

# Essais cliniques de médicaments déposés dans le cadre de la phase pilote de l'ANSM et au CPP

Guide pratique d'information pour les demandeurs

26 Juin 2018 - Version 7.0

INFORMATIONS CONCERNANT L'ÉVALUATION DES ESSAIS CLINIQUES DE MÉDICAMENTS  
SOUMIS DANS LE CADRE DE LA PHASE PILOTE SIMULANT LA MISE EN PLACE DU  
RÈGLEMENT (UE) N° 536/2014 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 avril 2014  
relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE

## TABLE DES MATIERES

<b>I. PREAMBULE.....</b>	<b>3</b>
I.1. Champs d'application de la Phase Pilote .....	4
I.2. Qui fait quoi entre l'ANSM et le CPP ?.....	5
<b>II. MODALITES TRANSITOIRES.....</b>	<b>6</b>
<b>III. PROCEDURE DE MISE EN PLACE D'UN ESSAI DE MEDICAMENT DANS LE CADRE DE LA PHASE PILOTE PROPOSEE PAR L'ANSM.....</b>	<b>7</b>
III.1. Modalités d'envoi des dossiers.....	7
III.2. Contenu / format des dossiers .....	10
III.3. Délais d'instruction .....	16
III.4. Recevabilité de la demande / accusé de réception .....	18
III.5. Evaluation des dossiers.....	19
III.6. Courriers de l'ANSM et/ou du CPP en cas d'objections motivées ou de questions éventuelles.....	20
III.7. Réponses du promoteur aux questions éventuellement formulées par l'ANSM et/ou le CPP .....	21
III.8. Notification finale .....	22
III.9 Tableau récapitulatif des échanges entre Promoteur / CPP / ANSM en dehors du portail SI de la CNRIPH .....	23
<b>IV. ANNEXES .....</b>	<b>24</b>
Annexe 1 : Liste des pièces constitutives des dossiers à déposer auprès de l'ANSM et du CPP .....	25
Annexe 2 : Résumé du protocole d'un essai.....	27
Annexe 3 : Dispositions financières et autres.....	28
Annexe 4 : Comparaison des délais d'instruction des demandes d'AEC (règlement européen / phase pilote) .....	29
<b>V. GLOSSAIRE.....</b>	<b>30</b>

## I. PREAMBULE

Le règlement européen(UE) n° 536/2014 du parlement européen et du conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la Directive européenne 2001/20/CE a été publié au Journal Officiel de l'Union européenne le 27 mai 2014.

L'entrée en application de ce règlement dans les différents Etats membres de l'Union européenne, initialement prévue en mai 2016, ne sera effective qu'avec la mise à disposition du portail européen et de la base de données européenne.

Le règlement européen prévoit notamment :

- la mise en place d'une évaluation rapide, centralisée et coordonnée des demandes d'autorisation d'essais cliniques ainsi que de leurs modifications, dès lors que cet essai est conduit dans au moins un Etat membre de l'Union européenne. Ce règlement instaure un dépôt unique du dossier de demande d'autorisation par le promoteur de l'essai clinique sur un portail européen qui regroupera toutes les informations et données relatives à cet essai et qui seront, pour partie, accessibles au public ;
- un examen scientifique et éthique en 2 parties d'évaluation dans un délai fixé :
  - partie I – scientifique : une *évaluation coordonnée entre Etats membres concernés* aboutissant à une conclusion unique,
  - partie II - éthique : une *évaluation par chaque Etat membre concerné* conduisant à une conclusion nationale ;
- le principe d'une autorisation tacite et d'une seule décision par Etat membre concerné ;
- une plus grande transparence grâce à la publication d'une grande partie de la base de données de l'Union et de rendre ainsi public l'état d'avancement des inclusions ainsi que les résultats des essais réalisés sur le territoire de l'EEE (espace économique européen).

L'application de ce règlement impose de nouvelles modalités de travail pour les autorités compétentes et les Comités d'éthique des Etats membres. Afin de s'y préparer, notamment en ce qui concerne les délais d'évaluation des dossiers et l'organisation de la coordination avec les 39 comités de protection des personnes (CPP) existants, l'ANSM en concertation avec les CPP propose aux promoteurs qui le souhaitent de participer à une « phase pilote » afin d'anticiper les prochaines conditions d'organisation et de coordination des évaluations réalisées par les CPP et elle-même.

Cette « phase pilote » va donc permettre de simuler la nouvelle organisation imposée par ce règlement tout en respectant la réglementation actuelle.

L'enjeu principal de la mise en place de cette « phase pilote » pour les essais cliniques de médicaments est que la France soit prête au moment de l'application du Règlement européen.

Une première phase de cette procédure expérimentale a été lancée le 28 septembre 2015 avec la collaboration de 21 CPP volontaires sur les 39 existants.

Suite à l'entrée en vigueur de 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 de son décret d'application n° 2016-1537 du 16/11/ 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine (J.O 17/11/2016), cette procédure expérimentale est aujourd'hui étendue à l'ensemble des 39 CPP.

## I.1. Champs d'application de la Phase Pilote

### La phase pilote concerne :

- Les essais cliniques portant sur le médicament (dont radiopharmaceutique)
- Toutes phases d'essais de médicaments (phases 0,1, 2, 3, ou 4)
- Toutes aires thérapeutiques
- **L'autorisation initiale de l'essai**
- Tous les promoteurs d'essais cliniques (académiques ou privés)

### La phase pilote ne concerne pas :

- Les essais cliniques portant sur le médicament dans les cas suivants :
  - Procédure CIM (Procédure « Courriers Intermédiaires Multiples »)
  - Demande ayant fait l'objet d'une évaluation coordonnée dans le cadre de la VHP (Voluntary Harmonisation Procedure) que la France soit pays de référence ou pays concerné, si et seulement si la France a participé à cette VHP
- Les obligations relatives au déroulement et au suivi des essais cliniques portant sur le médicament y compris ceux qui ont été déposés dans le cadre de la phase pilote (c'est-à-dire modifications substantielles, déclarations d'effets indésirables graves, rapports annuels de sécurité, faits nouveaux) et à la fin d'essai
- Les essais cliniques de médicament de thérapie innovante : c'est-à-dire
  - médicament de thérapie cellulaire somatique,
  - médicament de thérapie génique
  - médicament issu de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire
  - médicament combiné de thérapie innovante
  - médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement
  - médicament comportant en tout ou en partie des organismes génétiquement modifiés
- Les essais cliniques portant sur un produit de santé (autre que médicament) notamment les dispositifs médicaux, les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, les produits cosmétiques, les préparations de thérapie cellulaire, les organes, les tissus, les produits sanguins labiles
- Les essais cliniques ne portant pas sur des produits de santé (notamment physiologie, physiopathologie, sciences du comportement, génétique)
- Les essais non interventionnels et les recherches à risques ou contraintes minimales (catégorie 2 et 3 de la loi Jardé)

## I.2. Qui fait quoi entre l'ANSM et le CPP ?

Les compétences de l'ANSM et des CPP en matière d'essais cliniques se définissent de la façon suivante :

