

Forum africain de réglementation des vaccins (AVAREF)

**Lignes directrices pour les examens conjoints et assistés des
demandes d'essais cliniques**

LIGNES DIRECTRICES POUR LES EXAMENS CONJOINTS ET ASSISTÉS DES DEMANDES D'ESSAIS CLINIQUES

Code	Historique	Date
AVAREF2017-JRCTA	Document initial	Approuvé par le Comité directeur de l'AVAREF le 23 février 2017
VAREF2017-JRCTA	Version 2, ébauche 1	Révisé lors de la réunion du CTC à Brazzaville en juillet 2019
AVAREF2017-JRCTA	Version 2, ébauche 2	Révisé lors de la réunion du Comité directeur à Brazzaville en juillet 2019
AVAREF2017-JRCTA	Version 2, ébauche 3	À présenter pour adoption à la réunion de l'AVAREF à Victoria Falls en octobre 2019

LIGNES DIRECTRICES POUR LES EXAMENS CONJOINTS ET ASSISTÉS DES DEMANDES D'ESSAIS CLINIQUES

Résumé analytique	4
1.0 Contexte	5
2.0 But.....	6
3.0 Portée.....	6
4.0 Définitions	7
5.0 Conditions préalables à l'examen conjoint	8
6.0 Critères d'examen conjoint.....	9
7.0 Processus de l'examen conjoint	9
7.1 Étapes du processus	11
8.0 Collaboration après approbation entre les pays participants	16
9.0 Modifications	16
10.0 Mise en oeuvre de l'examen conjoint.....	16
ANNEXES	16
Annexe A.....	17
Annexe B	19
Annexe C	22
Annexe D.....	28

Résumé analytique

Les examens conjoints effectués par plusieurs autorités nationales de réglementation (ANR) et comités d'éthique (CE) sont de plus en plus utilisés comme plateforme pour accélérer l'examen des demandes d'essais cliniques.

La proposition de valeur des examens conjoints réside dans les aspects suivants :

1. solidité scientifique et éthique de l'examen conjoint et, par conséquent, protection des sujets de recherche humains¹
2. Gain de temps global dans la réalisation des examens
3. Partage des connaissances et des expériences entre les organismes de réglementation et les comités d'éthique
4. Possibilité d'établir des mécanismes de partage de l'information une fois que les essais commenceront
5. Utilisation de formats normalisés

Ce document fournit des conseils aux autorités nationales de réglementation, aux comités d'éthique, aux promoteurs d'essais cliniques et à leurs chercheurs sur un modèle d'examen conjoint pour la soumission et l'examen des demandes d'essais cliniques en Afrique.

Le document traite des critères de déclenchement d'un examen conjoint à l'aide de la plateforme AVAREF, des principaux participants et de leurs rôles respectifs, ainsi que des étapes et des résultats attendus du processus d'examen conjoint.

Les pays membres de l'AVAREF sont encouragés à intégrer ce modèle d'examen conjoint et ces lignes directrices dans leur processus d'examen afin de satisfaire aux exigences réglementaires.

¹ Ce terme est utilisé tel que défini à la section 1.57 de la CIH E6R2 : personne qui participe à un essai clinique, qu'il reçoive le médicament expérimental ou serve de témoin.

1.0 Contexte

Au cours de la dernière décennie, la recherche biomédicale est devenue de plus en plus sophistiquée et le monde a connu une augmentation du nombre de produits testés pour des maladies endémiques en Afrique pour lesquelles il n'existe aucune base de connaissances et de données probantes dans les pays à revenu élevé. Tout en offrant des possibilités d'améliorer l'expertise et d'accélérer l'accès aux nouvelles thérapies, ces tendances ont également fait ressortir la nécessité d'une plateforme réglementaire pour promouvoir les ressources humaines, les pratiques optimales, les exigences techniques communes et l'efficacité et la transparence du processus réglementaire. La complexité croissante de la recherche biomédicale exige une coopération accrue entre les partenaires, notamment les bailleurs de fonds, les promoteurs, les chercheurs, les concepteurs de produits, les organismes de réglementation et la communauté éthique.

Le Forum africain de réglementation des vaccins (AVAREF), initialement créé par l'OMS en 2006 en tant que plateforme informelle de renforcement des capacités visant à améliorer la surveillance réglementaire des essais cliniques interventionnels menés en Afrique, a démontré son utilité dans le renforcement des examens réglementaires et éthiques, la promotion des normes et approches harmonisées et l'accélération de l'examen des vaccins à grande valeur pour la santé publique – dont très récemment pour les vaccins contre Ebola.

Les essais cliniques sont des expériences soigneusement menées chez l'homme dans le but de tester l'innocuité, l'efficacité et l'immunogénicité des produits (dans le cas des vaccins). Les demandes d'essais cliniques sont généralement soumises aux autorités nationales de réglementation (ANR) et aux comités d'éthique (CE) pour approbation et mise en circulation avant l'importation et l'utilisation de nouveaux médicaments expérimentaux. Les essais sont ensuite suivis jusqu'à la fin et les données sont soumises pour l'autorisation et l'enregistrement du produit final dans les pays où la commercialisation est prévue.

Parfois, des essais cliniques sont prévus dans plus d'un pays et sur plusieurs sites dans ces pays pour le même produit. Pour un tel essai clinique multicentrique et multipays, les demandes d'essais cliniques (DEC) devront être soumises à chaque autorité réglementaire nationale et à chaque comité d'éthique, souvent dans des formats différents, tels que définis par chaque pays. Les examens seront ensuite effectués par site et à différents moments avant que les résultats finaux ne soient communiqués séparément au promoteur. Par ailleurs, bon nombre des questions soumises par les pays seront de nature similaire. Pour optimiser l'examen des demandes d'essais cliniques dans plusieurs pays, promouvoir l'harmonisation des exigences réglementaires, des pratiques et des processus entre les pays et renforcer les capacités pour une surveillance plus efficace, l'OMS a introduit en 2006 le concept des examens conjoints.

Les examens conjoints visent à améliorer la qualité de l'examen d'une demande soumise à plusieurs pays, à optimiser les délais d'examen de ces demandes, à servir de plateforme pour permettre aux organismes de réglementation et aux comités d'éthique d'échanger et de valider leurs conclusions avec leurs pairs et à servir également d'outil de renforcement des capacités. Les examens conjoints permettent aux autorités nationales de réglementation et aux comités

d'éthique de préparer collectivement une liste récapitulative de questions à l'intention du promoteur et de discuter directement avec le fabricant/promoteur du produit candidat, de la conception de l'essai, de la sécurité et d'autres aspects relatifs à l'essai proposé.

2.0 But

Les présentes lignes directrices ont été élaborées par l'AVAREF pour fournir un modèle d'examen scientifique et éthique conjoint des demandes d'essais cliniques par les autorités nationales de réglementation et les comités d'éthique. Ce modèle peut également s'appliquer à l'examen des voies réglementaires non conventionnelles à différentes étapes du cycle de vie du produit.

Ces lignes directrices ont pour but d'aider les Communautés économiques régionales (CER), les pays et les bailleurs de fonds à planifier, organiser et mener des examens conjoints des demandes d'essai de produits médicaux.

Ces lignes directrices ne visent pas à remplacer les exigences réglementaires des pays en matière d'examen, d'approbation et d'autorisation des essais cliniques de produits médicaux décrites dans la législation de chaque pays, mais plutôt à faciliter le respect de ces exigences. Les pays membres de l'AVAREF sont encouragés à intégrer ce modèle d'examen conjoint dans leur processus d'examen afin de satisfaire aux exigences réglementaires. Ces lignes directrices devraient être utilisées conjointement avec la série de rapports techniques de l'OMS sur l'examen des essais cliniques (Série de rapports techniques de l'OMS n° 924 - Guide de l'OMS sur l'évaluation clinique de vaccins : perspective réglementaire) et lignes directrices de chaque pays pour l'examen des demandes d'essai clinique par les comités d'éthique, les comités de révision institutionnels (IRB) et les autorités réglementaires nationales. L'AVAREF devrait également servir à promouvoir la convergence des exigences et des processus techniques des demandes d'essai clinique.

Ces lignes directrices sont susceptibles d'être modifiées à mesure que l'expérience est acquise dans le cadre du processus d'examen conjoint.

3.0 Portée

Ces lignes directrices couvrent tous les aspects de l'examen conjoint d'un produit médical admissible² à l'aide de la plateforme AVAREF, notamment :

1. Conditions ou exigences relatives aux examens conjoints ou assistés, y compris les

² Aux fins du présent document, on entend par produit médical un médicament, un vaccin ou un autre produit biologique et un diagnostic in-vitro :

- critères de déclenchement d'un examen
2. Les principaux participants ainsi que leurs rôles et responsabilités dans le processus d'examen
 3. Les étapes et le calendrier du processus d'examen, de la réunion préalable à la présentation jusqu'à la conclusion de l'examen conjoint
 4. Résultats escomptés du processus d'examen conjoint
 5. Étapes postérieures-à l'examen menant au début de l'essai clinique³

4.0 Définitions

Examen conjoint – Le processus d'examen conjoint de l'AVAREF réunit des experts des ANR et des comités d'éthique de deux pays ou plus, ainsi que le promoteur, et des experts externes qui servent à guider et à soutenir les ANR et les comités d'éthique des pays cibles des demandes d'essai clinique pour examiner une demande d'essai clinique commune soumise par un promoteur. Les pays peuvent également être invités en tant qu'observateurs à bénéficier des connaissances et de l'expérience d'autres régulateurs et comités d'éthique à l'effet de renforcer leurs capacités.

Examen assisté – La même approche peut être utilisée au cas par cas pour aider un seul pays dans l'examen d'une demande d'essai clinique qui respecte pas les critères de la section 6.

Sauf indication contraire, les examens conjoints et assistés sont ci-après dénommés « examen conjoint ».

Participants à l'examen :

Organisateur – Entité neutre chargée d'organiser l'examen conjoint et de veiller à ce que le processus convenu soit respecté. L'organisateur assurera la liaison avec tous les participants éventuels et, à ce titre, cherchera à obtenir leur approbation pour le processus d'examen conjoint. L'organisateur facilitera la réunion en personne, mais ne la présidera pas. Pour la phase pilote initiale du processus d'examen conjoint, c'est l'OMS qui assurera la coordination. Cela n'empêcherait pas de travailler en partenariat avec les secrétariats des réseaux régionaux de réglementation pour organiser un examen conjoint lorsque la majorité des pays cibles sont membres d'un réseau régional.

Experts invités – Experts et représentants d'ANR et de comités d'éthique plus expérimentés de la région et/ou du pays de fabrication du produit ou d'ANR bien établies en dehors de la région, agissant à titre consultatif. Il peut s'agir d'experts spécifiques à une maladie, de statisticiens ou de personnes possédant une expertise pertinente.

³ Cela couvre normalement les inspections des BPC, les mesures administratives post-examen et l'autorisation d'importer des produits médicaux expérimentaux.

Partenaire neutre – un partenaire de développement de produits (PDP), une organisation non gouvernementale (ONG) ou un autre organisme sans but lucratif qui 1) appuie le développement d'un produit médical sans intérêt commercial particulier dans l'essai proposé qui constituerait un conflit d'intérêts réel ou perçu et 2) qui est également disposé à appuyer la surveillance réglementaire des essais cliniques dans les pays cibles. Le partenaire neutre devrait jouer un rôle clé dans la promotion d'un examen conjoint facilité par l'OMS.

Pays observateurs - Les ANR et les comités d'éthique des pays non impliqués dans l'essai proposé qui peuvent être invités à l'examen conjoint en tant qu'observateurs pour apprendre et en prévision d'essais supplémentaires du produit dans ces pays. L'organisateur choisira les pays en fonction de la nécessité de renforcer les capacités. Les observateurs ne participent pas au processus décisionnel.

Promoteur – Entité qui assume la responsabilité de l'essai clinique. Dans certains cas, il peut s'agir d'une seule organisation, alors que dans d'autres cas, il peut s'agir de plus d'une organisation. Le promoteur et le fabricant peuvent également être des entreprises ou des organisations différentes. Le promoteur désignera des personnes pour participer à l'examen conjoint afin de s'assurer que toutes les questions prévisibles présentées par le groupe d'examen peuvent être traitées rapidement, idéalement pendant la réunion d'examen conjoint. Il peut s'agir des chercheurs principaux (CP) des différents sites, d'experts de l'entreprise chargés du développement clinique du produit, d'experts de l'entreprise chargés de la production et du contrôle du produit à l'étude, etc.

Pays cibles – Les représentants du comité d'éthique et des ANR des pays où les essais cliniques auront lieu. La décision concernant les organismes de réglementation et les membres du comité d'éthique et le nombre de représentants qui y participeront sera déterminée par chaque établissement en consultation avec l'organisateur.

5.0 Conditions préalables à l'examen conjoint

Les éléments suivants sont des conditions préalables importantes pour la réussite des examens conjoints :

- Un accord de renonciation obtenu des promoteurs pour partager l'information existante concernant la demande
- Un consensus entre les pays concernés pour entreprendre ensemble l'examen de la demande et utiliser un rapport commun comme base pour leur décision d'autoriser un essai
- Un organisateur neutre pour s'assurer que les demandes d'essais cliniques font l'objet d'un examen réglementaire rigoureux et impartial⁴

⁴ Il pourrait également s'agir d'un partenaire neutre qui appuiera l'examen par le biais de négociations avec le promoteur.

LIGNES DIRECTRICES POUR LES EXAMENS CONJOINTS ET ASSISTÉS DES DEMANDES D'ESSAIS CLINIQUES

- des points focaux pour l'ANR et le comité d'éthique dans chaque pays participant afin d'assurer la continuité des communications concernant l'ensemble du processus
- Des examinateurs nommés par les chefs d'organismes ayant le pouvoir d'agir au nom de leurs organismes respectifs
- Tous les frais applicables doivent être payés à l'avance
- Les experts des organismes d'appui qui partagent leurs connaissances et leur expérience, mais qui n'ont pas de rôles ou de responsabilités décisionnels

6.0 Critères d'examen conjoint

Pour faire l'objet d'un examen conjoint, un produit médical candidat à grande valeur de santé publique pour les pays du continent africain sera évalué en se fondant sur un ou plusieurs des critères suivants :

- S'attaque à une maladie tropicale négligée ou à une autre maladie très répandue et grave (p. ex. une maladie non transmissible) sur le continent
- Répond à un besoin médical non satisfait ou à une amélioration significative par rapport à l'intervention disponible
- Fait appel à une nouvelle technologie
- Produit qui s'attaque à une maladie pour laquelle le directeur général de l'Organisation mondiale de la santé a déclaré une urgence de santé publique de portée internationale
- Répond à la demande d'assistance d'un ou de plusieurs pays

D'autres critères peuvent être envisagés en fonction des besoins des pays.

Par ailleurs, il doit y avoir un produit médical candidat prêt à faire l'objet d'un essai clinique. L'essai clinique peut être multicentrique et concerner plus d'un pays ou, au besoin, un seul pays.

Enfin, tous les participants à l'examen conjoint doivent s'engager à respecter les dispositions des présentes lignes directrices et l'entente particulière conclue pour le produit candidat et l'essai en ce qui concerne les rôles, les responsabilités, le processus et les délais.

7.0 Processus de l'examen conjoint

Les étapes du processus d'examen conjoint sont décrites ci-dessous. Le processus complet est illustré à la Figure 1.

La proposition d'initier un examen conjoint à l'aide de l'AVAREF peut provenir de l'une ou l'autre des sources suivantes :

- Un promoteur
- Un partenaire de développement de produit

LIGNES DIRECTRICES POUR LES EXAMENS CONJOINTS ET ASSISTÉS DES DEMANDES D'ESSAIS CLINIQUES

- Un État membre de l'AVAREF
- l'OMS ou une autre organisation internationale, par exemple, en cas d'urgence de santé publique

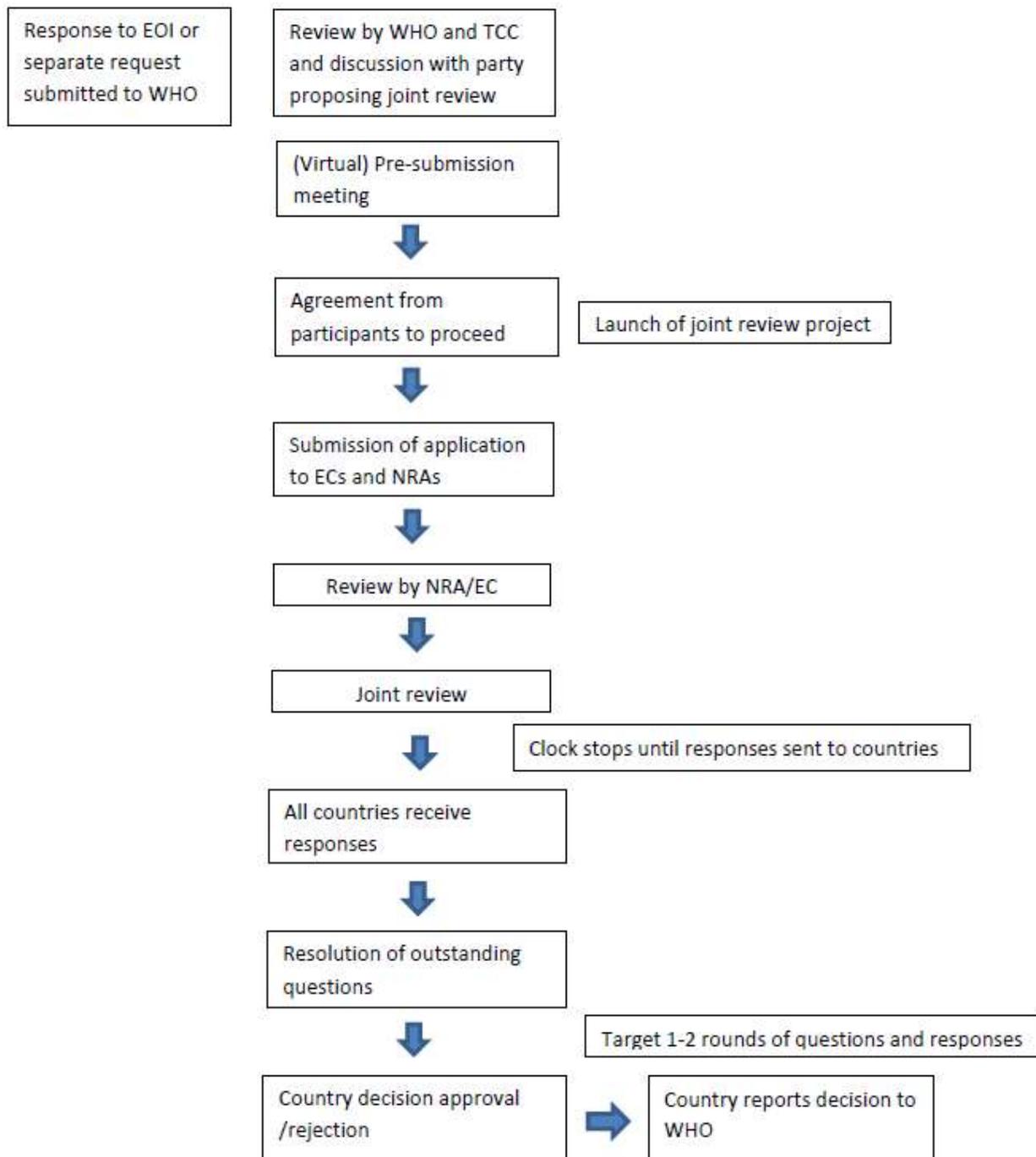
Peu importe qui demande l'examen conjoint, le même processus est enclenché. Les demandes doivent être adressées à l'organisateur (OMS).

Il est envisagé d'adopter une approche proactive dans la conduite des examens conjoints, y compris les manifestations d'intérêt en ligne et la mise au point d'une plateforme pour la réserve des produits médicaux qui suivra les produits candidats dignes d'intérêt.

Des modèles de financement pour appuyer le processus d'examen conjoint sont à l'étude. Des modèles de financement pour appuyer le processus d'examen conjoint sont à l'étude. À l'heure actuelle, aucun frais n'est requis pour l'examen conjoint en dehors de ceux exigés par les organismes de réglementation et les comités d'éthique participants pour couvrir leurs charges administratives.

7.1 Étapes du processus

Figure 1 diagramme



Étape 1- Examen préliminaire des demandes

Les demandes d'utilisation du processus d'examen conjoint de l'AVAREF seront examinées en fonction des critères définis par le secrétariat de l'AVAREF et le Comité technique de coordination (CTC) de l'AVAREF.

Étape 2 - Réunion préalable à la présentation

Convoquée par l'OMS après consultation du promoteur, des pays cibles et du partenaire neutre (le cas échéant). L'objectif est de présenter le produit, le plan d'essai clinique et le calendrier proposé. La décision est prise de procéder ou non à un examen conjoint conformément aux dispositions des présentes lignes directrices. Une date et un lieu sont également fixés pour la rencontre en présentiel.

Les représentants des comités d'éthique et des autorités nationales de réglementation participant à la réunion préalable à la soumission auront le pouvoir de décider de leur participation à l'examen conjoint et de s'engager à désigner des examinateurs. Le promoteur fournit un accord de renonciation pour partager l'information existante concernant la demande.

Étape 3 - Soumission aux pays

Le promoteur soumettra les demandes aux comités d'éthique et aux autorités nationales de réglementation comme convenu lors de la réunion préalable à la présentation. L'objectif est d'avoir des soumissions parallèles dans tous les pays. Dans certains pays, le promoteur soumet le protocole au comité d'éthique et à l'autorité nationale de réglementation. Toutefois, dans le contexte du présent document, le promoteur est considéré comme l'entité responsable de l'essai clinique.

Les demandes d'essai clinique soumises aux pays cibles ne sont pas considérées comme valides tant qu'elles n'ont pas été examinées pour s'assurer qu'elles sont complètes et que toutes les exigences administratives sont satisfaites (y compris le paiement des frais, le cas échéant). Les renseignements sur le produit et l'essai proposés doivent être identiques, comme l'a attesté par écrit le promoteur avant tous les participants.

Les possibilités d'archivage électronique centralisé des informations non administratives et d'accès ultérieur par les pays seront envisagées.

Étape 4 – Examen de la demande d'essai clinique par les pays

Une fois que la demande a franchi l'étape de la présélection/validation, l'autorité nationale de réglementation et le comité d'éthique de chaque pays participant téléchargeront une liste de questions sur la plateforme d'examen conjoint de l'OMS. Les organismes d'appui et les experts invités peuvent faire de même. Les observations seront accessibles à tous les participants à l'examen conjoint, y compris le promoteur.

Étape 5 – Examen conjoint

LIGNES DIRECTRICES POUR LES EXAMENS CONJOINTS ET ASSISTÉS DES DEMANDES D'ESSAIS CLINIQUES

L'OMS convoquera la réunion d'examen conjoint à la date et au lieu convenus. Selon la complexité prévue de l'examen, 2 à 3 jours ouvrables seront consacrés à l'examen. L'OMS diffusera l'ordre du jour de la réunion selon un format standard pour l'organisation de ces réunions.

En règle générale, la réunion se déroulera selon le format suivant :

Séance d'ouverture (tous les participants):

Rôle de l'OMS :

- Bref récapitulatif du projet et du processus d'examen conjoint
- Objectifs de la réunion, format, ordre du jour et résultats attendus
- Confirmation qu'il n'existe pas de conflit d'intérêts de la part des participants
- Élire le ou les président(s) de la réunion et le ou les rapporteurs(s) pour l'établissement du rapport

Rôle du promoteur :

Présenter le produit, le plan de développement clinique, l'essai clinique et la justification du protocole.

Clarifications : réponses aux questions soulevées par les pays auxquels la demande a été soumise.

Séance d'examen conjoint (représentants des pays, observateurs, experts, OMS et partenaire neutre uniquement):

Les participants s'entendront sur les plages horaires pour discuter de sections spécifiques de la demande et dresseront une liste de questions à soumettre au promoteur à la fin de chaque journée. La première partie de la journée suivante sera consacrée aux réponses et aux échanges avec le promoteur.

Séance de clôture (tous les participants):

Les séances de questions et réponses se poursuivront jusqu'à ce que toutes les questions soient entièrement résolues ou jusqu'à ce qu'un accord soit conclu sur une liste de questions en suspens que le promoteur se chargera de régler ultérieurement.

Le rapport d'examen sera finalisé et signé par le(s) président(s), les pays et le promoteur.

Étape 6 – Résolution des questions en suspens

Si la séance d'examen conjoint aboutit à des questions en suspens, le promoteur soumet les réponses attendues à chaque pays. Les participants à l'examen conjoint travailleront et communiqueront virtuellement (par WebEx ou téléconférence) pour assurer la cohérence et parvenir à un consensus sur la résolution des questions présentées conjointement au promoteur. S'ils sont d'accord pour dire qu'on n'a pas répondu de façon satisfaisante aux questions, ils demanderont au promoteur de fournir des renseignements supplémentaires (arrêt d'horloge). Le processus se poursuivra jusqu'à ce que tous les pays participants conviennent que les questions ont été résolues de manière satisfaisante.

Étape 7 – Autorisation de l'essai clinique par les pays

Une fois l'examen conjoint décrit ci-dessus terminé, chaque comité d'éthique et autorité nationale de réglementation procéderont, conformément à leur procédure nationale, à la délivrance de la décision d'autoriser ou non l'essai clinique. Les autorités nationales de réglementation et les comités d'éthique des pays participants informeront l'OMS de leur décision. Si les essais ne sont pas autorisés, les autorités nationales de réglementation et/ou les comités d'éthique s'engagent à communiquer à l'OMS les raisons de la non-autorisation.

Étape 8 – Étapes postérieures à l'autorisation

Les gains d'efficacité obtenus lors de l'examen conjoint d'une demande d'essai clinique pourraient être annulés par les longues étapes postérieures à l'autorisation nécessaire au début de l'essai, notamment l'autorisation d'importer des produits expérimentaux. Les pays sont encouragés à coordonner et à rationaliser ces mesures pour permettre l'ouverture rapide et quasi simultanée des essais dans leurs pays respectifs. Tableau 1 Et Tableau 2 le calendrier du processus d'examen conjoint et du processus accéléré d'examen conjoint.

Tableau 1 Calendrier du processus d'examen conjoint

Étape	Description	Délai envisagé (nbre jours ouvrables)	Responsable
1	Examen préliminaire des demandes d'examen conjoint ⁵	5	Secrétariat AVAREF
2	Réunion préalable à la présentation	1	Secrétariat AVAREF
3	a) Soumission à l'ANR et au CE par le promoteur b) Examen préalable par l'ANR* et le CE	5	a) Promoteur b) ANR c) CE
4	Examen de la demande d'essai clinique par les pays	20	ANR et CE
5	Examen conjoint	2-3	ANR et CE ⁶
6	Résolution des questions en suspens	10	ANR et CE
7	Autorisation de l'essai clinique par les pays	10	ANR et CE
8	Étapes postérieures à l'autorisation		Dépendant des pays ⁷

⁵ Le jour 0 commence une fois l'examen préliminaire terminé, confirmant la conformité aux exigences nationales

⁶ Réalisée par l'organisateur.

⁷ Les pays cibles devraient faire tout ce qui est en leur pouvoir pour que les étapes postérieures à l'autorisation nécessaires au début de l'essai clinique, y compris l'autorisation d'importer des produits médicaux expérimentaux, soient achevées dans les plus brefs délais.

LIGNES DIRECTRICES POUR LES EXAMENS CONJOINTS ET ASSISTÉS DES DEMANDES D'ESSAIS CLINIQUES

Tableau 2 Calendrier du processus d'examen conjoint accéléré

Étape	Description	Délai envisagé (nbre jours ouvrables)	Responsable
1	Examen préliminaire des demandes d'examen conjoint ⁸	3	Secrétariat AVAREF
2	Réunion préalable à la présentation	1	Secrétariat AVAREF
3	a) Soumission à l'ANR par le promoteur b) Examen préalable par l'ANR*	3	d) Promoteur e) ANR f) CE
4	Examen de la demande d'essai clinique par les pays	13	ANR et CE
5	Examen conjoint	2-3	ANR et CE ⁹
6	Résolution des questions en suspens	5	ANR et CE
7	Autorisation de l'essai clinique par les pays	3	ANR et CE
8	Étapes postérieures à l'autorisation		Dépendant des pays ¹⁰

⁸ Le jour 0 commence une fois l'examen préliminaire terminé, confirmant la conformité aux exigences nationales.

⁹ Réalisée par l'organisateur.

¹⁰ Les pays cibles devraient faire tout ce qui est en leur pouvoir pour que les étapes postérieures à l'autorisation nécessaires au début de l'essai clinique, y compris l'autorisation d'importer des produits médicaux expérimentaux, soient achevées dans les plus brefs délais.

8.0 Collaboration après approbation entre les pays participants

La coopération entre les ANR et les CE participants devrait s'étendre au-delà de l'approbation de l'essai clinique. Les résultats des inspections des BPC et toute observation importante et sérieuse découlant de la surveillance de l'innocuité ou de toute autre activité liée à la surveillance des essais dans tous les sites devraient être communiqués aux ANR et aux CE ayant autorisé l'essai.

9.0 Modifications

Par ailleurs, si les protocoles approuvés sont modifiés par le promoteur, les participants communiqueront et examineront si l'ampleur des modifications justifie un examen conjoint, auquel cas l'OMS facilitera cette activité.

10.0 Mise en œuvre de l'examen conjoint

Le modèle d'examen conjoint décrit dans les présentes lignes directrices sera mis en œuvre à titre expérimental pour une période de deux ans. Des améliorations seront apportées en fonction de l'expérience acquise.

ANNEXES

- A. Rôles et responsabilités des participants aux réunions d'examens conjoints et assistés de l'AVAREF /OMS pour les demandes d'essais cliniques
- B. Accord de confidentialité et déclaration de conflit d'intérêts
- C. Établissement de l'ordre de priorité des demandes d'essais cliniques pour les examens conjoints
- D. Autorisation et importation de produits médicaux expérimentaux

Annexe A

Rôles et responsabilités des participants aux réunions d'examens conjoints et assistés de l'AVAREF /OMS pour les demandes d'essais cliniques

Introduction

La réunion se déroulera conformément aux lignes directrices pour l'examen conjoint et assisté des demandes d'essais cliniques et conformément à l'ordre du jour convenu et qui a été élaboré en consultation avec le promoteur et les comités d'éthique et les organismes de réglementation participants. Les rôles et responsabilités de chaque catégorie de participants ont été décrits comme suit :

Organisateur (secrétariat de l'AVAREF à l'OMS)

Le Secrétariat de l'AVAREF à l'OMS facilitera l'examen conjoint et sera présent dans la salle, mais ne participera pas directement aux discussions concernant le protocole examiné. Le secrétariat de l'OMS répondra toutefois à toute demande d'avis ou de conseils émanant des autorités nationales de réglementation (ANR) ou des comités d'éthique (CE) de ses États membres participant à l'examen conjoint. Le secrétariat distribuera également tous les documents nécessaires.

Le secrétariat mettra à disposition une plateforme électronique sécurisée pour l'échange d'informations dans le cadre du processus d'examen.

Pays observateurs

Au cours d'un examen conjoint, des observateurs peuvent participer à la réunion dans le cadre du renforcement des capacités, avec l'accord du ou des promoteurs. Les observateurs sont là pour se renseigner sur le processus et ne participent pas directement à l'examen. Ils ne contribueront pas directement aux discussions et aux résultats de l'examen. Ils peuvent toutefois poser des questions pour leur permettre de comprendre le processus et les questions débattues.

Comités d'éthique et autorités nationales de réglementation des pays pilotes

Les CE et les ANR éliront un président ainsi que deux rapporteurs pour les travaux. Le président dirige la réunion. Les CE et les ANR des pays cibles examineront le protocole soumis par le promoteur et poseront toutes les questions (le cas échéant) au promoteur pour réponse. Des délais sont fixés pour que le promoteur réponde aux questions posées.

Experts invités

Les experts des CE et des ANR des autres pays invités à la réunion peuvent poser des questions et apporter leurs conseils d'experts aux CE et aux ANR des pays dans lesquels l'étude se déroule. L'expertise peut être régionale, africaine ou internationale. À la demande des pays participants ou des communautés économiques régionales (CER), l'OMS recensera les experts appropriés et les nommera pour jouer ce rôle.

Ils peuvent également poser toutes les questions pertinentes au sujet de la demande. Leurs observations gardent un caractère consultatif pour les CE et les ANR participantes.

Promoteur(s)

Les promoteurs seront invités à participer à la réunion chaque fois que le besoin s'en fera sentir. Ils présenteront le protocole et répondront aux questions soulevées lors de la réunion, le cas échéant. Ils peuvent être tenus de répondre par écrit aux questions posées par les ANR et les CE. Ils répondront également aux questions affichées sur la plateforme.

Ils approuveront les mesures et les calendriers convenus à l'issue de l'examen conjoint.

Enquêteurs

Les enquêteurs seront invités à participer à la réunion chaque fois que le besoin s'en fera sentir. Au besoin, ils répondront à toutes les questions propres aux sites d'essai. Ils présenteront également un bref exposé sur les caractéristiques des sites d'essai.

Ils approuveront les mesures et les calendriers convenus à l'issue de l'examen conjoint.

Financement

Afin d'éviter un conflit d'intérêts dû à une relation financière, le financement de l'examen conjoint ou assisté ne provient pas du promoteur ou de l'entité liée au promoteur. Le financement proviendra des pays, des CER et sera complété par des fondations publiques et des partenaires.

Annexe B

Accord de confidentialité et déclaration de conflit d'intérêts

Dispositions pour que les participants au Forum africain de réglementation des vaccins de l'OMS (AVAREF) procèdent à des examens conjoints/assistés pour évaluer les demandes d'essais cliniques par les comités d'éthique et les autorités nationales de réglementation

Dans le cadre de votre participation à cet examen en tant qu'observateur ou dans l'exercice de vos fonctions d'expert-conseil au titre du présent Accord, vous aurez accès à certaines informations, qui sont la propriété exclusive de l'OMS ou du ou des fabricants du ou des médicaments, vaccins ou diagnostics, qui font l'objet de la demande d'essai clinique soumise aux comités d'éthique (CE) et autorités nationales de réglementation (ANR) compétents. Vous vous engagez à traiter ces informations (ci-après dénommées « les Informations ») comme confidentielles et propriété de l'OMS ou du ou desdits fabricants. À cet égard, vous convenez de :

- a) ne pas utiliser les Informations à d'autres fins que celles de vous acquitter de vos obligations aux termes du présent Accord ; et
- b) ne pas divulguer ou fournir les Informations à toute personne qui n'est pas liée par des obligations de confidentialité et de non-utilisation similaires à celles contenues dans les présentes

Toutefois, vous ne serez lié par aucune obligation de confidentialité et de non-utilisation dans la mesure où vous êtes clairement en mesure de démontrer qu'une partie des informations :

- i) étaient déjà à votre connaissance avant toute divulgation par l'OMS et/ou le(s) fabricant(s),
ou
- ii) étaient dans le domaine public au moment de leur divulgation par l'OMS et/ou le(s) fabricant(s) ; ou
- iii) fait désormais partie du domaine public sans que vous n'y soyez pour quoi que ce soit ; ou
- iv) a été mis à votre disposition par une tierce partie qui ne viole aucune obligation légale de confidentialité envers l'OMS et/ou le(s) fabricant(s).

LIGNES DIRECTRICES POUR LES EXAMENS CONJOINTS ET ASSISTÉS DES DEMANDES D'ESSAIS CLINIQUES

Vous vous engagez également à ne pas communiquer les délibérations et les conclusions de l'examen conjoint de la demande d'essai clinique, ainsi que les recommandations et/ou décisions des CE et des ANR qui en découlent, à un tiers, sauf accord explicite du promoteur.

Vous vous acquitterez des responsabilités qui vous incombent en vertu des présentes exclusivement en votre qualité d'expert-conseil auprès de l'OMS. En signant le présent Accord, vous confirmez en outre que vous n'avez aucun intérêt financier et/ou autre relation avec une partie, qui :

- i) peut avoir un intérêt commercial direct à obtenir l'accès à une partie quelconque des Informations mentionnées ci-dessus ; et/ou
- ii) peut avoir un intérêt direct dans les résultats de l'examen, auquel vous participerez, notamment, mais pas seulement, les parties, à savoir, le ou les fabricants du produit candidat qui doit ou doivent être testé(s) dans le ou les essais cliniques ou les fabricants des candidats concurrents.

À cet égard, il convient de noter que le ou les fabricants du produit candidat ou les promoteurs de l'essai clinique faisant l'objet de l'examen ont le droit de s'opposer à votre participation à l'examen conjoint, surtout lorsqu'il y a conflit d'intérêts. Si cette objection ne peut être résolue en consultation avec le(s) fabricant(s) ou les promoteurs de l'essai, l'OMS aura le droit de résilier le présent Accord ou d'annuler votre participation en vertu des présentes.

Par la présente, j'accepte les conditions et les dispositions contenues dans ce document.

Signé:

Intitulé de l'examen conjoint :

Signature : _____

Nom (dactylographié) : _____

Institut : _____

Lieu : _____

LIGNES DIRECTRICES POUR LES EXAMENS CONJOINTS ET ASSISTÉS DES DEMANDES D'ESSAIS CLINIQUES

Date :

Annexe C

Établissement de l'ordre de priorité des demandes d'essais cliniques pour les examens conjoints

La présente annexe à la « Lignes directrices sur les examens conjoints et assistés des demandes d'essais cliniques » vise à définir les critères de priorisation des demandes d'essais cliniques pour examen conjoint. La priorisation des demandes d'essais cliniques repose sur plusieurs **facteurs** :

A. **Gravité de la maladie:**

1. *Urgences de santé publique ou toute autre situation à la demande des CER ou des pays membres*

En cas d'urgence, et à condition qu'il n'y ait pas de produit médical homologué, l'AVAREF considérera tout produit en cours de développement dont les données précliniques sont solides comme une priorité pour les examens conjoints.

2. *Circonstances normales (à l'exclusion des situations d'urgence)*

Les demandes d'essais cliniques en vue d'un examen conjoint sont examinées en fonction des éléments suivants :

i. **Scénarios de maladies**

a) **Scénarios de maladies impliquant une pathogénicité**

- Maladies provoquant une mortalité élevée
- Maladies provoquant une morbidité élevée
- Maladies associées à des complications graves
- Maladies avec des séquelles graves

b) **Scénarios de maladies impliquant une transmissibilité**

- Maladies à transmission efficace d'homme à homme par voie aérienne
- Maladies à transmission efficace d'homme à homme par voie sexuelle
- Maladies à transmission efficace d'origine alimentaire
- Maladies avec un hôte intermédiaire commun
- Maladies avec un vecteur commun
- Maladies avec un réservoir commun, par exemple les chauves-souris

c) **Maladies présentant des caractéristiques inhabituelles**

- Les maladies localisées, voire endémiques, qui commencent à se propager
- Maladies qui se propagent rapidement
- Maladies se propageant vers de nouvelles régions, par exemple la fièvre de Lassa, MERS-CoV
- Maladies démontrant une nouvelle résistance aux contre-mesures courantes

d) **Maladies provoquant des perturbations, par exemple le virus Ebola**

- Maladies perçues par le grand public comme présentant un risque particulier
- Maladies provoquant des troubles civils
- Maladies provoquant des perturbations économiques

LIGNES DIRECTRICES POUR LES EXAMENS CONJOINTS ET ASSISTÉS DES DEMANDES D'ESSAIS CLINIQUES

e) Contre-mesures

- Il n'existe pas ou pas assez de contre-mesures efficaces
- Les contre-mesures sont trop coûteuses, compliquées ou indisponibles pour une utilisation à grande échelle
- Il y a une résistance croissante aux contre-mesures disponibles

f) Autres scénarios

- Maladies provoquant une morbidité ou une mortalité animales élevée, par exemple zoonoses, H1N1

ii. Disponibilité de données fiables

- Innocuité/efficacité préclinique et données de validation du concept
 - Vaccins :
 - données sur l'immunogénicité
 - protection passive dans la contestation
 - Autres (produits biologiques, RCE, thérapie génique) :
 - protection ou remède en cas de contestation
- Premières données sur l'innocuité chez l'humain et sur l'immunogénicité (vaccins)
- Détermination de la dose et validation du concept (S/E)
- Données sur l'efficacité des essais de phase tardive ou la preuve de l'*immunobridging* (corrélation de la protection)
- Engagement à poursuivre le développement clinique du produit candidat

Les critères de priorisation sont basés sur les éléments suivants :

1. Transmission humaine
2. Contre-mesures médicales
3. Taux de gravité ou de létalité
4. Interface commune entre l'homme et l'animal
5. Contexte de santé publique de la zone touchée
6. Impacts sociétaux potentiels
7. Potentiel d'évolution
8. Autres facteurs

Il est reconnu que tous les critères ne sont pas aussi importants les uns que les autres et qu'ils doivent donc être évalués au cas par cas.

Parmi les cofacteurs de priorisation figurent :

1. Transmission humaine
 - a) Il existe des données probantes de transmission interhumaine
 - b) la transmission interhumaine est très répandue, par exemple des agents aéroportés
 - c) Il existe plus d'une voie de transmission interhumaine
 - d) La maladie se manifeste souvent par une infection avant l'apparition des symptômes
 - e) L'agent pathogène peut rester infectieux pendant une période prolongée chez une personne infectée lorsqu'elle est convalescente ou apparemment guérie
 - f) Il existe des données probantes d'événements à propagation super rapide
 - g) La maladie est susceptible d'être amplifiée dans un environnement de soins de santé

LIGNES DIRECTRICES POUR LES EXAMENS CONJOINTS ET ASSISTÉS DES DEMANDES D'ESSAIS
CLINIQUES

2. Contre-mesures médicales ; en particulier pour les produits médicaux homologués disponibles sur le marché ou les produits candidats à une phase avancée ; par exemple, essais cliniques en phase avancée ou autres traitements disponibles
 - a) indisponibilité de diagnostics efficaces et adaptés à une utilisation sur le terrain, dans une clinique ou dans un établissement de santé local
 - b) des diagnostics efficaces sont disponibles, mais ils ne peuvent être utilisés que dans des établissements spécialisés
 - c) Il n'existe pas de vaccins efficaces, humains ou animaux, ni de prophylaxie
 - d) Il n'existe pas de vaccins efficaces, humains ou animaux, ni de prophylaxies adaptés à une utilisation dans des milieux aux ressources limitées
 - e) Il n'existe pas de médicaments ou de thérapies efficaces
 - f) Il n'existe pas de médicaments ou de thérapies efficaces adaptés à une utilisation dans des milieux aux ressources limitées
 - g) la flambée ne peut être contrôlée par des mesures de santé publique communes, notamment la recherche des contacts, l'isolement des patients infectés, l'éloignement social, la fermeture d'événements publics, la scolarisation et/ou des changements dans les pratiques culturelles, par exemple les droits d'enterrement, la lutte antivectorielle, la gestion stricte des mouvements du bétail, etc.
3. Taux de gravité ou de létalité
 - a) La maladie entraîne une mortalité élevée
 - b) La maladie entraîne généralement une morbidité élevée, y compris des complications ou des séquelles graves
4. Interface commune entre l'homme et l'animal
 - a) Le rôle des animaux (y compris les arthropodes) dans la transmission de la maladie aux humains est bien caractérisé
 - b) Les voies de transmission des animaux (y compris les arthropodes) à l'homme sont susceptibles d'entraîner des niveaux élevés d'infections humaines
 - c) L'agent pathogène est capable d'infecter plusieurs espèces animales
 - d) Les espèces animales qui transmettent la maladie sont largement répandues et abondantes
 - e) Les arthropodes sont responsables de la transmission de la maladie et sont largement répandus
5. Contexte de santé publique de la zone touchée
 - a) La maladie nécessite une surveillance ciblée, par exemple, il est peu probable qu'elle soit détectée par une surveillance de routine, mais elle pourrait l'être par une surveillance active ou sentinelle
 - b) La lutte contre les maladies nécessite des interventions spécialisées, y compris du personnel hautement qualifié, de l'équipement : unités d'isolement, respirateurs, équipement de protection individuelle, etc., et des mesures de lutte contre les infections
6. Impacts sociétaux potentiels
 - a) La maladie a un impact disproportionné sur des populations particulières telles que les femmes enceintes, les enfants, les patients immunodéprimés, etc.
 - b) La maladie peut provoquer des perturbations sociales majeures
 - c) La maladie peut provoquer une grande psychose
 - d) La maladie peut avoir un impact économique majeur
 - e) La maladie peut entraîner d'importantes perturbations dans la prestation des soins de santé
7. Potentiel d'évolution
 - a) Il existe des données probantes d'une évolution rapide des pathogènes, par exemple résistance, changement de vecteur
 - b) La maladie tend à s'aggraver

LIGNES DIRECTRICES POUR LES EXAMENS CONJOINTS ET ASSISTÉS DES DEMANDES D'ESSAIS
CLINIQUES

- c) La tendance est à une augmentation de la transmissibilité de l'agent pathogène
8. Autres facteurs
- a) La portée géographique de l'agent pathogène a changé
 - b) L'agent pathogène partage des caractéristiques épidémiologiques et/ou génotypiques pertinentes avec des agents qui ont causé d'importantes épidémies
 - c) La maladie naturelle n'entraîne pas une forte immunité protectrice
 - d) La maladie comporte un risque élevé d'exposition professionnelle pour les personnes impliquées dans une intervention, par exemple les vétérinaires, les pompes funèbres, les travailleurs de laboratoire, les premiers intervenants, les agents de santé, etc.
 - e) L'agent pathogène est un agent susceptible de provoquer des flambées

LIGNES DIRECTRICES POUR LES EXAMENS CONJOINTS ET ASSISTÉS DES DEMANDES D'ESSAIS CLINIQUES

Scoring matrix of prioritization for AVAREF joint review CTA cases				
Note: This scoring applies to assess the severity of public health emergency				
No.	Criteria to assess	Sub-criteria	Questionnaire	Score (1/3/5)
1	Normal circumstances (excluding emergencies)	Disease scenarios involving pathogenicity	Diseases causing high mortality	
			Diseases causing high morbidity	
			Diseases with associated severe complications	
			Diseases with severe sequela	
		Disease scenarios involving transmissibility	Diseases with effective human-to-human airborne transmission	
			Diseases with effective human-to-human sexual transmission	
			Diseases with effective foodborne transmission	
			Diseases with a common intermediate host	
			Diseases with a common vector	
			Diseases with a common reservoir e.g. bats	
		Diseases with unusual patterns	Localized – even endemic- diseases beginning to spread	
			Diseases rapidly spreading	
			Diseases spreading to new areas, eg Lassa fever, MERS-CoV	
			Diseases demonstrating novel resistance to common medical treatments	
		Diseases causing disruption, eg Ebola virus	Diseases perceived by the general public to pose a particular risk	
			Diseases causing civil disruption	
			Diseases causing economic disruption	
		Countermeasures	There are none or insufficient effective countermeasures	
			Countermeasures are too expensive, complicated, or unavailable for wide scale use	
			There is increasing resistance to available countermeasures	
		Other scenarios	Diseases causing severe high animal morbidity or mortality, eg zoonotic diseases, H1N1	
2	Availability of reliable data	Pre-clinical safety/efficacy and proof of concept data	Vaccines: immunogenicity data	
			Vaccines: passive protection in challenge	
			Other medical products (biologics, NCE, gene therapy): protection or cure in challenge	
		First-in human safety; and immunogenicity data (vaccines)		
		Dose finding and proof of concept (S/E)		
		Efficacy data for late phase trials, or proving immuno-bridging (correlate of protection)		
		Commitment to continue the clinical development of the candidate product		
Total score				

LIGNES DIRECTRICES POUR LES EXAMENS CONJOINTS ET ASSISTÉS DES DEMANDES D'ESSAIS CLINIQUES

Scoring matrix of prioritization for AVAREF joint review CTA cases			
Note: This scoring applies only to non-emergency CTA cases (excludes public health emergency cases)			
No.	Prioritization Criteria	Co-factors for prioritization	Score (1/3/5)
1	Human transmission	There is evidence of human to human transmission.	
		There is widespread human to human transmission, eg airborne agents.	
		There is more than one route of human to human transmission.	
		The disease frequently involves infectivity before the onset of symptoms.	
		The pathogen is able to remain infectious for a prolonged period in an infected individual when convalescent or apparently recovered.	
		There is evidence of super spreading events.	
		The disease is likely to be amplified in a healthcare setting.	
2	Medical countermeasures	Unavailability of diagnostics effective and suitable for use in the field, or in a clinic or local healthcare setting	
		Effective diagnostics are available but they are only suitable for use in specialized facilities	
		There are no effective vaccines, human or animal, or prophylactics	
		There are no effective vaccines, human or animal, or prophylactics suitable for use in resource limited settings	
		There are no effective drugs or therapies	
		There are no effective drugs or therapies appropriate for use in resource limited settings	
		The outbreak cannot be controlled with common public health measures including contact tracing, isolation of infected patients, social distancing, closure of public events, schooling, and/or changes to cultural practices, eg burial rights, vector control, strict management of livestock movement, etc	
3	Severity or case fatality rate	The disease causes high mortality.	
		The disease frequently causes high morbidity including severe complications or sequelae.	
4	Human-animal interface	The role of animals (including arthropods) in the transmission of the disease to people is well characterized.	
		The transmission routes from animals (including arthropods) to humans are likely to result in high levels of human infections.	
		The pathogen is capable of infecting multiple animal species.	
		The animal species transmitting the disease are widely distributed and abundant.	
5	Public health context of the affected area	Arthropoda are responsible for transmitting the disease and are widely distributed.	
		The disease requires targeted surveillance, eg it is unlikely to be detected by routine surveillance but might be detected by active or sentinel surveillance	
6	Potential societal impacts	Disease control requires specialist interventions including highly skilled personnel, equipment: isolation units, respirators, personal protective , etc, and infection control measures	
		The disease has a disproportionate impact on special populations such as pregnant women, children, immunocompromised patients, etc.	
7	Evolutionary potential	The disease can cause major social disruption.	
		The disease can cause major fear.	
		The disease can result in major economic impact.	
		The disease can result in major disruptions to healthcare delivery.	
8	Other factors	There is evidence of rapid pathogen evolution, eg resistance, vector switch.	
		There is a trend towards increasing severity of the disease.	
8	Other factors	There is a trend towards increasing transmissibility of the pathogen.	
		The geographic range of the pathogen has changed.	
		The pathogen shares relevant epidemiological and/or genotypic characteristics with agents that have caused important epidemics.	
		The natural disease does not result in robust protective immunity.	
		The disease carries a high risk of occupational exposure for those involved in a response, eg culling, vets, undertakers, lab workers, first responders, healthcare workers, etc.	
Total score			

Annexe D

Procédures d'importation et de mise en circulation des produits médicaux expérimentaux¹¹

1. Introduction

Les produits médicaux expérimentaux (PME), les médicaments non homologués ou les produits homologués faisant l'objet d'essais pour des indications autres que l'autorisation de mise sur le marché ne peuvent être introduits dans le pays qu'après la mise en place de procédures d'agrément éthique, l'approbation de la demande d'essai clinique et la délivrance par l'autorité nationale de réglementation (ANR) d'une lettre d'autorisation.

L'ANR du pays producteur doit être chargée de veiller à ce que la fabrication et la mise en circulation des lots à usage clinique se fassent conformément aux bonnes pratiques de fabrication (BPF)¹². Il faut prendre toutes les mesures voulues pour vérifier que le détenteur de l'autorisation susmentionnée a en permanence à sa disposition les services d'au moins une personne qualifiée. La personne qualifiée est chargée de veiller à ce que :

- a) PME : chaque lot a été fabriqué et contrôlé conformément aux normes de bonnes pratiques de fabrication internationalement agréées pour les produits médicaux destinés à être utilisés chez l'être humain, conformément au dossier de spécification du produit, et chaque lot de production a été contrôlé au regard de l'information soumise dans la demande d'autorisation.
- b) dans le cas d'un produit médical expérimental qui est un produit de comparaison d'un pays tiers et dont la commercialisation est autorisée, lorsqu'il n'est pas possible d'obtenir la documentation certifiant que chaque lot de production a été fabriqué dans des conditions au moins équivalentes aux normes de bonnes pratiques de fabrication susmentionnées, vérifier que chaque lot de production a subi tous les tests, analyses ou contrôles nécessaires pour confirmer sa qualité au regard de l'information soumise dans la demande d'autorisation

Pour autant que les conditions fixées dans les paragraphes a) ou b) ci-dessus, soient remplies, les produits médicaux expérimentaux n'auront pas à subir d'autres tests s'ils sont importés dans le pays où l'essai clinique doit avoir lieu. Un certificat de mise en circulation des lots signé par la personne qualifiée doit être fourni avec l'expédition.

En tout état de cause, la personne qualifiée doit certifier dans un registre ou un document équivalent que chaque lot de production satisfait aux conditions énoncées ci-dessus. Ledit registre ou document équivalent doit être tenu à jour au fur et à mesure du déroulement des

¹¹ Adapté des Directives pour l'importation et la mise en circulation des médicaments expérimentaux, OMS, 2013.

¹² Par PME on entend les vaccins, les produits biologiques, le sang et les produits sanguins.

opérations. Il reste à la disposition des agents de l'autorité compétente pendant une période de cinq ans minimum.

2. Portée

Cette directive s'applique à tous les produits médicaux expérimentaux, dont la commercialisation n'est pas autorisée dans le pays où il est prévu de les utiliser.

Toutes les procédures doivent s'appliquer au produit placebo ou au produit de comparaison, le cas échéant, s'il est utilisé dans l'essai clinique concerné.

Durant la période de validité de l'autorisation d'essai, les importations ultérieures doivent faire l'objet des mêmes procédures.

3. Responsabilités du promoteur

Le promoteur ne doit pas fournir de produit médical expérimental avant d'avoir obtenu tous les documents requis du comité d'éthique et de l'autorité/des autorités de réglementation concernées.

Il doit vérifier que les produits expérimentaux correspondent au stade de développement des produits, sont fabriqués conformément aux bonnes pratiques applicables et sont codés et étiquetés de manière à protéger le masquage, le cas échéant.

Le promoteur doit déterminer pour les produits médicaux expérimentaux les températures et les conditions d'entreposage acceptables (par exemple protection contre la lumière), les durées d'entreposage, les liquides et les méthodes de reconstitution, ainsi que les dispositifs pour perfusion des produits, éventuellement.

Il doit :

- veiller à ce que les produits expérimentaux soient livrés à temps au(x) chercheur(s)
- tenir à jour les dossiers sur l'expédition, la réception, le renvoi, l'élimination et la destruction du ou des produits expérimentaux
- disposer d'un système pour récupérer le ou les produits expérimentaux et archiver cette procédure (par exemple pour le rappel de produits défectueux, la récupération après achèvement de l'essai, la récupération des produits périmés)

LIGNES DIRECTRICES POUR LES EXAMENS CONJOINTS ET ASSISTÉS DES DEMANDES D'ESSAIS
CLINIQUES

- disposer d'un système pour l'élimination du ou des produits expérimentaux non utilisés et l'établissement des documents attestant de cette élimination
- prendre des mesures pour garantir la stabilité du ou des produits expérimentaux pendant la période d'utilisation ; l'information devra être disponible sur demande et aux fins d'inspections Si le non-respect des spécifications apparaît évident lors des études de stabilité au cours de la période d'utilisation dans l'essai clinique, le promoteur doit informer les chercheurs et veiller à prendre les mesures appropriées
- conserver des quantités suffisantes du ou des produits expérimentaux utilisés dans l'essai pour reconfirmer les spécifications au cas où ce serait nécessaire, et tenir à jour les dossiers sur les analyses et les caractéristiques des échantillons de lots. Dans la mesure où la stabilité l'autorise, les échantillons devraient être conservés jusqu'à ce que les analyses des données de l'essai soient achevées ou bien en fonction des impératifs de la réglementation applicable, selon la période de conservation qui sera la plus longue.

4. Étiquetage et conditionnement

L'étiquetage des produits médicaux expérimentaux doit se faire conformément aux règles pertinentes de l'ANR. Les détails doivent figurer à tout le moins dans la langue officielle du pays. Ils doivent figurer sur le conditionnement extérieur ou, en l'absence de conditionnement extérieur, sur le conditionnement immédiat. Il faudrait à tout le moins indiquer les informations suivantes :

- préciser qu'il s'agit de matériel pour un essai clinique
- le nom du produit ou son code spécifique
- la température et les conditions d'entreposage
- la date de péremption
- les coordonnées du promoteur.

Il faut conditionner les produits médicaux expérimentaux de manière à éviter toute contamination ou toute détérioration inacceptable durant le transport et l'entreposage.

Le ou les produits expérimentaux doivent être entreposés conformément aux instructions du promoteur et dans le respect des bonnes pratiques pharmaceutiques (BPP), des bonnes pratiques de fabrication (BPF) ainsi que des règles et critères de l'ANR (le cas échéant).

Dans les essais effectués en aveugle, le système de codage du ou des produits expérimentaux doit inclure un mécanisme permettant d'identifier rapidement le ou les produits en cas d'urgence médicale sans pour autant qu'il puisse y avoir rupture indécélable du masquage.

5. Importation et mise en circulation

L'expédition des produits expérimentaux doit se faire conformément aux instructions données par le promoteur ou en son nom dans le bordereau d'expédition.

L'ANR doit procéder au port d'entrée à une inspection de prédédouanement. Elle portera notamment sur les documents d'expédition et l'état physique général de l'envoi (cf. 0).

Si certaines conditions d'entreposage sont nécessaires au maintien de la qualité du produit, par exemple le maintien de la chaîne du froid dans le cas des vaccins, il faut inclure dans l'envoi un dispositif qui confirmera que les températures d'entreposage n'ont pas été dépassées pendant le transport.

6. Documentation

La documentation accompagnant chaque envoi de PME doit permettre à l'ANR au port d'entrée de livrer le produit au(x) chercheur(s) responsable(s) de l'essai clinique dans le pays.

Cette documentation doit comprendre à tout le moins :

- les certificats d'analyse de chaque lot du ou des produits expérimentaux
- une copie de la lettre d'approbation de l'essai clinique délivrée par l'ANR
- une copie d'un certificat de fabrication valable délivré par l'autorité de réglementation compétente dans le pays d'origine
- Un certificat de mise en circulation du lot, le cas échéant
- une copie d'un certificat OMS valable de produit pharmaceutique délivré par l'autorité de réglementation compétente dans le pays d'origine, le cas échéant

La feuille de couverture, remplie par le promoteur, doit accompagner chaque envoi de produits médicaux expérimentaux (Appendice 1).

Le promoteur peut utiliser la liste de contrôle fournie à l'annexe 1 pour vérifier que les documents requis sont remplis correctement et joints. Un document vierge doit être soumis avec la feuille de couverture à l'intention du personnel de l'ANR concerné chargé d'autoriser l'importation du PME (Appendice 2).

7. Définitions et abréviations

CoA : Certificat d'analyse

BPF : Bonnes pratiques de fabrication

PME : Produit médical expérimental

Il s'agit d'une forme pharmaceutique d'une substance active ou d'un placebo qui est mis à l'essai ou utilisé comme substance de référence dans un essai clinique, y compris des produits dont la commercialisation est déjà autorisée, mais qui est utilisé ou assemblé (formulé ou conditionné) d'une manière différente de la forme autorisée ou bien utilisé pour une indication non autorisée, ou encore utilisé pour obtenir de plus amples informations sur la forme autorisée.

ANR : Autorité nationale de réglementation

PQ : Personne qualifiée

Promoteur : Individu, firme, institution ou organisation qui assume la responsabilité de la mise en route, de la gestion et/ou du financement d'un essai clinique.

Appendice 1

Feuille de couverture (à remplir par le promoteur)	
importation et mise en circulation des produits médicaux expérimentaux	
Redevances (le cas échéant)	
Désignation de l'étude et stade de l'étude	
Numéro du protocole	
Médicament étudié	
Numéro de code unique	
Numéro d'approbation ANR de l'essai clinique	
Numéro de référence ANR du ou des médicaments de comparaison (le cas échéant)	
Numéro de référence ANR du ou des médicaments parallèles (le cas échéant)	
Promoteur	
Auteur de la demande	
Site(s) de l'essai	
Coordonnées du Promoteur : Numéro de téléphone : Numéro de télécopie : Numéro de téléphone portable : Adresse électronique :	
Numéro(s) de lot et date de péremption : Médicament étudié Médicament(s) de comparaison	
Quantités	
Masquage : oui/non	
Température d'entreposage recommandée	

Appendice 2

Liste de contrôle des documents requis

À fournir par le promoteur au personnel de l'ANR chargé d'autoriser l'importation des PME

Importation et mise en circulation des produits médicaux expérimentaux			
Liste de contrôle des documents requis			
Les documents ci-après sont-ils joints et correctement remplis, comme indiqué :		Oui	Non
1	Copie de la lettre d'approbation de l'essai clinique par l'ANR		
2	Certificat(s) d'analyse (CoA) Médicament étudié		
	Produit de comparaison (le cas échéant)		
3	Le certificat d'analyse indique-t-il à tout le moins les		
	renseignements suivants: nom du produit ou code		
	spécifique		
	Nom de la firme du promoteur/		
	Numéro de lot		
	Date de péremption		
	Date de délivrance		
	Signature, qualifications et titre de la personne responsable		
	Résultats des tests physiques et des analyses		
4	Copie du certificat de fabrication valable délivré par l'autorité de réglementation compétente dans le pays d'origine, le cas échéant		
5	Certificat OMS de produit pharmaceutique délivré par l'autorité de réglementation compétente dans le pays d'origine, le cas échéant		
6	Dispositif/preuve de l'entretien de la chaîne du froid (le cas échéant)		
7	Étiquetage : <i>conditionnement extérieur, conditionnement immédiat</i> L'étiquette indique-t-elle clairement :		
7.1	Que le produit est destiné à un essai clinique, par exemple « à utiliser exclusivement dans le cadre d'un essai clinique »		
7.2	le nom du produit ou son code unique (en cas de masquage)		
7.3	<i>Ces renseignements concordent-ils avec ceux qui figurent sur la feuille de couverture ?</i>		
	Température d'entreposage		
7.4	<i>Ces renseignements concordent-ils avec ceux qui figurent sur la feuille de couverture ?</i>		
7.5			

LIGNES DIRECTRICES POUR LES EXAMENS CONJOINTS ET ASSISTÉS DES DEMANDES D'ESSAIS
CLINIQUES

7.6	Conditions d'entreposage (par exemple protection contre la lumière) Numéro de lot <i>Ces renseignements concordent-ils avec ceux qui figurent sur la feuille de couverture ?</i> Date de fabrication		
7.7	Date de péremption <i>Ces renseignements concordent-ils avec ceux qui figurent sur la feuille de couverture ?</i>		
Importation et mise en circulation des produits médicaux expérimentaux			
Liste de contrôle des documents requis			
Les documents ci-après sont-ils joints et correctement remplis, comme indiqué :		Oui	Non
7.8	Coordonnées du promoteur <i>Ces renseignements concordent-ils avec ceux qui figurent sur la feuille de couverture ?</i>		
8	L'état physique de l'envoi est-il acceptable ?		