

II

(Communications)

COMMUNICATIONS PROVENANT DES INSTITUTIONS, ORGANES ET ORGANISMES DE L'UNION EUROPÉENNE

COMMISSION EUROPÉENNE

Communication de la Commission — 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 («CT-1»)

(2010/C 82/01)

1. INTRODUCTION

1.1. Base juridique

1. Les présentes indications détaillées sont basées sur l'article 9, paragraphe 8, de la directive 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 ⁽¹⁾ (ci-après dénommée «directive 2001/20/CE»), qui établit que:

«En consultation avec les États membres, la Commission formule et publie des indications détaillées concernant:

- a) la présentation et le contenu de la demande visée au paragraphe 2 [c'est-à-dire la présentation, par le promoteur, d'une demande d'autorisation en bonne et due forme à l'autorité compétente de l'État membre dans lequel il envisage de conduire un essai clinique], ainsi que les documents à fournir à l'appui de cette demande, portant sur la qualité et la fabrication du médicament expérimental, les essais toxicologiques et pharmacologiques, le protocole et les informations cliniques relatives au médicament expérimental, notamment la brochure pour l'investigateur;
- b) la présentation et le contenu de la proposition de modification visée à l'article 10, point a), relative aux modifications substantielles apportées au protocole;
- c) la déclaration de fin de l'essai clinique.»

2. Les présentes indications traitent d'aspects liés aux comités d'éthique uniquement dans la mesure où les dispositions figurant dans la directive 2001/20/CE sont identiques à la fois pour l'autorité nationale compétente et pour le comité d'éthique. Cela signifie que les sections suivantes des présentes indications s'appliquent aussi aux comités d'éthique:

- aspects de procédure sur la notification de «modifications substantielles» (sections 3.1 à 3.3 et 3.5 à 3.8);
- déclaration de fin de l'essai clinique (section 4).

En ce qui concerne les autres aspects, il convient de se reporter aux indications séparées de la Commission basées sur l'article 8 de la directive 2001/20/CE.

3. Aux termes de l'article 3, paragraphe 1, de la directive 2001/20/CE, toutes les exigences nationales relatives aux essais cliniques doivent être conformes aux procédures et délais prévus par cette dernière, comme, par exemple, les procédures et délais nécessaires pour l'autorisation d'un essai clinique, la notification d'une modification substantielle et la déclaration de fin de l'essai clinique. Le présent document donne des indications sur ces aspects.
4. Les États membres de l'UE, les États parties à l'Espace économique européen (EEE) ⁽²⁾ et les personnes qui demandent l'autorisation d'un essai clinique (ci-après dénommées «demandeurs»), qui notifient des modifications substantielles et qui déclarent la fin d'un essai clinique dans l'UE, doivent tenir compte des présentes indications lors de l'application de la directive 2001/20/CE.

⁽¹⁾ JO L 121 du 1.5.2001, p. 34.

⁽²⁾ Aux fins du présent document, les références faites à l'UE, aux États membres de l'UE ou aux États membres s'entendent comme étant faites également à l'EEE ou aux États parties à l'EEE, sauf indication contraire.

1.2. Champ d'application

5. Les présentes indications portent sur les demandes d'autorisation, sur les modifications et sur la déclaration de fin des essais cliniques relevant de la directive 2001/20/CE. La directive 2001/20/CE s'applique à tous les essais cliniques définis à son article 2, point a). En ce qui concerne le terme «médicament», il désigne un médicament à usage humain tel que défini à l'article 1^{er}, point 2), de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain⁽¹⁾ (ci-après dénommée «directive 2001/83/CE»). Ce terme inclut les médicaments dont l'action pharmacologique, immunologique ou métabolique est encore incertaine et en cours d'étude.

6. Le champ d'application couvre également les médicaments faisant l'objet de dispositions spécifiques dans la législation de l'UE sur les produits pharmaceutiques, tels que les médicaments de thérapie innovante⁽²⁾ ou les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains définis à l'article 1^{er}, point 10), de la directive 2001/83/CE.

7. La directive 2001/20/CE s'applique également aux essais cliniques interventionnels utilisant des médicaments destinés à la population pédiatrique, ainsi qu'aux essais cliniques interventionnels utilisant des médicaments fabriqués ou reconstitués dans une pharmacie (hospitalière) et destinés à être délivrés directement aux personnes participant aux essais cliniques.

8. Les exclusions visées à l'article 3 de la directive 2001/83/CE sont sans objet s'agissant du champ d'application de la directive 2001/20/CE et des présentes indications.

9. La directive 2001/20/CE ne s'applique pas:

- aux dispositifs médicaux, dispositifs médicaux implantables actifs et dispositifs médicaux de diagnostic in vitro tels que définis dans la législation communautaire⁽³⁾,⁽⁴⁾,⁽⁵⁾;

- aux produits cosmétiques tels que définis dans la législation communautaire⁽⁶⁾;

- aux aliments tels que définis dans la législation communautaire⁽⁷⁾.

10. Les critères établis dans la jurisprudence de la Cour de justice s'appliquent pour délimiter la «frontière» entre ces législations sectorielles (par exemple: médicaments/aliments, médicaments/produits cosmétiques, médicaments/dispositifs médicaux); il convient donc de se reporter aux lignes directrices correspondantes⁽⁸⁾.

1.3. Définitions

11. Les définitions figurant dans la directive 2001/20/CE, dans ses dispositions d'exécution et dans les documents d'orientation pertinents dans leur version en vigueur s'appliquent également aux présentes indications. S'agissant des lignes directrices d'exécution, les documents d'orientation suivants apportent notamment d'autres définitions précieuses:

- *Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and other medicinal products used in Clinical Trials* (sur le terme «médicaments expérimentaux»)⁽⁹⁾;

- Annexe 13 aux *Guidelines on good manufacturing practice — Manufacture of investigational medicinal products*⁽¹⁰⁾;

- *Commission Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use* (sur le terme «essai non interventionnel»)⁽¹¹⁾;

- *Questions and Answers Document on the Clinical Trials Directive*⁽¹²⁾.

⁽¹⁾ JO L 311 du 28.11.2001, p. 67, dans sa version modifiée.

⁽²⁾ Tels que définis à l'article 2, paragraphe 1, point a) du règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004 (JO L 324 du 10.12.2007, p. 121 – ci-après dénommé «règlement (CE) n° 1394/2007»).

⁽³⁾ Directive 93/42/CEE du Conseil du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux (JO L 169 du 12.7.1993, p. 1), telle que modifiée.

⁽⁴⁾ Directive 90/385/CEE du Conseil du 20 juin 1990 concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs (JO L 189 du 20.7.1990, p. 17), telle que modifiée.

⁽⁵⁾ Directive 98/79/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (JO L 331 du 7.12.1998, p. 1), telle que modifiée.

⁽⁶⁾ Directive 76/768/CEE du Conseil du 27 juillet 1976 concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux produits cosmétiques (JO L 262 du 27.9.1976, p. 169), telle que modifiée.

⁽⁷⁾ Règlement (CE) n° 178/2002 du Parlement européen et du Conseil du 28 janvier 2002 établissant les principes généraux et les prescriptions générales de la législation alimentaire, instituant l'Autorité européenne de sécurité des aliments et fixant des procédures relatives à la sécurité des denrées alimentaires (JO L 31 du 1.2.2002, p. 1), tel que modifié.

⁽⁸⁾ Voir par exemple http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/cosmetics/cosmetic-products/borderline-products/index_en.htm

⁽⁹⁾ http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm

⁽¹⁰⁾ http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm

⁽¹¹⁾ Volume 9A d'*EudraLex – The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* (septembre 2008), partie 1, point 7.1. (p. 90).

⁽¹²⁾ http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm

12. Aux fins des présentes indications, l'«État membre concerné» est l'État membre où il est prévu de réaliser l'essai clinique. Pour un essai clinique donné, il peut y avoir plusieurs États membres concernés (essais cliniques multinationaux). Un «pays ICH» est un pays tiers qui est partie à la Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement de médicaments à usage humain (ICH), à savoir donc les États-Unis et le Japon.

2. DEMANDE D'AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE

2.1. Aspects de procédure

2.1.1. Base juridique

13. L'article 9, paragraphe 1, deuxième alinéa, et paragraphe 2, de la directive 2001/20/CE est libellé comme suit:

«Le promoteur ne peut commencer un essai clinique qu'après délivrance d'un avis favorable de la part du comité d'éthique et pour autant que l'autorité compétente de l'État membre concerné n'ait pas signifié au promoteur d'objections motivées. [...]

Avant le commencement de tout essai clinique, le promoteur est tenu de présenter à l'autorité compétente de l'État membre dans lequel il envisage de conduire un essai clinique une demande d'autorisation en bonne et due forme ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Voir également le considérant 11 de la directive 2001/20/CE: "En général, une autorisation implicite devrait être prévue, c'est-à-dire qu'en cas de vote positif du comité d'éthique et en l'absence d'objection de l'autorité compétente à l'expiration d'un certain délai, les essais cliniques devraient pouvoir commencer." »

2.1.2. Demande d'autorisation, délais applicables, autorisation tacite

14. Le demandeur présente une demande d'autorisation d'essai clinique à l'autorité nationale compétente de l'État membre concerné.

15. Conformément à l'article 9, paragraphe 4, de la directive 2001/20/CE, l'examen d'une demande d'autorisation en bonne et due forme par l'autorité nationale compétente est achevé le plus rapidement possible et ne dépasse pas 60 jours civils.

16. La validation de la demande d'autorisation intervient dans ce délai de 60 jours civils. Le jour 0 est le jour de réception de la demande. Si la demande est en bonne et due forme et si aucune objection motivée n'a été signifiée avant le 60^e jour, l'essai clinique est autorisé par l'autorité nationale compétente de l'État membre concerné («autorisation tacite» ⁽¹⁾).