	ANSM	CPP
Actuellement (articles L.1123-7 et L.1123-12 du code de la sante publique)	<p><b>Sécurité des personnes</b></p> <p><b>Evaluation scientifique</b> (notamment qualité et sécurité des produits utilisés au cours de la recherche, condition d'utilisation ...)</p>	<p><b>Protection des personnes</b> Information et consentement Modalités de recrutement / Périodes d'exclusion / Indemnités</p> <p><b>Protocole</b> Aspects méthodologiques avec un versant éthique</p> <p><b>Moyens</b> Qualification des investigateurs / Lieux de recherche</p>
Avec le Règlement européen	<p>Partie I - scientifique</p> <p>L'évaluation scientifique <b>intègre notamment les aspects méthodologiques *</b></p>	<p>Partie II – éthique</p> <p><b>Protection des personnes</b> Information et consentement Modalités de recrutement / Périodes d'exclusion / Indemnités</p> <p><b>Moyens</b> Qualification des investigateurs / Lieux de recherche</p> <p><b>Dispositions financières</b></p>

\* Il est à noter :

Dans le cadre du règlement européen, il apparaît que le dossier est composé de 2 parties (partie I-scientifique et partie II-éthique) et que la méthodologie de l'essai fait l'objet d'une évaluation coordonnée européenne (incluse dans la partie I qui relève de la compétence de l'ANSM).

Suite à l'entrée en vigueur de 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 de son décret d'application n° 2016-1537 du 16/11/ 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine (J.O 17/11/2016), pour les essais portant sur le médicament, l'évaluation de la méthodologie reste de la compétence du CPP jusqu'à la mise en application du règlement européen EC médicament.

## II. MODALITES TRANSITOIRES

Cette phase pilote est optionnelle.

Ainsi, sur la base du volontariat, deux options sont laissées au choix du promoteur :

1. Le promoteur peut appliquer le régime actuel fixé par les articles L. 1121-1 et suivants du code de la santé publique transposant la Directive européenne 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil 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 : autorisation et avis initiaux, autorisation/avis de modifications substantielles (amendements) ainsi que la « vigilance » au cours des essais, et la fin de l'essai).

2. Le promoteur peut choisir de simuler l'application des dispositions du règlement européen en suivant la phase pilote proposée par l'ANSM et dont les modalités sont décrites dans ce document.

Cette procédure optionnelle s'applique à la demande des promoteurs essai par essai.

Les décisions rendues par l'ANSM et le CPP concerné dans le cadre de cette phase pilote seront valides réglementairement et dans le respect des délais réglementaires actuels définis par le code de la santé publique.

### III. PROCEDURE DE MISE EN PLACE D'UN ESSAI DE MEDICAMENT DANS LE CADRE DE LA PHASE PILOTE PROPOSEE PAR L'ANSM

Le règlement européen définit les modalités d'évaluation des essais cliniques ainsi que les différentes étapes de l'instruction de ceux-ci (cf le document intitulé « RÈGLEMENT (UE) N° 536/2014 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE » disponible à partir du lien <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:32014R0536>

#### III.1. Modalités d'envoi des dossiers

Dans le cadre de cette phase pilote :

- Le J0 = date de réception du dossier arrivé auprès des 2 instances.

##### **III.1.1. Transmission au CPP**

Pour obtenir la désignation aléatoire d'un CPP [Suite à l'entrée en vigueur de 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 de son décret d'application n° 2016-1537 du 16/11/2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine (J.O 17/11/2016)], le promoteur doit déposer son dossier complet sur le portail SI de la CNRIPH <https://cnriph.sante.gouv.fr/> et déclencher le TAS (tirage au sort) qui déterminera le CPP concerné (dont l'identité sera transmis au promoteur et à l'ANSM à l'adresse [phasepilote.reglement@ansm.sante.fr](mailto:phasepilote.reglement@ansm.sante.fr)).

Dès lors et le même jour, le promoteur doit déposer son dossier auprès de l'ANSM (cf §III .1.2). La date de cet envoi représentera le J0 – début de l'instruction du dossier.

Les dossiers devront être identifiés par les promoteurs comme étant des demandes déposées dans le cadre de la phase pilote.

Pour les **questions d'ordre général relatives à la phase pilote** (ainsi que tous dysfonctionnements rencontrés par les CPP), les adresses à utiliser sont :

[l.lacoste@chu-poitiers.fr](mailto:l.lacoste@chu-poitiers.fr) ou [eofrija@gmail.com](mailto:eofrija@gmail.com)

en complétant le champ « objet » du mail par les mentions suivantes : **question phase pilote**

Pour les demandes d'avis concernant les **modifications substantielles** d'essais cliniques qui ont été évaluées dans le cadre de cette phase pilote, il conviendra de préciser dans l'objet du mail que le dossier initial a fait l'objet d'une évaluation dans le cadre de la phase pilote.

**A noter** : Pour les questions d'ordre général relatives à la phase pilote et qui concerneraient les aspects CPP, les mails reçus sur [phasepilote.reglement@ansm.sante.fr](mailto:phasepilote.reglement@ansm.sante.fr) seront transférés sur l'adresse mail [l.lacoste@chu-poitiers.fr](mailto:l.lacoste@chu-poitiers.fr) ou [eofrija@gmail.com](mailto:eofrija@gmail.com)

Pour les questions relatives aux modalités de dépôt sur le portail SI, l'adresse à utiliser est : [DGS-RBM@sante.gouv.fr](mailto:DGS-RBM@sante.gouv.fr)

Pour les questions relatives à la CNRIPH, l'adresse à utiliser est : [dgs-cnriph@sante.gouv.fr](mailto:dgs-cnriph@sante.gouv.fr)

### III.1.2. Transmission à l'ANSM

Les dossiers doivent être adressés à l'ANSM par mail à l'adresse : [phasepilote.reglement@ansm.sante.fr](mailto:phasepilote.reglement@ansm.sante.fr).

#### **Système de messagerie Eudralink (pour les échanges avec l'ANSM)**

Il est fortement recommandé d'utiliser le système de messagerie sécurisé Eudralink proposé par l'Agence européenne du médicament (EMA).

