouvelle-Zélande), ou, à défaut, dans un autre pays tiers.

A défaut, un MA sans AMM peut être utilisé. Dans ce cas, le promoteur doit garantir une qualité et une sécurité du MA équivalente à celle du ME. Pour cela, le promoteur doit veiller à ce que les principes de bonnes pratiques cliniques et de bonnes pratiques de fabrication applicables aux ME soient également mis en œuvre pour le MA et apporter les justifications nécessaires dans le dossier de demande d'AEC.

Le contenu du DMA varie selon que le MA dispose ou non d'une AMM :

1. MA disposant d'une AMM (en France, dans un autre Etat membre ou dans un pays ICH)

La documentation à verser est précisée dans le tableau I figurant à la page suivante.

NB Si le MA dispose d'une AMM en France mais est identifié uniquement par sa substance active dans le protocole (exemple : le MA est identifié par sa DCI), la documentation à verser est celle prévue dans la colonne « MA disposant d'une AMM dans un EM » du tableau figurant en page suivante.

Le demandeur doit mentionner ce point dans le courrier de demande d'autorisation d'essai clinique.

2. MA ne disposant d'aucune AMM (en France, dans un autre Etat membre ou dans un pays ICH) mais sa substance active est autorisée ou a déjà été administrée à l'Homme (en France, dans un autre Etat membre ou dans un pays ICH)

La documentation à verser est précisée dans le tableau I figurant en page suivante.

3. MA ne disposant pas d'une AMM mais ayant déjà été utilisé dans le cadre d'un essai clinique autorisé par l'ANSM

Le DMA comporte alors :

- si l'essai précédent a été mené par un autre promoteur, une lettre émanant de ce promoteur dans laquelle il autorise à faire référence aux données précédemment versées ;
- le numéro EudraCT de l'essai précédent ;
- une attestation précisant que la population étudiée dans l'essai est identique à celle étudiée dans l'essai précédemment autorisé ou une justification des divergences ;
- une attestation précisant que la dose du MA administrée et la durée d'exposition à ce MA n'excède pas celles autorisées dans l'essai précédent ou justification des divergences ;
- une justification de la sécurité d'emploi du MA dans l'essai concerné, incluant une discussion du risque d'interactions entre le MA et le(s) ME utilisé(s) dans l'essai ;
- une attestation précisant qu'aucun fait nouveau relatif à la sécurité ou à la qualité du MA n'est survenu dans le cadre de l'essai précédent ;
- une attestation précisant que le MA est fabriqué et contrôlé (formulation, site de fabrication, contrôle de la qualité et spécifications) conformément aux conditions précédemment autorisées dans le cadre de l'autorisation du précédent essai et de ses modifications substantielles subséquentes.

4. Autres cas

Dans la mesure où les exigences relatives à la documentation à fournir pour les ME s'appliquent également aux MA (cf. § 3.3 de la ligne directrice sus-citée), il convient de se reporter au § 1.5.2.⑤ de cet avis aux promoteurs afin de connaître la documentation à soumettre dans le dossier de demande d'AEC.

Tableau I : Contenu du dossier du médicament auxiliaire

		MA disposant d'une AMM dans :			MA ne disposant d'aucune AMM mais :	
		un Etat membre (EM)	un pays ICH - ou un pays ARM.	un pays tiers (hors ICH et ARM)	la substance active entre dans la composition d'un médicament disposant d'une AMM dans un EM ou pays ICH	la substance active a déjà été administrée à l'Homme
Justification du choix du MA au regard des recommandations du § 93 de l'indication détaillée CT-1		X (si AMM dans un autre EM que la France)	X	X	X	X
RCP ^{1 2}		X	X			
Preuve d'un statut réglementaire dans le pays où sa mise sur le marché est autorisée		X (si AMM dans un autre EM que la France) ³	X	X		
Justification de la sécurité d'emploi du MA ⁴		X (si utilisation hors AMM)	X (si utilisation hors AMM)	X	X	X ⁵
Données relatives à la qualité et à la fabrication, conformément aux recommandations européennes ⁶				X	X	X ⁷
Conformité aux BPF	MA fabriqué dans l'UE en tant que médicament autorisé ou ME	Autorisation d'ouverture de l'établissement fabricant		X	X	X
	MA importé	Autorisation d'ouverture de l'établissement importateur		X	X	X
		Attestation établie par la personne qualifiée (PQ) ou une autre personne compétente certifiant que le MA a été fabriqué selon des normes équivalentes aux BPF ⁸		X	X	X
		Résultats d'analyses de lots réalisées par la PQ ou une autre personne compétente et par des tests analytiques ou une autre méthode appropriée			X	X
	MA modifié (opérations de ré-emballage ou de ré-étiquetage)	Informations relatives à ces opérations et liste des sites les réalisant	X	X	X	
Preuve de la conformité aux BPF ⁹ de ces opérations ou justification de l'absence de cette preuve		X	X	X		

¹ En cas d'essai multinational, si le RCP varie entre les EM, le RCP le mieux adapté pour garantir la sécurité des personnes doit être choisi.

² RCP ou document équivalent (pour les médicaments autorisés en dehors de l'UE).

³ Non requis si le MA est utilisé dans l'essai en tant que « challenge agent » ou médicament administré pour évaluer un critère d'évaluation.

⁴ La justification inclut une discussion du risque d'interactions entre le MA et le(s) ME utilisé(s) dans l'essai.

⁵ La justification inclut :

- les données relatives à l'efficacité et à la sécurité d'emploi du MA dans l'essai concerné y compris celles relatives au degré d'exposition de l'Homme au MA, incluant une discussion du risque d'interactions entre le MA et le(s) ME utilisé(s) dans l'essai ;
- lorsque les données cliniques sont insuffisantes pour prouver la sécurité d'emploi du MA, la démonstration du fait que les données de sécurité non cliniques disponibles justifient l'usage du MA dans l'essai ;
- des explications concernant l'(les) administration(s) précédente(s) chez l'Homme.