⁽¹⁾ Le terme «autorisation» sera utilisé tout au long de ce document.

17. En revanche, l'article 9, paragraphes 4, 5 et 6, de la directive 2001/20/CE énonce des exceptions importantes aux règles relatives aux délais et à l'autorisation tacite en ce qui concerne certains médicaments, notamment des médicaments dont le principe actif est un produit biologique d'origine humaine ou animale ou contient des composants biologiques d'origine humaine ou animale, ou dont la fabrication nécessite de tels composants. Des exceptions s'appliquent également aux médicaments de thérapie génique, de thérapie cellulaire somatique, y compris de thérapie cellulaire xénogénique, ainsi que tous les médicaments contenant des organismes génétiquement modifiés.

2.1.3. Champ d'application de l'autorisation

18. L'autorisation d'essai clinique délivrée par l'autorité nationale compétente est valable pour un essai clinique conduit dans cet État membre. Cette autorisation ne doit pas être considérée comme un avis scientifique sur le programme de développement du médicament expérimental soumis à l'essai.

2.1.4. Suivi de la demande d'autorisation

2.1.4.1. La demande n'est pas en bonne et due forme

19. Si la demande n'est pas en bonne et due forme, l'autorité nationale compétente en informe le demandeur dans les dix premiers jours civils de la période visée à la section 2.1.2. Les raisons en sont indiquées.

2.1.4.2. Changements apportés aux documents fournis pendant la phase d'évaluation

20. Les documents fournis peuvent être modifiés après la présentation d'une demande d'autorisation. Ces changements peuvent intervenir:

— après notification par l'autorité nationale compétente que la demande n'est pas en bonne et due forme (voir section 2.1.4.1). Dans ce cas, le délai fixé à l'article 9, paragraphe 4, de la directive 2001/20/CE recommence à courir à partir de la réception d'une demande en bonne et due forme;

— à l'initiative du demandeur. Dans la pratique, le demandeur peut avoir intérêt à modifier les documents présentés. Cela peut être le cas suite à des objections motivées signifiées par l'autorité nationale compétente d'un autre État membre ou d'un pays tiers concerné, si le demandeur souhaite garantir que les documents présentés dans tous les États membres ou pays tiers concernés sont identiques. Dans ce cas, le délai fixé à l'article 9, paragraphe 4, de la directive 2001/20/CE recommence à courir;

— suite à la notification d'objections motivées par l'autorité compétente de l'État membre concerné. Dans ce cas, l'article 9, paragraphe 3, de la directive 2001/20/CE s'applique.

2.1.4.3. Retraits

21. Des événements imprévus ou des informations complémentaires peuvent amener le demandeur à retirer une demande d'autorisation avant que l'autorité nationale compétente ne soit parvenue à une décision quant à l'autorisation. Le demandeur doit informer l'autorité nationale compétente de l'État membre concerné dès qu'il se rend compte qu'il devra retirer la demande. Le premier contact doit se faire par télécopie ou par courrier électronique, avec indication du numéro EudraCT et de toute autre identification de l'essai. Lorsque le premier contact est effectué par téléphone, celui-ci doit être suivi d'une télécopie ou d'un courrier électronique pour des raisons de traçabilité. Le premier contact doit être suivi le plus rapidement possible d'une lettre officielle de retrait dans laquelle sont décrits brièvement les motifs du retrait.
22. Si le demandeur souhaite soumettre une nouvelle fois la demande, il doit l'identifier en tant que resoumission dans la lettre de couverture («lettre de resoumission») et dans le champ prévu à cet effet dans le formulaire de demande d'essai clinique. Le numéro EudraCT initial est suivi d'une lettre: A pour une première resoumission, B pour une deuxième resoumission, etc.

2.1.5. Liens avec d'autres exigences en matière d'autorisation

23. Le cas échéant, le demandeur doit veiller à présenter des demandes en vue de remplir d'autres exigences liées aux essais cliniques effectués avec des médicaments expérimentaux. Par exemple, si le médicament expérimental est un organisme génétiquement modifié (OGM), il peut être nécessaire d'obtenir l'autorisation de l'autorité compétente de l'État membre concerné pour l'utilisation confinée de cet organisme ou sa dissémination volontaire, conformément à la directive 90/219/CEE du Conseil du 23 avril 1990 relative à l'utilisation confinée de micro-organismes génétiquement modifiés ⁽¹⁾ ou à la directive 2001/18/CE du Parlement européen et du Conseil du 12 mars 2001 relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement et abrogeant la directive 90/220/CEE du Conseil ⁽²⁾.

2.1.6. Autres points

24. Le dossier de demande est soumis sous forme électronique uniquement, c'est-à-dire via un système télématique (s'il est disponible au niveau national), par courrier électronique ou sur un CD-ROM envoyé par courrier postal. Le seul document qui peut être envoyé sous forme papier est la lettre de couverture signée.
25. La Commission encourage les autorités nationales compétentes à accepter l'anglais comme langue de communication avec les demandeurs et pour les documents qui ne sont pas destinés au public ni au participant à l'essai clinique, comme, par exemple, la documentation scientifique.

⁽¹⁾ JO L 117 du 8.5.1990, p. 1, dans sa version modifiée.

⁽²⁾ JO L 106 du 17.4.2001, p. 1, dans sa version modifiée.

2.2. Attribution d'un numéro EudraCT

26. Avant de soumettre une demande à l'autorité nationale compétente, le demandeur doit obtenir un numéro EudraCT unique, donné par le système communautaire d'essai clinique EudraCT ⁽³⁾, selon une procédure décrite dans la version en vigueur du document *Detailed guidance on the European clinical trials database* ⁽⁴⁾. Ce numéro identifie le protocole d'un essai, qu'il soit conduit sur un seul site ou sur plusieurs sites, dans un ou plusieurs États membres. Pour obtenir le numéro EudraCT automatiquement depuis la base de données, le demandeur devra fournir quelques informations ⁽⁵⁾.

2.3. Lettre de couverture

27. Le demandeur doit accompagner sa demande d'une lettre de couverture signée. En objet doivent figurer le numéro EudraCT et le numéro de protocole invariable du promoteur (s'il est disponible), avec le titre de l'essai.
28. Dans la lettre de couverture, le demandeur doit attirer l'attention sur les particularités de l'essai.
29. En revanche, il n'est pas nécessaire de reprendre, dans la lettre de couverture, les informations figurant déjà dans le formulaire de demande d'essai clinique, sauf dans les cas suivants:
 - s'il s'agit de caractéristiques spécifiques de la population utilisée pour l'essai, par exemple participants à l'essai clinique qui ne sont pas en mesure de donner un consentement éclairé ou les mineurs;
 - si l'essai implique d'administrer pour la première fois un nouveau principe actif à des êtres humains;
 - s'il existe des avis scientifiques sur l'essai ou sur le médicament expérimental, rendus par l'Agence européenne des médicaments (ci-après dénommée «l'Agence») ou par l'autorité nationale compétente d'un État membre ou d'un pays tiers;
 - si l'essai s'inscrit ou est destiné à s'inscrire dans un plan d'investigation pédiatrique (PIP) tel que défini au titre II, chapitre 3, du règlement (CE) n° 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique ⁽⁶⁾. Si l'Agence a déjà publié une décision sur le PIP, la lettre de couverture doit contenir un lien vers la décision de l'Agence figurant sur son site Internet (voir aussi section 2.9).

⁽³⁾ <https://eudract.ema.europa.eu/>

⁽⁴⁾ EudraLex, volume 10; http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol10_en.htm

⁽⁵⁾ Il est à noter que les essais cliniques pédiatriques figurant dans un plan d'investigation pédiatrique (PIP) approuvé et réalisés dans un pays tiers doivent être introduits aussi dans EudraCT (voir point 2.2.1. de la communication 2009/C 28/01 de la Commission).

⁽⁶⁾ JO L 378 du 27.11.2006, p. 1.

30. Dans la lettre de couverture, le demandeur doit préciser si le médicament expérimental ou non expérimental est un stupéfiant ou une substance psychotrope.
31. Le demandeur doit indiquer où se trouvent les informations pertinentes dans le dossier de demande.
32. Le document doit énoncer précisément dans la lettre de couverture à quel endroit du dossier de demande se trouvent les informations de référence sur la sécurité, afin d'évaluer si un effet indésirable est à l'origine d'une suspicion d'effet indésirable grave inattendu («SUSAR»).
33. En présence d'une lettre de resoumission (voir section 2.1.4.3), le demandeur doit préciser les modifications qui ont été effectuées par rapport à la soumission précédente.

2.4. Formulaire de demande d'essai clinique

34. Pour les essais cliniques relevant de la directive 2001/20/CE, il existe un formulaire unique de demande d'essai clinique pour l'ensemble de l'UE, présenté et publié dans le volume 10 d'*EudraLex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* ⁽¹⁾.
35. Certaines informations figurant sur le formulaire, telles que les informations relatives au demandeur ainsi que le nom des investigateurs, ne concerneront qu'un seul État membre.
36. La signature du demandeur confirmera que le promoteur s'est assuré que:
- les informations fournies sont complètes;
 - les documents joints contiennent un tableau fidèle des informations disponibles;
 - l'essai clinique sera conduit conformément au protocole;
 - l'essai clinique sera conduit et les SUSAR et autres informations relatives aux résultats seront communiquées conformément à la législation applicable.
37. Si le formulaire est soumis sur support papier (voir section 2.1.6), le demandeur doit sauvegarder l'ensemble des données correspondant au formulaire de demande d'essai clinique sous forme de fichier XML à l'aide de l'utilitaire, puis transmettre une copie électronique de ce fichier XML sur un CD-ROM.