Pour accéder à Eudralink, l'utilisateur doit, au préalable, faire une demande d'ouverture d'un compte Eudralink (demande nominative) auprès du service concerné à l'EMA, en adressant par e-mail à l'adresse électronique [eudralink@ema.europa.eu](mailto:eudralink@ema.europa.eu), un formulaire de demande disponible par le lien [https://eudract.ema.europa.eu/docs/forms/Eudralink\\_Request.doc](https://eudract.ema.europa.eu/docs/forms/Eudralink_Request.doc)

Si vous utilisez le mode d'envoi sécurisé des e-mails Eudralink : il est recommandé :

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

L'usage de la boîte [phasepilote.reglement@ansm.sante.fr](mailto:phasepilote.reglement@ansm.sante.fr) est strictement limité aux demandes d'autorisation d'essais cliniques portant sur **le médicament** et déposées dans le cadre de la phase pilote prévu pour se préparer à la mise en place du **règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments**

Il est très important de bien compléter le champ « objet » du mail par les mentions suivantes :

	Objet du mail
Première demande d'évaluation	<b>AEC MED PP / Phase<sup>(b)</sup> / EudraCT n°<sup>(a)</sup> / Domaine Thérapeutique / CPP concerné</b> ex : AEC MED PP/ EudraCT n° 2014-001450-56 / Phase 2 / oncologie / CPP EST I
Réponses à la recevabilité <sup>(d)</sup>	<b>Réponses AR / Ref de la demande délivrée par l'ANSM<sup>(c)</sup> / EudraCT n°<sup>(a)</sup></b> ex : Réponse AR / MEDAECPP-2018-01-00025 / EudraCT n° 2014-001450-56
Réponses aux questions <sup>(d)</sup>	<b>Réponses CI / Ref de la demande délivrée par l'ANSM<sup>(c)</sup> / EudraCT n°<sup>(a)</sup></b> ex : Réponse CI / MEDAECPP-2018-01-00025 / EudraCT n° 2014-001450-56

- (a) Préciser le numéro EudraCT de l'essai
- (b) Préciser la phase de l'essai
- (c) Préciser la référence complète attribuée par l'ANSM pour la demande
- (d) Éventuellement formulées par l'ANSM suite à l'évaluation de la recevabilité / à l'évaluation de la demande initiale (question)

#### **Mise en place de la Cellule « Essais cliniques phases précoces »**

Dans le prolongement du plan d'actions annoncé par la Ministre de la santé, l'ANSM a mis en place une cellule dédiée en charge de l'instruction des essais cliniques de phases précoces.

Cette cellule instruit les essais cliniques de phases précoces portant sur le médicament qui 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 pharmacodynamique<sup>1</sup>. 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).

Sont exclus du périmètre de la cellule les essais portant sur les produits de thérapie génique et cellulaire, tissus, organes et cellules, ainsi que les vaccins et dispositifs médicaux.

Afin de permettre un aiguillage optimal vers cette cellule, la mention « **PREC** » devra être rajoutée dans l'objet de tous les échanges électroniques.

**AEC MED PREC PP / Phase<sup>(b)</sup> / EudraCT n°<sup>(a)</sup> / Domaine Thérapeutique / CPP concerné**

ex : AEC MED PREC PP/ EudraCT n° 2014-001450-56 / Phase 2 / oncologie / CPP EST I

NB : L'usage de la boîte [phasepilote.reglement@ansm.sante.fr](mailto:phasepilote.reglement@ansm.sante.fr) est strictement limité :

- aux demandes d'autorisation d'essais cliniques déposées dans le cadre de la phase pilote selon les modalités décrites par cette procédure ;
- aux réponses apportées au courrier de non-recevabilité / au courrier de questions (objections motivées) éventuellement formulées par l'ANSM sur les dossiers déposés

Pour les demandes d'autorisation **de modification substantielle** d'essais cliniques qui ont été autorisés dans le cadre de cette phase pilote, l'adresse à utiliser est la suivante [ams-essaiscliniques@ansm.sante.fr](mailto:ams-essaiscliniques@ansm.sante.fr)

Toutefois, il conviendra de préciser dans l'objet du mail que la demande initiale a fait l'objet d'une évaluation dans le cadre de la phase pilote.

Pour toutes les autres informations relatives à ces essais cliniques qui ont été autorisés dans le cadre de cette phase pilote, tels que :

- transmission du rapport annuel de sécurité
- déclaration de début (en France) et de fin de l'essai
- transmission des résultats d'essais

l'adresse à utiliser est la suivante [aec-essaiscliniques@ansm.sante.fr](mailto:aec-essaiscliniques@ansm.sante.fr)

Pour les questions d'ordre général relatives à la phase pilote, l'adresse à utiliser est également : [phasepilote.reglement@ansm.sante.fr](mailto:phasepilote.reglement@ansm.sante.fr) en complétant le champ « objet » du mail par les mentions suivantes : **question phase pilote**

Le mail reçu sur la boîte [phasepilote.reglement@ansm.sante.fr](mailto:phasepilote.reglement@ansm.sante.fr) sera adressé à la Direction concernée.

---

<sup>1</sup> Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products (EMA/CHMP/SWP/28367/07 Rev. 1)

## III.2. Contenu / format des dossiers

### III.2.1. Contenu

Le dossier de demande d'autorisation d'essai clinique (AEC) et le dossier de demande d'avis sont clairement définis à l'annexe 1 du « RÈGLEMENT (UE) No 536/2014 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE » disponible à partir du lien <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:32014R0536>

Il comprend 2 parties :

- partie I – annexe 1 § B à J
- partie II – annexe 1 § K à P + R

Se référer à l'Annexe 1 décrivant l'ensemble des pièces constitutives des dossiers soumis à l'ANSM et au CPP.

#### **III.2.1.1. Contenu du dossier de demande d'autorisation soumis à l'ANSM dans le cadre de la phase pilote**

Le dossier comprend la plupart des documents prévus dans le cadre de la réglementation actuelle transposant la directive européenne 2001/20/CE. Pour de plus amples informations à leur sujet, il convient au promoteur de consulter l' « Avis aux promoteurs d'essais cliniques de médicaments, y compris les essais cliniques portant sur les médicaments de thérapie innovante (MTI) » diffusé sur le site internet de l'ANSM à l'adresse suivante : <http://ansm.sante.fr> (Rubrique Essais cliniques).

##### **a) Conformément au règlement européen et à la directive européenne**

##### **❖ Annexe 1 du Règlement § B. LETTRE D'ACCOMPAGNEMENT**

Il est demandé d'utiliser le modèle de « courrier de demande d'AEC » disponible sur le site internet de l'ANSM à l'adresse suivante : <http://ansm.sante.fr> (Rubrique Essais cliniques).

##### **Cas des essais à faible intervention :**

Le promoteur est invité à préciser s'il considère l'essai clinique comme un essai clinique à faible niveau d'intervention et de transmettre une justification détaillée de cette affirmation.

*Le règlement (UE) n° 536/2014 entend par "essai clinique à faible niveau d'intervention": un essai clinique obéissant à l'ensemble des conditions suivantes:*

- a) les médicaments expérimentaux, à l'exclusion des placebos, sont autorisés;*
  - b) selon le protocole de l'étude clinique,*
    - i) les médicaments expérimentaux sont utilisés conformément aux conditions de l'autorisation de mise sur le marché;*
- ou**
- ii) l'utilisation des médicaments expérimentaux est fondée sur des données probantes et étayée par des publications scientifiques concernant la sécurité et l'efficacité de ces médicaments expérimentaux dans l'un des États membres concernés;*

**et**

- c) les procédures supplémentaires de diagnostic ou de surveillance impliquent au plus un risque ou une contrainte supplémentaire minimale pour la sécurité des participants par rapport à la pratique clinique normale dans tout État membre concerné;*

Dans le cadre de cette phase pilote :

Il est à noter que cette information n'est pas requise par la réglementation actuelle en vigueur ; par conséquent, elle ne sera pas prise en compte dans les critères de recevabilité de la demande d'AEC. Toutefois, la transmission de cette information est importante afin que les parties prenantes se préparent à cette nouveauté.

