

En dehors de tout cadre législatif ou réglementaire, l'ANSM propose une procédure de pré-soumission permettant aux promoteurs de solliciter son avis lors de la préparation de leur projet d'essai clinique, en amont du dépôt officiel de la demande d'autorisation d'essai clinique (AEC). Elle repose sur une base volontaire de la part des promoteurs. Elle n'est pas assujettie au paiement d'une taxe.

Le bénéfice de cette procédure est de permettre aux promoteurs :

- de soumettre *in fine* des dossiers de demande d'AEC répondant au mieux aux attentes de l'ANSM dans la mesure où ceux-ci intégreront les réponses aux demandes éventuellement formulées par l'Agence dans le cadre de cette pré-soumission ;
- de limiter le risque de refus d'autorisation d'essai clinique ou de retrait de dossier du fait de l'impossibilité pour le promoteur de répondre, dans les délais réglementaires, aux questions posées par l'Agence au cours de l'évaluation de la demande d'autorisation ;
- d'obtenir, le cas échéant, une autorisation d'essai dans des délais inférieurs à ceux fixés réglementairement.

NB

La procédure de pré-soumission a vocation à s'appliquer aux dossiers « quasi finalisés », c'est-à-dire pour lesquels un dépôt formel de demande d'AEC est proche (dans les 6 mois à venir). Les dossiers qui ne seraient qu'à un stade préliminaire de conception ne devront pas faire l'objet d'une demande d'avis dans le cadre de cette procédure mais peuvent faire l'objet d'une demande d'accompagnement de l'innovation.

1. Quels essais sont concernés ?

Cette procédure de pré-soumission concerne tous les essais cliniques de médicaments, y compris les médicaments de thérapie innovante (MTI) et MTI préparés ponctuellement (MTI-PP), et plus particulièrement :

- les essais à risques tels que les essais de première administration à l'Homme présentant un ou des facteurs de risques, tels que définis dans la recommandation européenne intitulée « Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products » (disponible sur le site internet de l'ANSM – cf. « Adresses utiles » en page 9 de ce document)
- les essais complexes (novel-novel, protocole intégré, adaptive design, plateforme).

Le promoteur peut choisir de pré-soumettre l'ensemble des documents techniques constitutifs d'un dossier de demande d'AEC ou solliciter l'avis de l'ANSM sur certains seulement de ces documents (telles que, par exemple, les données relatives à la sécurité virale du médicament expérimental ou les données non cliniques).

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

NB

La procédure de pré-soumission est réservée à la soumission de l'essai en amont du dépôt officiel d'une demande d'AEC. Toutefois, il est recommandé que les modifications substantielles portant sur le design d'un essai complexe tels que les essais « plateforme » soient soumises à l'ANSM en amont du dépôt de la demande d'autorisation de modification substantielle dans le cadre de la procédure de pré-soumission.

2. Procédure de pré-soumission d'une demande d'AEC

- Modalités d'envoi à l'ANSM

Le dossier de pré-soumission doit être transmis à l'ANSM :

- par courrier électronique à l'adresse e-mail dédiée en utilisant de préférence le système de messagerie sécurisée Eudralink proposé par l'EMA [cf. § 1.4 a) de cet avis aux promoteurs]
- et en indiquant dans l'objet de l'e-mail les mentions précisées à l'Annexe 3 de cet avis aux promoteurs

- **Validation**

L'ANSM indiquera au demandeur, dans un délai de **15 jours** calendaires à compter de la date de réception du dossier, si celui-ci est :

- recevable ;
- ou non recevable. Le dossier sera considéré non recevable s'il s'avère être incomplet ou si l'ANSM considère que le dossier soumis ne relève pas de la procédure de pré-soumission.

- **Evaluation**

Le courrier de synthèse de l'évaluation rendue par l'ANSM sur le dossier de pré-soumission sera transmis au demandeur par e-mail dans les **60 jours** suivant le dépôt de la demande de pré-soumission. L'ANSM s'efforcera de respecter ce délai. Ce courrier identifie les questions majeures potentiellement bloquantes en l'état des connaissances et du dossier versé au moment de la demande de pré-soumission. Pour certains dossiers, l'ANSM pourra joindre des remarques et/ou commentaires destinés à permettre au demandeur d'améliorer la qualité ou pertinence du projet scientifique.