⁶ "Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials (CHMP/QWP)".

Pour les MA d'origine biologique : "Guideline on the requirements for quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials (EMA/CHMP/BWP)".

⁷ Lorsqu'il n'est pas en mesure de fournir des données suffisantes relatives à la fabrication du MA, le demandeur doit démontrer que l'usage du MA est approprié en fournissant des données relatives à la provenance du MA et en justifiant le fait que cette provenance garantit la qualité du MA et est appropriée pour l'usage prévu du MA.

⁸ Il convient de tenir compte de qualifications spécifiques pour certains médicaments tels que les médicaments radiopharmaceutiques.

⁹ Pour les sites réalisant ces opérations qui sont implantés au sein de l'UE : autorisation d'ouverture de l'établissement fabricant Pour les sites réalisant ces opérations qui sont établis en dehors de l'UE : attestation de conformité aux BPF établie par la personne qualifiée ou une autre personne compétente.

ANNEXE 10	Contenu du dossier technique relatif à un dispositif médical ou dispositif médical de diagnostic in vitro utilisé pour les besoins de la recherche
------------------	---

Si la recherche portant sur un médicament implique l'utilisation d'un dispositif médical (DM) ou dispositif médical de diagnostic in vitro (DMDIV), le demandeur transmet à l'ANSM avec le dossier de demande d'AEC un dossier technique (DT) relatif à ce dispositif dont le contenu est détaillé dans le tableau ci-dessous.

Type de produit utilisé		Contenu du DT
Dispositif médical (DM)	avec marquage CE	<p>utilisation dans la destination du marquage CE</p> <p>Aucune donnée à fournir</p>
	sans marquage CE	<p>utilisation dans une <u>autre destination</u> que celle du marquage CE</p> <ol style="list-style-type: none"> Description du DM et notice d'instruction Déclaration de conformité aux exigences essentielles, à la seule exception des aspects qui doivent faire l'objet de l'investigation clinique pour lesquels le fabricant doit certifier que toutes les précautions ont été prises pour protéger la santé et la sécurité des personnes. Résultats de l'analyse des risques Si la recherche est à finalité non commerciale et que le promoteur n'est pas le fabricant du DM, le promoteur fournit : <ul style="list-style-type: none"> les résultats de l'analyse des risques ou, à défaut, les résultats de l'évaluation des risques éventuels générés par l'utilisation envisagée dans la recherche ; les données permettant d'établir que ces risques éventuels ne sont pas hors de proportion avec le bénéfice escompté le cas échéant données non cliniques et cliniques relatives au DM Liste des référentiels appliqués.
Test compagnon/biomarqueur utilisé dans les essais cliniques de thérapie ciblée		<p>Informations à mentionner dans une section dédiée du protocole ou dans un document différent du protocole constituant dans ce cas le DT :</p> <ul style="list-style-type: none"> - nom du biomarqueur - nom du kit, le cas échéant - nom du fabricant, le cas échéant - préciser si l'indication médicale du biomarqueur dans le protocole est connue ou s'il s'agit d'un nouveau biomarqueur pour l'indication ; le cas échéant, préciser les indications connues et validées du biomarqueur - préciser s'il existe des kits marqués CE (au sens de la directive 98/79/CE relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro) pour ce biomarqueur, dans cette indication et/ou dans d'autres indications ; le cas échéant, préciser les indications ayant le marquage CE - principe de la technique utilisée et mode opératoire (méthodologie) - conditions de prélèvement de l'échantillon et conservation de l'échantillon - matériel associé (logiciel ...) - étalons et contrôles internes prévus <p>En l'absence de marquage CE ou en cas d'utilisation hors marquage CE :</p> <ul style="list-style-type: none"> - synthèse des données justifiant l'utilisation du DMDIV dans le cadre de la recherche - résumé des données de performance (sensibilité, spécificité, reproductibilité, répétabilité, limite de détection, interférences) - résumé de toutes les données de performance cliniques et non cliniques des recherches impliquant la personne humaine préalablement menées avec le même DMDIV dans la même indication et/ou dans une autre indication

ANNEXE 11**Recommandations concernant la recevabilité des dossiers de demande d'autorisation d'essai clinique**

A titre indicatif, les motifs de non recevabilité les plus fréquemment rencontrés dans le cadre de l'évaluation des dossiers de demande d'autorisation d'essais cliniques soumis à l'ANSM sont présentés dans le tableau ci-dessous. Ces motifs de non recevabilité ne sont pas décrits dans cette annexe de façon détaillée, dans la mesure où les informations utiles pour la constitution d'un dossier recevable sont déjà décrites dans le reste de cet avis aux promoteurs.

Les cas les plus fréquemment rencontrés :

- l'absence d'un document devant être fourni
- La non cohérence des informations reportées dans les différentes pièces versées, par rapport au protocole de l'essai, (par exemple : numéro EudraCT ou titre de l'essai différents d'un document à l'autre)
- La transmission d'un document dans une langue autre que le français ou l'anglais (par exemple le contenu de l'étiquetage des médicaments expérimentaux doit être impérativement rédigé en français).