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

#### ❖ **Annexe 1 du Règlement § C. FORMULAIRE DE DEMANDE DE L'UNION**

Dans l'attente de la mise en place du portail européen et de la base de données de l'Union européenne, le promoteur transmettra le formulaire de demande d'autorisation d'essai clinique issu de la base EudraCT

- Une version au format XML complet, fourni à partir de la base EudraCT (<http://eudract.emea.eu.int>). La version allégée (Core Data Set) proposée par la base EudraCT ne sera pas acceptée.
- et la version PDF correspondante signée.

Deux cas de figure peuvent être envisagés :

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

#### ❖ **Annexe 1 du Règlement § D. PROTOCOLE**

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 (cf *Annexe 2*).

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

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 électroniques du promoteur et de l'investigateur au format PDF ;
- soit le promoteur transmet, en sus du protocole non signé, une version scannée (format PDF) de la page du protocole où se trouvent les signatures manuscrites du promoteur et de l'investigateur coordonnateur.

#### ❖ **Annexe 1 du Règlement § E. BROCHURE POUR L'INVESTIGATEUR**

Si le médicament expérimental est autorisé et est utilisé conformément aux conditions de son autorisation de mise sur le marché (AMM) (*en terme notamment d'indication, posologie, schéma d'administration, population*), le résumé des caractéristiques du produit (RCP) constitue la BI.

#### ❖ **Annexe 1 du Règlement § F. DOCUMENTS RELATIFS AU RESPECT DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION POUR LE MÉDICAMENT EXPÉRIMENTAL**

#### ❖ **Annexe 1 du Règlement § G. DOSSIER DU MÉDICAMENT EXPÉRIMENTAL**

Pour chaque médicament expérimental de l'essai : médicament étudié, comparateur et placebo.

❖ **Annexe 1 du Règlement § H. DOSSIER DU MÉDICAMENT AUXILIAIRE**

Actuellement désigné sous le terme de « médicament non expérimental »

❖ **Annexe 1 du Règlement § I. AVIS SCIENTIFIQUE ET PLAN D'INVESTIGATION PÉDIATRIQUE (PIP)**

❖ **Annexe 1 du Règlement § J. CONTENU DE L'ÉTIQUETAGE POUR LES MÉDICAMENTS EXPÉRIMENTAUX**

A verser pour tous les médicaments **expérimentaux** (disposant ou non d'une Autorisation de Mise sur le Marché), conformément à la réglementation actuellement en vigueur.

Dans le cadre de cette phase pilote, il n'est pas prévu d'appliquer les dispositions de l'article 67 du règlement qui prévoit, lorsque le médicament expérimental dispose d'une AMM, un étiquetage conforme à celui de l'AMM.

❖ **Annexe 1 du Règlement § Q. PREUVE DU PAIEMENT DE DROITS**

En France, aucune taxe n'étant exigée, il n'est pas nécessaire de fournir une preuve de paiement de droit.

b) **Conformément à réglementation actuelle en vigueur** (ne sera plus requis avec l'application du règlement européen) :

- L'attestation d'importation des médicaments expérimentaux, le cas échéant

**En conclusion**  
le dossier à déposer auprès de l'ANSM devra contenir les éléments suivants de la **PARTIE I** :

Ref annexe 1 du RE	Documents	A	B	C	D	Commentaires
B	Lettre d'accompagnement	■			■	Modèle de courrier de demande d'AEC de l'ANSM
C	Formulaire de demande	■			■	Formulaire issu de la base européenne EudraCT (format XML + PDF)
D	Protocole de l'essai Ainsi que : - résumé du protocole (cf <i>Annexe 3</i> ) - charte du comité de surveillance indépendant	■	■		■	Format et contenu définis par recommandation européenne sur Bonnes pratiques cliniques
E	Brochure investigateur ou résumé des caractéristiques du produit RCP	■			■	Format et contenu définis par recommandation européenne sur les Bonnes pratiques cliniques
F	Documents relatifs aux BPF pour le médicament expérimental		■			
G	Dossier du médicament expérimental		■			
H	Dossier du médicament auxiliaire		■		■	
I	Avis scientifique Plan d'investigation pédiatrique (PIP)		■		■	
J	Contenu de l'étiquetage des médicaments expérimentaux	■				
	Attestation d'importation des médicaments expérimentaux			■		

A : document requis dans tous les cas / B : document requis le cas échéant / C : demandé conformément à la réglementation actuelle en vigueur (ne sera plus requis avec le RE) / D : à transmettre au CPP [en plus de la partie II](#)

### **III.2.1.2. Contenu du dossier de demande d'avis soumis au CPP dans le cadre de la phase pilote**

Pour de plus amples précisions sur la constitution du dossier pour le CPP, il conviendra au promoteur de consulter les informations disponibles sur le site internet de la CNCP à l'adresse suivante <http://www.cncpp.fr>

#### **a) Conformément au règlement européen et à la directive européenne**

- ❖ **Annexe 1 du Règlement § K. MODALITÉS DE RECRUTEMENT**
- ❖ **Annexe 1 du Règlement § L. INFORMATION DES PARTICIPANTS, FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ ET PROCÉDURE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ**

Le promoteur est invité à transmettre la procédure de consentement qui un élément défini aux articles 29 à 35 du règlement (UE) n° 536/2014 ainsi qu'à l'Annexe 1 (§ L) dudit document.

- ❖ **Annexe 1 du Règlement § M. APTITUDE DE L'INVESTIGATEUR**
- ❖ **Annexe 1 du Règlement § N. ADÉQUATION DES ÉQUIPEMENTS**
- ❖ **Annexe 1 du Règlement § O. PREUVE D'AFFILIATION À UNE ASSURANCE OU À UN MÉCANISME D'INDEMNISATION**
- ❖ **Annexe 1 du Règlement § P. DISPOSITIONS FINANCIÈRES ET AUTRES**

Un descriptif financier de l'étude est à fournir sous forme d'un document type qui décrirait les dispositions financières de l'étude (cf [Annexe3](#)).

- ❖ **Annexe 1 du Règlement § R. PREUVE DE LA CONFORMITÉ DU TRAITEMENT DES DONNÉES AVEC LA LÉGISLATION DE L'UNION SUR LA PROTECTION DES DONNÉES**

Dans le cadre de cette phase pilote :

Devront être transmis au CPP en sus des documents listés ci-dessus :

- La lettre d'accompagnement (il est suggéré d'utiliser le modèle de courrier de demande d'AEC de l'ANSM pour le dossier de demande d'avis auprès des CPP) ;
- Le formulaire de demande d'AEC ;
- Le protocole, le résumé du protocole ;
- La brochure pour l'investigateur et/ou le RCP des médicaments expérimentaux et auxiliaires ;
- Le cas échéant l'avis scientifique rendu par une autorité compétente ou EMA, informations relatives à un PIP.