38. De plus amples informations sur le formulaire de demande d'essai clinique et sur la façon de le remplir se trouvent dans la version en vigueur des documents suivants:

- *Detailed guidance on the European clinical trials database* ⁽²⁾;
- *EudraCT User Manual* ⁽³⁾;
- *EudraCT Frequently Asked Questions* ⁽⁴⁾.

39. L'Agence dispose en plus d'un service d'assistance aux demandeurs qui ont des questions sur EudraCT ⁽⁵⁾.
40. Certaines informations figurant dans le formulaire de demande d'essai clinique seront rendues publiques une fois que l'autorité nationale compétente de l'État membre concerné les aura entrées dans EudraCT. Cette opération est effectuée en rendant publics certains champs de données contenus dans EudraCT conformément aux lignes directrices applicables publiées par la Commission ⁽⁶⁾.

2.5. Protocole

41. Selon l'article 2, point h), première phrase, de la directive 2001/20/CE, le protocole est un «document décrivant le ou les objectifs, la conception, la méthode, les aspects statistiques et l'organisation d'un essai».
42. Le protocole doit être identifié par le titre, le numéro de code de protocole du promoteur, spécifique à toutes les versions du protocole (le cas échéant), une date et un numéro de version qui seront mis à jour lorsqu'il sera modifié ainsi que le titre ou intitulé court qui lui a été attribué.
43. Pour le contenu et la présentation du protocole, il convient de se reporter à la section 6 du document *Community guideline on Good Clinical Practice* (CPMP/ICH/135/95) ⁽⁷⁾. Le protocole doit comprendre en particulier:
- une définition claire et non ambiguë de la fin de l'essai en question. Dans la plupart des cas, il s'agira de la date de la dernière visite du dernier patient subissant l'essai. Toute exception à ces conditions sera justifiée dans le protocole;

⁽¹⁾ http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm

⁽²⁾ http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm

⁽³⁾ <http://eudract.ema.europa.eu/document.html>

⁽⁴⁾ <http://eudract.ema.europa.eu/document.html>

⁽⁵⁾ EudraCT Helpdesk, courriel: eudract@ema.europa.eu; tél.: +44 2075237523; fax: +44 2074188669.

⁽⁶⁾ EudraLex, volume 10, chapitre V (http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

⁽⁷⁾ http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm

- une description du plan relatif à la fourniture de tout soin supplémentaire aux participants à l'essai, une fois leur participation à l'essai terminée, si ces soins diffèrent de ce qui est normalement attendu d'après l'état médical du participant à l'essai clinique.
44. Le protocole doit s'intéresser clairement aux sous-études conduites sur tous les sites d'essai ou seulement sur certains sites spécifiques.
45. Le protocole doit contenir également les informations utiles à l'évaluation de l'essai clinique par le comité d'éthique. Dans ce but, il 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 spéciales 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].
46. De plus amples détails figurent dans les indications séparées de la Commission basées sur l'article 8 de la directive 2001/20/CE.
47. Un promoteur peut souhaiter conduire un essai clinique avec un principe actif disponible dans l'Union européenne sous différents noms commerciaux et présent dans un certain nombre de médicaments bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché dans l'État membre concerné. Cela peut être le cas, par exemple, pour rendre compte d'une pratique clinique locale sur chaque site d'essai clinique dans l'État membre concerné. Dans ce cas, le protocole peut définir le traitement en termes seulement de principe actif ou de code ATC (anatomique, thérapeutique, chimique) (niveau 3 à 5) et ne pas spécifier le nom commercial de chaque produit.
48. En ce qui concerne la notification des événements indésirables, le protocole
- 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).
49. Dans certains cas, il peut être nécessaire de traiter, dans le protocole, de questions liées à la levée de l'insu sur les médicaments expérimentaux. Pour plus de détails, il convient de se reporter aux lignes directrices sur la notification des effets indésirables publiées dans le volume 10 d'*EudraLex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* ⁽¹⁾.
50. En ce qui concerne les essais cliniques de première administration à l'homme, des orientations supplémentaires se trouvent dans le *Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products* ⁽²⁾.
51. Le protocole doit être accompagné d'un synopsis du protocole.
52. Le protocole doit être signé par le promoteur et
- l'investigateur assumant le rôle de coordinateur général pour un essai multicentrique (y compris multinational) ou
 - l'investigateur principal pour un essai monocentrique.

2.6. Brochure pour l'investigateur

53. Selon l'article 2, point g), de la directive 2001/20/CE, la brochure pour l'investigateur est un «ensemble des données cliniques ou non concernant le ou les médicaments expérimentaux et qui sont pertinents pour l'étude de ce(s) produit(s) chez l'homme».
54. Une demande d'autorisation d'essai doit être accompagnée de la brochure pour l'investigateur ou d'un document utilisé en lieu et place de cette dernière (voir ci-dessous). Son objectif est de fournir aux investigateurs et aux autres personnes participant à 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.

⁽¹⁾ http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm

⁽²⁾ EMEA/CHMP/SWP/28367/07 (voir <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/swp/2836707enfin.pdf>).

55. Le contenu, la présentation et les procédures de mise à jour de la brochure pour l'investigateur doivent être conformes à l'article 8, paragraphe 1, de la directive 2005/28/CE de la Commission fixant des principes et des lignes directrices détaillés relatifs à l'application de bonnes pratiques cliniques en ce qui concerne les médicaments expérimentaux à usage humain, ainsi que les exigences pour l'octroi de l'autorisation de fabriquer ou d'importer ces médicaments ⁽¹⁾ (ci-après dénommée «directive 2005/28/CE»), ainsi qu'au document *Community guideline on Good Clinical Practice* (CPMP/ICH/135/95). La brochure doit être établie à partir de toutes les informations et éléments de preuve disponibles justifiant la raison d'être de l'essai clinique proposé et l'utilisation en toute sécurité du médicament expérimental pendant l'essai. Elle doit être présentée sous forme de résumés.

56. Le résumé approuvé des caractéristiques du produit peut être utilisé à la place de la brochure pour l'investigateur si le médicament expérimental est autorisé dans un État membre ou pays ICH et est utilisé conformément aux conditions de l'autorisation de mise sur le marché. Pour les pays ICH, c'est le document équivalent au résumé des caractéristiques du produit qui est utilisé. Si les conditions d'utilisation pendant l'essai clinique sont différentes de celles autorisées, le résumé des caractéristiques du produit doit être complété par un résumé des données cliniques et non cliniques pertinentes étayant l'utilisation du médicament expérimental pendant l'essai clinique. Si le médicament expérimental est identifié uniquement par son principe actif dans le protocole, le promoteur doit choisir un résumé des caractéristiques du produit comme document équivalent à la brochure pour l'investigateur, pour tous les médicaments contenant ce principe actif et utilisés sur tout site d'essai clinique.

57. Pour un essai multinational pour lequel le médicament à utiliser dans chaque État membre est celui autorisé au niveau national et si le résumé des caractéristiques du produit varie entre les États membres, le promoteur doit choisir un résumé des caractéristiques du produit pour remplacer la brochure pour l'investigateur pendant tout l'essai clinique. Ce résumé des caractéristiques du produit doit être celui qui est le mieux adapté pour garantir la sécurité des patients.

58. La brochure pour l'investigateur, dans sa dernière version modifiée et approuvée par l'autorité nationale compétente, ou le document équivalent (par exemple le résumé des caractéristiques du produit pour les produits commercialisés) sert d'information de sécurité de référence pour évaluer la prévisibilité de tout effet indésirable susceptible de se produire pendant l'essai clinique.

2.7. Dossier du médicament expérimental

59. L'article 2, point d), de la directive 2001/20/CE définit le médicament expérimental comme suit:

«principe actif sous forme pharmaceutique ou placebo expérimenté ou utilisé comme référence dans un essai clinique, y compris les produits bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché, mais utilisés ou

formulés (présentation ou conditionnement) différemment de la forme autorisée, ou utilisés pour une indication non autorisée ou en vue d'obtenir de plus amples informations sur la forme autorisée.»

60. Le dossier du médicament expérimental donne des informations sur la qualité de tout médicament expérimental (y compris le produit et placebo de référence), sur la fabrication et le contrôle du médicament expérimental, ainsi que des données issues d'études non cliniques et de l'utilisation clinique du médicament. Cependant, dans les nombreux cas où le médicament expérimental fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché, un dossier n'est pas nécessaire. Il convient de se reporter à la section 2.7.1 (sur le respect des bonnes pratiques de fabrication — BPF) et à la section 2.7.3 (sur les données).

2.7.1. Conformité aux BPF

61. En ce qui concerne la conformité aux BPF, aucun document n'est requis dans les cas suivants:

- si le médicament expérimental fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché dans l'UE ou dans un pays ICH, s'il n'est pas modifié et s'il est fabriqué dans l'UE ou

- si le médicament expérimental n'est pas fabriqué dans l'UE mais s'il fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché dans l'UE et s'il n'est pas modifié.

62. Si le médicament expérimental ne fait pas l'objet d'une autorisation de mise sur le marché dans l'UE ou dans un pays ICH et s'il n'est pas fabriqué dans l'UE, il convient de présenter les documents suivants:

- copie de l'autorisation d'exportation visée à l'article 13, paragraphe 1, de la directive 2001/20/CE;

- certificat établi par la personne qualifiée dans l'UE que la fabrication est conforme à des BPF au moins équivalentes aux BPF en vigueur dans l'UE. En ce qui concerne ce certificat, certaines modalités spécifiques sont prévues dans les accords de reconnaissance mutuelle entre l'UE et des pays tiers ⁽²⁾.

63. Dans tous les autres cas, pour prouver la conformité aux BPF exposées dans la directive 2003/94/CE et dans les lignes directrices de mise en œuvre détaillées pour les médicaments expérimentaux ⁽³⁾, le demandeur doit présenter une copie de l'autorisation de fabrication ou d'importation visée à l'article 13, paragraphe 1, de la directive 2001/20/CE, précisant le champ d'application de l'autorisation de fabrication ou d'importation.