NATURE DU DOCUMENT		MOTIFS DE NON RECEVABILITE
Formulaire de demande d'autorisation d'essai clinique (FAEC)		
	FAEC au format PDF texte	Version transmise non issue de la base EudraCT
	FAEC au format XML	<ul style="list-style-type: none"> • Seule la version « core data set » a été transmise (au lieu de la version « full data set ») ;
Protocole de l'essai clinique <u>et</u> son résumé		
		<ul style="list-style-type: none"> • Le document versé ne correspond pas à l'essai visé par les autres documents ; • Un protocole accompagné de multiples amendements, non intégrés à celui-ci, a été versé ;
Brochure pour l'investigateur ou document qui la remplace		
	Brochure pour l'investigateur (BI)	<ul style="list-style-type: none"> • La BI versée ne correspond pas au ME concerné ; • Une version non actualisée de la BI a été versée et aucune justification n'a été apportée ; • La BI versée n'est pas un document concis (la BI est accompagnée, par exemple, d'annexes, formulaires CIOMS de déclaration d'effets indésirables graves inattendus, rapport annuel de sécurité...) ;
	Résumé des caractéristiques du produit (RCP)	<ul style="list-style-type: none"> • Le RCP fourni correspond à un ME qui n'est pas utilisé dans le cadre de la recherche selon les informations versées dans le protocole et le FAEC.
	Informations de référence sur la sécurité (IRS)	<ul style="list-style-type: none"> • Absence
	Dossier simplifié du ME par référence à d'autres documents	<ul style="list-style-type: none"> • En cas de référence aux données soumises par autre demandeur dans un précédent dossier de demande d'AEC (ou d'AMS), absence de lettre de ce demandeur autorisant à faire référence à ces données.

ANNEXE 12	Éléments à verser à l'ANSM lors d'une re-soumission d'un dossier de demande d'autorisation d'essai clinique
------------------	--

Le dossier à verser lors d'une re-soumission d'une demande d'autorisation d'essai clinique (AEC) doit comprendre les éléments suivants :

Documents à verser		Commentaires
Courrier de demande d'AEC ▲		Les recommandations relatives au courrier de demande d'AEC sont décrites au § 1.5.2.① de cet avis aux promoteurs. Notamment il est demandé de préciser dans ce courrier qu'il s'agit d'une re-soumission.
Formulaire de demande d'AEC (FAEC) issu de l'application EudraCT	format pdf texte ▲	<p>Le demandeur doit conserver le numéro EudraCT utilisé pour la première demande d'AEC.</p> <p><u>Cependant :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - L'item A.6 du FAEC concernant la re-soumission devra être renseigné en cochant « Oui » à la question « A.6 s'agit-il d'une re-soumission ? » - Des re-soumissions itératives sont possibles. Il faut alors les identifier par une lettre : <ul style="list-style-type: none"> - A pour la première re-soumission ; - B pour la seconde re-soumission.
	format XML ▲ « full data set »	
Éléments de réponse aux questions formulées par l'ANSM		Le cas échéant, le demandeur devra apporter des éléments de réponse aux questions posées par l'ANSM lors de son évaluation de la demande déposée précédemment et/ou verser les données demandées.
Autres documents (protocole/BI...)		Documents à verser à nouveau s'ils sont modifiés par rapport à la version précédemment soumise. Les modifications apportées devront être mise en évidence de façon claire.

▲ Pièce requise dans tous les cas.

ANNEXE 13**Contenu du dossier de demande d'autorisation d'essai clinique pour un essai ayant fait au préalable l'objet d'une évaluation coordonnée européenne dans le cadre de la procédure VHP (Voluntary Harmonisation Procedure)**

Une fois que l'essai clinique de médicament a fait l'objet d'une évaluation européenne coordonnée dans le cadre de la procédure dite «voluntary harmonisation procedure – VHP» proposée par le « Clinical Trials Facilitation Group » (CTFG), et que la France a été impliquée dans cette procédure, le promoteur doit soumettre à l'ANSM un dossier de demande d'autorisation d'essai clinique (AEC).

Dans cette situation, le dossier de demande d'AEC n'est pas un dossier complet, certaines pièces de ce dossier déjà soumises lors de la phase européenne de la VHP n'étant plus à soumettre auprès de l'ANSM et il doit comprendre les pièces suivantes (cf. § 1.5.2 de cet avis aux promoteurs pour des informations complémentaires sur les pièces requises) :

- ① Le courrier de demande d'autorisation d'essai clinique dûment complété, y compris le numéro de référence de dossier attribué à l'essai dans le cadre de la VHP,
- ② L'avis final de la procédure VHP
- ③ Le formulaire de demande d'autorisation d'essai clinique – full data set (format XML et Word ou PDF texte) dûment complété pour une soumission à l'ANSM,
- ④ Le contenu de l'étiquetage des médicaments expérimentaux (ME),
- ⑤ Le résumé du protocole en Français
- ⑥ L'avis du comité de protection des personnes concerné, s'il est disponible,
- ⑦ Le cas échéant, le formulaire de demande d'attestation en vue d'une importation de médicaments nécessaires à la réalisation de la recherche,
- ⑧ Et la confirmation que les documents versés dans la soumission nationale sont les mêmes que ceux ayant fait l'objet de l'évaluation coordonnée dans le cadre de la VHP.

NB

Si au moment de la soumission de la demande d'AEC à l'ANSM, des modifications substantielles ont été apportées par le promoteur aux documents précédemment versés dans le cadre de la VHP (par exemple, le protocole, la brochure pour l'investigateur, le dossier du médicament expérimental), ces pièces devront être versées à l'ANSM, en mettant en évidence les modifications apportées aux documents concernés.

Dans ce cas, il est demandé au promoteur de :

- préciser dans le courrier de demande d'AEC, que des pièces du dossier soumises dans le cadre de la procédure VHP ont été modifiées,
- transmettre les pièces modifiées en identifiant les changements apportés.

Le délai d'instruction est le délai réglementaire tel que défini par la réglementation en France pour les essais cliniques médicaments.

Dans le cas où l'essai a fait l'objet d'une procédure VHP mais que la France n'a pas participé à celle-ci, le promoteur transmet un dossier complet et précise dans le courrier de demande la référence de la procédure VHP.

