

ANNEXE 4**Informations à préciser dans le dossier de demande d'autorisation d'essai clinique pour les essais cliniques de 1ère administration à l'Homme**

Le promoteur d'un essai clinique de 1ère administration à l'Homme d'un médicament expérimental (ME) doit tenir compte de la recommandation de l'EMA intitulée « Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products », disponible sur le site internet de l'ANSM (cf. section « Adresses utiles » au début de cet avis aux promoteurs), en identifier les facteurs de risque éventuels et mettre en œuvre, le cas échéant, les modalités préconisées de gestion du risque.

Aussi pour de tels essais, il est recommandé au demandeur de fournir les éléments suivants dans le dossier de demande d'autorisation d'essai clinique soumis à l'ANSM :

1. Justification de la classification « facteurs de risque » du médicament expérimental au regard de la recommandation européenne sus-citée ;

Concernant le médicament :

2. Présentation du ME, sa nature, son mode d'action, la nature de la ou des cibles, la relation effet-dose (in vivo, in vitro le cas échéant) ;

3. Présentation et discussion sur le ou les facteurs de risque du ME ;

4. Discussion sur les fonctions physiologiques de la cible chez l'homme et sur les réponses physiologiques en présence du ME ;

5. Argumentation sur le passage de la phase non clinique à la phase clinique tenant compte notamment des spécificités d'espèce animal-homme ;

6. Discussion sur les effets potentiels "on-target and off-target" ;

7. Discussion sur la pertinence du ou des modèles animaux en précisant les connaissances sur la distribution de la cible entre l'Homme et les espèces choisies ;

8. Discussion sur les risques potentiels chez l'Homme y compris à long terme.

Concernant l'essai :

9. Justification du choix de mener l'essai sur des patients volontaires ou des volontaires sains, en tenant compte notamment des risques possibles à long terme ;

10. Justification du choix de la forme pharmaceutique, de la voie d'administration du ME et de la durée/vitesse d'administration si administration du ME par voie intraveineuse ;

11. Justification du choix de la première dose administrée, de la dose maximale prévue ;

12. Justification du choix de la progression de doses, du nombre de sujets par cohorte ;

13. Justification de la durée de l'exposition au ME pour une personne ;

14. Justification des paramètres d'évaluation de la tolérance et/ou de l'activité pharmacologique, en fonction notamment des données non cliniques ;

15. Discussion sur les modalités détaillées de réalisation de l'essai.

Sont notamment à préciser et à justifier :

15.1. les modalités d'administration du ME aux sujets au sein d'une cohorte :

- administration séquentielle ou non.
- nombre de volontaires recevant simultanément le médicament.
- délai prévu entre l'administration à un volontaire et l'administration au volontaire suivant.
- critères pour passer à l'administration au volontaire suivant,
- critères d'arrêt des administrations aux sujets.

15.2. les modalités de passage d'un groupe/cohorte à l'autre :

- délai entre la fin des administrations dans un groupe et le début des administrations dans le groupe de dose suivant. Un protocole avec recouvrement des administrations entre deux groupes de doses devra être dûment justifié.
- critères d'administration au groupe suivant, critères de modification de la progression de dose et critères de choix de la nouvelle progression critères d'arrêt de la progression de dose au groupe suivant.
- les critères d'arrêt de l'administration du ME (arrêt d'une dose ; arrêt d'incrémentation des doses ; arrêt de la recherche pour une personne ; arrêt de l'ensemble de l'essai).

16. Discussion sur les modalités des prises de décision

16.1 La qualification (compétences) de la ou des personnes responsables de l'application des critères de surveillance et des prises de décisions qui en découlent (modifications du protocole, décision sur la progression des doses ou son arrêt, arrêt de l'administration à une cohorte ou arrêt de l'essai) doit être mentionnée et les moments où elles seront amenées à intervenir seront précisés.

16.2 La mise en place d'un comité de surveillance indépendant (data safety monitoring board) est décrite dans le protocole et la composition et les modalités de fonctionnement de ce comité sont précisées dans une chartre transmise dans le dossier de demande d'AEC.

17. Information sur le ou les lieux de recherche :

17.1 le nombre de centres

17.2 en cas d'essai multicentrique, la justification d'une telle organisation et la description de l'organisation mise en œuvre pour assurer une transmission immédiate des informations pertinentes et des prises de décision à tous les centres et investigateurs.

18. Description/discussion de la stratégie de gestion du risque potentiel :

18.1 modalités de surveillance et de prise en charge (y compris en cas d'urgence) des sujets lors de leur séjour dans le lieu de recherche et lors de la période ambulatoire, le cas échéant.

18.2 La durée de surveillance des volontaires sur le lieu de recherche et après leur sortie du lieu sera notamment précisée et justifiée ;

18.3 gestion d'un éventuel risque à long terme ;

18.4 stratégie de prévention ou de traitement des effets indésirables graves prédictibles.

- NB
- Il est recommandé que :
- les points sus-cités soient versés dans un tableau reprenant la numérotation ci-dessus ;
 - si certains des points sus-cités ne sont pas applicables au dossier déposé, le préciser dans la demande;
 - si, pour certains des points sus-cités, des éléments de réponse apparaissent dans d'autres pièces du dossier de demande d'AEC versé (protocole, DME...), le demandeur précise le document et la section du document auxquels il convient de se référer.