2.7.2. Données relatives au médicament expérimental

2.7.2.1. Remarques liminaires

64. En ce qui concerne les données, le dossier du médicament expérimental peut être remplacé par une autre documentation qui peut être présentée seule ou avec un dossier simplifié du médicament expérimental. Les détails de ce «dossier simplifié du médicament expérimental» sont exposés à la section 2.7.3.

⁽²⁾ Pour plus d'informations, voir: <http://www.ema.europa.eu/Inspections/docs/000204en.pdf>

⁽³⁾ Annexe 13 au volume 4 d'EudraLex — *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* (http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm).

⁽¹⁾ JO L 91 du 9.4.2005, p. 13.

65. Il y a lieu d'insérer un sommaire détaillé et un glossaire au début du dossier du médicament expérimental.
66. Les informations fournies dans le dossier simplifié du médicament expérimental doivent être concises. Le dossier ne doit pas être inutilement volumineux. Il est préférable de présenter les données sous la forme de tableaux, accompagnés d'une brève description des principaux points marquants.
67. En ce qui concerne les différents types de médicaments expérimentaux, des orientations sont également fournies par l'Agence et publiées dans le volume 3 d'*EudraLex* — *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* ⁽¹⁾.

2.7.2.2. Données sur la qualité

68. Les données sur la qualité doivent être soumises selon une structure logique, par exemple en suivant les rubriques de la version en vigueur du *Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials* ⁽²⁾. Ce document contient également des indications sur la qualité des placebos.
69. En ce qui concerne les médicaments expérimentaux biotechnologiques, il convient de se reporter au *Guideline on virus safety evaluation of biotechnological investigational medicinal products*, dans sa version modifiée ⁽³⁾.
70. Dans des cas exceptionnels où des impuretés ne sont pas justifiées par la spécification ou lorsque des impuretés inattendues (non mentionnées dans la spécification) sont détectées, il convient de joindre le certificat d'analyse pour les produits soumis à l'essai. Les demandeurs doivent examiner s'il est nécessaire de présenter un certificat EST.

2.7.2.3. Données pharmacologiques et toxicologiques non cliniques

71. Le demandeur doit également fournir des résumés des données pharmacologiques et toxicologiques non cliniques pour tout médicament expérimental utilisé dans l'essai clinique. Il doit également fournir une liste de référence des études réalisées ainsi que des références bibliographiques appropriées. Toutes les données tirées des études et des copies de ces références seront mises à disposition sur demande. Au besoin, il est préférable de présenter les données sous forme de tableaux, accompagnés d'une brève description des principaux points marquants. Les résumés des études réalisées doivent permettre d'évaluer l'adéquation de l'étude et de déterminer si celle-ci a été conduite selon un protocole acceptable.

72. Les données pharmacologiques et toxicologiques non cliniques doivent être soumises selon une structure logique, par exemple en suivant les rubriques de la version en vigueur du module 4 du *Common Technical Document* ⁽⁴⁾, ou du format eCTD.

73. Il convient de se reporter aux lignes directrices communautaires spécifiques qui se trouvent dans le volume 3 d'*EudraLex* ⁽⁵⁾, en particulier la *Note for guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals*, dans sa version modifiée (CPMP/ICH/286/95).

74. Cette section doit fournir une analyse critique des données, notamment justifier les omissions de données et évaluer la sécurité du produit dans le cadre de l'essai clinique proposé plutôt qu'un résumé purement factuel des études effectuées.

75. Les protocoles doivent répondre aux exigences des principes de bonnes pratiques de laboratoire (BPL), le cas échéant. Le demandeur doit fournir une déclaration sur la conformité aux BPL de toutes les études.

76. La substance d'essai utilisée dans les études de toxicité doit être représentative de celle proposée pour l'essai clinique en termes de profils d'impuretés qualitatifs et quantitatifs. La préparation de cette substance d'essai doit être soumise aux contrôles nécessaires pour garantir cet aspect et donc étayer la validité de l'étude.

2.7.2.4. Données relatives aux précédents essais cliniques et expériences humaines

77. Les données relatives aux essais cliniques et expériences chez l'homme doivent être soumises selon une structure logique, par exemple en suivant les rubriques de la version en vigueur du module 5 du *Common Technical Document* ⁽⁶⁾, ou du format eCTD.

78. Cette section doit fournir des résumés de toutes les données disponibles issues des précédents essais cliniques et expériences chez l'homme effectués avec les médicaments expérimentaux proposés.

79. Toutes les études doivent avoir été réalisées conformément aux principes de bonnes pratiques cliniques (BPC). Dans ce but, le demandeur doit fournir les éléments suivants:

— une déclaration de conformité des essais cliniques mentionnés aux BPC;

⁽¹⁾ http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm

⁽²⁾ CHMP/QWP/185401/2004 final (http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

⁽³⁾ Réf. EMEA/CHMP/BWP/398498/2005 (<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/bwp/39849805enfin.pdf>).

⁽⁴⁾ http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf

⁽⁵⁾ http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-3/index_en.htm

⁽⁶⁾ http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf

- si un essai clinique mentionné a été réalisé dans des 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.
80. Il n'existe aucune exigence spécifique pour les données issues d'études cliniques devant être fournies avant qu'une autorisation d'essai clinique ne soit délivrée. Ce point devra plutôt être évalué au cas par cas. Des indications à ce sujet figurent dans le document *General considerations for clinical trials* (CPMP/ICH/291/95) ⁽¹⁾.
- 2.7.2.5. Évaluation globale des risques et des bénéfices
81. Cette section doit fournir un bref résumé constituant une analyse critique des données cliniques et non cliniques liées aux risques et aux bénéfices potentiels de l'essai proposé, sauf si ces informations se trouvent déjà dans le protocole. Dans ce cas, le demandeur doit renvoyer à la section correspondante du protocole. Le texte doit recenser toute étude qui s'est terminée prématurément et en examiner les raisons. Toute évaluation des risques prévisibles et des avantages attendus d'études menées sur des 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.
82. Le cas échéant, le promoteur doit analyser les marges de sécurité en termes d'exposition systémique relative au médicament expérimental, de préférence sur la base de données relatives à la surface sous la courbe (AUC) ou à la concentration maximale (C_{max}), selon celle qui est considérée comme la plus pertinente, plutôt qu'en termes de dose appliquée. 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.
- 2.7.3. Dossier simplifié du médicament expérimental par référence à d'autres documents
83. Le demandeur a la possibilité de renvoyer à d'autres documents, lesquels peuvent être présentés seuls ou avec un dossier simplifié de médicament expérimental et contiennent les informations indiquées dans le tableau 1.
- 2.7.3.1. Possibilité de faire référence à la brochure pour l'investigateur
84. Le demandeur peut soit fournir un dossier indépendant sur le médicament expérimental, soit faire référence à la brochure pour l'investigateur, en ce qui concerne les parties cliniques et non cliniques du dossier. Dans le deuxième cas, les résumés des informations pré-cliniques et cliniques doivent comprendre des données, de préférence sous forme de tableaux, donnant suffisamment de détails pour permettre aux évaluateurs de parvenir à une décision sur la toxicité potentielle du médicament expérimental et sur la sécurité de son utilisation dans l'essai proposé. Si certains aspects spécifiques des données pré-cliniques ou cliniques nécessitent l'explication ou l'analyse détaillée d'un expert, en plus de ce qui figure déjà généralement dans la brochure pour l'investigateur, le demandeur doit présenter les informations pré-cliniques et cliniques dans le dossier du médicament expérimental.
- 2.7.3.2. Possibilité de faire référence au résumé des caractéristiques du produit ou à l'évaluation du dossier du médicament expérimental dans une autre demande d'essai clinique
85. Le demandeur peut fournir la version en vigueur du résumé des caractéristiques du produit (ou, pour les pays ICH, la documentation équivalente à ce résumé) comme dossier du médicament expérimental, si le médicament expérimental fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché dans un État membre ou dans un pays ICH. Les exigences exactes sont détaillées dans le tableau 1.
86. En outre, le dossier du médicament expérimental peut avoir été soumis précédemment par le même demandeur ou par un autre demandeur et être détenu par l'autorité nationale compétente de l'État membre concerné. Dans ce cas, les demandeurs sont autorisés à faire référence à la soumission précédente. Si le dossier a été soumis par un autre demandeur, il y a lieu de présenter une lettre émanant de ce demandeur, dans laquelle il autorise l'autorité compétente nationale à faire référence à ces données. Les exigences exactes sont détaillées dans le tableau 1.

87.