Une fois l'évaluation de l'ANSM reçue, le demandeur pourra alors :

- soit revenir vers l'ANSM, avant de déposer formellement une demande d'AEC/MSA, afin, par exemple, de répondre aux questions ou objections formulées ou afin de modifier des éléments du dossier comme requis, le cas échéant ;
- soit déposer formellement une demande d'AEC/MSA.

Si le demandeur dépose une demande d'AEC/MSA faisant suite à une pré-soumission, il devra alors préciser les points éventuellement modifiés par rapport aux éléments versés dans le dossier de pré-soumission en suivant les instructions suivantes :

- si les modifications sont peu nombreuses, celles-ci pourront figurer dans le courrier de demande ;
- si les modifications sont nombreuses, le promoteur devra alors transmettre un tableau comparatif :
 - précisant les modifications apportées (situation avant modifications / situation après modifications),
 - précisant, le cas échéant, les demandes de modifications non prises en compte, en apportant une justification à cela ;
 - rappelant, dans chaque cas, le cas échéant, la question et / ou la demande formulée par l'ANSM.

Dans ce cas, la décision de l'ANSM, faisant suite au dépôt de la demande d'AEC/MSA, sera transmise au demandeur dans des délais susceptibles d'être inférieurs aux délais réglementaires si toutefois :

- le demandeur ne verse aucune donnée nouvelle à cette occasion ou s'il verse à cette occasion de nouvelles données, celles-ci sont conformes à la réglementation et leur évaluation par l'ANSM n'appelle pas de commentaires ni d'objections;
- le demandeur a apporté l'ensemble des modifications éventuellement demandées par l'ANSM dans le cadre de la pré-soumission et/ou a répondu de façon satisfaisante, du point de vue de l'ANSM, aux questions / objections également formulées dans ce cadre, le cas échéant ;
- aucun fait nouveau, susceptible de remettre en cause la sécurité des participants à inclure dans l'essai concerné, n'a été porté à la connaissance de l'ANSM entre le moment où celle-ci a rendu son avis sur le dossier pré-soumis et le moment du dépôt de la demande d'AEC/MSA.

3. Contenu du dossier de pré-soumission

Le dossier de pré-soumission comporte :

- **une lettre de demande de pré-soumission** (format libre)

Cette lettre précise :

- le numéro EudraCT de l'essai, si disponible à ce stade ;
- qu'il s'agit d'une pré-soumission ;
- un argumentaire justifiant la demande de pré-soumission avec présentation des points particuliers de l'essai sur lesquels le demandeur souhaite obtenir une évaluation de l'ANSM ;
- la date prévisionnelle de dépôt de la demande d'AEC (ou de MSA relatives au design de l'essai pour les essais de types « plateforme ») ;
- pour les essais portant sur un MTI ou MTI-PP : les informations supplémentaires suivantes :
 - le positionnement du demandeur et la justification vis-à-vis du statut réglementaire du produit (MTI, MTI-PP) et son caractère OGM ou non, le cas échéant,
 - précision du type de MTI ou MTI-PP : s'il s'agit d'un médicament de thérapie génique, médicament de thérapie cellulaire somatique, médicament issu de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire, médicament combiné de thérapie innovante
 - la liste des centres investigateurs pressentis pour participer à l'étude, s'ils ne sont pas mentionnés dans le protocole ou le synopsis.
- **l'ensemble des documents techniques nécessaires à l'évaluation d'un dossier de demande d'AEC ou de MSA** (cf. notamment § 1.5.2 de cet avis aux promoteurs : protocole, BI, DME...) **ou uniquement les documents sur lesquels le promoteur souhaite obtenir une évaluation de l'ANSM** (par exemple les données de sécurité virale ou les données non cliniques).