En dehors de tout cadre législatif ou réglementaire, l'ANSM propose une procédure de pré-soumission permettant aux promoteurs de solliciter son avis lors de la préparation de leur projet d'essai clinique, en amont du dépôt officiel de la demande d'autorisation d'essai clinique (AEC). Elle repose sur une base volontaire de la part des promoteurs. Elle n'est pas assujettie au paiement d'une taxe.

Le bénéfice de cette procédure est de permettre aux promoteurs :

- de soumettre *in fine* des dossiers de demande d'AEC répondant au mieux aux attentes de l'ANSM dans la mesure où ceux-ci intégreront les réponses aux demandes éventuellement formulées par l'Agence dans le cadre de cette pré-soumission ;
- de limiter le risque de refus d'autorisation d'essai clinique ou de retrait de dossier du fait de l'impossibilité pour le promoteur de répondre, dans les délais réglementaires, aux questions posées par l'Agence au cours de l'évaluation de la demande d'autorisation ;
- d'obtenir, le cas échéant, une autorisation d'essai dans des délais inférieurs à ceux fixés réglementairement.

NB

La procédure de pré-soumission a vocation à s'appliquer aux dossiers « quasi finalisés », c'est-à-dire pour lesquels un dépôt formel de demande d'AEC est proche (dans les 6 mois à venir). Les dossiers qui ne seraient qu'à un stade préliminaire de conception ne devront pas faire l'objet d'une demande d'avis dans le cadre de cette procédure mais peuvent faire l'objet d'une demande d'accompagnement de l'innovation.

1. Quels essais sont concernés ?

Cette procédure de pré-soumission concerne tous les essais cliniques de médicaments, y compris les médicaments de thérapie innovante (MTI) et MTI préparés ponctuellement (MTI-PP), et plus particulièrement :

- les essais à risques tels que les essais de première administration à l'Homme présentant un ou des facteurs de risques, tels que définis dans la recommandation européenne intitulée « Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products » (disponible sur le site internet de l'ANSM – cf. « Adresses utiles » en page 9 de ce document)
- les essais complexes (novel-novel, protocole intégré, adaptive design, plateforme).

Le promoteur peut choisir de pré-soumettre l'ensemble des documents techniques constitutifs d'un dossier de demande d'AEC ou solliciter l'avis de l'ANSM sur certains seulement de ces documents (telles que, par exemple, les données relatives à la sécurité virale du médicament expérimental ou les données non cliniques).

Si nécessaire, le promoteur peut contacter préalablement au dépôt d'un dossier de pré-soumission la Direction concernée de l'ANSM.

NB

La procédure de pré-soumission est réservée à la soumission de l'essai en amont du dépôt officiel d'une demande d'AEC. Toutefois, il est recommandé que les modifications substantielles portant sur le design d'un essai complexe tels que les essais « plateforme » soient soumises à l'ANSM en amont du dépôt de la demande d'autorisation de modification substantielle dans le cadre de la procédure de pré-soumission.

2. Procédure de pré-soumission d'une demande d'AEC

- Modalités d'envoi à l'ANSM

Le dossier de pré-soumission doit être transmis à l'ANSM :

- par courrier électronique à l'adresse e-mail dédiée en utilisant de préférence le système de messagerie sécurisée Eudralink proposé par l'EMA [cf. § 1.4 a) de cet avis aux promoteurs]
- et en indiquant dans l'objet de l'e-mail les mentions précisées à l'Annexe 3 de cet avis aux promoteurs

- **Validation**

L'ANSM indiquera au demandeur, dans un délai de **15 jours** calendaires à compter de la date de réception du dossier, si celui-ci est :

- recevable ;
- ou non recevable. Le dossier sera considéré non recevable s'il s'avère être incomplet ou si l'ANSM considère que le dossier soumis ne relève pas de la procédure de pré-soumission.

- **Evaluation**

Le courrier de synthèse de l'évaluation rendue par l'ANSM sur le dossier de pré-soumission sera transmis au demandeur par e-mail dans les **60 jours** suivant le dépôt de la demande de pré-soumission. L'ANSM s'efforcera de respecter ce délai. Ce courrier identifie les questions majeures potentiellement bloquantes en l'état des connaissances et du dossier versé au moment de la demande de pré-soumission. Pour certains dossiers, l'ANSM pourra joindre des remarques et/ou commentaires destinés à permettre au demandeur d'améliorer la qualité ou pertinence du projet scientifique.

Une fois l'évaluation de l'ANSM reçue, le demandeur pourra alors :

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

Si le demandeur dépose une demande d'AEC/MSA faisant suite à une pré-soumission, il devra alors préciser les points éventuellement modifiés par rapport aux éléments versés dans le dossier de pré-soumission en suivant les instructions suivantes :

- si les modifications sont peu nombreuses, celles-ci pourront figurer dans le courrier de demande ;
- si les modifications sont nombreuses, le promoteur devra alors transmettre un tableau comparatif :
 - précisant les modifications apportées (situation avant modifications / situation après modifications),
 - précisant, le cas échéant, les demandes de modifications non prises en compte, en apportant une justification à cela ;
 - rappelant, dans chaque cas, le cas échéant, la question et / ou la demande formulée par l'ANSM.

Dans ce cas, la décision de l'ANSM, faisant suite au dépôt de la demande d'AEC/MSA, sera transmise au demandeur dans des délais susceptibles d'être inférieurs aux délais réglementaires si toutefois :

- le demandeur ne verse aucune donnée nouvelle à cette occasion ou s'il verse à cette occasion de nouvelles données, celles-ci sont conformes à la réglementation et leur évaluation par l'ANSM n'appelle pas de commentaires ni d'objections;
- le demandeur a apporté l'ensemble des modifications éventuellement demandées par l'ANSM dans le cadre de la pré-soumission et/ou a répondu de façon satisfaisante, du point de vue de l'ANSM, aux questions / objections également formulées dans ce cadre, le cas échéant ;
- aucun fait nouveau, susceptible de remettre en cause la sécurité des participants à inclure dans l'essai concerné, n'a été porté à la connaissance de l'ANSM entre le moment où celle-ci a rendu son avis sur le dossier pré-soumis et le moment du dépôt de la demande d'AEC/MSA.