#### **b) Conformément à la réglementation actuelle en vigueur** (ne sera plus requis avec l'application du règlement européen) :

- Le document additionnel à la demande d'avis du CPP sur un projet de recherche

#### **En conclusion**

**Le dossier à déposer auprès du CPP devra contenir les éléments suivants de la Partie I et II :**

## **PARTIE I (colonne D)**

Ref annexe 1 du RE	Documents	A	B	C	D	Commentaires
B	Lettre d'accompagnement	■			■	Modèle de courrier de demande d'AEC de l'ANSM
C	Formulaire de demande	■			■	Formulaire issu de la base européenne EudraCT (format XML + PDF)
D	Protocole de l'essai Ainsi que : - résumé du protocole (cf <i>Annexe 3</i> ) - charte du comité de surveillance indépendant	■ ■	■		■ ■	Format et contenu définis par recommandation européenne sur Bonnes pratiques cliniques
E	Brochure investigateur ou résumé des caractéristiques du produit RCP	■			■	Format et contenu définis par recommandation européenne sur les Bonnes pratiques cliniques
H	Dossier du médicament auxiliaire		■		■	
I	Avis scientifique Plan d'investigation pédiatrique (PIP)		■ ■		■ ■	

## **PARTIE II (français impératif)**

Ref annexe 1 du RE	Documents	A	B	C	Commentaires
K	Modalités de recrutement	■			Y compris les annonces publicitaires, documents imprimés, sonores ou vidéo et les procédures traitant des réponses à ces démarches publicitaires
L	Lettre d'information Formulaire de consentement Procédure de consentement	■			Adaptée aux tranches d'âge et de compréhension des personnes concernées
M	Aptitude des investigateurs	■			Dont les CV (avec n°CNOM/RPPS), datés, signés
N	Adéquation des équipements	■			Justification de l'adéquation des moyens humains, matériels et techniques au projet de recherche et compatibilité, sauf si lieu bénéficie d'une autorisation (L1121-13)
O	Attestation d'assurance	■			Règlement européen : art. 76 Code de la Santé publique : art. L.1121-10 et art. R.1121-4 à R.1121-9
P	Dispositions financières	■			Cf <i>Annexe 3</i>
R	Preuve de la conformité du traitement des données	■			Déclaration du promoteur ou de son représentant certifiant la conformité au règlement n°2016/679 dit règlement général sur la protection des données (RGPD)
	Document additionnel à la demande d'avis du CPP sur un projet de recherche	■		■	

A : document requis dans tous les cas / B : document requis le cas échéant / C : demandé conformément à la réglementation actuelle en vigueur (ne sera plus requis avec le RE)

### **III.2.2. Format : Présentation des documents / Langue**

Il est impératif que le promoteur respecte le nommage des pièces tel que décrit ci-dessous.

#### **III.2.2.1. ANSM**

Il est impératif que chacune des pièces du dossier apparaisse dans des fichiers et des sous fichiers distincts.

Une identification des documents doit être faite par le promoteur et harmonisée.

<b>Ref annexe 1 du RE</b>	<b>Documents</b>	<b>Identification</b>
<b>B</b>	Lettre d'accompagnement	COURRIER
<b>C</b>	Formulaire de demande (xml et pdf)	FAEC
<b>D</b>	Protocole de l'essai Ainsi que - résumé du protocole (cf <i>Annexe 3</i> ) - charte du comité de surveillance indépendant	PROTOCOLE RESUME DSMB
<b>E</b>	Brochure investigateur ou résumé des caractéristiques du produit RCP	BI
<b>F</b>	Documents relatifs aux BPF pour le médicament expérimental	BPF
<b>G</b>	Dossier du médicament expérimental	DME
<b>H</b>	Dossier du médicament auxiliaire	DMA
<b>I</b>	Avis scientifique Plan d'investigation pédiatrique (PIP)	AVIS
<b>J</b>	Contenu de l'étiquetage des médicaments expérimentaux Attestation d'importation des médicaments expérimentaux	ETIQUETAGE IMPORTATION

L'ANSM acceptera les documents transmis en français ou éventuellement en anglais.

Les documents qui doivent être rédigés obligatoirement en version française sont :

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

#### **III.2.2.2. CPP**

Une identification des documents doit être faite par le promoteur et harmonisée

<b>Ref annexe 1 du RE</b>	<b>Documents</b>	<b>Identification</b>
<b>K</b>	Modalités de recrutement	RECRUTEMENT
<b>L</b>	Lettre d'information Formulaire de consentement Procédure de consentement	INFO-CO
<b>M</b>	Aptitude des investigateurs	CV
<b>N</b>	Adéquation des équipements	EQUIP
<b>O</b>	Attestation d'assurance	ASSURANCE
<b>P</b>	Dispositions financières	FINANCE
<b>R</b>	Preuve de la conformité du traitement des données	DONNEES

Tous ces documents doivent être transmis obligatoirement en version française.

### III.3. Délais d'instruction

Le règlement n°536/2014 prévoit que l'instruction d'une demande d'autorisation suive un calendrier précis organisé autour de plusieurs dates jalons.

Aussi, les délais fixés pour l'instruction des dossiers de demandes d'autorisation d'essais cliniques gérés dans le cadre de la phase pilote sont basés sur un planning similaire au règlement européen avec des dates jalons superposables à celles du règlement européen.

Toutefois, afin de respecter la réglementation en vigueur (code de la santé publique transposant la Directive européenne 2001/20/CE) qui impose un délai d'instruction de 60 jours incompressibles, des aménagements ont été fixés en accord avec les parties prenantes (Cf Annexe 4).

Il est à noter que le décompte des jalons se fait en jours calendaires.

Dans le cadre de cette phase pilote :

Si un jalon « tombe » un jour de weekend ou un jour férié, il est prévu que les instances répondent au promoteur le dernier jour ouvré avant la date jalon théorique. Ceci s'applique également aux promoteurs et à l'envoi des réponses aux questions posées par les 2 instances.

L'objectif est de mener une évaluation de la recevabilité sous 7 jours maximum, puis une 1<sup>ère</sup> évaluation à J33 maximum (envoi des questions au promoteur) afin de requérir une réponse du promoteur en cas de demande d'informations complémentaires à J45 maximum et dans ce cas de formuler la réponse finale de l'ANSM à J60.

En cas d'avis favorable d'emblée par les 2 instances (ANSM et CPP) :

Étape	Dates jalons proposées dans le cadre de la Phase pilote
Recevabilité	à J7
Fin d'évaluation	à J33
Notification	+ 3 j = à J36

Donc si l'évaluation n'a donné lieu à aucune question bloquante, la réponse finale pourrait être donnée avant J60.

En cas de questions par au moins une des 2 instances (ANSM et/ou CPP) :

Étape	Dates jalons proposées dans le cadre de la Phase pilote
Recevabilité	à 7j
Évaluation avec demandes d'objections motivées par l'ANSM et/ou de demandes d'informations complémentaires par le CPP	à J33
Réponse promoteur	+ 12 j = à J45
Évaluation des réponses	+ 12 j = à J57
Notification	+ 3 j = à J60



Dans le cadre de cette phase pilote :

Les dates jalons ont été fixés volontairement dans le cadre de cette phase pilote pour simuler les futurs délais et séquences contraints d'instruction des demandes prévues par le règlement européen.