Tableau 1

Contenu d'un dossier simplifié de médicament expérimental

Types d'évaluation précédente	Données sur la qualité	Données non cliniques	Données cliniques
Le médicament expérimental fait l'objet d'une AMM dans un État membre de l'UE ou dans un pays ICH et il est utilisé pour l'essai: — dans les conditions stipulées dans le résumé des caractéristiques du produit; — en dehors des conditions stipulées dans le résumé des caractéristiques du produit; — après modification (par ex. procédure d'insu).	Résumé des caractéristiques du produit		
	Résumé des caractéristiques du produit P+A	Si nécessaire Résumé des caractéristiques du produit	Si nécessaire Résumé des caractéristiques du produit

⁽¹⁾ <http://www.ema.europa.eu/htms/human/ich/ichefficacy.htm>

Types d'évaluation précédente	Données sur la qualité	Données non cliniques	Données cliniques
Une autre forme pharmaceutique ou un autre dosage du médicament expérimental fait l'objet d'une AMM dans un État membre de l'UE ou dans un pays ICH, et le médicament expérimental est fourni par le titulaire de l'AMM.	Résumé des caractéristiques du produit +P+A	Oui	Oui
Le médicament expérimental ne fait l'objet d'aucune AMM dans un État membre de l'UE ou dans un pays ICH, mais le principe actif est contenu dans un médicament disposant d'une AMM dans un État membre de l'UE et — fourni par le même fabricant; — fourni par un autre fabricant.	Résumé des caractéristiques du produit +P+A	Oui	Oui
	Résumé des caractéristiques du produit +S+P+A	Oui	Oui
Le médicament expérimental a fait l'objet d'une demande d'essai clinique précédente, il a été autorisé dans l'État membre concerné ⁽⁴²⁾ , il n'a pas été modifié et — aucune nouvelle donnée n'est disponible depuis la dernière modification de la demande d'essai clinique; — des nouvelles données sont disponibles depuis la dernière modification de la demande d'essai clinique; — il est utilisé dans des conditions différentes.	Référence à la soumission précédente		
	Nouvelles données	Nouvelles données	Nouvelles données
	Si nécessaire	Si nécessaire	Si nécessaire

[S: données relatives au principe actif; P: données relatives au médicament expérimental; A: annexes à la version en vigueur du *Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials* ⁽²⁾.]

⁽¹⁾ Le promoteur doit fournir la lettre d'autorisation pour pouvoir faire référence aux données soumises par un autre demandeur.
⁽²⁾ CHMP/QWP/185401/2004 final (http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm).

88. Si le demandeur est le titulaire de l'AMM et s'il a soumis une demande pour modifier le résumé des caractéristiques du produit, laquelle n'a pas encore été autorisée et qui n'est pas pertinente pour l'évaluation du dossier du médicament expérimental en termes de sécurité des patients, la nature de la modification et son motif doivent être expliqués.
89. Si le médicament expérimental est défini dans le protocole en termes de principe actif ou de code ATC (voir ci-dessus, section 2.5), le demandeur peut remplacer le dossier du médicament expérimental par un résumé des caractéristiques du produit représentatif de chaque prin-

cipe actif ou de chaque principe actif lié à ce groupe ATC. Comme autre solution, le demandeur peut fournir un document global contenant des informations équivalentes à celles qui figurent dans les résumés des caractéristiques du produit relatifs à chaque principe actif susceptible d'être utilisé comme médicament expérimental dans l'essai clinique.

2.7.4. Dossier du médicament expérimental en cas de placebo

90. Si le médicament expérimental est un placebo, les exigences en matière d'informations peuvent être réduites conformément aux exigences présentées dans le tableau 2.

Tableau 2

91.

Dossier du médicament expérimental en cas de placebo

Dossier d'un médicament expérimental utilisé comme placebo	Données sur la qualité	Données non cliniques	Données cliniques
Le médicament expérimental est un placebo.	P+A	Non	Non
Le médicament expérimental est un placebo et le placebo a la même composition que le médicament expérimental soumis à l'essai, il est fabriqué par le même fabricant et il n'est pas stérile.	Non	Non	Non

Dossier d'un médicament expérimental utilisé comme placebo	Données sur la qualité	Données non cliniques	Données cliniques
Le médicament expérimental est un placebo et il a été soumis dans une demande d'essai clinique précédent dans l'État membre concerné.	Non	Non	Non

[S: données relatives au principe actif; P: données relatives au médicament expérimental; A: annexes à la version en vigueur du *Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials* ⁽¹⁾.]

⁽¹⁾ CHMP/QWP/185401/2004 final (http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm).

2.8. Médicaments non expérimentaux utilisés pour l'essai

92. Les médicaments utilisés dans le cadre d'un essai clinique et ne répondant pas à la définition d'un médicament expérimental sont des médicaments non expérimentaux. La «frontière» entre les médicaments expérimentaux et les médicaments non expérimentaux est décrite dans le document *Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and other medicinal products used in Clinical Trials* ⁽¹⁾.
93. Il est vivement recommandé d'utiliser des médicaments non expérimentaux faisant l'objet d'une autorisation de mise sur le marché dans l'État membre concerné. Si ce n'est pas possible, on optera alors pour des médicaments non expérimentaux faisant l'objet d'une autorisation de mise sur le marché dans un autre État membre. Si ce n'est pas possible, on choisira des médicaments non expérimentaux faisant l'objet d'une autorisation de mise sur le marché dans un pays ICH ou dans un pays tiers ayant conclu un accord de reconnaissance mutuelle (ARM) avec l'UE («pays ARM») ⁽²⁾. Si cela n'est pas possible, le choix se portera sur des médicaments non expérimentaux faisant l'objet d'une autorisation de mise sur le marché dans un autre pays tiers. À défaut, un médicament non expérimental sans autorisation de mise sur le marché peut être utilisé.
94. Pour les exigences liées au dossier du médicament non expérimental, il convient de se reporter aux lignes directrices applicables publiées dans *EudraLex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union*, volume 10 ⁽³⁾.

2.9. Vue d'ensemble des autres documents à présenter

95. Les documents complémentaires suivants doivent être ajoutés au dossier de demande soumis à l'autorité nationale compétente de l'État membre concerné:
- 1) une copie de l'avis du comité d'éthique de l'État membre concerné, que la demande ait été soumise parallèlement ou plus tard, dès qu'il est disponible, sauf si le comité d'éthique notifie au demandeur qu'il a adressé une copie de son avis à l'autorité nationale compétente de l'État membre concerné. Le fait de soumettre ce document après une demande d'autorisation

n'est pas considéré comme un changement de la documentation aux termes de la section 2.1.4.2;

- 2) si celui-ci est disponible, une copie du résumé de l'avis scientifique rendu par un État membre ou par l'Agence en ce qui concerne l'essai clinique. Le fait de soumettre ce document après une demande d'autorisation n'est pas considéré comme un changement de la documentation aux termes de la section 2.1.4.2;
 - 3) si l'essai clinique s'inscrit dans un plan d'investigation pédiatrique (PIP) approuvé, une copie de la décision de l'Agence relative à l'approbation du PIP, ainsi que l'avis du comité pédiatrique, sauf si ces documents sont pleinement accessibles sur Internet. Dans ce cas, il suffit d'indiquer le lien vers ces documents dans la lettre de couverture (voir section 2.3). Le fait de soumettre ce document après une demande d'autorisation n'est pas considéré comme un changement de la documentation aux termes de la section 2.1.4.2;
 - 4) le contenu de l'étiquetage du médicament expérimental;
 - 5) la preuve du paiement de droits éventuels.
96. Le tableau 3 donne une liste définitive des documents à présenter.

Tableau 3

Liste des documents à fournir à l'autorité nationale compétente de l'État membre concerné, conformément aux présentes indications détaillées

- Lettre de couverture contenant les éléments indiqués à la section 2.3;
- Formulaire de demande d'essai clinique;
- Protocole contenant les éléments exposés à la section 2.5;
- Brochure pour l'investigateur ou document qui la remplace, tel que défini à la section 2.6;
- Dossier du médicament expérimental ou dossier simplifié du médicament expérimental, tel que défini aux sections 2.7 et 2.7.3;
- Dossier du médicament non expérimental, tel que défini à la section 2.8;
- Autres documents, tels que définis à la section 2.9.

2.10. Autres exigences nationales relatives aux documents

97. Les exigences nationales relatives au contenu du dossier de demande d'essai clinique peuvent aller au-delà de la liste des documents figurant à la section 2.9 dans les deux cas suivants:

⁽¹⁾ Voir http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm

⁽²⁾ Ces pays tiers sont le Canada, le Japon, la Suisse, l'Australie et la Nouvelle-Zélande.

⁽³⁾ Voir http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm

2.10.1. *Documents relatifs aux informations pertinentes pour les comités d'éthique, mais examinés exceptionnellement par les autorités compétentes nationales conformément à l'article 6, paragraphe 4, de la directive 2001/20/CE*

98. Les documents relatifs aux informations qui, selon l'article 6, paragraphe 2, de la directive 2001/20/CE, ne sont évaluées que par le comité d'éthique, ne doivent pas être soumis à l'autorité nationale compétente de l'État membre concerné.

99. Cependant, si un État membre a décidé, conformément à l'article 6, paragraphe 4, de la directive 2001/20/CE, de charger son autorité nationale compétente d'examiner:

- les dispositions prévues en vue d'une réparation ou d'une indemnisation;
- les assurances ou indemnités couvrant la responsabilité de l'investigateur ou du promoteur;
- les indemnisations et rétributions des investigateurs et des participants à l'essai clinique;
- l'accord entre le promoteur et les sites où se déroulent les essais cliniques,

les documents correspondants doivent être présentés à l'autorité nationale compétente de cet État membre.

100. Les États membres qui décident d'élargir la portée de l'évaluation de l'autorité nationale compétente sont tenus d'en informer la Commission, les autres États membres et l'Agence. Ces États membres sont indiqués sur le site Internet «Essais cliniques» de la Commission européenne ⁽¹⁾.

2.10.2. *Documents relatifs aux informations portant sur une protection élargie des participants à des essais cliniques, conformément à l'article 3, paragraphe 1, de la directive 2001/20/CE*

101. Dans certains États membres, les dispositions nationales relatives à la protection des participants à des essais cliniques peuvent avoir une portée plus large que celles de la directive 2001/20/CE (voir article 3, paragraphe 1, de la directive 2001/20/CE).

102. Pour que l'autorité nationale compétente évalue la conformité à ces dispositions nationales (ci-après dénommées «dispositions nationales sous-jacentes»), les États membres peuvent exiger des informations complémentaires dans le dossier de demande d'essai clinique.