3. Contenu du dossier de pré-soumission

Le dossier de pré-soumission comporte :

- **une lettre de demande de pré-soumission** (format libre)

Cette lettre précise :

- le numéro EudraCT de l'essai, si disponible à ce stade ;
- qu'il s'agit d'une pré-soumission ;
- un argumentaire justifiant la demande de pré-soumission avec présentation des points particuliers de l'essai sur lesquels le demandeur souhaite obtenir une évaluation de l'ANSM ;
- la date prévisionnelle de dépôt de la demande d'AEC (ou de MSA relatives au design de l'essai pour les essais de types « plateforme ») ;
- pour les essais portant sur un MTI ou MTI-PP : les informations supplémentaires suivantes :
 - le positionnement du demandeur et la justification vis-à-vis du statut réglementaire du produit (MTI, MTI-PP) et son caractère OGM ou non, le cas échéant,
 - précision du type de MTI ou MTI-PP : s'il s'agit d'un médicament de thérapie génique, médicament de thérapie cellulaire somatique, médicament issu de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire, médicament combiné de thérapie innovante
 - la liste des centres investigateurs pressentis pour participer à l'étude, s'ils ne sont pas mentionnés dans le protocole ou le synopsis.
- **l'ensemble des documents techniques nécessaires à l'évaluation d'un dossier de demande d'AEC ou de MSA** (cf. notamment § 1.5.2 de cet avis aux promoteurs : protocole, BI, DME...) **ou uniquement les documents sur lesquels le promoteur souhaite obtenir une évaluation de l'ANSM** (par exemple les données de sécurité virale ou les données non cliniques).

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

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

Cette liste d'exemples, non exhaustive, a été établie en prenant notamment en compte l'expérience pratique de l'ANSM en matière de modifications apportées à des essais cliniques de médicaments ainsi que des exemples mentionnés :

- dans l'indication détaillée de la Commission européenne CT-1
 - dans les recommandations de l'EMA disponibles sur le site Internet de la Commission européenne (cf. « Adresses utiles » en page 9 de ce document), qui donnent des exemples de modifications relatives à la qualité des médicaments expérimentaux et qui sont intitulées :

- « Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials (EMA/CHMP/QWP/545525/2017) »,
- « Guideline on the requirements for quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials (EMA/CHMP/BWP/534898/2008 rev. 1) ».

Signalétique

MSA : MS soumise à l'ANSM **pour autorisation**

MNS : Modification **non substantielle**

1 MODIFICATIONS D'ORDRE GENERAL ET/OU RELATIVES A L'ORGANISATION DE L'ESSAI

NATURE DE LA MODIFICATION	TYPE (pour l'ANSM)	COMMENTAIRES
---------------------------	-----------------------	--------------

1.1 Identification de l'essai clinique

① Modification des identifiants de l'essai clinique	MNS	Ex. : changement titre de l'essai, numéro de code du protocole attribué par le promoteur
---	------------	--

1.2 Modifications relatives au promoteur / à son représentant légal

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

1.3 Identification du demandeur

① Changement de demandeur (raison sociale) (Ex. : organisme de recherche clinique [« clinical research organisation (CRO) X remplacée par CRO Y »])	MSA	
② Changement du nom / des coordonnées de la personne de contact auprès du demandeur	MNS	

NATURE DE LA MODIFICATION	TYPE (pour l'ANSM)	COMMENTAIRES
1.4 Identification du médicament expérimental (ME)		
① Modification du nom / du nom de code/ de la DCI du ME	MSA	
1.5 Lieux de recherches / Investigateurs		
① Changement d'investigateur coordonnateur ou d'investigateur principal dans un lieu de recherche déjà déclaré	MS pour le CPP uniquement	L'évaluation de la qualification des investigateurs relève de la compétence des CPP. Aussi tout changement d'investigateur doit être soumis pour avis au CPP concerné uniquement.
② Ajout ou suppression d'un lieu de recherche (Cas de l'investigateur coordonnateur qui change de lieu de recherche pendant l'essai)	MS pour le CPP uniquement	L'évaluation des lieux de recherche relève de la compétence des CPP. Aussi, dans ce cas, toute MS portant sur un lieu de recherche doit être soumise pour avis au CPP concerné uniquement.
③ Modifications relatives aux lieux de recherches situés en dehors de la France	MNS	
④ Modifications relatives aux investigateurs situés en dehors de la France	MNS	
⑤ Changement des attachés de recherche clinique surveillant l'essai clinique pour l'investigateur	MNS	
⑥ Changement des équipements techniques	MNS	
1.6 Plateau technique / Prestataire		
① Changement de plateau technique	MNS	
② Ajout d'un plateau technique	MNS	
③ Changement de prestataire	MNS	
④ Changement des fonctions confiées au prestataire	MNS	
⑤ Changement du nom / des coordonnées de la personne de contact auprès du plateau technique / du prestataire	MNS	
1.7 Importateur		
① Modification/ajout d'un importateur <u>responsable</u> de la libération du produit fini en Europe	MSA	
② Modification/ajout d'un importateur <u>non responsable</u> de la libération du produit fini en Europe	MNS	
1.8 Etiquetage du médicament expérimental		
① Modification du site en charge uniquement de l'étiquetage	MSA	
② Modification du contenu de l'étiquetage	MSA	

1.9 Personnes se prêtant à l'essai clinique

①	Modification du nombre de sujets à inclure dans un centre investigateur donné et le nombre total de sujets en France reste identique ou l'augmentation ou la diminution n'est pas significative par rapport au nombre absolu de sujets	MNS	On entend ici pas augmentation ou diminution non significative du nombre de participants toute modification sans impact sur l'analyse statistique de l'essai
②	Modification du nombre de sujets à inclure dans l'essai en France et le nombre total de sujets est identique ou l'augmentation ou la diminution n'est pas significative par rapport au nombre absolu de sujets	MNS	
③	Modification des modalités de recrutement des personnes participant à l'essai	MS pour le CPP uniquement	L'évaluation des modalités de recrutement des personnes participant à l'essai relève de la compétence des CPP. Aussi tout changement portant sur ces modalités doit être soumis pour avis au CPP concerné uniquement.

1.10 Durée de l'essai clinique

①	Augmentation de la durée de l'essai inférieure à 10 % de la durée totale de celui-ci	MNS	
②	Augmentation de la durée totale de l'essai supérieure à 10 % et : <ul style="list-style-type: none"> la durée d'exposition au médicament expérimental n'est pas prolongée, la définition de la fin de l'essai demeure inchangée, les conditions de surveillance sont inchangées. 	MNS	

1.11 Autres modifications

①	Changement de compagnie d'assurance	MNS	
②	Changement des normes de laboratoire d'analyse	MNS	
③	Modification concernant les documents utilisés pour le recueil des données de l'essai	MNS	Ex. : modification des cahiers d'observation ou des fiches de collecte des données.
④	Ajout ou suppression d'un pays participant à l'essai	MNS	
⑤	Corrections d'erreurs typographiques	MNS	
⑥	Modification des coordonnées des personnes citées dans la documentation relative à l'essai	MNS	Cf. item 1.2.③ ci-dessus concernant la modification des coordonnées de la personne de contact auprès du promoteur ou de son représentant légal.
⑦	Modifications des conditions logistiques de stockage ou de transport des échantillons biologiques	MNS	
⑧	Modification de la notice d'information et du formulaire de consentement destinés aux participants à l'essai	MS pour le CPP uniquement	L'évaluation de la notice d'information et du formulaire de consentement destinés aux participants à l'essai relève de la compétence des CPP. Aussi tout changement portant sur ces documents doit être soumis pour avis au CPP concerné uniquement.
⑨	Modifications visant à clarifier les documents de l'essai / corriger des erreurs typographiques	MNS	Clarifications mineures sans impact sur la sécurité des personnes se prêtant à l'essai.

1.12 Modifications du formulaire de demande d'autorisation d'essai clinique (FAEC)

Certaines informations relatives à la recherche figurent uniquement dans le FAEC (par exemple : informations concernant le représentant légal du promoteur, informations relatives au prestataire à qui le promoteur confie certaines obligations et fonctions afférentes à l'essai).

Les modifications apportées à ces informations ne doivent pas être considérées de manière systématique comme des modifications substantielles.

Selon leur nature, elles devront :

- soit ne pas être transmises à l'ANSM (modifications non substantielles) (par ex changement de prestataire) ;
- soit être transmises à l'ANSM pour autorisation (par exemple changement du représentant légal).

2 MODIFICATIONS RELATIVES A LA QUALITE DU MEDICAMENT EXPERIMENTAL

NATURE DE LA MODIFICATION	TYPE (pour l'ANSM)	COMMENTAIRES
---------------------------	-----------------------	--------------

2.1 Modifications relatives à la qualité de la substance active

2.1.1 Procédé de fabrication de la substance active des produits d'origine biologique

- ① Changement du fabricant et/ou modification du procédé de fabrication (new expression cell line, addition or omission of a purification step, changes of steps affecting viral clearance, any reprocessing not describes in the IMPD), changement de spécification, (if acceptance criteria are widened or test procedures are deleted or replaced), changement de formulation dans la concentration de la substance active et la composition en excipient, changement de la taille de lot et /ou de méthode(s) analytique(s) pour la substance active dont les conséquences en termes de qualité laissent supposer qu'elles peuvent avoir un impact sur la sécurité des patients

MSA

2.1.2 Procédé de fabrication de la substance active des produits d'origine chimique

- ① Modifications du procédé de fabrication, changement de spécifications (élargissement des limites d'acceptation) pouvant avoir un impact sur la qualité de la substance active notamment la présence ou la mise en évidence d'impuretés nouvelles
- ② Modification de la taille des lots

MSA

MNS

2.1.3 Stabilité de la substance active des produits d'origine chimique ou biologique

- ① Extension de la durée de stabilité

MNS

Ces modifications relèvent de la responsabilité du promoteur qui doit en assurer l'évaluation et la validation.

Toutefois, il appartient au promoteur de déclarer à l'ANSM, à titre de fait nouveau, tout phénomène de dégradation (formation d'impuretés toxiques, précipitation d'un médicament injectable par exemple) susceptible d'avoir un impact sur la sécurité des personnes se prêtant à la recherche.

- ② Extension de la périodicité de recontrôle

MNS

- ③ Suppression d'un test et/ou d'une spécification qui n'est plus justifié au regard de la stabilité

MNS

Ex. : suppression du paramètre "solvants résiduels" des spécifications pour la stabilité de la substance active.

2.2 Modifications relatives à la qualité du produit fini ou du placebo

2.2.1 Fabrication du produit fini

①	Changement du fabricant ou de la formulation, et/ou modification du procédé de fabrication, et/ou de la taille de lot et /ou de méthode(s) analytique(s), et/ou du site de conditionnement primaire pour le produit fini, dont les conséquences en termes de qualité laissent supposer qu'elles peuvent avoir un impact sur la sécurité des patients	MSA	
---	--	-----	--

2.2.2 Fabrication du placebo

①	Changement de la formulation susceptible d'avoir un impact sur la sécurité des patients	MSA	
---	---	-----	--

2.2.3 Stabilité du produit fini ou du placebo

①	Extension de la durée de stabilité (y compris après ouverture ou reconstitution du ME)	MNS	Ces modifications relèvent de la responsabilité du promoteur qui doit en assurer l'évaluation et la validation. Toutefois, il appartient au promoteur de déclarer à l'ANSM, à titre de fait nouveau, tout phénomène de dégradation (formation d'impuretés toxiques, précipitation d'un médicament injectable par exemple) susceptible d'avoir un impact sur la sécurité des personnes se prêtant à la recherche.
②	Modification des conditions de stockage motivées par un problème de sécurité	MSA	
③	Modification des conditions de stockage relatives aux aspects logistiques (sans impact sur la sécurité des personnes)	MNS	

2.2.4 Conditionnement du ME (y compris conditionnement du placebo)

①	Changement du dispositif de dispensation du ME	MSA	
②	Modification du conditionnement primaire d'un ME avec changement de la nature du conditionnement lorsque le ME est d'origine biologique	MSA	
③	Modification du conditionnement primaire d'un ME non liquide ou non pâteux, lorsque le ME n'est pas d'origine biologique	MNS	
④	Modification d'un conditionnement secondaire	MNS	
⑤	Changement du site de conditionnement	MSA	

2.2.5 Autres modifications relatives à la qualité du ME ou du placebo

①	Retrait ou modification d'un filtre placé sur la ligne de perfusion lors de l'administration du médicament	MSA	Ex. : cas d'un anticorps monoclonal.
②	Certificats d'analyse de nouveaux lots cliniques	MNS	Sauf si la transmission des certificats d'analyse a été expressément demandée par l'ANSM.

2.3 Modifications relatives aux données de sécurité virale

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

NATURE DE LA MODIFICATION	TYPE (pour l'ANSM)	COMMENTAIRES
① Modification du protocole suite à un fait nouveau non clinique	MSA	Ex. : nouvelles données toxicologiques ou nouvelle interprétation de ces données, susceptible(s) d'avoir des incidences sur l'évaluation du rapport bénéfices / risques de l'essai.
② Nouvelles données non cliniques <u>ayant un impact</u> sur la sécurité des personnes et/ou sur le protocole de l'essai	MSA	
③ Nouvelles données non cliniques <u>sans impact</u> sur la sécurité des personnes et/ou sur le protocole de l'essai	MNS	
④ Mise à jour annuelle de la brochure pour l'investigateur	MNS	Toutefois, il relève de la responsabilité du promoteur de vérifier si la mise à jour est liée à des modifications qu'il convient de considérer comme substantielles. Dans ce cas, les règles de notification des MS s'appliquent à ces modifications.
⑤ Modifications apportées aux données non cliniques versées dans la brochure pour l'investigateur ayant un impact sur : - la sécurité des patients, - et/ou les informations de référence sur la sécurité (IRS) destinées au rapport annuel de sécurité.	MSA	En cas de modifications substantielles des données non cliniques de la brochure pour l'investigateur, il appartient au promoteur de vérifier si de telles modifications ont un impact sur le protocole de l'essai et si ce dernier doit être modifié ou non afin de garantir la sécurité des participants de l'essai.
⑥ Nouvelles données toxicologiques ou pharmacologiques versées dans la brochure pour l'investigateur ou nouvelle interprétation de ces données pertinentes pour l'investigateur	MSA	

4 MODIFICATIONS RELATIVES A LA PARTIE CLINIQUE DU DOSSIER

NATURE DE LA MODIFICATION	TYPE (pour l'ANSM)	COMMENTAIRES
---------------------------	-----------------------	--------------

4.1 Informations générales concernant le protocole

① Changement du signataire du protocole pour le promoteur	MNS	
② Mise à jour des coordonnées du directeur médical dans le protocole	MNS	
③ Clarifications mineures	MNS	

4.2 Objectifs de l'essai / Critères d'évaluation / Design de l'essai

① Modification de l'objectif principal de l'essai	MSA	
② Ajout d'une étude ancillaire interventionnelle	MSA	Ex. : sous-étude de pharmacocinétique ou de pharmacogénétique.
③ Modification du critère d'évaluation primaire ou secondaire, susceptible d'avoir des incidences importantes sur la sécurité ou sur la valeur scientifique de l'essai	MSA	Ex. : ajout d'un test invasif. NB : l'item E.5 du FAEC est à mettre à jour en cas de modification du critère principal d'évaluation.
④ Modification du design de l'essai	MSA	Ex. : ajout d'un bras / ajout d'un groupe placebo)
⑤ Utilisation d'une nouvelle mesure pour le critère d'évaluation primaire	MSA	
⑥ Changement de la conception de l'étude, susceptible d'avoir des incidences importantes sur l'évaluation du rapport bénéfices/risques	MSA	
⑦ Ajout ou suppression de critères d'évaluation tertiaires ou exploratoires	MNS	
⑧ Modification des analyses statistiques détaillées dans le protocole	MS pour le CPP uniquement	L'évaluation des analyses statistiques envisagées relève de la compétence des CPP (en attendant l'entrée en application du règlement UE n°536/2014 sur les essais cliniques de médicaments). Aussi tout changement concernant ce point du protocole de l'essai doit être soumis pour avis au CPP concerné uniquement.

4.3 Sélection des participants à l'essai

① Modification des critères d'inclusion / de non inclusion (y compris de l'âge des participants) susceptibles d'avoir des incidences importantes sur la sécurité ou sur la valeur scientifique de l'essai	MSA	
② Prolongation de la durée de recrutement	MS pour le CPP uniquement	

NATURE DE LA MODIFICATION	TYPE (pour l'ANSM)	COMMENTAIRES
---------------------------	-----------------------	--------------

4.4 Traitement(s) administré(s)

① Modification des modalités d'administration des ME	MSA	
② Modification de la dose du ME	MSA	
③ Ajout de paliers de doses du ME	MSA	
④ Modification de la durée d'exposition au ME	MSA	
⑤ Changement de ME (y compris du comparateur)	MSA	Dans certains cas ce changement peut être considéré par l'ANSM comme un nouvel essai clinique
⑥ Modification de la liste des traitements concomitants interdits / autorisés	MSA	

4.5 Modalités de surveillance des personnes se prêtant à la recherche

① Réduction du nombre de visites de surveillance	MSA	Ex : suppression d'examens cliniques, biologiques, de visites
② Modification d'une procédure de diagnostic ou de surveillance médicale, susceptible d'avoir des incidences importantes sur la sécurité ou sur la valeur scientifique de l'essai	MSA	
③ Surveillance de sécurité supplémentaire, ne s'inscrivant pas dans le cadre d'une mesure urgente de sécurité mais réalisée à titre de précaution	MNS	

4.6 Suivi de l'essai

① Retrait ou Modification d'un comité indépendant de surveillance des données	MSA	Ex : changement de la composition ou des modalités de fonctionnement du comité de surveillance indépendant
---	-----	--

4.7 Autres modifications du protocole

① Arrêt temporaire de l'essai (en dehors d'une mesure urgente de sécurité)	MSA	
② Reprise de l'essai après son arrêt temporaire	MSA	
③ Nouvelles données cliniques de sécurité relatives au ME recueillies au cours d'un essai clinique ou en dehors d'un essai clinique, ayant <u>un impact</u> sur la sécurité des personnes et / ou sur le protocole de l'essai	MSA	
④ Nouvelles données cliniques de sécurité relatives au ME recueillies au cours d'un essai clinique ou en dehors d'un essai clinique, <u>sans impact</u> sur la sécurité des personnes et / ou sur le protocole de l'essai	MNS	
⑤ Nouvelles données pertinentes toxicologiques ou pharmacologiques ou nouvelle interprétation de ces données, susceptible d'avoir des incidences sur l'évaluation du rapport bénéfices/risques	MSA	
⑥ Modification de la définition de la fin d'essai	MSA	La modification de la définition de la fin de l'essai est une MSA, même si l'essai peut être déjà terminé.

5 MODIFICATIONS DE LA BROCHURE POUR L'INVESTIGATEUR

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

6 MODIFICATIONS CONCERNANT LA VIGILANCE DE L'ESSAI

6.1 Rapport annuel de sécurité

Le rapport annuel de sécurité (RAS ou DSUR) ne doit pas être soumis à l'ANSM dans le cadre d'un dossier de demande de MS.

- ① Toutefois, il relève de la responsabilité du promoteur de vérifier si les données présentées dans le RAS/DSUR nécessitent de modifier les documents présentés à l'appui de la demande d'AEC. Si ces modifications sont substantielles, les règles de notification des MS s'appliquent alors.

6.2 Informations de référence sur la sécurité

Les IRS peuvent changer au cours d'un essai clinique

Il est recommandé de suivre les recommandations mentionnées dans le document intitulé « Q&A document – Reference Safety Information » mis à jour et publié en novembre 2017 par l'HMA/CTFG. Il est notamment fortement recommandé de mettre à jour les IRS contenues dans la BI seulement une fois par an au moment de la transmission à l'ANSM du rapport annuel de sécurité (RAS ou DSUR).

- ① Les changements dans les IRS sont considérés comme des MSA. Lors de la demande de MSA à l'ANSM, le promoteur précisera les raisons de la soumission d'un changement des IRS (par exemple, modification des IRS lors de la soumission du dernier DSUR, modification du RCP, fait nouveau).

NB : Aux fins de la notification des Effets indésirables graves et inattendus (EIGI ou SUSAR), la version des IRS qui s'applique est celle en vigueur au moment de l'apparition des SUSAR. Par conséquent une modification des IRS a une incidence sur le nombre d'effets indésirables à notifier en tant que EIGI (SUSAR).

ANNEXE 16	Exemples de présentation des modifications substantielles apportées aux documents précédemment versés à l'ANSM
------------------	---

Deux exemples de présentation mettant en évidence les modifications substantielles apportées, le cas échéant, aux documents précédemment versés à l'ANSM ainsi que leur justification, sont donnés ci-après. Ces présentations sont à utiliser lors de la soumission de modifications substantielles ou d'une nouvelle demande d'AEC faisant référence à des documents précédemment versés à l'ANSM modifiés (brochure investigateur, dossier du médicament expérimental) afin de mettre en évidence les modifications apportées.

Dans tous les cas, il est vivement conseillé de **joindre en plus un résumé des principales modifications apportées**.

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

Document concerné : [Nom du document]

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

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

Texte initial ^[1]	Texte modifié ou ajouté ^[2]	Justification de la modification substantielle
Chapitre/section concerné(e) : 5.2.1 Critères d'inclusion (Critère d'inclusion N°2) Sujets masculins ou féminins d'âge compris entre 18 et 70 ans lors de la visite de screening	Chapitre/section concerné(e) : 5.2.1 Critères d'inclusion (Critère d'inclusion N°2) Sujets masculins ou féminins d'âge compris entre 18 et 70 inférieur à 75 ans lors de la visite de screening (Ajout du critère d'inclusion N°8) HgbA _{1c} >9	[à compléter ici, si cette justification n'apparaît pas ailleurs] ^[3]

• **Exemple 2 : présentation recommandée lorsque les modifications substantielles sont nombreuses**

Document concerné : [Nom du document]

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

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

Section concernée : Critères d'inclusion

Le texte suivant ^[1] :

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

Est remplacé par ^[2] :

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

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

[1] | Noter ici le libellé initial.

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

[3] | Si la justification des modifications substantielles est déjà apportée ailleurs dans les pièces versées (par exemple, dans le courrier de demande d'AMS), préciser ici à quel endroit cette justification a été versée.