Des déviations aux jalons théoriques proposés dans le cadre de la Phase pilote pourraient être observées. Dans ce cas, elles feront l'objet d'un suivi.

Ces écarts ne peuvent pas faire l'objet d'un rejet du dossier par le CPP ou d'un motif de sortie du dossier de la Phase pilote.

La phase pilote étant une procédure expérimentale fondée sur le volontariat des promoteurs, les dates jalons indiquées ne sont pas juridiquement opposables.

Toutefois, l'ensemble des parties prenantes (ANSM, CPP, promoteur) s'efforcera à respecter scrupuleusement les délais indiqués ci-dessus et **la notification de la décision finale sera conforme à la réglementation actuelle en vigueur (c'est-à-dire en 60 jours maximum).**

### **III.3.1. ANSM**

Le délai global d'instruction des demandes d'AEC n'est pas modifié par rapport à la réglementation actuelle.

### **III.3.2. CPP**

Les promoteurs participant à la phase pilote s'engagent à répondre aux questions émises par les CPP dans un délai maximum de 12 jours suivant la réception du courrier de question (conformément au règlement).

### III.4. Recevabilité de la demande / accusé de réception

#### **Objet de l'évaluation de la recevabilité des demandes**

La recevabilité de la demande concernera la complétude du dossier (recevabilité administrative, c'est-à-dire vérification de la liste des pièces constitutives de la demande, version électronique adéquate, langue des documents adéquate).

Dans le cadre de l'évaluation de la recevabilité d'un dossier, la complétude du dossier déposé sera vérifiée par chaque instance : l'ANSM et le CPP pour leur partie respective.

La recevabilité d'une demande est examinée dans les 7 jours à compter de la réception par mail de la demande auprès de chaque instance (ANSM et CPP concerné).

Un courrier sera adressé au promoteur.

En cas de non recevabilité, les réponses du promoteur doivent être adressées selon les mêmes modalités que celles décrites au § III.1 de ce document.

Dans le cadre de cette phase pilote :

Le J0 = date de réception du dossier arrivé par mail auprès des 2 instances (ANSM et CPP)

Si le dossier, déposé le même jour, est considéré comme non recevable auprès de 1 des 2 instances (ANSM et/ou CPP) :

- Il est prévu de contacter par téléphone (ou mail) le promoteur dans les 3 jours suivant la réception du dossier afin de demander des éléments.
- A J7 le courrier de recevabilité est adressé au promoteur. Dans le cas où le dossier serait considéré non recevable auprès d'une des 2 instances et si le promoteur souhaite poursuivre sa participation à la phase pilote, il est proposé au promoteur de retirer sa demande auprès des 2 instances et de procéder ensuite à un nouveau dépôt de ce même projet de recherche auprès de l'ANSM et du CPP initialement désigné (dans les conditions fixées par la phase pilote, c'est-à-dire le même jour), afin de redémarrer l'instruction de la demande avec un même J0.

#### **III.4.1. Courrier de recevabilité de la demande soumise à l'ANSM**

Si le dossier est recevable, le courrier de recevabilité sera accompagné d'un document précisant le calendrier des dates jalons théoriques spécifiques à l'instruction de la demande concernée.

Ce courrier sera adressé par mail, par la Direction concernée :

- au promoteur
- copie au CPP concerné
- copie [phasepilote.reglement@ansm.sante.fr](mailto:phasepilote.reglement@ansm.sante.fr)

#### **III.4.2. Courrier de recevabilité de la demande soumise au CPP**

Des modèles de courrier de recevabilité seront disponibles pour tous les CPP participant à cette phase pilote via le site internet de la CNCP : <http://www.cncpp.fr/> (ce document précisant la date de la séance au cours de laquelle le dossier sera examiné).

Ce courrier sera adressé par le CPP concerné au promoteur via le SI :

Et une copie du document sera adressée à la boîte mail [phasepilote.reglement@ansm.sante.fr](mailto:phasepilote.reglement@ansm.sante.fr)

## III.5. Evaluation des dossiers

### **III.5.1. Objet de l'évaluation par l'ANSM**

L'évaluation sera faite pour s'assurer de la sécurité des personnes se prêtant à l'essai en considérant notamment la sécurité et la qualité des produits utilisés au cours de la recherche conformément, le cas échéant, aux référentiels en vigueur, leur condition d'utilisation et la sécurité des personnes au regard des actes pratiqués et des méthodes utilisées ainsi que des modalités prévues pour le suivi des personnes.

### **III.5.2. Objet de l'évaluation par le CPP**

L'évaluation sera faite pour s'assurer des conditions de validité de la recherche, notamment au regard de :

- la protection des personnes, notamment la protection des participants ;
- la pertinence de la recherche, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus et le bien-fondé des conclusions.

Ce seront donc notamment les données documentant la protection des personnes (information et consentement, modalités de recrutement) ainsi que la qualification des investigateurs / lieux de recherche et les dispositions financières.

## III.6. Courriers de l'ANSM et/ou du CPP en cas d'objections motivées ou de questions éventuelles

### **III.6.1. En cas de question de l'ANSM**

Ce courrier sera adressé par mail, par la Direction concernée :

- au promoteur
- copie au CPP concerné
- copie [phasepilote.reglement@ansm.sante.fr](mailto:phasepilote.reglement@ansm.sante.fr)

Il sera demandé, comme dans la procédure classique actuelle que le promoteur accuse réception par mail à la Direction concernée (copie [phasepilote.reglement@ansm.sante.fr](mailto:phasepilote.reglement@ansm.sante.fr)) du courrier de question qui lui aura été transmis.

### **III.6.2. En cas de question du CPP**

Ce courrier sera adressé par le CPP concerné au promoteur via le SI :

Et une copie du document sera adressée à la Direction concernée [\*]

- copie [phasepilote.reglement@ansm.sante.fr](mailto:phasepilote.reglement@ansm.sante.fr)

[\*] la personne en charge du suivi du 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 (par exemple l'accusé de réception).

## **III.7. Réponses du promoteur aux questions éventuellement formulées par l'ANSM et/ou le CPP**

### **Présentation des documents**

Les documents devront être présentés de façon groupée selon la thématique abordée, en fonction des questions posées :

- données pharmaceutiques ;
- données non cliniques ;
- données cliniques.....

### **III.7.1. Réponse adressée à l'ANSM**

Les réponses du promoteur aux demandes de l'ANSM doivent être adressées à l'ANSM dans le respect du jalon à J45 maximum.

Les réponses transmises par mail doivent être adressés à : [phasepilote.reglement@ansm.sante.fr](mailto:phasepilote.reglement@ansm.sante.fr)

Il est très important de bien compléter le champ « objet » du mail par les mentions indiquées au paragraphe III.1.1. de ce document afin de faciliter la gestion administrative de ce courrier.

### **III.7.2. Réponse adressée au CPP**

Les réponses du promoteur aux demandes du CPP doivent être adressées sur le portail SI dans un délai maximum de 12 jours suivant la réception du courrier de question.