103. Cependant, les États membres peuvent demander ces informations complémentaires uniquement si les dispositions nationales sous-jacentes sont conformes à la directive 2001/20/CE. Cela nécessite en particulier que les dispositions nationales sous-jacentes

— visent clairement à garantir une protection plus complète du sujet soumis à l'essai clinique que les dispositions de la directive 2001/20/CE;

— soient appropriées et proportionnées à l'objectif visé;

— soient conformes aux procédures exposées dans la directive 2001/20/CE;

— soient conformes aux délais fixés dans la directive 2001/20/CE.

104. La Commission s'assurera que les dispositions nationales sous-jacentes répondent à ces exigences.

3. NOTIFICATION DE MODIFICATIONS ET DE MESURES ASSOCIÉES

3.1. Base juridique et champ d'application

105. L'article 10, point a), de la directive 2001/20/CE est libellé comme suit:

«après le commencement de l'essai clinique, le promoteur peut apporter des modifications au protocole. Lorsque ces modifications sont substantielles et de nature à avoir des incidences sur la sécurité des participants ou à changer l'interprétation des pièces scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de l'essai, ou si elles sont significatives de quelque autre point de vue que ce soit, le promoteur notifie les raisons et le contenu de ces modifications aux autorités compétentes du ou des États membres concernés et en informe le ou les comités d'éthique concernés conformément aux articles 6 [Comité d'éthique] et 9 [Commencement d'un essai clinique].»

106. Étant donné les conséquences juridiques identiques d'une modification qui est «substantielle et de nature à avoir des incidences sur la sécurité des participants ou à changer l'interprétation des pièces scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de l'essai» et d'une modification qui est «significative de quelque autre point de vue que ce soit», le terme «modification substantielle» utilisé dans les présentes indications fait référence aux deux types de modification.

⁽¹⁾ http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/human-use/clinical-trials/index_en.htm

107. La notification ou la présentation d'informations ⁽¹⁾ est obligatoire uniquement si la modification est une modification substantielle. La directive 2001/20/CE n'exige pas la notification ni la présentation immédiate d'informations pour des modifications non substantielles. Ni les autorités nationales compétentes de l'État membre concerné ni son comité d'éthique ne peuvent obliger le promoteur à leur soumettre des modifications non substantielles. À cet égard, les règles relatives aux modifications non substantielles (voir section 3.6) s'appliquent.

3.2. Notion de «modification»

108. Les changements suivants ne sont pas considérés comme une «modification» au sens de l'article 10, point a), de la directive 2001/20/CE:

- changement apporté aux documents présentés à l'autorité nationale compétente pendant l'évaluation de la demande d'autorisation par cette autorité (concernant ces aspects, voir la section 2.1.4.2);
- changement apporté aux documents présentés au comité d'éthique pendant l'évaluation de la demande d'autorisation par ce comité.

109. L'article 10, point a), de la directive 2001/20/CE vise uniquement les modifications apportées à un *protocole* approuvé. Il faut entendre par là également tous les documents présentés dans le cadre du protocole approuvé.

110. Le rapport annuel de sécurité prévu à l'article 17, paragraphe 2, de la directive 2001/20/CE n'est pas en soi une modification et il n'est donc pas nécessaire de le notifier comme modification substantielle à l'autorité nationale compétente de l'État membre concerné. Cependant, le promoteur doit vérifier si les données présentées dans le rapport annuel de sécurité nécessitent de modifier les documents présentés avec la demande d'autorisation d'essai clinique. Si cette modification est substantielle, les règles de notification des modifications substantielles s'appliquent à ces changements.

111. Un changement de la personne de contact ou des coordonnées de la personne de contact (par exemple: changement de l'adresse de courrier électronique ou de l'adresse postale) n'est pas considéré comme une modification si le promoteur et le représentant légal demeurent identiques. Le promoteur doit toutefois garantir que l'autorité nationale compétente de l'État membre concerné est informée de ce changement dès que possible, pour lui permettre d'exercer sa fonction de surveillance.

3.3. Notion de «substantielle»

112. Les modifications apportées à l'essai sont considérées comme «substantielles» lorsqu'elles sont susceptibles d'avoir des incidences importantes sur:

- la sécurité ou l'intégrité physique ou mentale des participants à l'essai clinique ou
- la valeur scientifique de l'essai.

113. Dans tous les cas, une modification est considérée comme «substantielle» uniquement lorsque l'un de ces critères ou les deux sont remplis.

114. Il appartient au promoteur d'évaluer dans quelle mesure une modification doit être considérée comme «substantielle». Cette évaluation doit être réalisée au cas par cas, compte tenu des critères ci-dessus. La responsabilité de cette évaluation incombe au promoteur, mais, si le promoteur consulte l'autorité nationale compétente, celle-ci doit formuler un avis sans délai et gratuitement.

115. Il convient toutefois de veiller à éviter toute déclaration excessive en appliquant ces critères. En particulier, il n'est pas nécessaire de considérer par défaut tout changement apporté au formulaire de demande d'essai clinique comme une modification «substantielle».

116. La mise à jour annuelle de la brochure pour l'investigateur prévue à l'article 8 de la directive 2005/28/CE n'est pas en soi une modification substantielle. Cependant, le promoteur doit vérifier si la mise à jour est liée à des changements qu'il convient de considérer comme substantiels. Dans ce cas, les règles de notification des modifications substantielles s'appliquent à ces changements.

117. Le promoteur doit également évaluer si la combinaison de plusieurs modifications substantielles 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.

3.4. Exemples

118. Compte tenu de ces critères, les exemples suivants devraient aider le promoteur à prendre une décision au cas par cas. Ces exemples se rapportent uniquement aux aspects évalués par l'autorité nationale compétente de l'État membre concerné. Pour les aspects examinés par le comité d'éthique, il convient de se reporter aux indications de la Commission basées sur l'article 8 de la directive 2001/20/CE.

3.4.1. Modifications relatives au protocole de l'essai clinique

119. En ce qui concerne le protocole, la liste non exhaustive ci-dessous énumère des modifications qui sont généralement «substantielles»:

- a) changement de l'objectif principal de l'essai clinique;

⁽¹⁾ La directive 2001/20/CE fait la distinction entre la *notification* à l'autorité nationale compétente et l'*information* du comité d'éthique. Aux fins des présentes indications, ces deux types de soumission seront désignés par le terme de «notification».

- b) changement du point final primaire ou secondaire, susceptible d'avoir des incidences importantes sur la sécurité ou sur la valeur scientifique de l'essai clinique;
- c) utilisation d'une nouvelle mesure pour le point final primaire;
- d) nouvelles données toxicologiques ou pharmacologiques ou nouvelle interprétation de ces données, susceptible d'avoir des incidences sur l'évaluation risques/bénéfices;
- e) changement dans la définition de la fin de l'essai, même si l'essai est, en pratique, déjà terminé;
- f) ajout d'un bras d'essai ou d'un groupe de placebo;
- g) changement des critères d'inclusion ou d'exclusion, par exemple changement de la tranche d'âge, si ces changements sont susceptibles d'avoir des incidences importantes sur la sécurité ou sur la valeur scientifique de l'essai clinique;
- h) réduction du nombre de visites de surveillance;
- i) changement 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 clinique;
- j) retrait d'un comité indépendant de surveillance des données;
- k) changement de médicaments expérimentaux;
- l) changement de dosage des médicaments expérimentaux;
- m) changement de mode d'administration des médicaments expérimentaux;
- n) changement de la conception de l'étude, susceptible d'avoir des incidences importantes sur l'analyse statistique primaire, sur l'analyse statistique secondaire principale ou sur l'évaluation des risques/bénéfices.
120. En ce qui concerne le protocole, la liste non exhaustive ci-dessous énumère des modifications qui *ne* sont généralement pas «substantielles»:
- a) changements dans l'identification de l'essai (exemple: changement de titre, etc.);
- b) ajout ou suppression de points finaux tertiaires ou exploratoires;
- c) légère augmentation de la durée de l'essai (inférieure à 10 % de la durée totale de l'essai);
- d) augmentation de la durée totale de l'essai supérieure à 10 %, pour autant que:
- l'exposition au traitement avec le médicament expérimental ne soit pas prolongée,
 - la définition de la fin de l'essai demeure inchangée,
 - les conditions de surveillance soient inchangées;
- e) changement du nombre de participants à l'essai clinique par site d'essai, si le nombre total de participants dans l'État membre concerné est identique ou si l'augmentation ou la diminution n'est pas significative par rapport au nombre absolu de participants;
- f) changement du nombre de participants à l'essai clinique dans l'État membre concerné, si le nombre total de participants est identique ou si l'augmentation ou la diminution n'est pas significative par rapport au nombre absolu de participants;
- g) changement dans la documentation utilisée par l'équipe de recherche pour enregistrer les données d'étude (exemple: cahier d'observation ou fiche de collecte de données);
- h) surveillance de sécurité supplémentaire, ne s'inscrivant pas dans le cadre d'une mesure urgente de sécurité mais réalisé à titre de précaution;
- i) clarifications mineures du protocole;
- j) correction d'erreurs typographiques.
- 3.4.2. *Modifications relatives au dossier du médicament expérimental*
121. Les indications concernant les changements apportés au dossier du médicament expérimental se trouvent au chapitre 8 du document *Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials* ⁽¹⁾.
- 3.4.3. *Modifications relatives à la brochure pour l'investigateur*
122. En ce qui concerne la brochure pour l'investigateur, la liste non exhaustive ci-dessous énumère des modifications qui sont généralement «substantielles»:
- (¹) CHMP/QWP/185401/2004 final (http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm).

