

1. Objectif de la procédure CIM

L'objectif de la procédure CIM est de réduire de façon significative les délais d'autorisation des essais cliniques (AEC) de médicaments et de leurs modifications substantielles (AMS) (à cet égard, il est rappelé que le délai d'examen de la recevabilité des demandes d'autorisations est inclus dans le délai d'évaluation imparti à l'ANSM).

A cet effet, il est proposé, aux promoteurs qui en feraient la demande, que les questions éventuellement soulevées par l'ANSM, au cours de l'instruction des demandes d'AEC ou d'AMS leur soient transmises au fur et à mesure de leur disponibilité et non de façon groupée une fois l'ensemble de celles-ci disponibles.

L'évaluation des demandes d'AEC ou d'AMS par l'ANSM est en effet instruite par des évaluateurs compétents chacun dans des domaines distincts : domaine relatif à la qualité pharmaceutique, domaine relatif à la sécurité virale (pour les médicaments d'origine biologique), domaine non clinique et domaine clinique.

Or, les conclusions des évaluations de chacun d'entre eux, qu'elles soient favorables ou qu'elles se traduisent par des questions et/ou demandes de modifications, sont rendues en des temps différents et ne sont transmises au promoteur qu'une fois l'ensemble de celles-ci disponibles, par un seul courrier (appelé courrier intermédiaire ou « CI »), conformément à la réglementation (articles L. 1123-8 et R. 1123-32 du CSP).

La procédure CIM, outre la réduction des délais d'autorisation d'essais cliniques de médicaments, vise donc à permettre aux promoteurs qui le souhaitent :

- de disposer plus précocement des questions soulevées, celles-ci étant alors transmises au fur et à mesure de leur disponibilité domaine par domaine (qualité pharmaceutique, sécurité virale le cas échéant, non clinique, clinique) ;
- de disposer d'un délai de réponse en règle générale plus long que celui accordé hors procédure CIM.

2. Champ d'application

Cette procédure optionnelle s'applique à la demande des promoteurs pour tout type de dossiers de demande d'AEC ou d'AMS relatifs aux essais cliniques de médicaments, quelle que soit la phase de ces essais (de la phase 1 à la phase 4 incluse).

3. Demande d'application de la procédure CIM par les promoteurs

La procédure CIM est appliquée uniquement aux essais pour lesquels les promoteurs en ont fait la demande expresse, essai par essai.

Cette demande doit donc être formulée pour un essai donné lors du dépôt du dossier de demande d'AEC ou d'AMS. Il est conseillé au promoteur de formuler son souhait d'appliquer la procédure CIM dans le courrier de demande d'AEC ou d'AMS.

NB

En l'absence de demande d'application de la procédure CIM formulée par les promoteurs, les éventuelles questions et/ou demandes de modifications leur seront adressées en une seule fois, conformément à la réglementation en vigueur.

4. Application de la procédure CIM

Dès que les conclusions de l'évaluation d'un des domaines sont disponibles, celles-ci sont transmises au promoteur par télécopie dans un premier « courrier intermédiaire » (CI) et un délai de réponse est fixé.

Dans ce premier « courrier intermédiaire » l'état d'avancement de l'évaluation des autres domaines est indiqué (« en cours d'évaluation » ou « absence de question »).

Dès disponibilité des éventuelles questions suivantes relatives aux autres domaines, celles-ci sont alors transmises au promoteur par télécopie dans un second CI, voire dans un troisième CI, le dernier envoi de questions étant en principe transmis vers le J30 pour les demandes d'AEC. Il appartient aux promoteurs de répondre à ces questions CI par CI, dans les délais annoncés sur chacun des CI et non de façon groupée une fois l'ensemble des CI transmis.

Les délais de réponse alloués aux promoteurs sont similaires à ceux appliqués hors procédure CIM. Toutefois, pour les questions posées très précocement, l'ANSM allouera un délai de réponse plus long.

Lors de la transmission par l'ANSM de CI ultérieurs, les questions précédemment posées ne sont pas notées à nouveau, mais la mention « questions déjà posées » sera inscrite.

NB | Une seule série de questions sera formulée par domaine d'évaluation.

Les conclusions de l'ANSM, suite à l'évaluation des réponses du promoteur aux questions posées, sont transmises au promoteur en une seule fois, en fin de processus, par la délivrance d'une AEC ou AMS, si ces réponses se sont avérées satisfaisantes.

Cas particulier

L'objectif de la procédure CIM est de permettre la transmission des conclusions de l'évaluation par l'ANSM de chacun des domaines concernés (qualité pharmaceutique, sécurité virale, non clinique, clinique), au fur et à mesure de leur disponibilité, chaque domaine étant distinct.

Toutefois, dans certaines situations, rares, les conclusions de l'évaluation d'un domaine peuvent avoir des conséquences sur un autre domaine. Dans ces cas particuliers, les questions seront formulées dans la section du courrier intermédiaire correspondant au domaine à l'origine de ces questions.

Ainsi, à titre d'exemple, les conclusions de l'évaluation des données relatives à la qualité pharmaceutique du médicament peuvent mettre en évidence des impuretés susceptibles d'être génotoxiques, non décrites dans la partie non clinique du dossier d'AEC, et pour lesquelles des demandes complémentaires, non cliniques, peuvent être formulées par l'ANSM (demande de résultats de tests de génotoxicité par exemple). Dans ce cas, si des questions non cliniques ont déjà été formulées lors d'un précédent CI, les demandes complémentaires soulevées lors de l'évaluation des données de qualité pharmaceutique, bien qu'ayant une portée non clinique, seront formulées dans la section concernant le domaine « qualité pharmaceutique » et non dans la section concernant le domaine « non clinique ».

De même, les conclusions de l'évaluation des données non cliniques peuvent, dans de rares situations, aboutir à une demande de modification du protocole. Ces demandes seront alors formulées dans la section « non clinique » du courrier intermédiaire, et non dans la section « clinique », bien que des modifications du protocole soient formulées.

Ces situations, rares, peuvent nécessiter des ajustements de modalités et de calendrier de réponse des promoteurs. Les promoteurs sont alors invités à faire part de leurs difficultés / demandes d'aménagements en se rapprochant de la Direction Produits concernée de l'ANSM.

5. Exemple d'application de la procédure CIM

L'exemple présenté ici est celui d'un essai clinique de médicament pour lequel le déroulé de l'instruction de la demande d'AEC par l'ANSM est le suivant :

- conclusions de l'évaluation des données sur la qualité pharmaceutique disponibles à J10 : questions ;
- conclusions de l'évaluation des données non cliniques et cliniques favorables d'emblée à J35.

Dans cet exemple, hors procédure CIM, le courrier intermédiaire listant les questions soulevées par l'évaluation des données sur la qualité pharmaceutique ne sera transmis au promoteur qu'au J35, une fois l'ensemble des conclusions des différentes évaluations disponible. Une réponse du promoteur sera demandée pour le J45 et, si les réponses apportées sont satisfaisantes, une autorisation pourra être délivrée aux alentours du J50/J55.

Si la procédure CIM est appliquée à ce dossier :

- un CI faisant état des questions portant sur la qualité pharmaceutique sera transmis au promoteur à J10. Pour ce CI les réponses seront attendues pour le J 25.
- si les réponses apportées à ce CI sont acceptables, une autorisation pourra être délivrée aux alentours du J35.

Dans cet exemple, l'application de la procédure CIM aura permis la délivrance d'une AEC 15 jours plus tôt que si elle n'avait pas été appliquée.