### III.8. Notification finale

Il est proposé que :

Le CPP concerné adresse son avis sur l'essai clinique au promoteur via le SI **au plus tard 1 à 2 jours avant la date jalon de notification**

Et une copie du document sera adressée à la Direction concernée [\*]

- copie [phasepilote.reglement@ansm.sante.fr](mailto:phasepilote.reglement@ansm.sante.fr)

[\*] la personne en charge du suivi du 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 (par exemple l'accusé de réception).

- L'ANSM notifie sa décision accompagnée de l'avis du CPP concerné. Cette notification sera adressée par mail par la Direction concernée :
  - o au promoteur
  - o copie au CPP concerné + [phasepilote.reglement@ansm.sante.fr](mailto:phasepilote.reglement@ansm.sante.fr)

### III.9 Tableau récapitulatif des échanges entre Promoteur / CPP / ANSM en dehors du portail SI de la CNRIPH

	promoteur	CPP	ANSM
Dépôt	- à l'Ansm <a href="mailto:phasepilote.reglement@ansm.sante.fr">phasepilote.reglement@ansm.sante.fr</a> en précisant le CPP concerné  - sur le portail SI de la CNRIPH		Boite <a href="mailto:phasepilote.reglement@ansm.sante.fr">phasepilote.reglement@ansm.sante.fr</a> => Transfert à la Direction concernée
Recevabilité		Ce courrier sera adressé <u>par mail</u> , par le <b>CPP concerné</b> :  - au promoteur - copie <a href="mailto:phasepilote.reglement@ansm.sante.fr">phasepilote.reglement@ansm.sante.fr</a>	Ce courrier sera adressé <u>par mail</u> , par la Direction concernée :  - au promoteur - copie au <b>CPP concerné</b> - copie <a href="mailto:phasepilote.reglement@ansm.sante.fr">phasepilote.reglement@ansm.sante.fr</a>
Evaluation / envoi de question		Ce courrier sera adressé <u>par mail</u> , par le <b>CPP concerné</b> :  - au promoteur - copie Direction concernée [*] - copie <a href="mailto:phasepilote.reglement@ansm.sante.fr">phasepilote.reglement@ansm.sante.fr</a>  [*] la personne en charge du suivi du dossier dans la direction Produits concernée de l'ANSM, dont les coordonnées (tél ou e-mail) sont mentionnées sur le courrier déjà émis par cette direction (par exemple l'accusé de réception).	Ce courrier sera adressé <u>par mail</u> , par la Direction concernée :  - au promoteur - copie au <b>CPP concerné</b> - copie <a href="mailto:phasepilote.reglement@ansm.sante.fr">phasepilote.reglement@ansm.sante.fr</a>
notification		Le <b>CPP concerné</b> adresse son avis sur la demande d'AEC 1 à 2 jours avant la date jalon de notification <u>par mail</u> :  - à la Direction concernée [*] - copie <a href="mailto:phasepilote.reglement@ansm.sante.fr">phasepilote.reglement@ansm.sante.fr</a>  [*] la personne en charge du suivi du dossier dans la direction Produits concernée de l'ANSM, dont les coordonnées (tél ou e-mail) sont mentionnées sur le courrier déjà émis par cette direction (par exemple l'accusé de réception)	L'ANSM notifie sa décision accompagnée de l'avis du CPP concerné. Cette notification sera adressée <u>par mail</u> par la Direction concernée :  - au promoteur - copie au CPP concerné - copie <a href="mailto:phasepilote.reglement@ansm.sante.fr">phasepilote.reglement@ansm.sante.fr</a>

Toute communication entre ANSM et CPP devra être formalisée en complétant le champ « objet » du mail par les mentions suivantes : **-AEC MED PP / Référence de la demande délivrée par l'ANSM / N°EudraCT** et en précisant selon les étapes de l'instruction : **recevabilité, envoi de question, avis final**

## **IV. ANNEXES**

**Annexe 1 : Liste des pièces constitutives des dossiers à déposer auprès de l'ANSM et du CPP**

**Annexe 2 : Résumé du protocole d'un essai**

**Annexe 3 : Dispositions financières et autres**

**Annexe 4 : Comparaison des délais d'instruction des demandes d'AEC (règlement européen / phase pilote)**



## Annexe 1 : Liste des pièces constitutives des dossiers à déposer auprès de l'ANSM et du CPP

### Dossier ANSM

#### PARTIE I

Ref annexe 1 du RE	Documents	A	B	C	D	Commentaires
B	Lettre d'accompagnement	■			■	Modèle de courrier de demande d'AEC de l'ANSM
C	Formulaire de demande	■			■	Formulaire issu de la base européenne EudraCT (format XML + PDF)
D	Protocole de l'essai Ainsi que : - résumé du protocole (cf <i>Annexe 3</i> ) - charte du comité de surveillance indépendant	■ ■	■		■ ■	Format et contenu définis par recommandation européenne sur Bonnes pratiques cliniques
E	Brochure investigateur ou résumé des caractéristiques du produit RCP	■			■	Format et contenu définis par recommandation européenne sur les Bonnes pratiques cliniques
F	Documents relatifs aux BPF pour le médicament expérimental		■			
G	Dossier du médicament expérimental		■			
H	Dossier du médicament auxiliaire		■		■	
I	Avis scientifique Plan d'investigation pédiatrique (PIP)		■ ■		■ ■	
J	Contenu de l'étiquetage des médicaments expérimentaux	■				
	Attestation d'importation des médicaments expérimentaux			■		

A : document requis dans tous les cas

B : document requis le cas échéant

C : demandé conformément à la réglementation actuelle en vigueur (ne sera plus requis avec le Règlement européen)

D : à transmettre au CPP [en plus de la partie II](#)

## Dossier CPP

### PARTIE I (colonne D)

Ref annexe 1 du RE	Documents	A	B	C	D	Commentaires
B	Lettre d'accompagnement	■			■	Modèle de courrier de demande d'AEC de l'ANSM
C	Formulaire de demande	■			■	Formulaire issu de la base européenne EudraCT (format XML + PDF)
D	Protocole de l'essai Ainsi que : - résumé du protocole (cf <i>Annexe 3</i> ) - charte du comité de surveillance indépendant	■ ■	■		■ ■	Format et contenu définis par recommandation européenne sur Bonnes pratiques cliniques
E	Brochure investigateur ou résumé des caractéristiques du produit RCP	■			■	Format et contenu définis par recommandation européenne sur les Bonnes pratiques cliniques
H	Dossier du médicament auxiliaire		■		■	
I	Avis scientifique Plan d'investigation pédiatrique (PIP)		■ ■		■ ■	

### PARTIE II (français impératif)

Ref annexe 1 du RE	Documents	A	B	C	Commentaires
K	Modalités de recrutement	■			Y compris les annonces publicitaires, documents imprimés, sonores ou vidéo et les procédures traitant des réponses à ces démarches publicitaires
L	Lettre d'information Formulaire de consentement Procédure de consentement	■			Adaptée aux tranches d'âge et de compréhension des personnes concernées
M	Aptitude des investigateurs	■			Dont les CV (avec n°CNOM/RPPS), datés, signés
N	Adéquation des équipements	■			Justification de l'adéquation des moyens humains, matériels et techniques au projet de recherche et compatibilité, sauf si lieu bénéficie d'une autorisation (L1121-13)
O	Attestation d'assurance	■			Règlement européen : art. 76 Code de la Santé publique : art. L.1121-10 et art. R.1121-4 à R.1121-9
P	Dispositions financières	■			Cf <i>Annexe 3</i>
R	Preuve de la conformité du traitement des données	■			Déclaration du promoteur ou de son représentant certifiant la conformité au règlement n°2016/679 dit règlement général sur la protection des données (RGPD)
	Document additionnel à la demande d'avis du CPP sur un projet de recherche	■		■	

A : document requis dans tous les cas / B : document requis le cas échéant

C : demandé conformément à la réglementation actuelle en vigueur (ne sera plus requis avec le RE)

## Annexe 2 : Résumé du protocole d'un essai

Le résumé est un **document constitutif obligatoire** de tout dossier d'essai clinique.

### Objectif

Le résumé doit permettre à chaque membre du Comité de disposer d'une **synthèse intelligible du projet de recherche** et de pouvoir ainsi prendre part à la délibération.

### Fond

Il comporte nécessairement à minima :

- l'identification du protocole (titre, référence), du promoteur et de l'investigateur (coordinateur) ;
- une justification du bien-fondé de la recherche ;
- l'objectif principal et les objectifs secondaires éventuels ;
- l'exposé des bénéfices attendus pour les participants et la société ;
- l'exposé des risques encourus par les participants et les contraintes auxquelles ils seront soumis ;
- les effectifs et caractéristiques des participants avec le nombre de participants en France ;
- la méthodologie retenue : critères de jugement, plan d'étude (schéma éventuel), type d'analyse (descriptive, comparative), nombre de sujets nécessaires, analyses intermédiaires, règles d'arrêt ;
- la mise en place d'un Comité de surveillance indépendant ou la justification de son absence ;
- la justification du choix relatif à la durée d'interdiction de participation à une autre recherche ;
- le calendrier prévisionnel de la recherche ;
- la présentation des lieux de recherche et des caractéristiques des investigateurs.

### Forme

- Le résumé est **obligatoirement rédigé en français** ;
- Le document doit être paginé et comporter une date et une version ;
- Ce document engage le promoteur.

## Annexe 3 : Dispositions financières et autres

### F – Dispositions financières et autres

#### 69. Brève description du financement de l'essai

Le financement de l'essai est assuré par :

*(promoteurs industriels : indiquer l'entreprise promoteur)*

*(promoteurs institutionnels, indiquer toutes les entités, origine des fonds publics/privés)*

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

Indemnités participants : volontaires sains ou patients, montant, inscription fichier ou pas (mais pas dans le règlement)

Investigateurs et sites (informations comme quoi des contrats sont conclus avec les sites et/ou les investigateurs)

#### 71. La description de tout autre accord conclu (ou envisagé) entre le promoteur et le site y est également présentée

- Par exemple, citer les contrats prêts de matériel et autres accords

## Annexe 4 : Comparaison des délais d'instruction des demandes d'AEC (règlement européen / phase pilote)

### Délais d'instruction des demandes d'Essais Cliniques

	Règlement Européen	Phase Pilote
réception de la demande	J0	J0
envoi de la recevabilité	*+10j = J10	*+7j = J7
<i>réception des réponses du promoteur si NR</i>	<i>*+10j = J20</i>	
<i>envoi de recevabilité</i>	<i>*+5j = J25</i>	
évaluation du dossier	*+26j = J26 [1]	*+19j = 26J
coordination entre EM	*+12j = J38	
consolidation questions	*+7j = J45	
finalisation du rapport initial et/ou envoi des questions	J45	*+8j = J33
Clock stop	Clock stop	non
réception des réponses du promoteur	*+12j = J57	*+12j = J45
rapport final d'évaluation	*+12j = J79	
coordination / finalisation d'évaluation	*+7j = J86	
finalisation du rapport final d'évaluation	J86	*+12j = J57
envoi de la notification	*+5j = J91	*+3j = J60

[1]\*+50 j d'évaluation si MTI

total sans question = 60j

total sans question = 36j

total si question = 91j

total si question = 60j

## V. GLOSSAIRE

AEC	Autorisation d'essais cliniques
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AR	Accusé de réception
BI	Brochure pour l'investigateur
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
CE	Commission européenne
CI	Courrier intermédiaire (courrier de questions)
CNCP	Conférence nationale des comités de protection des personnes
CNRIPH	Commission Nationale de la Recherche impliquant la personne humaine
CPP	Comité de protection des personnes
DMA	Dossier du médicament auxiliaire (ou médicament non expérimental)
DME	Dossier du médicament expérimental (constitué des données relatives au(x) médicament(s) testé(s), médicament(s) comparateur(s), placebo(s))
EudraCT	Base européenne des essais cliniques
FAEC	Formulaire de demande d'autorisation d'essai clinique
Numéro EudraCT	Identifiant unique européen issu de la base européenne des essais cliniques
PIP	Plan d'investigation pédiatrique
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RGPD	Règlement n°2016/679 dit règlement général sur la protection des données
UE	Union européenne
VHP	Voluntary Harmonisation Procedure (Evaluation coordonnée des essais cliniques multinationaux de médicaments au niveau européen) <a href="http://ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/CTFG-et-Evaluation-coordonnee-des-essais-cliniques-multinationaux-de-medicaments-au-niveau-europeen-VHP/(offset)/3">http://ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/CTFG-et-Evaluation-coordonnee-des-essais-cliniques-multinationaux-de-medicaments-au-niveau-europeen-VHP/(offset)/3</a>

### Directions concernées de l'ANSM

<b>Direction Produit ONCOH</b>	Equipe en charge des médicaments en hématologie, immuno-transplantation, néphrologie
	Equipe en charge des médicaments en oncologie
	Equipe en charge de l'hémovigilance, produits sanguins labiles, thérapie cellulaire et produits radiopharmaceutiques
<b>Direction Produit CARDIO</b>	Equipe en charge des médicaments en cardiovasculaire, thrombose, métabolisme, rhumatologie, stomatologie
	Equipe en charge des médicaments en endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie
<b>Direction Produit NEURHO</b>	Equipe en charge des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie et médicaments de l'addiction à l'alcool
	Equipe en charge des médicaments en antalgie, anti-inflammatoires non stéroïdiens, ophtalmologie et médicaments de l'addiction au tabac
	Equipe en charge des médicaments stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions aux stupéfiants
<b>Direction Produit INFHEP</b>	Equipe en charge des médicaments de virologie et thérapie génique
	Equipe en charge des vaccins et médicaments antibiotiques, antifongiques et antiparasitaires
	Equipe en charge des médicaments en dermatologie, hépato gastroentérologie et maladies métaboliques rares
<b>Direction des Politiques d'autorisation et d'innovation (DPAI)</b>	Pôle Politiques publiques et processus d'innovation (équipe en charge de l'instruction des essais cliniques de phases précoces)