- a) nouvelles données toxicologiques ou pharmacologiques ou nouvelle interprétation de ces données présentant un intérêt pour l'investigateur;
- b) changements dans les informations de sécurité de référence destinées au rapport annuel de sécurité.
- 3.4.4. *Modifications relatives à d'autres documents initiaux étayant la demande d'autorisation de l'essai clinique*
123. En ce qui concerne les autres documents initiaux, la liste non exhaustive ci-dessous énumère des modifications qui sont généralement «substantielles»:
- a) changement du promoteur ou de son représentant légal;
- b) retrait ou suspension de l'autorisation de mise sur le marché du médicament expérimental.
124. En ce qui concerne les autres documents initiaux, la liste ci-dessous énumère des modifications qui ne sont généralement pas «substantielles»:
- a) tout changement de personnes autres que le promoteur ou son représentant légal, par exemple: demandeur, associés de recherche clinique surveillant l'essai clinique pour l'investigateur et organismes de recherche clinique (il est à noter que le promoteur ou son représentant légal demeure responsable de l'essai clinique vis-à-vis de l'autorité nationale compétente);
- b) tout changement dans les coordonnées des personnes citées dans la documentation (voir cependant section 3.2 pour les coordonnées de la personne de contact);
- c) changements dans l'organisation interne du promoteur ou des personnes auxquelles certaines tâches ont été déléguées;
- d) changements dans les conditions logistiques de stockage ou de transport des échantillons;
- e) changement des équipements techniques;
- f) ajout ou suppression, en soi, d'un État membre ou pays tiers concerné.
125. Les modifications substantielles peuvent porter sur des informations pertinentes pour l'évaluation menée par l'autorité nationale compétente, par le comité d'éthique ou par les deux.
126. En ce qui concerne les modifications substantielles apportées aux informations évaluées uniquement par l'autorité nationale compétente de l'État membre concerné, le promoteur doit notifier la modification uniquement à l'autorité nationale compétente.
127. En ce qui concerne les modifications substantielles apportées aux informations évaluées, selon la directive 2001/20/CE, uniquement par le comité d'éthique de l'État membre concerné, le promoteur doit notifier la modification uniquement au comité d'éthique. Cela s'applique en particulier aux informations portant sur:
- le site de l'essai clinique [article 6, paragraphe 3, point f), de la directive 2001/20/CE];
 - les informations écrites qui doivent être fournies au participant à l'essai clinique afin d'obtenir son consentement éclairé [article 6, paragraphe 3, point g), de la directive 2001/20/CE];
 - l'investigateur [article 6, paragraphe 3, point d), de la directive 2001/20/CE].
128. Ces aspects sont traités dans les indications séparées de la Commission basées sur l'article 8 de la directive 2001/20/CE.
129. En cas de modifications substantielles concernant des informations évaluées à la fois par l'autorité nationale compétente et le comité d'éthique de l'État membre concerné, le promoteur doit transmettre les notifications en parallèle.
130. Il n'est pas nécessaire de notifier «pour information uniquement» des modifications substantielles à l'un des organismes (autorité nationale compétente ou comité d'éthique) si ces informations sont évaluées par l'autre organisme.
131. Dans la pratique, il est nécessaire que l'autorité nationale compétente et le comité d'éthique de l'État membre concerné communiquent entre eux pour garantir un échange de compétences ou d'informations. Cela peut être particulièrement utile, par exemple, pour:
- évaluer les informations scientifiques nécessitant des compétences spécifiques;
 - assurer des inspections efficaces des sites d'essais cliniques;
 - mettre à jour les informations pertinentes dans EudraCT.

3.5. Organismes à notifier

3.6. Modifications non substantielles

132. Le promoteur n'est pas tenu de notifier les modifications non substantielles à l'autorité nationale compétente ni au comité d'éthique. En revanche, il y a lieu d'enregistrer et d'indiquer les modifications non substantielles dans les documents présentés ultérieurement, par exemple lors de la notification ultérieure d'une modification substantielle. Cela présente un intérêt particulier pour le formulaire de demande d'essai clinique car celui-ci doit être intégralement mis à jour à l'occasion d'une modification substantielle. Les documents justificatifs de modifications non substantielles doivent être également disponibles sur demande pour l'inspection sur le site de l'essai ou dans les locaux du promoteur, selon le cas.

3.7. Présentation et contenu de la notification

133. La notification d'une modification substantielle doit comprendre les éléments suivants:

- a) une lettre de couverture signée, comprenant:
- en objet, le numéro EudraCT et le numéro de protocole du promoteur (s'il est disponible), ainsi que le titre de l'essai et le numéro de code de modification du promoteur permettant l'identification univoque de la modification substantielle. Il convient de veiller à utiliser le numéro de code de manière cohérente,
 - l'identification du demandeur,
 - l'identification de la modification (numéro de code de la modification substantielle du promoteur ⁽¹⁾ et date). Une modification peut se rapporter à plusieurs changements effectués dans le protocole ou dans les documents justificatifs scientifiques,
 - l'indication mise en évidence de tout point spécifique lié à la modification et l'indication de l'endroit où se trouve l'information ou le texte pertinent dans le dossier de demande initial,
 - l'identification de toute information ne figurant pas dans le formulaire de notification de modification et susceptible d'avoir des incidences sur le risque pour les participants à l'essai,
 - le cas échéant, la liste de tous les essais cliniques concernés, avec les numéros EudraCT et les numéros de codes de modification respectifs (voir ci-dessus);

b) le formulaire de notification de modification, tel que modifié, publié dans le volume 10 d'*EudraLex — The*

⁽¹⁾ Le numéro de code permet d'identifier la modification et se rapporte à tous les documents présentés. Le promoteur décide quel est le code à utiliser. La section E1 du formulaire de modification doit être complétée avec la date et la version de la nouvelle modification faisant l'objet de ce formulaire.

Rules Governing Medicinal Products in the European Union ⁽²⁾. Seul ce formulaire de notification de modification doit être utilisé;

- c) une description de la modification:
- l'extrait des documents modifiés, présentant l'ancienne et la nouvelle version grâce à la fonction de suivi des modifications, ainsi que l'extrait présentant uniquement la nouvelle version,
 - par dérogation au point précédent, la nouvelle version du document, si les changements sont si vastes ou profonds qu'ils justifient une version entièrement nouvelle du document. Dans ce cas, un tableau supplémentaire doit indiquer les modifications apportées aux documents. Dans cette liste, les changements identiques peuvent être regroupés.

La nouvelle version doit être identifiée par la date et comporter un numéro de version actualisé;

- d) des informations justificatives complémentaires, y compris, le cas échéant:
- des résumés de données,
 - une évaluation globale actualisée des risques/bénéfices,
 - les conséquences éventuelles pour les sujets déjà inclus dans l'essai,
 - les conséquences éventuelles pour l'évaluation des résultats;
- e) une copie révisée du fichier XML intégrant les données modifiées, si une modification substantielle implique des changements dans les données saisies dans le formulaire de demande d'essai clinique. Si le formulaire n'est pas soumis via un système télématique, les champs concernés par la modification substantielle doivent être mis en évidence dans la version révisée ⁽³⁾.

134. Si une modification substantielle a des effets sur plus d'un essai clinique du même promoteur et du même médicament expérimental, le promoteur peut adresser une seule notification à l'autorité nationale compétente ou au comité d'éthique de l'État membre concerné. La lettre de couverture et la notification doivent contenir une liste de tous les essais cliniques concernés, avec leurs numéros EudraCT et les numéros de codes de modification respectifs. Si la modification substantielle implique des changements dans plusieurs formulaires de demande d'essai clinique, tous les formulaires doivent être mis à jour (voir section 3.7).

⁽²⁾ http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm

⁽³⁾ La section A4 du formulaire de demande d'essai clinique doit comprendre la version et la date du protocole autorisé initialement et ces éléments ne doivent pas changer si le protocole est modifié ultérieurement. La section B4 du formulaire de modification doit comprendre la version et la date du protocole autorisé en vigueur. Il est à noter qu'il n'est pas nécessaire de modifier la section H du formulaire de demande d'essai clinique, car celle-ci concerne le statut du formulaire de demande d'essai clinique présenté au comité d'éthique au moment de la soumission de ce formulaire à l'autorité compétente.

3.8. Délai de réponse, mise en œuvre

135. L'article 10, point a), deuxième et troisième alinéas, de la directive 2001/20/CE est libellé comme suit:

«Sur la base des éléments visés à l'article 6, paragraphe 3, et conformément à l'article 7, le comité d'éthique rend un avis dans un délai maximum de 35 jours à compter de la date de la réception de la proposition de modification en bonne et due forme. Si cet avis n'est pas favorable, le promoteur ne peut pas mettre en œuvre la modification du protocole.

Si l'avis du comité d'éthique est favorable, et si les autorités compétentes des États membres n'ont pas émis d'objections motivées à l'encontre de ces modifications substantielles, le promoteur poursuit la conduite de l'essai clinique en suivant le protocole modifié. Dans le cas contraire, soit le promoteur tient compte de ces objections et adapte, en conséquence, la modification envisagée du protocole, soit il retire sa proposition de modification.»

136. En conséquence, le comité d'éthique doit rendre un avis sur la validité de la soumission d'une modification substantielle proposée dans un délai de 35 jours civils. Si la soumission est jugée valide par le comité d'éthique, ce dernier doit en informer le demandeur dans les dix premiers jours civils de cette période de 35 jours. Les motifs doivent être indiqués.
137. En ce qui concerne l'autorité nationale compétente, aucun délai n'est fixé dans la directive 2001/20/CE et, compte tenu du délai d'approbation des demandes d'autorisation, l'autorité nationale compétente est invitée à répondre dans les 35 jours civils suivant la réception de la notification valide d'une modification. Cette période inclut la validation de la soumission. Si une soumission n'est pas valide (par exemple si le dossier ne contient pas la documentation prévue par les présentes indications), l'autorité nationale compétente est invitée à en informer le demandeur dans les dix premiers jours civils de cette période de 35 jours. Les motifs doivent être indiqués. Ce délai de réponse peut être prolongé si une telle prolongation est justifiée par la nature de la modification substantielle, par exemple si l'autorité nationale compétente doit consulter un groupe ou comité d'experts. Dans ce cas, l'autorité nationale compétente doit notifier au promoteur la durée et les motifs de la prolongation. Si l'autorité nationale compétente déclare qu'elle n'émet aucune objection motivée, le promoteur peut mettre en œuvre les changements même si moins de 35 jours se sont écoulés depuis l'enregistrement de la modification substantielle.
138. En ce qui concerne les modifications soumises soit au comité d'éthique seul, soit à l'autorité nationale compé-

tente seule, le promoteur peut mettre en œuvre la modification lorsque l'avis du comité d'éthique est favorable ou lorsque l'autorité nationale compétente n'a émis aucune objection motivée.

