COMMISSION
EUROPÉENNE

Strasbourg, le 16.12.2025
COM(2025) 1022 final

ANNEXES 1 to 3

ANNEXES

de la

Proposition de

RÈGLEMENT DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL

relatif à l'établissement d'un cadre de mesures visant à renforcer les secteurs de la biotechnologie et de la production biotechnologique de l'Union, en particulier dans le domaine de la santé, et modifiant les règlements (CE) nº 178/2002, (CE) nº 1394/2007, (UE) nº 536/2014, (UE) 2019/6, (UE) 2024/795 et (UE) 2024/1938 (règlement européen sur les biotechnologies)

{SWD(2025) 1055 final}

ANNEXE I

Produits biotechnologiques préoccupants

1. Système de paillasse pour la synthèse d'acides nucléiques

Tout instrument conçu, commercialisé ou configuré pour la synthèse *de novo* d'acides nucléiques [acide désoxyribonucléique (ADN), acide ribonucléique (ARN)] ou de leurs analogues de bases, y compris l'acide nucléique bloqué (ANB), l'acide peptidonucléique (APN) et l'acide xénonucléique (AXN), par des moyens chimiques ou enzymatiques, destiné à être utilisé par un utilisateur individuel, en laboratoire ou dans une installation.

2. Séquences préoccupantes

Des acides nucléiques qui ont été synthétisés *de novo* (sans matrice), y compris l'ARN ou l'ADN simple brin ou à deux brins d'une longueur d'au moins 50 nucléotides, ou la séquence d'acides aminés correspondante d'au moins 17 acides aminés, et qui remplissent au moins l'un des critères suivants:

a) ils correspondent exactement ou correspondent le mieux à la séquence d'un agent figurant sur des listes de contrôle internationalement reconnues qui est soit i) spécifique à l'un des virus répertoriés, soit ii) spécifique à l'une des bactéries répertoriées, qui représente, en elle-même ou à travers les produits issus de sa transcription ou de sa traduction, un danger important pour la santé humaine, animale ou végétale. Ce critère exclut les cas dans lesquels la séquence appariée est un élément non nocif manifestement présent dans un agent non réglementé, y compris les gènes domestiques sans fonction pathogène;

b) ils sont raisonnablement susceptibles, sur la base des normes internationales, des données scientifiques actuelles et des meilleures pratiques du secteur pour prédire la fonction biologique à partir d'une séquence, d'accroître la capacité d'un agent biologique à être utilisé pour provoquer délibérément une maladie ou la mort, en contribuant à sa pathogénicité, à sa toxicité ou à d'autres critères, même s'ils ne proviennent pas d'un agent répertorié;

c) ils peuvent être assemblés en une séquence d'une longueur d'au moins 200 nucléotides et remplissent les critères énoncés au point a) ou b) s'ils sont combinés à d'autres acides nucléiques synthétiques fournis par le même opérateur économique au client dans le cadre d'une commande groupée ou de plusieurs commandes réalisées au cours des 12 mois précédents.

ANNEXE II

Les annexes du règlement (UE) nº 536/2014 sont modifiées comme suit:

1) l'annexe I est remplacée par le texte suivant:

«Annexe I

Partie I

A. INTRODUCTION ET PRINCIPES GÉNÉRAUX

1. Le cas échéant, le promoteur se réfère à toute demande antérieure. Si ces demandes ont été déposées par un autre promoteur, il y a lieu de transmettre l'accord écrit de ce dernier.

2. Lorsqu'un essai clinique a plusieurs promoteurs, le dossier de demande contient des informations détaillées sur les responsabilités qui incombent à chacun des promoteurs.

3. La demande est signée par le promoteur ou son représentant. Par cette signature, le promoteur confirme s'être assuré que:

   a) les informations fournies sont complètes;

   b) les documents joints contiennent un tableau fidèle des informations disponibles;

   c) l'essai clinique doit être conduit conformément au protocole; et

   d) l'essai clinique doit être conduit conformément au présent règlement.

4. Le dossier de demande concernant une demande se limitant à la partie I du rapport d'évaluation visé à l'article 11 se limite aux sections B à J et Q de la présente annexe.

5. (supprimé)

B. LETTRE D'ACCOMPAGNEMENT

6. La lettre d'accompagnement indique le numéro UE d'essai et le numéro universel de l'essai et attire l'attention sur toute caractéristique particulière de l'essai clinique.

7. Elle ne doit cependant pas nécessairement reproduire les informations figurant déjà dans le formulaire de demande de l'Union, sauf:

   a) si la population participant à l'essai clinique présente des caractéristiques spécifiques, tels des participants incapables de donner leur consentement éclairé, des mineurs et des femmes enceintes ou allaitantes;

   b) si l'essai clinique implique d'administrer pour la première fois une nouvelle substance active à des êtres humains;

   c) si des avis scientifiques sur l'essai clinique ou le médicament expérimental ont été rendus par l'Agence, un État membre ou un pays tiers;

   d) si l'essai clinique s'inscrit ou est destiné à s'inscrire dans un plan d'investigation pédiatrique (PIP) tel qu'il est défini au titre II, chapitre 3, du règlement (CE) nº 1901/2006 (si l'Agence a déjà publié une décision sur le PIP, la lettre d'accompagnement contient un lien vers la décision de l'Agence sur son site web);

e) si le médicament expérimental ou auxiliaire est un stupéfiant, une substance psychotrope ou un médicament radiopharmaceutique;

f) si le médicament expérimental consiste en un ou plusieurs organismes génétiquement modifiés ou en contient;

f *bis*) si le médicament expérimental consiste en un ou plusieurs organismes génétiquement modifiés ou en contient et, le cas échéant, s'il relève d'une ou de plusieurs des catégories énumérées à l'article 4 *bis*, paragraphe 1, points a) à d), du règlement (CE) nº 1394/2007;

g) si le promoteur a obtenu la désignation comme médicament orphelin pour le médicament expérimental destiné au traitement d'une maladie orpheline;

h) une liste exhaustive, comprenant le statut réglementaire, de tous les médicaments expérimentaux et une liste de tous les médicaments auxiliaires; et

i) une liste des dispositifs médicaux devant faire l'objet d'une investigation dans le cadre de l'essai clinique mais ne faisant pas partie du ou des médicaments expérimentaux, accompagnée d'une déclaration précisant si les dispositifs médicaux disposent d'un marquage CE pour l'usage auquel ils sont destinés.

8. La lettre d'accompagnement précise où figurent, dans le dossier de demande, les informations énumérées au paragraphe 7.

9. La lettre d'accompagnement indique si le promoteur considère l'essai clinique comme un essai clinique à niveau d'intervention minimal ou à faible niveau d'intervention et contient une justification détaillée de cette affirmation.

10. La lettre d'accompagnement indique si la méthodologie de l'essai clinique requiert que des groupes de participants, plutôt que des participants individuels, soient répartis de manière à recevoir différents médicaments expérimentaux lors d'un essai clinique, et par conséquent si le consentement éclairé sera obtenu par des moyens simplifiés.

11. La lettre d'accompagnement indique l'emplacement dans le dossier de demande des informations nécessaires pour déterminer si un effet indésirable est à considérer comme une suspicion d'effet indésirable grave et inattendu, c'est-à-dire les informations de référence sur la sécurité.

12. Dans le cas d'un nouveau dépôt, la lettre d'accompagnement précise le numéro UE d'essai de la demande d'essai clinique précédente, met en évidence les modifications qui ont été effectuées par comparaison avec le dépôt précédent et, le cas échéant, expose la manière dont les éventuels problèmes non résolus lors du premier dépôt ont été traités.

12 *bis*. La lettre d'accompagnement comprend un résumé des activités prévues en dehors des sites d'essais habituels, rendues possibles par les technologies numériques, les procédures à distance et d'autres modèles de mise en œuvre dans le cadre des essais cliniques.

C. FORMULAIRE DE DEMANDE DE L'UNION

13. Le formulaire de demande de l'Union, dûment rempli.

D. PROTOCOLE

14. Le protocole décrit l'objectif, la conception, la méthodologie, les aspects statistiques, la finalité et l'organisation de l'essai clinique.

15. Le protocole est identifié par:

    a) le titre de l'essai clinique;

    b) le numéro UE d'essai;

    c) le numéro de code de protocole du promoteur, spécifique à toutes les versions du protocole (le cas échéant);

    d) la date et le numéro de version, lesquels seront mis à jour lorsqu'il sera modifié;

    e) un titre ou un intitulé court attribué au protocole; et

    f) le nom et l'adresse du promoteur, ainsi que le nom et la fonction de son ou de ses représentants habilités à signer le protocole ou toute modification substantielle qui y est apportée.

16. Le protocole est rédigé, autant que possible, sous une forme facilement accessible et consultable, plutôt que sous forme d'images scannées.

17. Le protocole comprend au moins:

    a) une déclaration selon laquelle l'essai clinique doit être conduit conformément au protocole, au présent règlement et aux principes des bonnes pratiques cliniques;

    b) une liste exhaustive de tous les médicaments expérimentaux et de tous les médicaments auxiliaires;

    c) un résumé des conclusions des études non cliniques qui sont susceptibles d'avoir une importance clinique et d'autres essais cliniques qui présentent un intérêt pour l'essai clinique;

    d) un résumé des risques et des bénéfices connus et potentiels, y compris une évaluation des bénéfices et des risques attendus pour permettre une évaluation conformément à l'article 6; pour les participants à un essai clinique dans une situation d'urgence, les raisons scientifiques permettant de considérer que leur participation est susceptible de produire un bénéfice direct pertinent sur le plan clinique sont documentées;

    e) lorsque les patients ont été impliqués dans la conception de l'essai clinique, une description des modalités de leur implication;

    f) une description et une justification du dosage, de la posologie, de la voie et du mode d'administration ainsi que de la durée du traitement pour tous les médicaments expérimentaux et auxiliaires;

    g) une déclaration indiquant si les médicaments expérimentaux et auxiliaires utilisés dans le cadre de l'essai clinique sont autorisés; dans l'affirmative, il est indiqué s'ils doivent être utilisés lors de l'essai clinique conformément aux conditions de leurs autorisations de mise sur le marché; et, s'ils ne sont pas autorisés, une justification est fournie pour l'utilisation de médicaments auxiliaires non autorisés dans le cadre de l'essai clinique;

h) une description des groupes et des sous-groupes de participants à l'essai clinique, y compris, le cas échéant, des groupes de participants ayant des besoins spécifiques, par exemple, l'âge, le sexe, la participation de volontaires sains, des participants atteints de maladies rares et ultra-rares;

i) des références aux publications et aux données qui sont pertinentes pour l'essai clinique et qui lui servent de support;

j) une analyse de la pertinence de l'essai clinique afin de permettre une évaluation conformément à l'article 6;

k) une description du type d'essai clinique qui doit avoir lieu et une analyse de la conception de l'essai (y compris un schéma de la conception, des procédures et des périodes de l'essai, s'il y a lieu);

l) une spécification des éventuels critères d'évaluation primaires et secondaires à mesurer au cours de l'essai clinique;

m) une description des mesures prises pour réduire au minimum le biais, y compris, s'il y a lieu, la randomisation et la procédure d'insu;

n) une description de la durée envisagée de la participation des participants ainsi que du déroulement et de la durée de toutes les périodes d'essai clinique, y compris le suivi, s'il y a lieu;

o) une définition claire et sans ambiguïté de la fin de l'essai concerné et, s'il ne s'agit pas de la date de la dernière visite du dernier participant, une indication de la date estimée de la fin de l'essai clinique et une justification de cette dernière;

p) une description des critères d'arrêt de certaines parties ou de l'ensemble de l'essai clinique;

q) les modalités de gestion des codes de randomisation pendant l'essai clinique et les procédures de levée de l'insu, s'il y a lieu;

r) une description des procédures d'identification des données considérées comme des données sources et devant être inscrites directement dans les cahiers d'observation;

s) une description des dispositions prises pour se conformer aux règles applicables en matière de collecte, de conservation et d'utilisation future des échantillons biologiques des participants à des essais cliniques, s'il y a lieu, à moins que celle-ci ne figure dans un document distinct;

t) une description des modalités adoptées en matière de traçabilité, de conservation, de destruction et de réexpédition des médicaments expérimentaux et des médicaments auxiliaires non autorisés, conformément à l'article 51;

u) une description des méthodes statistiques mises en œuvre, y compris, le cas échéant:

– la date de toute analyse intermédiaire envisagée et le nombre de participants à inclure prévus,

– les raisons du choix de la taille de l'échantillon,

– le calcul de la puissance statistique de l'essai clinique et la pertinence clinique,

– le niveau de significativité devant être utilisé,

– les critères d'arrêt de l'essai clinique,

– les procédures visant à prendre en compte des données manquantes, inutilisées et erronées et à notifier toute déviation par rapport au plan statistique initial, et

– la sélection des participants inclus dans les analyses;

v) une description des critères d'inclusion et de non-inclusion des participants, y compris les critères de retrait de participants du traitement ou de l'essai clinique;

w) une description des procédures relatives au retrait de participants du traitement ou de l'essai clinique, y compris les procédures relatives à la collecte de données concernant les participants qui se sont retirés du traitement ou de l'essai clinique, au remplacement de ces participants et à leur suivi;

x) une justification de l'inclusion de participants incapables de donner leur consentement éclairé ou d'autres populations particulières telles que des mineurs;

y) une justification de la répartition des participants par sexe et par âge et, si les individus d'un sexe ou d'un groupe d'âge spécifique ne sont pas inclus dans des essais cliniques ou sont sous-représentés dans ces derniers, une explication des raisons et une justification de ces critères de non-inclusion;

z) une description détaillée de la procédure de recrutement et de consentement éclairé, en particulier dans le cas où les participants sont incapables de donner leur consentement éclairé;

aa) une description des traitements, y compris les médicaments, qui sont ou non autorisés, avant ou pendant l'essai clinique;

ab) une description des procédures de responsabilité pour la fourniture et l'administration de médicaments aux participants, y compris le maintien de la procédure d'insu, le cas échéant;

ac) une description des procédures de surveillance de l'observance des participants, le cas échéant;

ad) une description des modalités de suivi de la conduite de l'essai clinique;

ae) une description des modalités de prise en charge des participants une fois leur participation à l'essai clinique terminée, lorsque des soins supplémentaires sont nécessaires du fait de leur participation à l'essai clinique et s'ils diffèrent des soins normalement attendus eu égard à leur condition médicale;

af) une spécification des paramètres d'efficacité et de sécurité ainsi que des méthodes et du calendrier relatifs à l'évaluation, à l'enregistrement et à l'analyse de ces paramètres;

ag) une description des enjeux éthiques liés à l'essai clinique s'ils n'ont pas été décrits ailleurs;

ah) une déclaration du promoteur (soit dans le protocole, soit dans un document distinct) confirmant que les investigateurs et les institutions associés à l'essai clinique doivent permettre le suivi, les audits et les inspections réglementaires de l'essai clinique, y compris la fourniture d'un accès direct aux données et aux documents de base;

ai) une description de la politique de publication;

aj) les raisons dûment motivées pour lesquelles le résumé des résultats des essais cliniques est soumis après plus d'un an;

ak) une description des dispositions prises pour se conformer aux règles en vigueur relatives à la protection des données à caractère personnel, et notamment des modalités techniques et organisationnelles qui seront appliquées afin d'empêcher l'accès non autorisé, la divulgation, la diffusion, la modification ou la perte d'informations et de données à caractère personnel traitées;

al) une description des mesures qui seront appliquées pour garantir la confidentialité des informations et des données à caractère personnel des participants;

am) une description des mesures qui seront appliquées en cas d'atteinte à la sécurité des données, afin d'en atténuer les possibles effets préjudiciables;

an) une justification de l'autorisation de livraison directe de médicaments expérimentaux au participant;

ao) une description détaillée de la gestion des médicaments expérimentaux ou auxiliaires livrés directement au participant ("livraison directe au participant"), y compris les aspects liés à la protection de la vie privée et la confidentialité. Les informations fournies doivent garantir la livraison du produit au destinataire prévu (par exemple, le participant ou son représentant désigné) et la préservation de l'intégrité et de la qualité du médicament (par exemple, procédure d'insu, stockage) d'un bout à l'autre de la chaîne d'approvisionnement;

ap) une justification de l'inclusion de participants qui ne peuvent donner leur consentement éclairé que par voie électronique;

aq) si le promoteur a utilisé un outil d'IA, une explication claire de la finalité spécifique de l'utilisation de cet outil et une description des processus dans le cadre desquels il est utilisé. Si un outil d'IA est certifié conformément au règlement (UE) 2024/1689 établissant des règles harmonisées concernant l'intelligence artificielle, le promoteur fournit les informations contenues dans le certificat.

18. Lorsqu'un essai clinique est conduit avec une substance active disponible dans l'Union sous différentes dénominations commerciales et présente dans un certain nombre de médicaments autorisés, le protocole peut définir le traitement seulement en termes de substance active ou de code dans la classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC) (niveaux 3 à 5), sans spécifier le nom commercial de chaque produit.

19. En ce qui concerne la notification des événements indésirables, le protocole précise les catégories suivantes:

a) les événements indésirables ou les résultats d'analyse de laboratoire anormaux qui sont déterminants pour les évaluations en matière de sécurité et que l'investigateur doit notifier au promoteur; et

b) les événements indésirables graves que l'investigateur n'a pas besoin de signaler immédiatement au promoteur.

20. Le protocole décrit les procédures:

a) selon lesquelles l'investigateur constate et enregistre les événements indésirables et notifie les événements indésirables pertinents au promoteur;

b) selon lesquelles l'investigateur notifie au promoteur les événements indésirables graves qui ont été identifiés dans le protocole comme ne nécessitant pas de notification immédiate;

c) selon lesquelles le promoteur notifie à la base de données EudraVigilance les suspicions d'effets indésirables graves et inattendus; et

d) relatives au suivi des participants après des effets indésirables, y compris en ce qui concerne la nature et la durée du suivi.

21. Dans le cas où le promoteur a l'intention de transmettre un seul rapport de sécurité pour tous les médicaments expérimentaux utilisés au cours de l'essai clinique conformément à l'article 43, paragraphe 2, le protocole en indique les raisons.

22. Dans certains cas, il peut être nécessaire de traiter, dans le protocole, de questions liées à l'étiquetage et à la levée de l'insu sur les médicaments expérimentaux.

23. Le protocole est accompagné, le cas échéant, de la charte du comité de surveillance indépendant.

24. Le protocole est accompagné d'un synopsis du protocole.

E. BROCHURE POUR L'INVESTIGATEUR (BI)

25. Une BI élaborée conformément à l'état des connaissances scientifiques et aux lignes directrices internationales est transmise.

26. L'objectif de la BI est de fournir aux investigateurs et aux autres personnes impliquées dans l'essai clinique des informations facilitant leur compréhension de la raison d'être des principaux points du protocole et pour 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.

27. Les informations fournies dans la BI sont présentées sous une forme concise, simple, objective, équilibrée et non promotionnelle, de telle sorte qu'un médecin ou un investigateur puisse les comprendre et effectuer sa propre évaluation impartiale du bien-fondé de l'essai clinique proposé en se basant sur le rapport bénéfice/risque. La BI est établie à partir de toutes les informations et de tous les éléments de preuve disponibles justifiant la raison d'être de l'essai clinique proposé et attestant l'utilisation en toute sécurité du médicament expérimental pendant l'essai clinique, et elle est présentée sous forme de résumés.

28. Si le médicament expérimental est autorisé et est utilisé conformément aux conditions de son autorisation de mise sur le marché, le résumé approuvé des caractéristiques du produit constitue la BI. Si les conditions d'utilisation pendant l'essai clinique sont différentes de celles autorisées, le résumé approuvé des caractéristiques du produit est complété par un résumé des données cliniques et non cliniques pertinentes étayant l'utilisation du médicament expérimental pendant l'essai clinique. Lorsque le médicament expérimental est identifié uniquement par sa substance active dans le protocole, le promoteur choisit un résumé approuvé des caractéristiques du produit comme document équivalent à la BI pour tous les médicaments contenant cette substance active et utilisés sur tout site d'essai clinique.

29. Dans le cas d'un essai clinique multinational pour lequel le médicament à utiliser dans chaque État membre concerné est celui autorisé au niveau national, et si le résumé approuvé des caractéristiques du produit varie entre les États membres concernés, le promoteur choisit un résumé approuvé des caractéristiques du produit pour tout l'essai clinique. Ce résumé est celui qui est le mieux adapté pour garantir la sécurité des patients.

30. Si la BI n'est pas constituée d'un résumé approuvé des caractéristiques d'un produit, elle comporte une rubrique clairement identifiable intitulée "Informations de référence sur la sécurité". Conformément aux paragraphes 10 et 11 de l'annexe III, cette rubrique comprend des informations relatives au médicament expérimental et des informations permettant de déterminer les effets indésirables devant être considérés comme des effets indésirables attendus, ainsi que la fréquence et la nature de ces effets indésirables.

F. DOCUMENTS RELATIFS AU RESPECT DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION (BPF) POUR LE MÉDICAMENT EXPÉRIMENTAL

31. En ce qui concerne les documents relatifs à la conformité aux BPF, les règles énoncées ci-après s'appliquent.

32. Aucun document ne doit être transmis lorsque le médicament expérimental est autorisé et qu'il n'est pas modifié, qu'il soit ou non fabriqué dans l'Union.

33. Si le médicament expérimental n'est pas autorisé, qu'il ne fait pas l'objet d'une autorisation de mise sur le marché dans un pays tiers partie à la conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement de médicaments à usage humain (ICH) et qu'il n'est pas fabriqué dans l'Union, les documents suivants sont à transmettre:

    a) une copie de l'autorisation visée à l'article 61; et

    b) un certificat établi par la personne qualifiée dans l'Union attestant que la fabrication est conforme à des BPF au moins équivalentes à celles en vigueur dans l'Union, sauf modalités particulières convenues aux termes d'un accord de reconnaissance mutuelle entre l'Union et des pays tiers.

34. Dans tous les autres cas, une copie de l'autorisation visée à l'article 61 est transmise.

35. Pour les opérations concernant les médicaments expérimentaux visées à l'article 61, paragraphe 5, qui ne sont pas soumises à une autorisation

conformément à l'article 61, les documents attestant le respect des exigences fixées par l'article 61, paragraphe 6, sont transmis.

G. DOSSIER DU MÉDICAMENT EXPÉRIMENTAL (DME)

36. Le DME fournit des informations sur la qualité de tout médicament expérimental, sur sa fabrication et son contrôle ainsi que des données issues d'études non cliniques et de l'utilisation clinique du médicament.

36 *bis*. Le cas échéant, dans le cas de médicaments expérimentaux de thérapie innovante, le DME comprend une déclaration du promoteur, conformément à l'article 4 *bis*, paragraphe 2, du règlement (CE) nº 1394/2007.

36.1. Données relatives au médicament expérimental

Remarques liminaires

37. En ce qui concerne les données, le DME peut être remplacé par d'autres documents qui peuvent être présentés seuls ou avec un DME simplifié. Les détails de ce "DME simplifié" sont exposés dans la rubrique 1.2 "DME simplifié par référence à d'autres documents".

38. Chaque section du DME contient, au début, un sommaire détaillé et un glossaire.

39. Les informations fournies dans le DME sont concises. Le DME ne doit pas être inutilement volumineux. Il est préférable de présenter les données sous forme de tableaux, accompagnés d'une brève description des principaux points marquants.

Données relatives à la qualité

40. Les données relatives à la qualité sont présentées selon une structure logique, comme celle du module 3 du format du document technique commun de l'ICH.

Données pharmacologiques et toxicologiques non cliniques

41. Le DME contient également des résumés des données pharmacologiques et toxicologiques non cliniques pour tout médicament expérimental utilisé dans l'essai clinique conformément aux lignes directrices internationales. Il contient une liste de référence des études réalisées ainsi que des références bibliographiques appropriées. Le cas échéant, 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 permettent d'évaluer l'adéquation de l'étude et de déterminer si celle-ci a été conduite selon un protocole acceptable.

42. Les données pharmacologiques et toxicologiques non cliniques sont présentées selon une structure logique, comme celle du module 4 du format du document technique commun de l'ICH.

43. Le DME fournit une analyse critique des données, y compris en justifiant les omissions de données, et une évaluation de la sécurité du médicament dans le cadre de l'essai clinique proposé, plutôt qu'un résumé purement factuel des études effectuées.

44. Le DME comporte une déclaration sur le statut des bonnes pratiques de laboratoire ou des normes équivalentes, telles que visées à l'article 25, paragraphe 3.

45. La substance d'essai utilisée dans les études de toxicité est représentative de celle proposée pour l'essai clinique eu égard à ses profils d'impuretés qualitatifs et quantitatifs. La préparation de cette substance d'essai est soumise aux contrôles nécessaires pour garantir cet aspect et ainsi étayer la validité de l'étude.

Données relatives aux précédents essais cliniques et expériences chez l'homme

46. Les données relatives aux précédents essais cliniques et expériences chez l'homme sont présentées selon une structure logique, comme celle du module 5 du format du document technique commun de l'ICH.

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

    Elle comporte également une déclaration de conformité des essais cliniques précédents aux bonnes pratiques cliniques ainsi qu'une référence à l'inscription dans le registre public visé à l'article 25, paragraphe 6.

Évaluation globale des risques et des bénéfices

48. La présente section fournit un bref résumé intégré comprenant une analyse critique des données cliniques et non cliniques liées aux risques et aux bénéfices potentiels du médicament expérimental dans l'essai clinique proposé, à moins que ces informations ne se trouvent déjà dans le protocole. Dans ce dernier cas, elle renvoie à la section correspondante du protocole. Le texte recense toute étude qui s'est terminée prématurément et en examine les raisons. Toute évaluation des risques prévisibles et des bénéfices attendus d'études menées sur des mineurs ou des majeurs incapables prend en compte les dispositions particulières énoncées dans le présent règlement.

49. Le cas échéant, les marges de sécurité sont analysées 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. Sont également analysées 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.

49.1. DME simplifié par référence à d'autres documents

50. Le demandeur a la possibilité de renvoyer à d'autres documents présentés seuls ou avec un DME simplifié.

Possibilité de faire référence à la BI

51. En ce qui concerne les informations de référence sur la sécurité et les résumés des parties précliniques et cliniques du dossier, le demandeur peut soit fournir un dossier indépendant sur le médicament expérimental, soit faire référence à la BI. Dans ce dernier cas, les résumés des informations précliniques et cliniques comprennent des données, de préférence sous forme de tableaux,

donnant suffisamment de détails pour permettre aux évaluateurs de parvenir à une décision quant à la toxicité potentielle du médicament expérimental et à la sécurité de son utilisation dans l'essai clinique proposé. Si certains aspects spécifiques des données précliniques ou cliniques nécessitent une explication ou une analyse détaillée par un expert en plus de ce qui figure déjà généralement dans la BI, le demandeur présente les informations précliniques et cliniques dans le DME.

Possibilité de faire référence au résumé approuvé des caractéristiques du produit

52. Le demandeur peut présenter la version du résumé approuvé des caractéristiques du produit en vigueur à la date de la demande, à titre de DME, si le médicament expérimental est autorisé. Les exigences exactes sont détaillées dans le tableau 1. Lorsque de nouvelles données sont fournies, il convient de l'indiquer clairement.

Tableau 1: Contenu du dossier simplifié de médicament expérimental

Type d'évaluation précédente	Données sur la qualité	Données non cliniques	Données cliniques
Le médicament expérimental est autorisé ou fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché dans un pays ICH et il est utilisé pour l'essai clinique:			
	Résumé approuvé des caractéristiques du produit		
— dans les conditions énoncées dans le résumé approuvé des caractéristiques du produit,	Résumé approuvé des caractéristiques du produit	Si nécessaire	Si nécessaire
— en dehors des conditions énoncées dans le résumé approuvé des caractéristiques du produit, — après modification (par exemple la procédure d'insu).	P + A	Résumé approuvé des caractéristiques du produit	Résumé approuvé des caractéristiques du produit
Une autre forme pharmaceutique ou un autre dosage du médicament expérimental est autorisé ou fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché dans un pays ICH, et le médicament expérimental est fourni par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.	Résumé approuvé des caractéristiques du produit + P + A	Oui	Oui
Le médicament expérimental n'est pas autorisé et ne fait l'objet d'aucune autorisation de mise sur le marché dans un pays ICH, mais la substance active est contenue dans un médicament autorisé et:			
— fourni par le même fabricant,	Résumé approuvé des caractéristiques du produit + P + A	Oui	Oui
— fourni par un autre fabricant.	Résumé approuvé 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 au moins deux États membres, il			

n’a pas été modifié et:

— aucune nouvelle donnée n’est disponible depuis la dernière modification de la demande d’autorisation d’essai clinique,

— de nouvelles données sont disponibles depuis la dernière modification de la demande d’autorisation d’essai clinique,

— il est utilisé dans des conditions différentes.

Référence au dépôt précédent		
Nouvelles données	Nouvelles données	Nouvelles données
Si nécessaire	Si nécessaire	Si nécessaire

(S: données relatives à la substance active; P: données relatives au médicament expérimental; A: informations complémentaires sur les installations et équipements, l’évaluation des agents adventices au regard de la sécurité, les excipients nouveaux ainsi que les solvants pour la reconstitution et les diluants)

53. Si le médicament expérimental est défini dans le protocole en termes de substance active ou de code ATC (voir ci-dessus, point 18), le demandeur peut remplacer le DME par un résumé approuvé des caractéristiques du produit représentatif de chaque substance active ou de chaque substance active liée à ce groupe ATC. À défaut, le demandeur peut fournir un document global contenant des informations équivalentes à celles qui figurent dans les résumés approuvés des caractéristiques du produit relatifs à chaque substance active susceptible d’être utilisée comme médicament expérimental dans l’essai clinique.

1.3. DME en cas de placebo

54. Si le médicament expérimental est un placebo, les exigences en matière d’information se limitent aux données relatives à la qualité. Aucun document supplémentaire n’est requis si le placebo a la même composition que le médicament expérimental soumis à l’essai (à l’exception de la substance active), qu’il est fabriqué par le même fabricant et qu’il n’est pas stérile.

G *BIS*. DOSSIER PRINCIPAL

54 *bis*. Le dossier principal du médicament expérimental (IMP-CD), utilisé en tant qu’outil pour étayer le développement du médicament expérimental, contient les informations à prendre en considération dans les processus réglementaires. L’IMP-CD décrit le champ d’application de l’utilisation autorisée dans le cadre des essais cliniques, y compris la ou les populations prévues, la ou les voies et le ou les modes d’administration, la ou les gammes posologiques, la gamme d’expositions, la ou les phases de développement et, le cas échéant, les paramètres pertinents qui déterminent l’applicabilité de l’IMP-CD aux essais cliniques.

L’IMP-CD contient les données et informations spécifiques du produit qui sont fournies dans la BI et le DME en conformité avec les points E et G de

l'annexe I. La documentation relative aux BPF peut être incluse conformément au point F de l'annexe I.

Lorsqu'il fait référence à un IMP-CD approuvé dans le cadre d'une demande d'essai clinique, le promoteur confirme que l'essai clinique correspondant prévu entre dans le champ d'application défini pour celui-ci, tel qu'il est décrit au point 1.

Des informations complémentaires spécifiques de l'essai clinique peuvent être fournies dans le dossier de demande de l'essai clinique correspondant.

G *TER*. POSSIBILITÉ DE FAIRE RÉFÉRENCE À UN DME SIMPLIFIÉ

54 *ter*. Possibilité de faire référence à un dossier permanent de la substance active, à un dossier permanent supplémentaire, à un dossier permanent de la technologie de plateforme ou à un certificat correspondant, ou à un certificat confirmant que la qualité de la substance est convenablement contrôlée grâce à la monographie pertinente de la Pharmacopée européenne, ou à un dossier permanent de la technologie de plateforme certifié, tel qu'il est visé dans [la directive 2001/83/CE RÉVISÉE]. Le cas échéant, le promoteur peut, au lieu de soumettre toutes les informations pertinentes sur la qualité de la substance active ou de toute autre substance présente ou utilisée dans la fabrication du médicament expérimental, inclure dans la section du DME relative à la qualité un dossier permanent de la substance active, ou tout autre dossier permanent de la qualité supplémentaire, un certificat valide correspondant, ou un certificat confirmant que la qualité de la substance est convenablement contrôlée grâce à la monographie pertinente de la Pharmacopée européenne, ou, le cas échéant, un dossier permanent de la technologie de plateforme certifié, tel qu'il est visé dans [la directive 2001/83/CE révisée], à condition que la substance active soit produite conformément au dossier permanent ou à son certificat. Cette référence est accompagnée d'une lettre d'accès du fabricant de la substance lorsque la substance n'est pas fabriquée par le promoteur. Toutefois, le fabricant ou le titulaire du certificat fournit au promoteur toutes les données qui peuvent être nécessaires à ce dernier pour qu'il assume la responsabilité du médicament. Le fabricant confirme par écrit au promoteur qu'il garantit la reproductibilité d'un lot à l'autre. Les titulaires des dossiers permanents ou des certificats y afférents ne modifient pas les renseignements contenus dans le dossier permanent sans en informer le promoteur. Les documents et les renseignements étayant la demande d'une telle modification sont fournis aux autorités compétentes et au promoteur, le cas échéant. Le promoteur inclut dans le DME simplifié toutes les données pertinentes relatives à la substance active ou à sa fabrication qui ne figurent pas dans le dossier permanent ou le certificat référencé. Toutes les données relatives à la qualité du médicament expérimental et de sa fabrication ainsi que les données cliniques et non cliniques sont également fournies.

H. DOSSIER DU MÉDICAMENT AUXILIAIRE

55. Sans préjudice de l'article 65, les exigences en matière de documents spécifiées dans les sections F et G s'appliquent également aux médicaments auxiliaires. Toutefois, lorsqu'un médicament auxiliaire est autorisé dans l'État membre concerné, aucune information supplémentaire n'est requise.

I. AVIS SCIENTIFIQUE ET PLAN D'INVESTIGATION PÉDIATRIQUE (PIP)

56. Si celui-ci est disponible, il convient de fournir une copie du résumé de l'avis scientifique rendu par l'Agence, par un État membre ou par un pays tiers en ce qui concerne l'essai clinique.

57. Si l'essai clinique s'inscrit dans un PIP approuvé, sont présentés 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 l'internet. Dans ce dernier cas, il suffit d'indiquer le lien vers ces documents dans la lettre d'accompagnement (voir section B).

J. CONTENU DE L'ÉTIQUETAGE POUR LES MÉDICAMENTS EXPÉRIMENTAUX

58. Une description du contenu de l'étiquetage du médicament expérimental est fournie conformément à l'annexe VI.

Partie II

Principe général:

Sans préjudice de l'article 26 et de l'article 69 concernant les traductions des documents de la partie I, le dossier de demande concernant une demande limitée à la partie II du rapport d'évaluation visé à l'article 11 et le dossier de demande concernant une demande visée à l'article 14 se limitent aux sections K à S de la présente annexe.

K. MODALITÉS DE RECRUTEMENT (INFORMATIONS À FOURNIR POUR CHAQUE ÉTAT MEMBRE CONCERNÉ)

59. À moins que le protocole ne contienne déjà ces informations, la procédure d'inclusion des participants est détaillée dans un document distinct, qui indique clairement quel est le premier acte de recrutement.

60. Lorsque le recrutement des participants est effectué au moyen d'annonces publicitaires, des copies du matériel de publicité sont présentées, y compris tout document imprimé ainsi que tout enregistrement sonore ou vidéo utilisé. Les procédures proposées pour traiter les réponses aux annonces publicitaires sont décrites. Ceci comprend notamment des copies des communications utilisées pour inviter les participants à participer à l'essai clinique et les dispositions prises pour informer ou conseiller les personnes qui se manifestent et dont il s'avère qu'elles ne peuvent pas participer à l'essai clinique.

L. INFORMATION DES PARTICIPANTS, FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ ET PROCÉDURE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ (INFORMATIONS À FOURNIR POUR CHAQUE ÉTAT MEMBRE CONCERNÉ)

61. Toutes les informations communiquées aux participants (ou, le cas échéant, à leurs représentants désignés légalement) avant qu'ils ne prennent la décision de participer ou non à l'essai sont présentées avec le formulaire de consentement éclairé écrit, ou tout autre moyen précisé à l'article 29, paragraphe 1, pour

l'enregistrement du consentement éclairé. Si des moyens électroniques sont utilisés, le promoteur veille à ce que les systèmes utilisés présentent des niveaux de sécurité proportionnés et à ce que des garanties de confidentialité soient en place.

62. Une description des procédures relatives au consentement éclairé de tous les participants et, en particulier:

a) pour les essais cliniques menés sur des participants mineurs ou majeurs incapables, une description des procédures appliquées pour recueillir le consentement éclairé des représentants désignés légalement ainsi que l'implication du participant mineur ou du majeur incapable;

b) s'il est prévu d'appliquer une procédure de consentement attesté par un témoin impartial, la fourniture d'informations pertinentes quant à la raison du recours à un témoin impartial, au choix du témoin impartial et à la procédure d'obtention du consentement éclairé;

c) dans le cas des essais cliniques dans des situations d'urgence visés à l'article 35, une description de la procédure appliquée pour recueillir le consentement éclairé du participant et du représentant désigné légalement en ce qui concerne la poursuite de l'essai clinique;

d) dans le cas des essais cliniques dans des situations d'urgence visés à l'article 35, la description des procédures suivies pour évaluer l'urgence de la situation et la documenter;

e) dans le cas des essais cliniques dont la méthodologie requiert que des groupes de participants, plutôt que des participants individuels, soient répartis de manière à recevoir différents médicaments expérimentaux visés à l'article 30, et pour lesquels, par conséquent, le consentement éclairé est obtenu par des moyens simplifiés, une description de ces moyens simplifiés;

f) en cas de recours au consentement éclairé électronique, une description du système électronique et de la procédure à suivre pour fournir des informations concernant le consentement éclairé, l'obtenir, le documenter et l'enregistrer.

63. Dans les cas visés au point 62, sont présentées les informations communiquées au participant et à son représentant désigné légalement.

M. APTITUDE DE L'INVESTIGATEUR (INFORMATIONS À FOURNIR POUR CHAQUE ÉTAT MEMBRE CONCERNÉ)

64. Sont fournis une liste des sites d'essais cliniques prévus, le nom et la fonction des investigateurs principaux ainsi que le nombre de participants prévus sur les sites.

65. Une description des qualifications des investigateurs est également présentée sous la forme d'un curriculum vitæ à jour accompagné de tout autre document utile. Sont en outre indiquées toute formation préalable aux principes des bonnes pratiques cliniques ainsi que toute expérience acquise en travaillant dans le domaine des essais cliniques et des soins aux patients.

66. Tout élément pouvant influencer l'impartialité des investigateurs, tel que les intérêts économiques et les appartenances institutionnelles, est signalé.

N. ADÉQUATION DES ÉQUIPEMENTS (INFORMATIONS À FOURNIR POUR CHAQUE ÉTAT MEMBRE CONCERNÉ)

67. Une déclaration écrite dûment justifiée est présentée, faite par le directeur de la clinique ou de l'institution accueillant le site d'essai clinique ou par un autre responsable, selon le système de l'État membre concerné; cette déclaration certifie l'adéquation des sites d'essais cliniques adaptés à la nature et à l'utilisation du médicament expérimental et comprend une description de l'adéquation des installations, des équipements et des ressources humaines ainsi qu'une description de l'expertise.

O. PREUVE D'AFFILIATION À UNE ASSURANCE OU À UN MÉCANISME D'INDEMNISATION (INFORMATIONS À FOURNIR POUR CHAQUE ÉTAT MEMBRE CONCERNÉ)

68. Le cas échéant, une attestation d'assurance, une garantie ou un arrangement similaire est présenté.

P. DISPOSITIONS FINANCIÈRES ET AUTRES (INFORMATIONS À FOURNIR POUR CHAQUE ÉTAT MEMBRE CONCERNÉ)

69. Une brève description du financement de l'essai clinique.

70. Des informations sont présentées quant aux transactions financières effectuées et aux indemnités versées aux participants ainsi qu'aux investigateurs/au site en contrepartie de leur participation à l'essai clinique.

71. La description de tout autre accord conclu entre le promoteur et le site est également présentée.

Q. PREUVE DU PAIEMENT DE DROITS (INFORMATIONS À FOURNIR POUR CHAQUE ÉTAT MEMBRE CONCERNÉ)

72. La preuve du paiement des frais est présentée, le cas échéant.

R. PREUVE DE LA CONFORMITÉ DU TRAITEMENT DES DONNÉES AVEC LA LÉGISLATION DE L'UNION SUR LA PROTECTION DES DONNÉES

73. Une déclaration du promoteur ou de son représentant certifiant la conformité de la collecte et du traitement des données avec la directive 95/46/CE est fournie.

S. TRADUCTION DE DOCUMENTS DE LA PARTIE I DE L'ANNEXE I DEMANDÉE DANS LA LANGUE NATIONALE DE L'ÉTAT MEMBRE CONCERNÉ **conformément aux articles 26 et 69**

Les documents traduits peuvent comprendre, en fonction des exigences de l'État membre concerné, mais sans s'y limiter, la lettre d'accompagnement, la synthèse

scientifique, le résumé vulgarisé, les étiquettes et les documents destinés aux patients de la partie I du dossier de demande.».

ANNEXE III

L'annexe II du règlement (UE) 2019/6 est modifiée comme suit:

1) la section I.1.8 est supprimée;

2) à la section IIIa.2C2.1, le point 7 est supprimé;

3) la section IIIa.3A6 est modifiée comme suit:

   i) le titre IIIa.3A6.1 est supprimé,

   ii) au point 1, l'alinéa suivant est ajouté:

   «Il y a lieu de fournir les détails de l'évaluation des risques pour l'environnement conformément aux lignes directrices publiées par l'Agence. Lorsque les risques pour l'environnement d'un médicament vétérinaire ont déjà été évalués, une justification pertinente de l'absence de soumission d'une nouvelle évaluation des risques pour l'environnement peut être fournie.»,

   iii) au point 2, le premier alinéa est remplacé par le texte suivant:

   «L'évaluation des risques pour l'environnement suit une approche par étapes. L'exposition éventuelle de l'environnement au produit et le niveau de risque associé à une telle exposition sont évalués lors de la première étape, une attention particulière étant accordée aux aspects suivants:»,

   iv) au point 3, le premier alinéa est remplacé par le texte suivant:

   «Si les conclusions de la première étape font apparaître un risque pertinent potentiel pour l'environnement, le demandeur procède à la seconde étape. Lors de la seconde étape, il est nécessaire d'effectuer des recherches complémentaires spécifiques en ce qui concerne le devenir et les effets du produit sur des écosystèmes particuliers, conformément aux lignes directrices publiées par l'Agence. À cet effet, il y a lieu de prendre en considération l'étendue de l'exposition de l'environnement au produit, ainsi que les renseignements sur les propriétés physiques/chimiques, pharmacologiques et/ou toxicologiques de la ou des substances concernées, y compris des métabolites en cas de risque identifié, qui ont été obtenus au cours des autres essais et contrôles exigés par le présent règlement.»,

   v) le point 4 suivant est ajouté:

   «Pour les médicaments vétérinaires contenant des organismes génétiquement modifiés ou consistant en de tels organismes, les éléments suivants, qui sont fondés sur les principes généraux énoncés à l'annexe II de la directive 2001/18/CE, sont pris en considération dans l'évaluation des risques pour l'environnement:

   a) la description de l'organisme génétiquement modifié, des modifications introduites et des caractéristiques du produit fini[1]; une référence à d'autres parties de la demande est acceptable;

   b) la détection et la caractérisation des risques pour l'environnement, les animaux et la santé humaine;

[1] Une référence à d'autres parties de la demande est possible.

c) la caractérisation de l'exposition, c'est-à-dire l'évaluation de la probabilité que les risques détectés se concrétisent;

d) la caractérisation des risques, compte tenu de l'ampleur de chaque risque possible et de la probabilité que cet effet indésirable se produise;

e) les stratégies de réduction des risques proposées pour répondre aux risques détectés.»,

vi) la section IIIa.3A6.2 est supprimée;

4) à la section IIIb.2C2.1, le point 5 est supprimé;

5) la section IIIb.3D est modifiée comme suit:

i) au point 1, l'alinéa suivant est ajouté:

«Il y a lieu de fournir les détails de l'évaluation des risques pour l'environnement conformément aux lignes directrices publiées par l'Agence. Lorsque les risques pour l'environnement d'un médicament vétérinaire ont déjà été évalués, une justification pertinente de l'absence de soumission d'une nouvelle évaluation des risques pour l'environnement peut être fournie.»,

ii) au point 2, le premier alinéa est remplacé par le texte suivant:

«L'évaluation des risques pour l'environnement suit une approche par étapes. L'exposition éventuelle de l'environnement au produit et le niveau de risque associé à une telle exposition sont évalués lors de la première étape, une attention particulière étant accordée aux aspects suivants:»,

iii) le point 5 est remplacé par le texte suivant:

«Pour les médicaments vétérinaires contenant des organismes génétiquement modifiés ou consistant en de tels organismes, les éléments suivants, qui sont fondés sur les principes généraux énoncés à l'annexe II de la directive 2001/18/CE, sont pris en considération dans l'évaluation des risques pour l'environnement:

a) la description de l'organisme génétiquement modifié, des modifications introduites et des caractéristiques du produit fini; une référence à d'autres parties de la demande est acceptable;

b) la détection et la caractérisation des risques pour l'environnement, les animaux et la santé humaine;

c) la caractérisation de l'exposition, c'est-à-dire l'évaluation de la probabilité que les risques détectés se concrétisent;

d) la caractérisation des risques, compte tenu de l'ampleur de chaque risque possible et de la probabilité que cet effet indésirable se produise;

e) les stratégies de réduction des risques proposées pour répondre aux risques détectés.»;

6) la section IIIb.3E. est supprimée;

7) la section V.1.3.2 est supprimée.