Briefing Book

Médicament Expérimental

Janvier 2020

**Sommaire**

[I. Informations Générales 3](#_Toc31275478)

[I-1. Généralités sur l’indication thérapeutique 3](#_Toc31275479)

[I-2. Généralités sur le produit en développement 3](#_Toc31275480)

[I-3. Statut règlementaire 3](#_Toc31275481)

[II. Qualité 4](#_Toc31275482)

[II-1. Composition du produit 4](#_Toc31275483)

[II-2. Substance active 4](#_Toc31275484)

[II-3. Produit fini 5](#_Toc31275485)

[II-4. Stérilisation du produit 5](#_Toc31275486)

[Choisissez un élément. 5](#_Toc31275487)

[III. Etat du développement non clinique 5](#_Toc31275488)

[III-1. Pharmacologie 5](#_Toc31275489)

[III-2. Pharmacocinétique (dans l’espèce pertinente) 6](#_Toc31275490)

[III-3. Toxicologie 6](#_Toc31275491)

[III-4. Sélection des doses (si First In Man) 6](#_Toc31275492)

[IV. Etat du développement clinique 7](#_Toc31275493)

[IV-1. Essais cliniques réalisés et en cours 7](#_Toc31275494)

[IV-2. Tableaux synoptiques des essais cliniques réalisés et en cours 7](#_Toc31275495)

[V. Développement clinique planifié 8](#_Toc31275496)

[V-1. Tableaux synoptiques des essais cliniques planifiés 8](#_Toc31275497)

[V-2. Conditions de l’Etude « XXX » *(Systématiquement si Demande d’autorisation d’essai clinique, uniquement si pertinent pour la Demande d’avis scientifique) ; (En cas de plusieurs études, refaire une section V-3):* 8](#_Toc31275498)

[VI. Rationnel pour demander un avis ascientifique (uniquement pour une demande d’avis scientifique) 8](#_Toc31275499)

[VII. Questions – Réponses 9](#_Toc31275500)

1. Informations Générales

I-1. Généralités sur l’indication thérapeutique

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| a | Indication thérapeutique revendiquée et généralités sur la pathologie |  |
| **b** | Besoin médical non couvert  Description des traitements actuels et Standard of care | Oui  Non |

I-2. Généralités sur le produit en développement

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| a | Statut du produit (Médicament chimique, Médicament biologique, MTI, MTI combiné),  Composition et classe pharmaco-thérapeutique et activité(s) biologique(s) |  |
| b | Mécanisme d’action envisagé dans l’indication revendiquée  Degré d’innovation (nouveau mécanisme d’action, nouvelle entité, ) et justification de l’aptitude à combler un besoin médical non couvert éventuel |  |
| d | Dose, rythme et voie d’administration envisagés  (en monothérapie ou en association) |  |

I-3. Statut règlementaire

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| a | Statut règlementaire (*précisez*) : | Désignation Orpheline dans UE (date et N° procédure)  PIP (date soumission ou de validation, N° procédure)  Choisissez un élément.  AMM si oui, préciser   * la date et * si en Europe, préciser la procédure, le pays pour une procédure nationale et le RMS et les pays concernés pour la reconnaissance mutuelle/décentralisée * si dans autre partie du monde (préciser)   Avis scientifiques déjà donnés ; si oui, préciser   * la date(s) * si national avec la liste du ou des pays (en Europe ou hors d’Europe) * si Européen   Demande PRIME envisagé  Autre, préciser |
| b | Guidelines auxquelles le demandeur s’est référé dans son développement |  |

1. Qualité

II-1. Composition du produit

|  |  |
| --- | --- |
| Structure de la molécule : |  |

II-2. Substance active

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Existe-t-il une monographie pour la substance active? | Oui  Non | Si oui, spécifier :  Ph. Eur.  Pharmacopée d’un pays membre de l’UE  USP/JP |
| La substance active d'un produit médicamenteux autorisé dans l'UE provenant du même fabricant utilise-t-elle le même procédé ? | Oui  Non | Si oui, veuillez indiquer le produit médicamenteux autorisé : |
| La substance active décrite dans un DPSA\* est-elle déjà soumise à l'ANSM et acceptée à l'appui d'un produit pharmaceutique donné ? | Oui  Non | Si oui, indiquer le numéro d’ASMF ou le numéro de CEP : |
| **Contrôle des matières premières :**  Y a-t-il des matières d'origine animale ou humaine utilisées dans le processus ? | Oui  Non |  |
| **Qualification des impuretés**  Les impuretés ont-elles été qualifiées lors des études non cliniques | Oui  Non |  |

II-3. Produit fini

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Excipients | Y a-t-il un excipient non pharmacopée européenne utilisé dans la formulation ? | Oui   Non NA |
| Y a-t-il un nouvel excipient utilisé dans la formulation ? | Oui   Non NA |
| Y a-t-il un excipient d'origine animale ou humaine ? | Oui   Non NA |
| Le risque d'ESB/EST est-il documenté ? | Oui   Non NA |
| Dispositif de dosage | Présence d'un dispositif de dosage ou d’administration ?  Si oui, décrivez le dispositif :    Est-il marqué CE ?  Des études de stabilité en cours ont-elles été menées ? | Oui   Non  Oui   Non  Oui   Non |

II-4. Stérilisation du produit

|  |  |
| --- | --- |
| Le produit est-il stérile | Oui   Non |
| Si oui, préciser le type de stérilisation | Choisissez un élément. |
| II-3 Etat du développement pharmaceutique | |
| Formulations développées jusqu’ici  Autres formulations envisagées  Etudes réalisées  Etudes envisagées |  |

1. Etat du développement non clinique

Tableaux Synoptiques des études et résultats marquants et/ou en lien avec la demande d’avis scientifique, détails dans la brochure investigateur.

III-1. Pharmacologie

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| a | **Pharmacologie primaire :**  Etudes in vivo / in vitro réalisées (Mécanisme d'action, preuve de concept, justification des modèles animaux....) : | |  |
| b | **Pharmacologie secondaire :**  Screening d'autres cibles contraignantes (" off-target ") : | |  |
| c | Innocuité | Cardiovasculaire : | Oui   Non NA |
| Système nerveux central : | Oui   Non NA |
| Système respiratoire : | Oui   Non NA |
| Autres (rénal etc …) : | Oui   Non NA |

III-2. Pharmacocinétique (dans l’espèce pertinente)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Espèce |  | | | | | | |
| Dose |  | | | | | | |
| Voie d’administration | | Biodisponibilité | AUC (ng.h.ml) | Cmax (ng/ml) | Tmax (h) | T1/2 | Vd |
|  | |  |  |  |  |  |  |
| **Décrire l’élimination** | |  | | | | | |

III-3. Toxicologie

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| a | Études non cliniques de toxicité à dose unique (espèces utilisées, dose et voie d’administration du médicament expérimental, dose létale, toxicité observées) | |
| b | Études non cliniques de toxicité à doses répétées (espèces utilisées, dose, voie et durée d’administration du médicament expérimental, NOEL et NOAEL, exposition, toxicité observées) | |
| c | Le produit est-il génotoxique ? | Oui   Non NA/ Etudes non réalisées (commentaire) |
| d | Reprotoxicité réalisée ?  Si oui tableau synoptique des études/espèces/âge/doses  Si oui, préciser si le produit est reprotoxique | Oui   Non NA |
| e | Le produit est-il phototoxique | Oui   Non NA/ Etudes non réalisées (commentaire) |
| f | Les études de toxicité juvéniles ont-elles été réalisées ?  Si oui tableau synoptique des études/espèces/âge/doses | Oui   Non NA / Etudes non réalisées (commentaire) |

III-4. Sélection des doses (si First In Man)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| a | Dose de départ : les critères non cliniques retenus pour la sélection de la 1er dose | Choisissez un élément. |
| Quelle approche a été utilisée pour l’échelle ? | Choisissez un élément.  Spécifier |
| d | Marge de sécurité | Décrire les marges de sécurités (AUC et Cmax) ainsi que les modalités de calcul |

1. Etat du développement clinique

IV-1. Essais cliniques réalisés et en cours

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| a | Nombre d’essais cliniques  (réalisés ou en cours) |  |
| b | Nombre total de patients inclus dans ces essais et en France |  |

IV-2. Tableaux synoptiques des essais cliniques réalisés et en cours

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| a | Titre de l’étude (et numéro Eudract) et phase de l’étude |  |
| b | Objectif(s) de l’étude | * Principal * Secondaire(s) |
| c | Design de l’étude | En particulier préciser si randomisé ou non, ouvert, simple ou double-aveugle, comparatif ou non, groupes parallèles ou non, nombre de bras, si en add-on ou pas etc… |
| d | Population de l’étude | Nb total de sujets  Volontaires sains ou patients (pathologie)  Critères d’inclusion et d’exclusion principaux (indication) |
| e | Produit(s) testé(s) |  |
| f | Posologie du produit testé | Détail par Bras : dose, rythme et voie d’administration, nb de patients |
| g | Critères de jugement | Critère (s) primaires  Critères secondaires  Critères exploratoires |
| h | Principaux résultats d’efficacité | Sur critère primaire et critères secondaires de première importance |
| i | Principaux résultats de sécurité | Nb événements, de SAE, Événements significatifs |

1. Développement clinique planifié

V-1. Tableaux synoptiques des essais cliniques planifiés

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| a | La prise en charge des patients a-t-elle été prévue en cas de toxicité (gestion de la toxicité, modification des doses, y compris les réductions et les interruptions) | Oui  Non |
| b | Critères d’arrêt (par patient, par cohorte, pour l’étude) | Oui  Non  *Toute divergence doit être justifiée ci-dessous :* |
| b | Présence d’un DSMB | Oui  Non  *Toute divergence doit être justifiée ci-dessous :* |

V-2. Conditions de l’Etude « XXX »   
*(Systématiquement si Demande d’autorisation d’essai clinique, uniquement si pertinent pour la Demande d’avis scientifique) ; (En cas de plusieurs études, refaire une section V-3):*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| a | Titre de l’étude (et numéro Eudract) et phase de l’étude |  |
| b | Objectif(s) de l’étude | * Principal * Secondaire(s) |
| c | Design de l’étude | En particulier préciser si randomisé ou non, ouvert, simple ou double-aveugle, comparatif ou non, groupes parallèles ou non, nombre de bras, si en add-on ou pas etc… |
| d | Population de l’étude | Nb total de sujets  Volontaires sains ou patients (pathologie)  Critères d’inclusion et d’exclusion principaux (indication) |
| e | Justification de la population et de la ligne de traitement par rapport à la présomption d'efficacité clinique de l'IMP |  |
| f | Posologie | Détail par bras : dose par prise, rythme et voie d’administration, nb de patients, dose maximale |
| g | Critères de jugement | Critère (s) primaires  Critères secondaires  Critères exploratoires |

1. Rationnel pour demander un avis ascientifique (uniquement pour une demande d’avis scientifique)

|  |  |
| --- | --- |
| Existence de guidelines pertinentes | Oui   Non  SI oui, les citer |
| Déviation prévue par rapport aux Guidelines en vigueur | Oui   Non  Lister les déviations prévues (la justification sera détaillée dans les questions posées) |
| Rationnel pour la demande d’avis scientifique | Apport attendu de l’ANSM : nature, domaine d’expertise,  Justification du besoin |

1. Questions – Réponses

|  |
| --- |
| Question 1 |
|  |
| Position du Demandeur |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Je certifie par la présente que les renseignements fournis dans le présent document sont exactes** | | |
| **Fait le :** | **Nom et prénom du signataire** |  |
| **Signature** | |