139. Jusqu'alors, l'essai peut continuer sur la base de la documentation initiale, sauf si les règles relatives à des mesures urgentes de sécurité s'appliquent.
140. Les demandeurs doivent être conscients du fait que ces procédures sont destinées à garantir un traitement rapide et efficace des modifications substantielles. Dans ce contexte, une documentation insatisfaisante risque de conduire au rejet de la modification substantielle, sans préjudice toutefois du droit à resoumission du demandeur.
141. Une fois la demande approuvée, il appartient au promoteur de garantir que les changements sont communiqués aux investigateurs.

3.9. Notification de mesures urgentes de sécurité

142. L'article 10, point b), de la directive 2001/20/CE est libellé comme suit:

«sans préjudice du point a), et selon les circonstances, notamment la survenue de tout fait nouveau concernant le déroulement de l'essai ou le développement du médicament expérimental lorsque ce fait nouveau est susceptible de porter atteinte à la sécurité des participants de l'essai, le promoteur ainsi que l'investigateur prennent les mesures urgentes de sécurité appropriées afin de protéger les participants contre un danger immédiat. Le promoteur informe sans délai les autorités compétentes de ces faits nouveaux et des mesures prises et s'assure que le comité d'éthique est informé simultanément.»

143. Des mesures urgentes de sécurité sont prises par exemple si, pour des raisons concernant la sécurité des participants à l'essai clinique, l'essai est arrêté temporairement (voir section 3.10) ou si des mesures complémentaires de surveillance sont mises en place.
144. Des mesures urgentes de sécurité peuvent être prises sans notification préalable à l'autorité nationale compétente. Cependant, le promoteur doit informer *ex post* l'autorité nationale compétente et le comité d'éthique de l'État membre concerné des nouveaux événements, des mesures prises et du plan d'actions à mener dès que possible. Lorsque le premier contact est effectué par téléphone, celui-ci doit être suivi d'une télécopie ou d'un courrier électronique pour des raisons de traçabilité. Un rapport écrit sera établi par la suite.
145. La notification *ex post* des mesures urgentes de sécurité est indépendante de l'obligation de:

- notifier les modifications substantielles (voir ci-dessus);
- notifier l'arrêt anticipé de l'essai dans les 15 jours, conformément à l'article 10, point c), de la directive 2001/20/CE (voir ci-dessous, section 4.2.2);
- notifier les événements indésirables et les effets indésirables graves conformément aux articles 16 et 17 de la directive 2001/20/CE.

3.10. Cessation temporaire d'un essai

146. La cessation temporaire d'un essai est un arrêt de l'essai, non envisagé dans le protocole approuvé, mais avec l'intention de reprendre l'essai ultérieurement.

147. Une cessation temporaire peut être:

- une modification substantielle ou
- une partie d'une mesure urgente de sécurité visée à l'article 10, point b), de la directive 2001/20/CE. Dans ce cas, la notification de la cessation temporaire d'un essai doit intervenir immédiatement et, conformément à l'article 10, point c), deuxième phrase, de la directive 2001/20/CE, au plus tard dans les 15 jours suivant le début de l'arrêt temporaire de l'essai.

148. Les raisons et l'objet de l'arrêt (arrêt du recrutement ou interruption du traitement de sujets déjà inclus, par exemple) doivent être expliqués clairement dans la notification (en cas de modification substantielle, voir section 3.7) ou dans l'information *ex post* (en cas de mesures urgentes de sécurité, voir section 3.9).

149. Le redémarrage de l'essai doit être traité comme une modification substantielle et il convient donc d'apporter la preuve que l'essai peut reprendre sans risque.

150. Si le promoteur décide de ne pas reprendre un essai arrêté temporairement, il doit en informer l'autorité nationale compétente de l'État membre concerné dans les 15 jours suivant sa décision, conformément à l'article 10, point c), deuxième phrase, de la directive 2001/20/CE (voir section 4.2).

3.11. Suspension/interdiction d'un essai clinique par l'autorité nationale compétente en cas de doutes sur la sécurité ou le bien-fondé scientifique

151. L'article 12, paragraphe 1, de la directive 2001/20/CE est libellé comme suit:

«Si un État membre a des raisons objectives de considérer que les conditions de la demande d'autorisation visée à l'article 9, paragraphe 2, ne sont plus réunies ou s'il

détient des informations qui suscitent des doutes quant à la sécurité ou au bien-fondé scientifique de l'essai clinique, cet État membre peut procéder à la suspension ou à l'interdiction de l'essai clinique en question qu'il signifie au promoteur.

Avant de prendre une décision, l'État membre, sauf en cas de risque imminent, demande l'avis du promoteur et/ou de l'investigateur; cet avis doit lui être notifié dans un délai d'une semaine.

Dans ce cas, l'autorité compétente concernée informe immédiatement les autres autorités compétentes, le comité d'éthique concerné, l'agence, ainsi que la Commission de sa décision de suspension ou d'interdiction et des raisons qui l'ont motivée.»

152. Si l'essai est arrêté suite à une suspension, les règles de notification de fin d'essai s'appliquent (voir ci-dessous, section 4.2).

3.12. Non-conformité aux règles applicables pour les essais cliniques

153. L'article 12, paragraphe 2, de la directive 2001/20/CE est libellé comme suit:

«Si une autorité compétente 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 qu'il doit mettre en œuvre pour remédier à cet état de fait. L'autorité compétente concernée informe immédiatement le comité d'éthique, les autres autorités compétentes et la Commission de ce plan.»

154. Le «plan d'action» de l'autorité nationale compétente doit comporter un calendrier de mise en œuvre et une date à laquelle le promoteur doit rendre compte à l'autorité nationale compétente des progrès et de l'achèvement de sa mise en œuvre.

155. Le promoteur doit garantir que le «plan d'action» défini par l'autorité nationale compétente est mis en œuvre immédiatement et rendre compte à l'autorité nationale compétente de l'État membre concerné des progrès et de l'achèvement de sa mise en œuvre conformément au calendrier établi.

156. L'autorité nationale compétente doit informer les autres autorités nationales compétentes, le comité d'éthique de l'État membre concerné et la Commission de ce «plan d'action».

4. DÉCLARATION DE FIN DE L'ESSAI CLINIQUE

4.1. Base juridique et champ d'application

157. L'article 10, point c), de la directive 2001/20/CE est libellé comme suit:

«dans un délai de 90 jours suivant la fin d'un essai clinique, le promoteur avise les autorités compétentes du ou des États membres concernés ainsi que le comité d'éthique, que l'essai clinique est terminé. Lorsque l'arrêt de l'essai clinique doit être anticipé, ce délai est ramené à 15 jours et les raisons qui le motivent sont clairement exposées.»

158. Le terme «fin de l'essai clinique» n'est pas défini dans la directive 2001/20/CE. Ce terme doit être défini dans le protocole (pour information, voir section 2.5). Pour les changements apportés à la définition, voir la section 3.4.1.

4.2. Procédure de déclaration de fin de l'essai

4.2.1. Règles générales

159. Le promoteur doit fournir une déclaration de fin d'essai lorsque l'ensemble de l'essai est terminé dans tous les États membres/pays tiers concernés. La fin de l'essai clinique est définie dans le protocole (voir section 4.1).

160. Cette déclaration doit être adressée à l'autorité nationale compétente et au comité d'éthique de tous les États membres concernés, dans les 90 jours suivant la fin de l'essai clinique. Il convient d'utiliser pour cela le formulaire publié dans le volume 10 d'*EudraLex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* ⁽¹⁾.

161. Il appartient aux États membres informés de saisir cette information dans la base de données EudraCT.

4.2.2. Délai réduit pour arrêt anticipé

162. Si l'essai clinique se termine plus tôt que prévu non pas pour des raisons de sécurité, mais pour d'autres raisons, par exemple parce que le recrutement a été plus rapide que prévu, cette fin n'est pas considérée comme un «arrêt anticipé».

163. En cas d'arrêt anticipé, le promoteur doit notifier la fin de l'essai à l'autorité nationale compétente et au comité d'éthique de l'État membre concerné, immédiatement et au plus tard dans les 15 jours suivant la cessation de l'essai; il doit en expliquer clairement les raisons et décrire, le cas échéant, les mesures de suivi prises pour des raisons de sécurité.

4.3. Rapport sommaire d'essai clinique

164. Le rapport sommaire d'essai clinique fait partie de la notification de fin d'essai, bien qu'il ne soit généralement soumis qu'après la notification de fin d'essai. Le promoteur doit fournir ce rapport sommaire dans l'année suivant la fin de l'ensemble de l'essai pour les essais cliniques pédiatriques. Pour ce qui est des essais cliniques pédiatriques, les délais sont fixés dans la communication 2009/C28/01 de la Commission. En ce qui concerne les dispositions relatives à la soumission du rapport sommaire d'essai clinique, sa présentation, son contenu et son accessibilité au public, il convient de se reporter aux communications 2009/C28/01 et 2008/C168/02 de la Commission ainsi qu'aux documents d'orientation techniques établissant les dispositions de leur mise en œuvre ⁽²⁾.

⁽¹⁾ http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm

⁽²⁾ http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm