



الوكالة المغربية للأدوية و المنتجات الصحية
ⵜⴰⵎⴰⵔⴰⵏⵜ ⵜⴰⵎⴰⵔⴰⵏⵜ ⵜⴰⵎⴰⵔⴰⵏⵜ | ⵜⴰⵎⴰⵔⴰⵏⵜ ⵜⴰⵎⴰⵔⴰⵏⵜ ⵜⴰⵎⴰⵔⴰⵏⵜ
Agence Marocaine du Médicament et des Produits de Santé
Moroccan Agency for Medicine and Health Products

LIGNES DIRECTRICES SUR LES ESSAIS CLINIQUES AU MAROC

Table des matières

I.INTRODUCTION	4
II. CHAMPS D'APPLICATION	5
III. PRE-SOUMISSION	5
IV. SOUMISSION DU DOSSIER RELATIF A LA DEMANDE D'AUTORISATION DE RECHERCHE BIOMEDICALE INTERVENTIONNELLE	6
1. DEPOT DU DOSSIER	6
2. ETUDE DE RECEVABILITE	6
3. EVALUATION SCIENTIFIQUE :	8
4. DELAI DE TRAITEMENT :	8
V. PROCEDURE D'AUTORISATION D'URGENCE D'UNE RECHERCHE BIOMEDICALE	8
VI. AUTORISATION D'UNERECHERCHE BIOMEDICALE DANS LE CADRE DE LA RECONNAISSANCE	8
VII. VALIDITE DE L'AUTORISATION	9
VIII. ENREGISTREMENT DES ESSAIS	9
IX. SOUMISSION DU DOSSIER D'AUTORISATION D'UNE MODIFICATION SUBSTANTIELLE D'UNE RECHERCHE BIOMEDICALE	10
X. SOUMISSION D'UNE NOTIFICATION D'UNE MODIFICATION NON SUBSTANTIELLE D'UNE RECHERCHE BIOMEDICALE	11
XI. OBLIGATIONS EN COURS D'ESSAI	11
XII. ARRET DE L'ESSAI CLINIQUE	13
XIII. PUBLICATION DES RESULTATS	14
XIV. DISPOSITIONS RELATIVES	14
XV. DEMANDES D'AUTORISATION D'UNE RECHERCHE BIOMEDICALE PORTANT SUR UN DISPOSITIF MEDICAL EXPERIMENTAL	15
XVI. DOCUMENTS DE REFERENCES	16
X.VII ANNEXES	17
ANNEXE 1 : LETTRE DEMANDE PRE-SOUMISSION	17
ANNEXE 2 : FORMULAIRE DEMANDE PRE-SOUMISSION	18
ANNEXE 3 : CONTENU ET FORMAT DU PROTOCOLE	21
ANNEXE 4 : CONTENU DE LA BROCHURE DE L'INVESTIGATEUR	26
ANNEXE 5 : EXEMPLES DE MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES ET NON SUBSTANTIELLES	31
ANNEXE 6 : PROCEDURE NORMALE DE TRAITEMENT DES DEMANDES D'AUTORISATION D'ESSAIS CLINIQUES	36
ANNEXE 7 : PROCEDURE D'URGENCE DE TRAITEMENT DES DEMANDES D'AUTORISATION D'ESSAIS CLINIQUES (MAXIMUM 30 JOURS CALENDAIRES, HORS TEMPS D'ARRET)	38
ANNEXE 8 : FORMAT DU RAPPORT FINAL	40
ANNEXE 9 : TRAITEMENT DES DOCUMENTS SOUMIS A L'AMMPS (DELAIS)	43

LISTE DES ABREVIATIONS

AEC : Autorisation d'un essai clinique ;

AIC : Autorisation d'une investigation clinique ;

AMMPS : Agence Marocaine du Médicament et des Produits de Santé ;

DM : Dispositif médical ;

EPI : Etablissement pharmaceutique industriel ;

EIG : Evènement indésirable grave ;

ICH : International Council for Harmonisation ou Conseil international d'harmonisation ;

MNS : Modification non substantielle ;

MS : Modification substantielle ;

OMS : Organisation Mondiale de la Santé ;

RB : Recherche biomédicale ;

SRB : Service de Recherches Biomédicales.



TERMINOLOGIE

- **Bioéquivalence** : Essai clinique destiné à comparer le comportement in vivo d'un médicament générique à celui du médicament de référence.

- **Bonnes pratiques cliniques (BPC)** : Norme concernant la conception, la réalisation, l'efficacité, la surveillance et la vérification d'essais cliniques ainsi que l'enregistrement, l'analyse et la présentation des données s'y rattachant et qui garantit la fiabilité et l'exactitude des données et des résultats présentés ainsi que la protection des droits, de l'intégrité et de l'identité des sujets.

- **Brochure de l'investigateur** : Compilation des données cliniques et non cliniques sur le produit expérimental et ayant trait à l'étude dudit produit sur des sujets humains.

- **Commission** : Commission nationale de l'octroi des autorisations des recherches biomédicales interventionnelles désignée ci-après par commission.

- **Dispositif médical expérimental** : Est le dispositif médical faisant l'objet d'une investigation clinique. Il doit être conçu et fabriqué de telle manière que son utilisation ne compromette pas la santé et la sécurité des personnes qui participent à l'investigation. Le dispositif médical expérimental doit être fabriqué dans le respect des règles de bonnes pratiques de fabrication le concernant édictées par l'administration.

- **Essais cliniques** : On entend par « essais cliniques », tous les essais portant sur des médicaments visant à déterminer ou à confirmer leurs effets cliniques, pharmacologiques et les autres effets pharmacodynamiques ou à mettre en évidence tout effet indésirable, ou à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination, auxquels il est procédé :

1) en vue de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché ;

2) ou après la délivrance de cette autorisation.

- **Essais Cliniques Phase I** : Ce sont les premiers EC d'une nouvelle substance active ou nouvelle formulation chez l'Homme, souvent réalisés chez des volontaires sains. Leur objectif est de mener une évaluation préliminaire sur l'innocuité, et établir un profil initial de pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) de la substance active.

- **Essais Cliniques Phase II** : L'objectif de ces essais thérapeutiques pilotes est de déterminer l'activité et d'évaluer l'innocuité à court terme de la substance active, chez des patients souffrant d'une maladie ou d'une affection, pour laquelle le médicament expérimental étudié, est destiné. L'essai est réalisé chez un nombre limité de participants et est souvent, à un stade ultérieur, comparatif (par exemple, essai contrôlé contre un placebo ou contre le chef de fil de l'arsenal thérapeutique déjà existant). Cette phase est également concernée par, la détermination de l'intervalle de dose thérapeutique, et de régime, appropriés ; et vise (si possible) à fournir une clarification sur la relation Dose-Réponse, afin de fournir un background optimal pour la conception d'EC de plus large étendue.

- **Essais Cliniques Phase III** : Cette phase comprend des EC chez de larges groupes de patients (et éventuellement variés), dans l'objectif de déterminer la Balance Efficacité/Innocuité, à court terme et à long terme, des formulations pharmaceutiques de la substance active étudiée, et d'évaluer sa valeur thérapeutique globale. Le type et le profil des toutes réactions indésirables fréquentes, doit faire l'objet d'investigation, et les caractéristiques spécifiques du produit doivent être explorées (par exemple, les interactions médicamenteuses cliniquement pertinentes, et les facteurs entraînant des différences d'effet, tels que l'âge). L'EC doit être de préférence randomisé, en double-aveugle, mais d'autres conceptions peuvent être acceptables, comme les études d'Innocuité à long terme. En général, les conditions dans lesquelles les essais sont effectués doivent être aussi proches que possible des conditions normales d'utilisation.

- **Essais Cliniques Phase IV** : À cette phase, les études sont réalisées après la commercialisation du produit. Elles sont basées sur les caractéristiques du produit sur la base desquelles une AMM a été accordée, et prennent normalement la forme d'une surveillance post-commercialisation (PMS, Post-Marketing Surveillance). Bien que les méthodes puissent différer, les mêmes normes éthiques et scientifiques sont applicables aux EC Phase IV, qu'à ceux menés en pré-AMM. Après qu'un produit a été placé sur le marché, les EC ayant pour but d'explorer de nouvelles indications, nouvelles méthodes d'administration ou nouvelles associations, sont normalement considérées comme des EC de nouveaux produits pharmaceutiques.

- **Essai multicentrique** : Essai clinique réalisé conformément à un protocole unique à plusieurs endroits différents et, par conséquent, par plus d'un investigateur.

- **Evènement indésirable** : Toute manifestation nocive et non recherchée survenant chez une personne qui se prête à un essai clinique, que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit de l'essai clinique.

- **Evènement ou effet indésirable grave** : Evènement ou effet indésirable qui, quelle que soit la dose du médicament, entraîne la mort, met en jeu le pronostic vital immédiat du participant, nécessite une hospitalisation de plus de 24 heures ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque un handicap ou une incapacité importante ou durable, ou se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale ou tout effet jugé médicalement significatif par l'investigateur ou le promoteur.

- **Investigations cliniques** : On entend par « investigations cliniques » tous les essais ou recherches effectués sur un dispositif médical en vue de sa mise sur le marché.

- **Investigateur** : Personne responsable de la réalisation de l'essai clinique sur les lieux de l'essai. Si, sur un site, l'essai est réalisé par une équipe d'investigateurs, l'investigateur responsable de l'équipe est appelé investigateur principal et les autres sont des co-investigateurs.

- **Investigateur coordinateur** : L'investigateur désigné par le promoteur parmi plusieurs investigateurs, lorsque la recherche se déroule sur plusieurs sites.

- **Médicament expérimental** : Tout médicament testé ou utilisé comme référence dans un essai clinique, y compris un médicament bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché lorsqu'il est utilisé ou présenté sous une forme différente de celle autorisée, ou lorsqu'il est

utilisé pour une indication non autorisée, ou dans le but d'obtenir des informations supplémentaires sur une indication autorisée.

- **Modification substantielle** : Est une modification qui intervient après l'autorisation de la recherche biomédicale par l'Agence Marocaine du Médicament et des Produits de Santé et après l'avis favorable du comité d'éthique et ayant un impact significatif sur tout aspect de la recherche biomédicale Interventionnelle.

- **Modification non substantielle** : Est celle apportée par le promoteur et qui n'a pas d'impact significatif sur la sécurité des participants, la validité scientifique de la recherche ou la conduite de l'étude.

- **Moniteur** : Personne nommée par le promoteur ou l'organisme de recherche sous contrat et qui en est responsable de la surveillance et de la communication de l'avancement de l'essai et de la vérification des données.

- **Promoteur** : La personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale, assume la responsabilité de sa mise en œuvre, de sa supervision et de son financement et assure le respect des obligations qui y correspondent en application des dispositions législatives.

- **Participant** : Individu qui participe à un essai clinique, que ce soit dans le groupe expérimental ou dans le groupe témoin.

- **Recherche biomédicale interventionnelle** : Soit une recherche comportant une intervention médicale non incluse dans la prise en charge médicale habituelle des personnes ;

- Soit une recherche comportant des risques et des contraintes négligeables et ne portant pas sur des médicaments ;

- Soit un essai clinique portant sur des médicaments expérimentaux ou des investigations cliniques portant sur des dispositifs médicaux.

I.INTRODUCTION

La recherche clinique constitue un pilier essentiel du développement de médicaments sûrs, efficaces et de qualité. La conduite d'un essai clinique requiert le respect de standards scientifiques, éthiques et réglementaires rigoureux afin de garantir la protection des participants, la fiabilité des données produites et la crédibilité des résultats générés.

Dans ce cadre, l'Agence Marocaine du médicament et des produits de santé joue un rôle central en tant qu'autorité compétente. Elle assure l'évaluation scientifique et réglementaire des demandes d'essais cliniques, veille au respect des exigences applicables en matière de qualité, sécurité et bonnes pratiques cliniques. À ce titre, elle contribue à garantir que les bénéfices attendus de la recherche justifient les risques potentiels encourus par les participants.

La présente ligne directrice a pour objet de préciser les modalités pratiques et les exigences réglementaires relatives à la préparation, à l'autorisation, à la mise en œuvre, au suivi et à la clôture d'un essai clinique. Elle clarifie les responsabilités respectives du promoteur, de l'investigateur, des structures de recherche et des autres parties impliquées.

Elle s'inscrit dans le respect :

- Des principes des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) ;
- Des principes des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) ;
- Des normes éthiques internationales applicables à la recherche impliquant la personne humaine ;
- Des dispositions législatives et réglementaires nationales en vigueur.

Par l'élaboration et la mise en œuvre de la présente ligne directrice, l'Agence Marocaine du médicament et des produits de santé entend renforcer la transparence, l'harmonisation des pratiques et la qualité scientifique des essais cliniques, tout en consolidant la confiance du public et des professionnels de santé dans le système national de recherche clinique.

II. CHAMPS D'APPLICATION

La présente ligne directrice définit les modalités de soumission, d'évaluation, d'autorisation et de suivi :

- Des essais cliniques portant sur des médicaments à usage humain (phases I à IV) ;
- Des investigations cliniques portant sur des dispositifs médicaux,

conduits sur le territoire national dans le cadre des recherches biomédicales interventionnelles prévues par la législation en vigueur.

Elle s'applique notamment aux :

- Demandes d'autorisation initiale ;
- Demandes d'autorisation de modification substantielle ;
- Notifications de modifications non substantielles ;
- Notifications d'événements indésirables graves ;
- Obligations relatives au suivi, à la suspension, à l'arrêt et à la clôture des essais ou investigations cliniques autorisés.

Les études de bioéquivalence font l'objet de dispositions spécifiques prévues par la ligne directrice relative à la bioéquivalence en vigueur.

III. PRE-SOUMISSION

1. PRINCIPE

L'AMMPS offre aux promoteurs la possibilité de solliciter un avis de pré-soumission en amont du dépôt formel d'une demande d'autorisation d'une recherche biomédicale interventionnelle.

La pré-soumission est facultative et sans frais.

L'avis rendu ne constitue pas une décision réglementaire.

2. ÉLIGIBILITE

La pré-soumission est recommandée notamment pour :

- Essais de phase I ;
- Investigations cliniques sur dispositifs médicaux de classe III ;
- Protocoles innovants ou présentant des particularités méthodologiques.

3. MODALITES DE DEPOT

La demande de pré-soumission est transmise par voie électronique.

Le promoteur précise l'objet de la demande ainsi que les points spécifiques sur lesquels un avis est sollicité (Annexe N°1).

4. CONSTITUTION DU DOSSIER

Le dossier comprend :

- Une lettre de demande de pré-soumission adressée au Directeur Général de l'AMMPS (Annexe N°1);
- Le formulaire de demande (Annexe N°2).

5. DEROULEMENT

La demande de pré-soumission fait l'objet d'une analyse préalable par les services compétents de l'AMMPS dans un délai maximal de quinze (15) jours.

À l'issue de cette analyse, une date de réunion est arrêtée et notifiée au promoteur.

Un procès-verbal est établi à l'issue des échanges.

IV. SOUMISSION DU DOSSIER RELATIF A LA DEMANDE D'AUTORISATION DE RECHERCHE BIOMEDICALE INTERVENTIONNELLE

1. DEPOT DU DOSSIER

Les dossiers de demande d'autorisation des recherches biomédicales interventionnelles sont réceptionnés et enregistrés au niveau du Service Réception/Délivrance par voie électronique.

- Dossier Administratif
- Dossier technique relatif à la recherche biomédicale
- Dossier Technique Relatif au Médicament Expérimental

2. ETUDE DE RECEVABILITE

Cette étude est réalisée par le service recherche biomédicale qui s'assure de la complétude du dossier de demande d'autorisation d'une recherche biomédicale (**Formulaire au niveau du site de l'AMMPS**).

Si des remarques majeures sont soulevées, un courrier est adressé au promoteur pour demande de complément dans les meilleurs délais.

➤ Dossier Administratif

Le dossier administratif comprend :

- Une lettre de demande d'autorisation de la recherche biomédicale signée et cachetée par le promoteur ;

- Un formulaire de demande d'autorisation d'une recherche biomédicale portant sur un médicament expérimental dûment rempli, signé et cacheté par le promoteur ;
- L'accord écrit du directeur de l'établissement de santé ou du centre de bioéquivalence où sera réalisée la recherche biomédicale ;
- L'accord des autorités compétentes étrangères dans le cas d'une recherche biomédicale multicentrique internationale avec la liste des pays dans lesquels la recherche est réalisée ;
- Une copie de l'attestation d'assurance souscrite et renouvelée garantissant la responsabilité civile du promoteur pour la recherche concernée, le cas échéant un engagement du promoteur de fournir cette attestation après l'avis favorable de la commission. Dans ce cas, l'autorisation de la recherche ne sera délivrée par l'AMMPS que si le promoteur fournit cette attestation ;
- Une copie de la déclaration de l'organisme de recherche sous contrat ORC s'il y a lieu ;
- Une copie du contrat de délégation des activités entre le promoteur et l'ORC s'il y a lieu.

➤ **Dossier technique relatif à la recherche biomédicale**

Le dossier comprend :

- Le protocole de déroulement de la recherche dûment cosigné et cacheté par le promoteur et l'investigateur (principal ou coordonnateur dans le cas de recherches multicentriques) (**Annexe N°3**) ;
- Le résumé du protocole de la recherche en français ;
- La brochure pour l'investigateur (**Annexe N°4**) ;
- L'Engagement écrit du (des) investigateur(s) ;
- CV du (des) investigateur(s) avec leur (s) qualité (s) ;
- La lettre d'information destinée aux participants à la recherche biomédicale en arabe et en français ;
- Le formulaire de consentement éclairé pour la participation à la recherche biomédicale en arabe et en français ;
- Un document attestant l'avis favorable d'un comité d'éthique ;
- Un document attestant l'autorisation de la CNDP ou le cas échéant l'accusé de dépôt du dossier à la CNDP.

➤ **Dossier Technique Relatif au Médicament Expérimental**

Le dossier comprend :

- Les Données de la qualité : **Lignes Directrices sur les Exigences des Données Qualité d'un Dossier de Médicament Expérimental.**
- Les données non cliniques et cliniques : **Lignes directrices sur les exigences des données non cliniques & cliniques d'un dossier CTD.**
- Le résumé des caractéristiques du produit RCP du médicament ayant une autorisation de mise sur le marché, sauf justificatif.
- Projet d'étiquetage du médicament expérimental.

3. EVALUATION SCIENTIFIQUE :

➤ Evaluation de l'AMMPS :

L'évaluation des dossiers de recherches biomédicales est assurée par les Evaluateurs du pôle Evaluation et Autorisations de la Division Evaluation et Autorisations des Médicaments, Service de Recherches Biomédicales.

➤ Evaluation par les membres de la commission nationale de l'octroi des autorisations des recherches biomédicales interventionnelles

Elle s'appuie sur l'avis des différents membres constituant la commission et en cas de nécessité sur l'avis d'autres experts externes selon le domaine de compétence de la recherche. L'ensemble des membres donnent leur avis lors de la réunion de la Commission.

4. DELAI DE TRAITEMENT :

La décision réglementaire concernant la demande de la recherche biomédicale est délivrée par le Directeur de l'AMMPS dans un délai de **60 jours calendaires** à partir de la date de dépôt d'un dossier de demande d'autorisation complet.

Le délai est suspendu à la date d'envoi de toute demande de complément et ne recommence à courir qu'à compter de la réception effective des éléments complémentaires transmis par le promoteur.

V. PROCEDURE D'AUTORISATION D'URGENCE D'UNE RECHERCHE BIOMEDICALE

Une procédure d'urgence peut être déclenchée en cas d'urgence de santé publique dûment déclarée par les autorités compétentes. Dans ce cadre, le délai de traitement de la demande est réduit à un maximum de trente (30) jours calendaires.

Les modalités spécifiques relatives à la procédure d'urgence sont précisées dans la ligne directrice dédiée aux essais cliniques en situation d'urgence.

VI. AUTORISATION D'UNE RECHERCHE BIOMEDICALE DANS LE CADRE DE LA RECONNAISSANCE

Lorsqu'il s'agit d'une recherche biomédicale enregistrée et autorisée par une autorité de référence, l'AMMPS peut reconnaître et/ou utiliser les décisions, les rapports et toutes autres informations pertinentes relatifs aux recherches biomédicales émanant d'autres autorités et institutions officielles compétentes reconnues par l'AMMPS :

- Autorités répertoriées par l'OMS (WLA)

- Autorités réglementaires nationales de niveau de maturité 3 (ML3) ou de niveau de maturité 4 (ML4)
- Organisations internationales dont le royaume du Maroc est membre telle l'Organisation Mondiale de la Santé.

Le promoteur est tenu de communiquer immédiatement à l'AMMPS toutes les informations pouvant impacter la balance bénéfices – risques et l'innocuité du produit médical expérimental, obtenues au cours de la recherche ou reçues de toute autre source internationale ou nationale, y compris les informations provenant des recherches biomédicales ou des études épidémiologiques, d'expérimentations animales, de rapports de la littérature et d'articles scientifiques, ainsi que les rapports des autorités réglementaires internationales.

L'AMMPS peut appliquer une procédure de reconnaissance pour l'autorisation d'une recherche biomédicale si les documents (exemple : protocole de la recherche, la brochure investigatrice, les rapports non cliniques, les rapports d'études antérieures et autres documents pertinents...) sont identiques à ceux soumis, évalués et approuvés par l'(les) autorité (s) réglementaire (s) de référence.

Le dossier de demande de l'autorisation de recherche biomédicale interventionnelle doit répondre aux exigences en vigueur.

Les dossiers objet de reconnaissance passent par une vérification du dossier d'autorisation du pays d'origine ainsi que du dossier relatif au médicament expérimental. La documentation locale fait l'objet d'une évaluation selon la procédure en vigueur.

Le dossier de demande est présenté à la commission nationale de l'octroi des autorisations des recherches biomédicales interventionnelles pour la prise de décision.

VII. VALIDITE DE L'AUTORISATION

L'autorisation de l'essai clinique est valide jusqu'à la fin de l'étude.

Par ailleurs, si l'essai clinique n'a pas débuté dans un délai d'un (1) an à compter de la date de délivrance de l'autorisation, celle-ci devient caduque. Dans ce cas, toute mise en œuvre de l'essai nécessite le dépôt d'une nouvelle demande d'autorisation.

VIII. ENREGISTREMENT DES ESSAIS

L'AMMPS est tenue d'enregistrer toutes les demandes de mise en œuvre d'essais cliniques qu'elle reçoit dans une base de données ainsi que les décisions finales prises après évaluation de ces demandes.

Le demandeur est tenu d'enregistrer l'essai clinique dans le registre panafricain des essais cliniques (PACTR). Le numéro d'enregistrement de l'essai doit être communiqué à l'AMMPS.

IX. SOUMISSION DU DOSSIER D'AUTORISATION D'UNE MODIFICATION SUBSTANTIELLE D'UNE RECHERCHE BIOMEDICALE

Toute MS requière une autorisation de l'AMMPS (**Formulaire au niveau du site de l'AMMPS**).

Les étapes nécessaires pour le traitement des demandes de MS sont similaires aux étapes nécessaires pour le traitement des demandes initiales d'autorisation de recherches biomédicales interventionnelles y compris le délai de traitement.

Si la MS touche l'un des articles de l'autorisation, une réactualisation de l'autorisation initiale est requise.

Si la MS ne touche pas l'un des articles de l'autorisation mais touche d'autres éléments du dossier de la recherche biomédicale, un courrier d'avis favorable est envoyé.

Le dossier de demande :

➤ Dossier Administratif

- Une lettre de demande d'autorisation de modification substantielle signée et cachetée par le promoteur.
- Un formulaire de demande d'autorisation de modification substantielle dans le cadre d'une recherche biomédicale dûment rempli, signé et cacheté par le promoteur.
- Copie de la notification du promoteur faite au directeur de l'établissement de santé, lieu de la réalisation de la recherche par rapport à la modification substantielle
- L'accord des autorités compétentes étrangères dans le cas d'une recherche biomédicale multicentrique internationale.
- Copie de l'autorisation de la recherche biomédicale en vigueur.
- Copie de la lettre de demande d'autorisation de la recherche biomédicale initiale portant le numéro et la date d'enregistrement à la l'AMMPS.

➤ Dossier Relatif à la Modification Substantielle

- Un tableau comparatif mettant en évidence là (les) modification (s) substantielle (s) apportée (s) aux documents précédemment transmis, en langue française.
- Un tableau récapitulatif de l'ensemble des modifications substantielles et non substantielles survenues depuis la demande d'autorisation initiale précisant la date et le contenu synthétique de chaque modification, en langue française (le cas échéant).

- Un document attestant l'avis favorable pour la modification substantielle émis par le comité d'éthique ayant donné initialement son avis favorable pour la recherche biomédicale.
- Un nouvel engagement de (des) investigateur (s) pour la modification substantielle.
- La version modifiée des documents déposés lors de la demande initiale, mentionnant la date et le numéro de la nouvelle version.

X. SOUMISSION D'UNE NOTIFICATION D'UNE MODIFICATION NON SUBSTANTIELLE D'UNE RECHERCHE BIOMEDICALE

Une MNS est une modification survenue au niveau de l'un des éléments constituant le dossier d'une recherche biomédicale mais elle ne requiert pas une autorisation de l'AMMPS (Formulaire au niveau du site de l'AMMPS), toutefois, après évaluation du dossier :

- Si l'évaluateur ne soulève aucune remarque, le dossier est présenté le jour de la commission pour information.
- Si des remarques sont soulevées, un courrier est adressé au promoteur.
- S'il s'avère qu'il s'agit plutôt d'une modification substantielle, la modification est présentée pour avis à la prochaine réunion de la Commission.

➤ Le dossier de notification

- Lettre de dépôt de la notification signée et cachetée par le promoteur.
- Copie de l'autorisation de la Recherche Biomédicale.
- Copie de la lettre de demande d'autorisation de la recherche biomédicale initiale portant le numéro et la date d'enregistrement à la l'AMMPS.
- Documents de la notification.

XI. OBLIGATIONS EN COURS D'ESSAI

1. DEBUT DE L'ESSAI CLINIQUE :

La date effective du début de l'essai correspond à la date de la signature du formulaire de consentement par la première personne qui se prête à la recherche ou par son représentant légal. Le demandeur informe l'AMMPS, sans délai, de la date effective de début de la recherche, par voie électronique.

2. DECLARATION DES EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES (EIG) :

L'investigateur est tenu de déclarer tout événement indésirable grave survenu dans le cadre de la recherche biomédicale au directeur de l'établissement de santé où se déroule la recherche, au promoteur ainsi qu'au comité d'éthique, sans délai et au plus tard dans un délai de vingt-quatre (24) heures à compter de sa prise de connaissance.

Le promoteur est tenu d'informer l'AMMPS de tout incident nouveau susceptible d'affecter le déroulement de la recherche ou le développement du produit ou dispositif médical faisant l'objet de ladite recherche. Il doit également notifier sans délai à l'AMMPS tout événement indésirable grave susceptible d'être imputé à la recherche (Formulaire au niveau du site de l'AMMPS).

À réception de la notification, l'AMMPS la transmet sans délai, au Pôle Centre National des Vigilances Sanitaires et Gestion des Risques pour avis spécialisé. Cette notification est ensuite inscrite à l'ordre du jour de la prochaine réunion de la commission compétente en vue de son examen et de la prise de décision appropriée.

L'AMMPS assure un suivi rigoureux de tout événement indésirable grave susceptible d'être imputé à la recherche.

➤ Le dossier de notification

- Lettre de dépôt de la notification de l'effet indésirable grave signée et cachetée par le promoteur.
- Copie de l'autorisation de la Recherche Biomédicale.
- Copie de la lettre de demande d'autorisation de la recherche biomédicale initiale portant le numéro et la date d'enregistrement à la l'AMMPS.
- Documents de la notification de l'effet indésirable grave.

3. SOUMISSION DES RAPPORTS D'AVANCEMENTS :

Le promoteur et/ou l'investigateur principal doit soumettre des rapports d'avancement à l'AMMPS sur **une base semestrielle à partir de la date de début de l'essai clinique**. Le contenu doit être conforme aux directives ICH.

XII. ARRET DE L'ESSAI CLINIQUE

1. ARRET PREMATURE

Le promoteur ou l'investigateur principal peut décider d'un arrêt prématuré d'un essai clinique pour des raisons scientifiques, éthiques, sécuritaires ou administratives.

Dans ce cas, il en informe immédiatement l'AMMPS en précisant les motifs de cette décision ainsi que les mesures prises pour assurer la sécurité des participants.

Un rapport détaillé exposant les raisons de l'arrêt et l'état d'avancement de l'essai est transmis à l'AMMPS dans un délai maximal de **15 jours à compter de la décision d'arrêt**.

Le promoteur veille à la prise en charge appropriée des participants et à la gestion des produits de recherche conformément aux dispositions réglementaires en vigueur.

2. SUSPENSION, CESSATION OU RETRAIT D'UN ESSAI CLINIQUE PAR L'AMMPS

L'AMMPS peut suspendre ou retirer l'autorisation d'un essai clinique lorsque :

- L'avis éthique délivré a été retiré ;
- la sécurité, la santé ou les droits des participants ne sont plus garantis ;
- les conditions ayant justifié l'autorisation initiale ne sont plus remplies ;
- des manquements graves aux dispositions réglementaires ou aux Bonnes Pratiques Cliniques sont constatés.

La décision de suspension ou de retrait est notifiée au promoteur et précise, le cas échéant, les mesures correctives à mettre en œuvre.

En cas de suspension, la reprise de l'essai ne peut intervenir qu'après autorisation expresse de l'AMMPS.

3. FIN DE L'ESSAI

Le promoteur informe l'AMMPS de la fin de l'essai clinique dans un délai de **30 jours suivant la dernière visite du dernier participant**. Cette notification doit être accompagnée d'un rapport de suivi (tableau d'imputation, tableau de réconciliation, certificat de destruction, déclaration de conformité) des échantillons du médicament expérimental conformément à **la ligne directrice relative à la gestion et à la traçabilité des médicaments expérimentaux**.

En cas de fin anticipée pour des raisons de sécurité, la notification est effectuée sans délai.

Un rapport final est soumis à l'AMMPS dans un délai maximal de **3 mois après la fin de l'essai**, sauf disposition particulière justifiée.

Lorsque l'essai est conduit dans plusieurs pays, la date de fin globale de l'essai est également communiquée à l'AMMPS.

XIII. PUBLICATION DES RESULTATS

Le promoteur veille à la communication et à la diffusion des résultats de l'essai clinique, qu'ils soient favorables, défavorables ou non concluants, dans un souci de transparence scientifique et de respect des principes éthiques applicables à la recherche impliquant la personne humaine.

Les résultats globaux de l'essai doivent être rendus accessibles dans un délai raisonnable après la fin de l'étude, notamment par :

- la publication dans une revue scientifique à comité de lecture ;
- ou la mise à disposition des résultats dans un registre public reconnu (PACTR) ;
- ou tout autre moyen garantissant un accès public approprié aux données synthétiques de l'essai.

Lorsque l'essai clinique a été enregistré dans un registre reconnu, le promoteur veille à la mise à jour des informations et à l'intégration des résultats conformément aux exigences du registre concerné.

La publication ou la communication des résultats ne doit pas compromettre la confidentialité des données personnelles des participants ni porter atteinte aux obligations réglementaires applicables en matière de protection des données.

XIV. DISPOSITIONS RELATIVES

1. IMPORTATION ET EXPORTATION DE PRODUITS DE RECHERCHE

Le promoteur ou son représentant légal est tenu d'obtenir une autorisation d'importation pour l'importation de produits expérimentaux.

L'autorisation d'importation du produit expérimental est délivrée par l'AMMPS, sous réserve de l'obtention préalable de l'autorisation de la recherche biomédicale correspondante.

Les modalités détaillées sont prévues par **la ligne directrice relative à l'importation de produits expérimentaux**.

2. INSPECTION

L'AMMPS, par l'intermédiaire du pôle inspection, peut procéder, à tout moment, à des inspections des sites investigateurs, des promoteurs ou des organismes intervenant dans la conduite d'un essai clinique afin de vérifier le respect des Bonnes Pratiques Cliniques et des dispositions réglementaires applicables.

Les modalités relatives à l'organisation et au déroulement des inspections sont précisées dans **la ligne directrice relative à l'inspection des essais cliniques**.

3. GESTION ET ELIMINATION DES PRODUITS EXPERIMENTAUX

Le promoteur et l'investigateur assurent la gestion, la traçabilité, le stockage, le retour et l'élimination des produits expérimentaux conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques et aux exigences réglementaires applicables.

Les modalités détaillées sont prévues par **la ligne directrice relative à la gestion et à la traçabilité des médicaments expérimentaux.**

XV. DEMANDES D'AUTORISATION D'UNE RECHERCHE BIOMEDICALE PORTANT SUR UN DISPOSITIF MEDICAL EXPERIMENTAL

➤ **Sous - dossier administratif**

Le dossier comprend :

- Une lettre de demande d'autorisation de la recherche biomédicale signée par le promoteur¹
- Un Formulaire de demande d'autorisation de recherche biomédicale portant sur un dispositif médical expérimental dûment rempli, signé et cacheté par le promoteur¹
- L'accord écrit du directeur de l'établissement de santé où sera réalisée la recherche biomédicale.
- L'accord des autorités compétentes étrangères dans le cas d'une recherche biomédicale multicentrique internationale avec la liste des pays dans lesquels la recherche est réalisée.
- Une copie de l'attestation d'assurance souscrite et renouvelée garantissant la responsabilité civile du promoteur pour la recherche concernée
- Une copie de la déclaration de l'organisme de recherche sous contrat ORC
- La copie du contrat de délégation des activités entre le promoteur et L'ORC

➤ **Sous dossier technique relatif à la recherche biomédicale**

Le dossier comprend :

- Le protocole de déroulement de la recherche dûment co-signé par le promoteur¹ et l'investigateur (principal ou coordonnateur dans le cas de recherche multicentrique) ;
- Le résumé du protocole de la recherche biomédicale en français ;
- La brochure pour l'investigateur ;
- L'Engagement écrit du (des) investigateur(s) ;
- CV de (des) investigateur(s) avec leur (s) qualité (s) ;
- La lettre d'information destinée aux participants à la recherche biomédicale en arabe et en français ;
- Le formulaire de consentement éclairé pour la participation à la recherche biomédicale en arabe et en français ;
- Un document attestant l'avis favorable d'un comité d'éthique ;
- Un document attestant l'autorisation de la CNDP ou le cas échéant l'accusé de dépôt du dossier de la CNDP.

➤ **Sous dossier technique relatif au dispositif médical expérimental**

Le dossier comprend :

- Déclaration de conformité du DM expérimental aux exigences essentielles établie par le fabricant.
- Marquage CE si disponible (DM classe III : marquage CE design).
- Un Rapport sur les données physico-chimique et mécaniques, biologique du dispositif médical expérimental.
- Résumé des données précliniques relatives au DM expérimental.
- Résumé des données cliniques issues des investigations cliniques antérieures.
- Notice d'instruction du dispositif médical expérimental (y compris l'étiquetage du DM expérimental).

XVI. DOCUMENTS DE REFERENCES

- Le Dahir n°1-15-110 du 18 chaoual 1436 (4 août 2015) portant promulgation de la loi n°28-13 relative à la protection des personnes participant aux recherches biomédicales.
- Le décret n°2-20-326 du 22 chaaban 1442 (05 avril 2021) relatif à l'application de la loi n°28-13 relative à la protection des personnes participant aux recherches biomédicales.
- Décision relative aux modalités d'autorisation des recherches biomédicales interventionnelles.
- Le dahir n° 1-06-151 du 30 chaoual 1427 (22 novembre 2006) portant promulgation de la loi 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie.
- Arrêté du ministre de la santé n°2853-15 du 18 chaoual 1436 (17/09/2015) fixant le modèle de la déclaration des établissements de fabrication' d'importation, d'exportation, de distribution ou de maintenance des dispositifs médicaux et le contenu du dossier d'accompagnement notamment le chapitre III, son article 15.
- Les lignes directrices relatives au médicament expérimental.
- Les déclarations et les lignes directrices internationales en particulier de l'ICH et de l'OMS concernant les essais cliniques.
- Lignes Directrices sur les Exigences des Données Qualité d'un Dossier de Médicament Expérimental.
- Lignes directrices sur les exigences des données non cliniques & cliniques d'un dossier CTD.
- Ligne directrice relative à l'importation de produits expérimentaux.
- Ligne directrice relative à l'inspection des essais cliniques.
- Ligne directrice relative à la gestion et à la traçabilité des médicaments expérimentaux.

X.VII ANNEXES

ANNEXE 1 : LETTRE DEMANDE PRE-SOUMISSION

La lettre de demande de pré-soumission, adressée au Directeur Général de l'AMMPS, doit comporter au minimum les éléments suivants :

- Objet de la demande ;
- Nom et fonction des membres de l'équipe chargée de l'étude participant à la réunion;
- Synopsis de l'essai clinique concerné ;
- Questions ou points spécifiques pour lesquels l'avis de l'AMMPS est sollicité.

ANNEXE 2 : FORMULAIRE DEMANDE PRE-SOUMISSION

1. Identification de la recherche biomédicale

Titre complet de la recherche
.....
Numéro de référence de la recherche si disponible.....
Motif de la demande de pré-soumission.....
.....
Date prévue de la recherche
.....

2. Identification du promoteur

Nom du promoteur
Nom / Qualité de la personne à contacter
Adresse
Numéro de téléphone
Numéro de fax
Adresse Email

3. Identification du représentant légal du promoteur au Maroc pour la recherche biomédicale (le cas échéant) :

Nom du représentant légal du promoteur au Maroc
Nom/Qualité de la personne à contacter
Adresse.....
Numéro de téléphone
Numéro de fax
Adresse Email

4. Informations générales sur la recherche

Description de la recherche décrivant l'objectif principale.....

.....

.....

.....

.....

.....

5. Identification du (des) investigateur (s) principal (aux)

Type et lieu (x) de la recherche

Monocentrique.....

Multicentrique

Nationale.....

Internationale.....

Information sur l'investigateur

Nom et prénom.....

Spécialité.....

Qualité

Lieu d'exercice

Adresse E-mail

Numéro d téléphone

Numéro de Fax.....

6. Identification des personnes participant à la recherche

Nombre de participant.....

Age.....

7. Identification du médicament expérimental

Nom du médicament expérimental.....

DCI.....

Classe
thérapeutique.....

Forme pharmaceutique.....

Voie d'administration.....

Dosage.....

Si de médicament expérimental dispose d'une AMM au Maroc :

Nom de la spécialité.....

Numéro et date de l'AMM.....

Nom et adresse du titulaire de l'AMM.....

8. Avis du comité d'éthique (le cas échéant)

Signature du promoteur (National ou de son représentant légal au Maroc)

--

ANNEXE 3 : CONTENU ET FORMAT DU PROTOCOLE

Le protocole doit comporter au minimum les sections suivantes :

1. Renseignements généraux :

Incluant :

- Le titre complet de la recherche et, le cas échéant, la condition d'administration (par exemple : à jeun ou au cours d'un repas).
- Le numéro d'identification du protocole (ou le code du protocole) attribué par le promoteur.
- L'identification de la phase clinique de la recherche biomédicale.
- L'identification du promoteur (nom et les coordonnées) et, le cas échéant, de son représentant légal au niveau national ainsi que de l'organisme de recherche sous contrat.
- Le numéro et la date de la version actuelle du protocole.
- L'identification du (des) produit (s) de recherche.
- L'historique des modifications du protocole numérotées et datées ; le cas échéant.
- Le nom et la qualité de la personne (ou des personnes) autorisée (s) à signer le protocole et les modifications éventuelles au protocole au nom du promoteur.
- Le Nom, la qualité, l'adresse et le numéro de téléphone de (des) l'investigateur (s) principal (aux) responsable (s) de la réalisation de la recherche biomédicale au niveau national, ou le cas échéant, l'investigateur coordonnateur.
- L'identification de l'établissement de santé (ou des établissements), lieu (x) de la réalisation de la recherche biomédicale (adresse et numéro de téléphone).
- L'identification des autres établissements participant à la recherche biomédicale (laboratoire clinique, services médicaux ou cliniques) : nom, adresse et téléphone.

2. Renseignements de base

- Nom et description du ou des produits expérimentaux.
- Résumé des conclusions tirées des études non cliniques et cliniques susceptibles d'être pertinents pour la recherche biomédicale concernée.
- Résumé des bénéfices et des risques prévisibles, connus et éventuels, le cas échéant, pour les personnes participant aux recherches biomédicales.
- Description et justification du mode d'administration, de la posologie, du schéma d'administration et de la ou les durées de traitement.

- Déclaration indiquant que la recherche biomédicale sera réalisée conformément au protocole, aux Bonnes pratiques clinique (BPC), et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.
- Description de la population à étudier.
- Références à la documentation scientifique et aux données ayant un lien avec la recherche biomédicale pouvant servir de référence à ladite recherche.

3. Objectifs et hypothèses

- Une description claire des objectifs scientifiques ainsi que du but de la recherche biomédicale et, le cas échéant, inclure des informations relatives aux « estimands » lorsqu'ils sont définis (conformément à ICH E9(R1)).

4. Conception de l'étude

La validité scientifique et la fiabilité des données de la recherche dépendent largement de la rigueur de sa conception. La description de cette conception doit comprendre les éléments suivants :

- Un énoncé précis des critères d'évaluation principaux et, le cas échéant, des critères d'évaluation secondaires
- Une description de la méthodologie de la recherche (double aveugle, contrôlée contre placebo, conception parallèle, etc .), accompagné du schéma de la conception, des procédures et des étapes de la recherche.
- Une description des mesures prises pour réduire et éviter les biais, incluant notamment :
 - La randomisation (distribution au hasard ou tirage au sort)
 - Le recours à une méthode de mise en aveugle (en insu)
- Une description du traitement, de la posologie et du schéma d'administration du ou des produits de la recherche, en plus d'une description de sa/leur forme, de sa/leur présentation, de son/leur conditionnement et de son/leur étiquetage.
- Durée prévue de la participation des personnes et description des étapes et de la durée de toutes les périodes de la recherche, y compris le suivi, le cas échéant.
- Description des « règles d'arrêt » ou des « critères d'interruption », ainsi que des modalités d'« ajustements de dose » ou d'« interruption de dose » , applicable aux participants de la recherche, à certaines parties de la recherche ou à l'ensemble de la recherche.
- Procédures de comptabilisation des produits de recherche, y compris les placebos et les comparateurs, le cas échéant.
- Liste des codes utilisés pour la randomisation des traitements et conservation de la clé des codes.
- Dispositions mises en œuvre pour le respect de l'aveugle et procédures de « levée d'aveugle ».

- Identification de toutes les données à recueillir et à consigner directement dans les cahiers d'observation des participants (CRF).

5. Population étudiée

- Critères d'inclusion
- Critères de non-inclusion
- Critères d'exclusion ou de retrait, et procédures précisant :
 - Quand et comment retirer les participants de la recherche ou annuler le traitement avec le produit expérimental.
 - Type de données à recueillir pour les participants retirés et le moment où ces données doivent être recueillies.
 - Si et comment les participants doivent être remplacés.
 - Le suivi des participants retirés du traitement par le produit expérimental de la recherche.
- Description du mécanisme de pré-sélection, le cas échéant, ainsi que de la procédure de sélection (screening) des participants.

6. Produit(s) de recherche

- Les traitements à administrer, incluant le(s) nom(s) de tous les produits, la(les) dose(s), le(s) schéma(s) posologique(s), les critères d'ajustement de dose, la(les) voie(s)/modalité(s) d'administration ainsi que la(les) période(s) de traitement, y compris la(les) période(s) de suivi des participants pour chaque produit expérimental, groupe et sous-groupe de traitement de la recherche.
- Description des traitements autorisés (y compris les médicaments de secours) et non autorisés dans le cadre du protocole avant ou durant la recherche.
- Procédure de suivi de l'observance au traitement.
- Le protocole doit décrire les modalités de traçabilité, de réconciliation et de destruction des médicaments expérimentaux conformément à la ligne directrice nationale relative à la gestion et à la traçabilité des médicaments expérimentaux en vigueur.

7. Evaluation de l'efficacité

- Description des paramètres d'évaluation de l'efficacité
- Méthodes et calendrier d'évaluation, d'enregistrement et d'analyse des paramètres d'efficacité.

8. Evaluation de la sécurité

- Description des paramètres d'évaluation de la sécurité.
- Méthodes et calendrier d'évaluation, d'enregistrement et d'analyse des paramètres de sécurité.
- Procédures mises en place pour l'enregistrement et la notification des événements indésirables (y compris les maladies intercurrentes).
- Modalités et durée de suivi des personnes suite à la survenue d'événements indésirables.

9. Plan statistique

- Description des méthodes statistiques à employer, y compris du calendrier des analyses intermédiaires prévues.
- Nombre prévu de personnes à inclure dans la recherche avec sa justification statistique (y compris les réflexions ou calculs concernant la puissance de la recherche et la justification clinique). Pour les recherches multicentriques, le nombre de personnes prévu pour chaque centre doit être indiqué.
- Niveau de signification à utiliser ou seuil de succès dans le cadre d'un plan Bayésien, ainsi que, le cas échéant, les méthodes de contrôle de la multiplicité.
- Critères statistiques d'arrêt de la recherche.
- La sélection des participants à inclure dans les analyses prévues (par exemple tous les participants randomisés, tous les participants ayant reçu une dose, tous les participants admissibles, les participants évaluable ...), une description des méthodes statistiques employées ainsi que des procédures de gestion des événements intercurrents et du traitement des données manquantes, inutilisées ou aberrantes. Ces éléments doivent être alignés avec les « estimands » cibles, lorsqu'ils sont définis (voir ICH E9(R1)).
- Démarche à suivre pour signaler tous les écarts par rapport au plan statistique original doit être décrite et justifiée dans le protocole ou dans le rapport final, le cas échéant.

10. Accès direct aux données et documents source :

- Le promoteur doit s'assurer que le protocole ou un autre document écrit précise que les données et documents sources seront directement accessibles pour l'examen par le Comité d'Ethique ainsi que pour les inspections par l'autorité gouvernementale compétente.

11. Contrôle et assurance de la qualité :

- Description des facteurs identifiés comme critiques pour la qualité de la recherche, des risques qui y sont liés et des stratégies prévues pour les atténuer, sauf si ces informations sont documentées ailleurs.
- Résumé des méthodes de suivi intégrées au processus de contrôle de la qualité de la recherche.
- Description du processus de gestion des situations de non-conformité avec le protocole de l'étude ou les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC).

12. Considérations éthiques

La description des considérations éthiques relatives à la recherche doit inclure les points suivants :

- Choix des investigateurs.
- Moniteurs et plan de surveillance.
- Indiquer comment le personnel supplémentaire (moniteurs, pharmaciens, personnel infirmier, etc.) préservera la confidentialité des patients, suivra le protocole et se conformera aux exigences de l'éthique et de l'autorité gouvernementale compétente.
- Mesures d'assurance et d'indemnisation.
- Notices d'information des patients et formulaires de consentement éclairé pour tout projet d'archivage de spécimens biologiques pour des recherches ultérieures ou pour la recherche génétique.
- Traitement et/ou gestion des participants et de leur(s) maladie(s) après la fin de la recherche.
- Capacité du comité interne de l'établissement à surveiller le site et la conduite de la recherche.
- Suivi des participants de la recherche après la fin de celle-ci.

ANNEXE 4 : CONTENU DE LA BROCHURE DE L'INVESTIGATEUR

PAGE DE SIGNATURE

INTRODUCTION

La brochure de l'investigateur (BI) est une compilation de données cliniques et non cliniques sur les produits de recherche, pouvant servir à l'étude de ceux-ci sur des sujets humains. Son but est de fournir aux investigateurs et aux autres intervenants de la recherche biomédicale des renseignements leur permettant de mieux comprendre la raison d'être de nombreuses caractéristiques clés du protocole, notamment celles de produits de recherche (doses, fréquence et intervalle des doses, modes d'administration et méthodes de surveillance concernant la sécurité) et de se conformer à ces exigences.

INFORMATIONS GENERALES

La BI doit comprendre les éléments suivants :

Page de titre :

- Le nom du promoteur.
- Identification du Produit de recherche (code, DCI/désignation, nom commercial le cas échéant).
- Numéro de version.
- Date de publication.
- La mention annule et Remplace le numéro et date de la version précédente de la BI

DECLARATION DE CONFIDENTIALITE

Le promoteur peut inclure une déclaration demandant à l'investigateur et aux autres destinataires de traiter l'BI comme un document confidentiel, destiné uniquement à l'information et à l'usage de l'investigateur/de l'institution, du personnel du site investigateur, des autorités réglementaires et du comité d'éthique.

L'BI doit contenir les sections suivantes, chacune accompagnée de références bibliographiques appropriées à la fin de chaque chapitre.

I. Table des matières

II. Sommaire

Il faut rédiger un bref sommaire, indiquant les principales informations physiques, chimiques, pharmaceutiques, pharmacologiques, toxicologiques, pharmacocinétiques, métaboliques et cliniques significatives pertinentes au stade de développement clinique du produit expérimental.

III. Introduction

Il faut rédiger une brève introduction, indiquant :

- la dénomination du ou des médicaments expérimentaux ;
- toutes les substances actives ;
- la classe pharmacologique ;
- la justification de la recherche menée sur le médicament expérimental ;
- les indications prophylactiques, thérapeutiques et diagnostiques attendues ;

L'introduction doit aussi décrire l'approche générale à suivre pour évaluer le médicament expérimental.

IV. Propriétés physiques, chimiques et pharmaceutiques et formulation du médicament expérimental

- Décrire brièvement les propriétés physiques, chimiques (notamment la formule et la structure chimique), biologiques et pharmaceutiques ;
- Préciser la formulation à utiliser, y compris les excipients, et justifier son utilisation sur le plan clinique, le cas échéant ;
- Fournir les instructions relatives à la conservation et la manipulation des formes pharmaceutiques.

V. Etudes non cliniques

1. Introduction

Les résultats des études pertinentes de pharmacologie, toxicologie, pharmacocinétique et métabolisme doivent être résumés, en décrivant la méthodologie, les résultats et leur pertinence pour l'humain, y compris les effets indésirables potentiels.

Les informations peuvent inclure :

Les résultats doivent être présentés sous forme de tableaux lorsque possible.

Les doses efficaces et non toxiques doivent être comparées (indice thérapeutique), et la pertinence pour la dose humaine proposée doit être discutée. Les comparaisons doivent

privilégier les concentrations sanguines/tissulaires ou la dose équivalente humaine plutôt que les mg/kg.

Les sous-sections comprennent :

- Pharmacologie non clinique ;
- Pharmacocinétique et métabolisme chez l'animal ;
- Toxicologie (toxicité aiguë, doses répétées, génotoxicité, cancérogénicité, toxicité sur la reproduction, tolérance locale, autres).

VI. Effets sur les humains :

1. Introduction :

Une discussion approfondie des effets connus du ou des produit(s) expérimental(aux) chez l'être humain doit être fournie, incluant des informations sur la pharmacocinétique, le métabolisme, la pharmacodynamie, la relation dose-réponse, la sécurité, l'efficacité ainsi que les autres activités pharmacologiques.

Dans la mesure du possible, un résumé de chaque essai clinique achevé et des essais en cours pour lesquels des résultats intermédiaires sont disponibles et susceptibles d'éclairer l'évaluation de la sécurité doit être présenté.

2. Comportement pharmacocinétique et métabolique du médicament expérimental chez les humains

Un résumé des informations relatives à la pharmacocinétique du ou des produit(s) expérimental(aux) doit être présenté, incluant, si disponibles :

- La pharmacocinétique (y compris le métabolisme, le cas échéant, ainsi que l'absorption, la liaison aux protéines plasmatiques, la distribution et l'élimination) ;
- La biodisponibilité du produit expérimental (absolue, lorsque cela est possible, et/ou relative), en utilisant une forme posologique de référence ;
- Les sous-groupes de population (par exemple, sexe, âge, insuffisance hépatique ou rénale ou autre)
- Les interactions (par exemple, interactions médicament-médicament et effets de l'alimentation) ;
- D'autres données pharmacocinétiques (par exemple, résultats d'études de population réalisées dans le cadre d'essais cliniques).

3. Innocuité et efficacité

- Un résumé des informations relatives à la sécurité, à la pharmacodynamie, à l'efficacité et à la relation dose-réponse du ou des produit(s) expérimental(aux) (y compris les métabolites, le cas échéant), obtenues lors d'essais antérieurs chez l'humain (volontaires sains et/ou patients), doit être fourni. Les implications de ces informations doivent être discutées ;
- Lorsqu'un nombre important d'essais cliniques a été réalisé, la présentation de synthèses globales de sécurité et d'efficacité regroupant plusieurs essais, par indication et par sous-groupes, peut permettre une présentation claire des données ;
- Des tableaux récapitulatifs des effets indésirables médicamenteux, incluant des informations sur leur fréquence et leur nature pour l'ensemble des essais cliniques (y compris toutes les indications étudiées), seraient utiles. Les différences importantes dans les profils ou incidences des effets indésirables entre indications ou sous-groupes doivent être discutées ;
- La Brochure de l'Investigateur doit décrire les risques potentiels et les effets indésirables susceptibles d'être attendus sur la base de l'expérience antérieure avec le produit étudié et avec des produits apparentés. Elle doit également décrire les précautions ou la surveillance particulière à mettre en place dans le cadre de l'utilisation expérimentale du ou des produit(s).

4. Expérience de mise sur le marché

La Brochure de l'Investigateur doit identifier les pays où le produit expérimental a été commercialisé ou approuvé.

Toute information significative issue de l'utilisation après commercialisation doit être résumée (par exemple, formulations, posologies, voies d'administration, effets indésirables).

La Brochure doit également identifier tous les pays où le produit expérimental n'a pas obtenu d'autorisation ou d'enregistrement pour la commercialisation, ou a été retiré du marché/de l'enregistrement.

5. Résumé des données et recommandations à l'investigateur

Cette section doit fournir une discussion globale des données non cliniques et cliniques et résumer, dans la mesure du possible, les informations provenant de différentes sources concernant les divers aspects du ou des produit(s) expérimental(aux).

Ainsi, l'investigateur pourra disposer de l'interprétation la plus informative des données disponibles ainsi que d'une évaluation des implications de ces informations pour les futurs essais cliniques.

Le cas échéant, les publications relatives à des produits apparentés doivent être discutées. Cela peut aider l'investigateur à anticiper d'éventuels effets indésirables ou d'autres problèmes au cours des essais cliniques.

L'objectif général de cette section est de fournir à l'investigateur une compréhension claire des risques potentiels, des effets indésirables possibles ainsi que des examens spécifiques, observations et précautions susceptibles d'être nécessaires dans le cadre d'un essai clinique. Cette compréhension doit être fondée sur les informations physiques, chimiques, pharmaceutiques, pharmacologiques, toxicologiques et cliniques disponibles concernant le ou les produit(s) expérimental(aux).

Des recommandations doivent également être fournies à l'investigateur clinique concernant la reconnaissance et la prise en charge d'un éventuel surdosage et des effets indésirables médicamenteux, sur la base de l'expérience clinique et non clinique antérieure ainsi que de la pharmacologie du produit expérimental.

VII. Numéros de références

1. Publications

2. Rapports

Ces références doivent figurer à la fin de chaque chapitre.

ANNEXE 5 : EXEMPLES DE MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES ET NON SUBSTANTIELLES

Cette annexe a pour objectif de présenter une liste d'exemples de modifications considérées en règle générale par l'AMMPS comme substantielles et d'autres comme non substantielles.

- **MS : modification substantielle.**
- **MNS : modification non substantielle.**

NATURE DE LA MODIFICATION	TYPE
1- MODIFICATIONS D'ORDRE GENERAL ET/OU RELATIVES A L'ORGANISATION DE L'ESSAI	
1-1 Identification de l'essai clinique	
• Modification des identifiants de l'essai clinique	MNS
1-2 Modifications relatives au promoteur / à son représentant légal	
• Changement de promoteur	MS
• Changement de représentant légal du promoteur	MS
• Changement du nom / des coordonnées de la personne de contact auprès du promoteur ou de son représentant légal (le promoteur et le représentant légal restant inchangés).	MNS
• Changement dans l'organisation interne du promoteur	MNS
1-3 Identification du demandeur	
• Changement de demandeur (raison sociale)	MS
1-4 Identification du produit de l'essai	
• Modification du nom / du nom de code/ de la DCI du ME	MS
1-5 Lieux de recherches / Investigateurs	
• Changement d'investigateur coordonnateur ou d'investigateur principal dans un lieu d'essai clinique déjà déclaré.	MS
• Ajout ou suppression d'un lieu de recherche (Cas de l'investigateur coordonnateur qui change de lieu de recherche pendant l'essai)	MS
• Modifications relatives aux lieux de l'essai clinique	MS
• Modifications relatives aux investigateurs	MS
1-6 Plateau technique / Prestataire	
• Changement de plateau technique	MNS
• Ajout d'un plateau technique	MNS
• Changement de prestataire	MNS
• Changement des fonctions confiées au prestataire	MNS
• Changement du nom / des coordonnées de la personne de contact auprès du plateau technique / du prestataire	MNS
1-7 Etiquetage du produit de l'essai clinique	
• Modification du contenu de l'étiquetage	MS
1-8 Personnes participant à l'essai clinique	

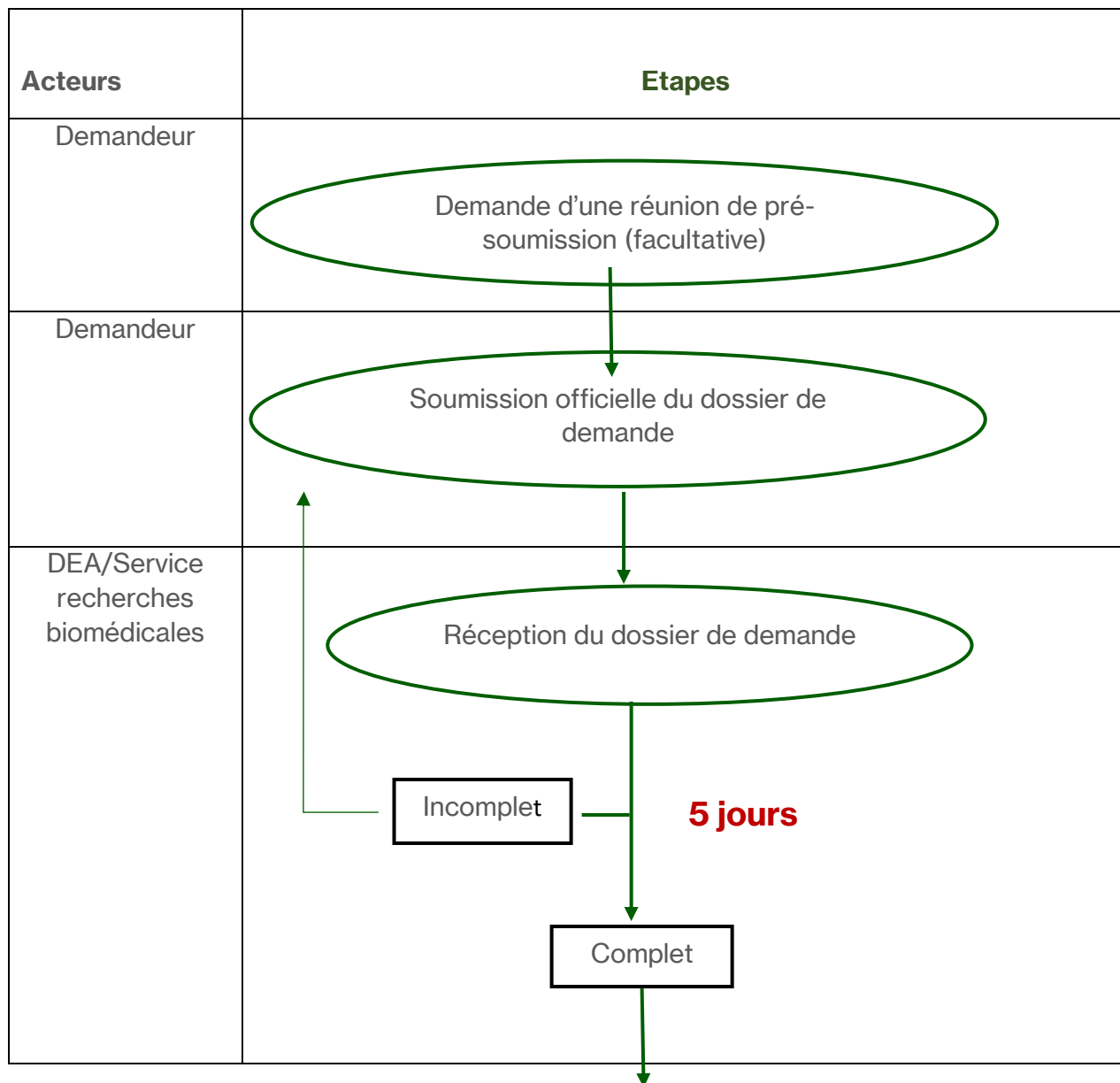
Modification du nombre de sujets à inclure dans un centre investigateur donné et le nombre total de sujets reste identique ou l'augmentation ou la diminution n'est pas significative par rapport au nombre absolu de sujets	MNS
Modification du nombre de sujets à inclure dans la recherche et le nombre total de sujets est identique ou l'augmentation ou la diminution n'est pas significative par rapport au nombre absolu de sujets	MNS
Modification des modalités de recrutement des personnes participant à l'essai clinique	MS
1-9 Autres modifications	MNS
Changement des normes de laboratoire d'analyse	MNS
Modification concernant les documents utilisés pour le recueil des données de l'essai clinique. Ex : modifications des cahiers d'observation ou des fiches de collecte des données.	MNS
Ajout ou suppression d'un pays participant à l'essai clinique	MNS
Corrections d'erreurs typographiques	MNS
Modification des coordonnées des personnes citées dans la documentation relative à l'essai clinique.	MNS
Modifications des conditions logistiques de stockage ou de transport des échantillons biologiques	MNS
Modification de la notice d'information et du formulaire de consentement destinés aux participants à l'essai clinique.	MS
Modifications visant à clarifier les documents de l'essai clinique / corriger des erreurs typographiques	MNS
2 - Modifications relatives à la qualité du produit de l'essai clinique	
2-1 Modifications relatives à la qualité de la substance active	
2-1-1 Procédé de fabrication de la substance active des produits d'origine biologique	
Changement du fabricant et/ou modification du procédé de fabrication, changement de spécification (si critères d'acceptation sont élargis ou un test est supprimé ou remplacé), changement de formulation dans la concentration de la substance active et la composition en excipient, changement de la taille de lot et /ou de méthode(s) analytique(s) pour la substance active dont les conséquences en termes de qualité laissent supposer qu'elles peuvent avoir un impact sur la sécurité des patients	MS
2-1-2 Procédé de fabrication de la substance active des produits d'origine chimique	
Modifications du procédé de fabrication, changement de spécifications (élargissement des limites d'acceptation) pouvant avoir un impact sur la qualité de la substance active notamment la présence ou la mise en évidence d'impuretés nouvelles	MS
Modification de la taille des lots	MS
2-1-3 Stabilité de la substance active des produits d'origine chimique ou biologique	
Extension de la durée de stabilité	MNS
Extension de la périodicité de recontrôle	MNS
Suppression d'un test et/ou d'une spécification qui n'est plus justifié au regard de la stabilité	MNS
2-2 Modifications relatives à la qualité du produit fini ou du placebo	
2-2-1 Fabrication du produit fini	
Changement du fabricant ou de la formulation, et/ou modification du procédé de fabrication, et/ou de la taille de lot et /ou de méthode(s) analytique(s), et/ou du site de	MS

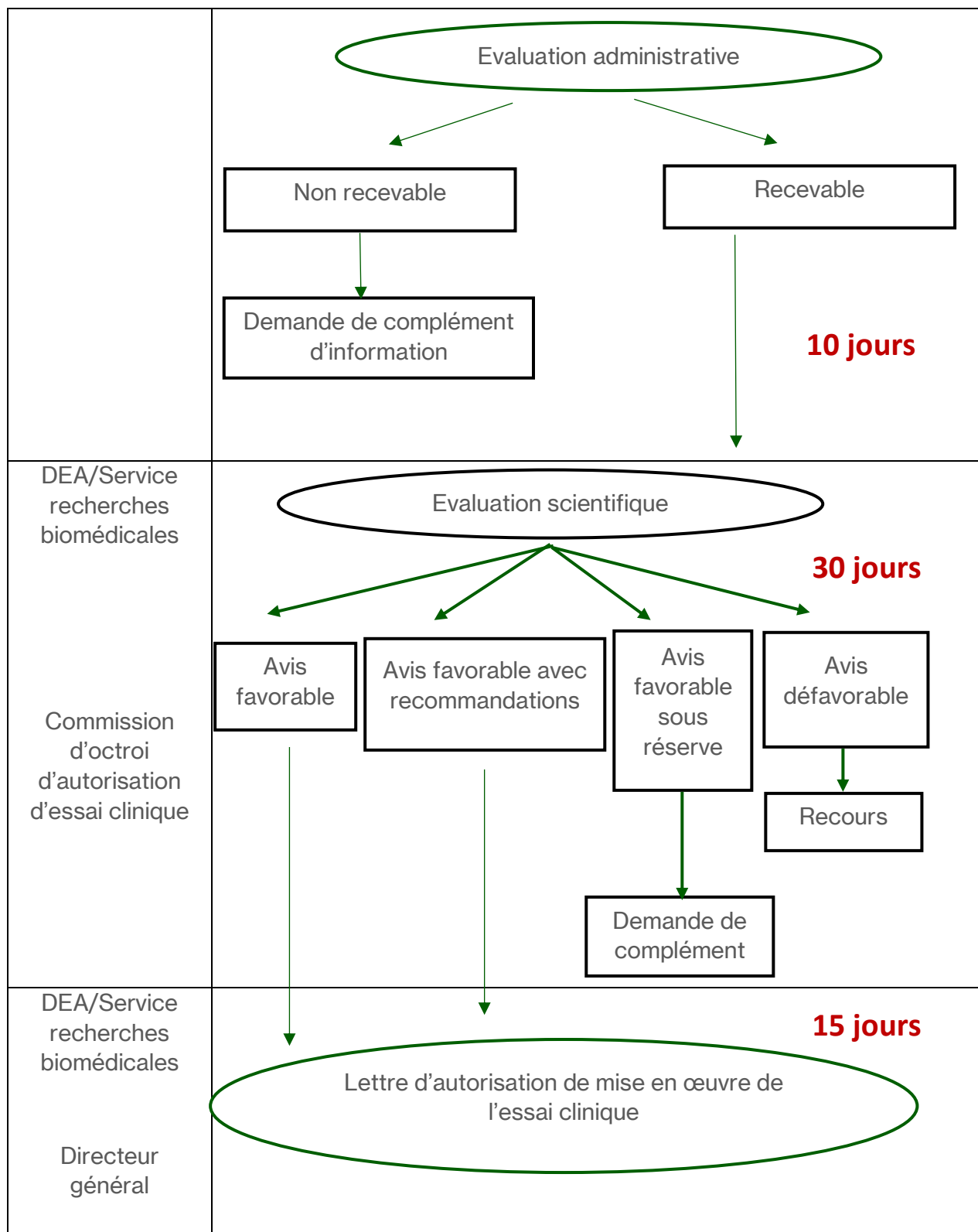
conditionnement primaire pour le produit fini, dont les conséquences en termes de qualité laissent supposer qu'elles peuvent avoir un impact sur la sécurité des patients	
2-2-2 Fabrication du placebo	
• Changement de la formulation susceptible d'avoir un impact sur la sécurité des patients	MS
2-2-3 Stabilité du produit fini ou du placebo	
• Extension de la durée de stabilité (y compris après ouverture ou reconstitution du ME)	MNS
• Modification des conditions de stockage motivées par un problème de sécurité	MS
• Modification des conditions de stockage relatives aux aspects logistiques (sans impact sur la sécurité des personnes)	MNS
2-2-4 Conditionnement du ME (y compris conditionnement du placebo)	
• Changement du dispositif de dispensation du ME	MS
• Modification du conditionnement primaire d'un ME avec changement de la nature du Conditionnement lorsque le ME est d'origine biologique	MS
• Modification du conditionnement primaire d'un ME non liquide ou non pâteux, lorsque le ME n'est pas d'origine biologique	MNS
• Modification d'un conditionnement secondaire	MNS
• Changement du site de conditionnement	MS
2-2-5 Autres modifications relatives à la qualité du ME ou du placebo	
• Retrait ou modification d'un filtre placé sur la ligne de perfusion lors de l'administration du médicament. Ex. : cas d'un anticorps monoclonal	MS
• Certificats d'analyse de nouveaux lots cliniques	MNS
2-3 Modifications relatives aux données de sécurité virale	
Modification des données présentées dans le dossier de sécurité virale	MS
3 - Modifications relatives à la partie non clinique du dossier	
• Modification du protocole à la suite d'un fait nouveau non clinique	MS
• Nouvelles données non cliniques ayant un impact sur la sécurité des personnes et/ou sur le protocole de l'essai clinique	MS
• Nouvelles données non cliniques sans impact sur la sécurité des personnes et/ou sur le protocole de l'essai clinique	MNS
• Modifications apportées aux données non cliniques versées dans la brochure pour l'investigateur ayant un impact sur : - la sécurité des patients, - et/ou les informations de référence sur la sécurité (IRS) destinées au rapport annuel de sécurité.	MS
• Nouvelles données toxicologiques ou pharmacologiques versées dans la brochure pour l'investigateur ou nouvelle interprétation de ces données pertinentes pour l'investigateur	MS
4 - Modifications relatives à la partie clinique du dossier	
4-1 Informations générales concernant le protocole	
• Changement du signataire du protocole pour le promoteur	MNS
• Mise à jour des coordonnées du directeur médical dans le protocole	MNS
• Clarifications mineures	MNS
4-2 Objectifs de l'essai clinique/ Critères d'évaluation / Design de l'essai clinique	
• Modification de l'objectif principal de l'essai clinique	MS
• Ajout d'une étude ancillaire interventionnelle. Ex : sous-étude de Pharmacocinétique ou de pharmacogénétique.	MS

Modification du critère d'évaluation primaire ou secondaire, susceptible d'avoir des incidences importantes sur la sécurité ou sur la valeur scientifique de l'essai clinique	MS
Modification du design de l'essai clinique. Ex. : ajout d'un bras / ajout d'un groupe placebo)	MS
Utilisation d'une nouvelle mesure pour le critère d'évaluation primaire	MS
Changement de la conception de l'étude, susceptible d'avoir des incidences importantes sur l'évaluation du rapport bénéfices/risques	MS
Ajout ou suppression de critères d'évaluation tertiaires ou exploratoires	MNS
Modification des analyses statistiques détaillées dans le protocole	MS
4-3 Sélection des participants à l'essai clinique	
Modification des critères d'inclusion / de non-inclusion (y compris de l'âge des participants) susceptibles d'avoir des incidences importantes sur la sécurité ou sur la valeur scientifique de l'essai clinique.	MS
Prolongation de la durée de recrutement	MS
4-4 Traitement(s) administré(s)	
Modification des modalités d'administration des ME	MS
Modification de la dose du ME	MS
Ajout de paliers de doses du ME	MS
Modification de la durée d'exposition au ME	MS
Modification de la liste des traitements concomitants interdits / autorisés	MN
4-5 Modalités de surveillance des personnes Participants à l'essai clinique	
Réduction du nombre de visites de surveillance	MS
Modification d'une procédure de diagnostic ou de Surveillance médicale, susceptible d'avoir des incidences importantes sur la sécurité ou sur la valeur scientifique de l'essai clinique	MS
Surveillance de sécurité supplémentaire, ne s'inscrivant pas dans le cadre d'une mesure urgente de sécurité mais réalisée à titre de précaution	MNS
4-6 Suivi de l'essai clinique	
Retrait ou Modification du comité de suivi de l'essai clinique au sein du centre de l'essai.	MS
4-7 Autres modifications du protocole	
Arrêt temporaire de l'essai (en dehors d'une mesure urgente de sécurité)	MS
Reprise de l'essai après son arrêt temporaire	MS
Nouvelles données cliniques de sécurité relatives au ME et DME recueillies au cours de l'essai ou en dehors d'un essai, ayant un impact sur la sécurité des personnes et / ou sur le protocole de l'essai	MS
Nouvelles données cliniques de sécurité relatives au ME et DME recueillies au cours d'un essai clinique ou en dehors d'un essai, sans impact sur la sécurité des personnes et / ou sur le protocole de l'essai	MNS
Nouvelles données pertinentes toxicologiques ou pharmacologiques ou nouvelle interprétation de ces données, susceptible d'avoir des incidences sur l'évaluation du rapport bénéfices/risques	MS

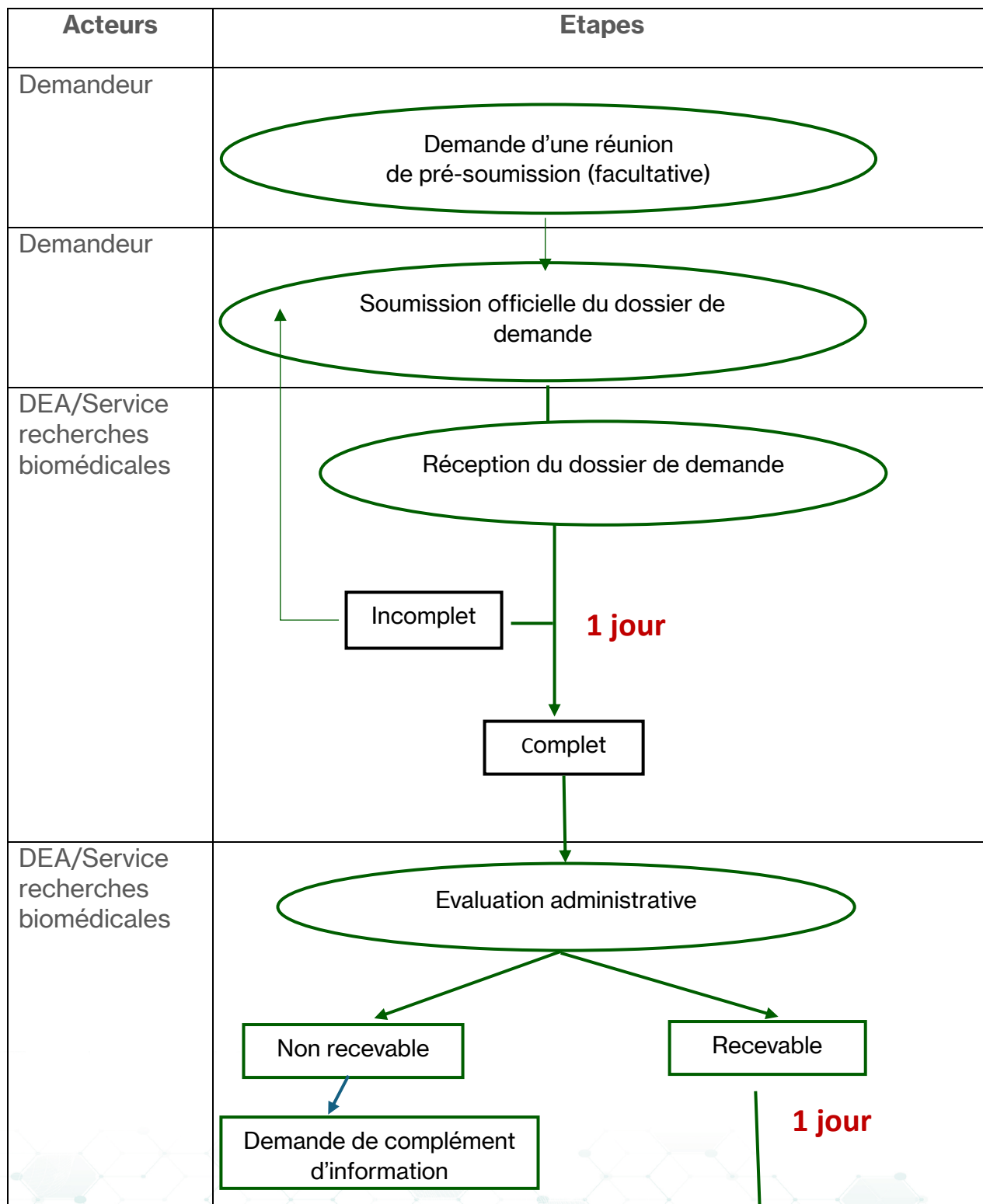
5- Modification de la brochure de l'investigateur	
Mise à jour annuelle de la brochure pour l'investigateur (BI)	MNS
- Modifications apportées aux données non cliniques ou cliniques versées dans la BI ayant un impact sur : -la sécurité des patients, -et/ou les informations de référence sur la sécurité (IRS) destinées au rapport annuel de sécurité.	MS
Nouvelles données toxicologiques ou pharmacologiques ou nouvelle interprétation de ces données pertinentes pour l'investigateur	MS

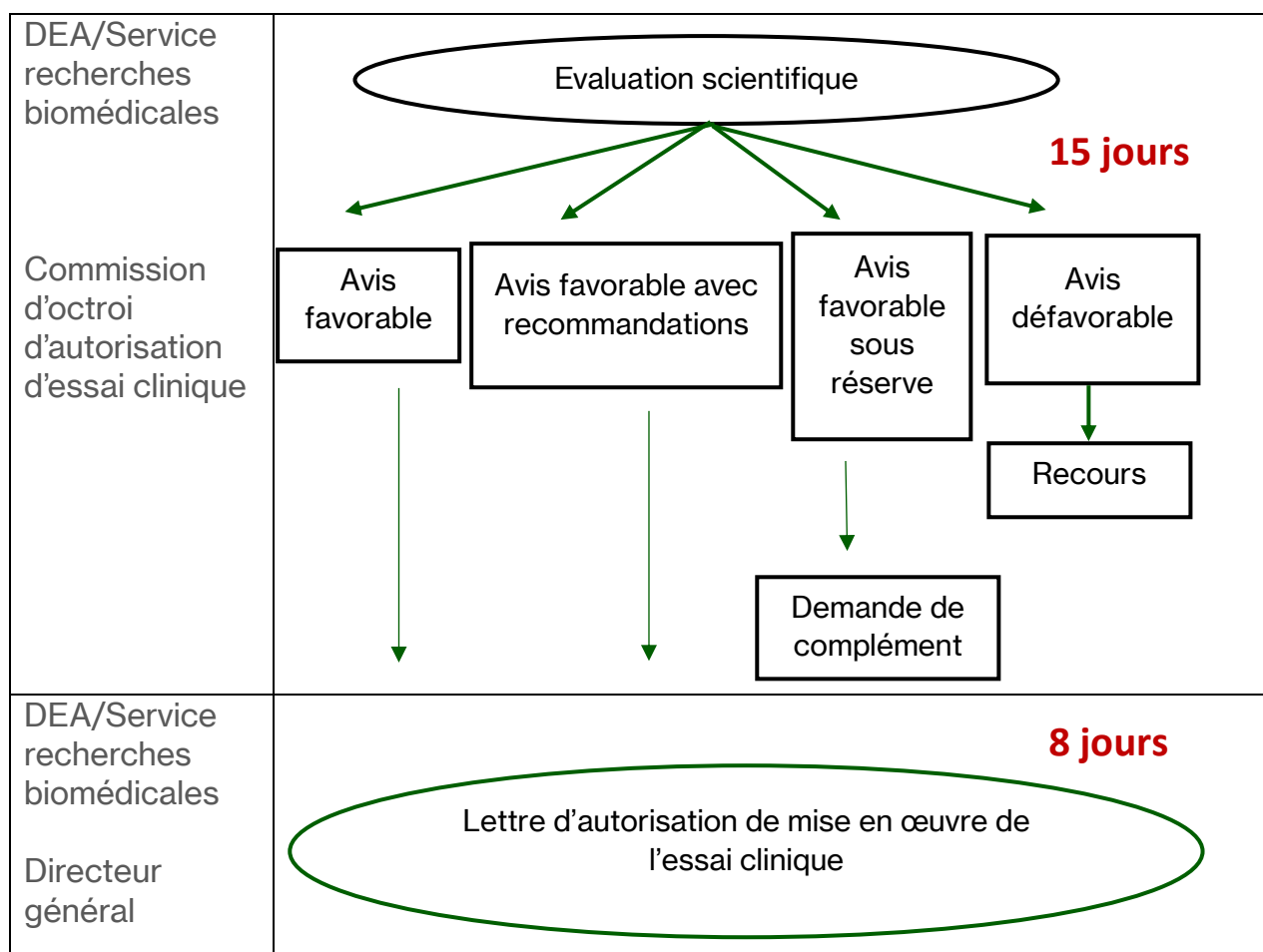
**ANNEXE 6 : PROCEDURE NORMALE DE TRAITEMENT DES DEMANDES
D'AUTORISATION D'ESSAIS CLINIQUES
(MAXIMUM 60 JOURS CALENDAIRES, HORS TEMPS D'ARRET)**





ANNEXE 7 : PROCEDURE D'URGENCE DE TRAITEMENT DES DEMANDES D'AUTORISATION D'ESSAIS CLINIQUES (MAXIMUM 30 JOURS CALENDAIRES, HORS TEMPS D'ARRET)





ANNEXE 8 : FORMAT DU RAPPORT FINAL

Le rapport final comprend les éléments suivants, selon les documents disponibles, tout en justifiant ceux non disponibles :

1. Page De Titre
2. Synopsis
3. Table Des Matières Du Rapport D'étude Clinique Individuel
4. Liste Des Abréviations Et Définition Des Termes
5. Éthique
 - 5.1 Comité D'éthique Indépendant (CEI) Ou Comité D'examen Institutionnel (IRB)
 - 5.2 Conduite Éthique De L'étude
 - 5.3 Information Et Consentement Des Patients
6. Investigateurs Et Structure Administrative De L'étude
7. Introduction
8. Objectifs De L'étude
9. Plan D'investigation
 - 9.1 Conception Globale Et Plan De L'étude – Description
 - 9.2 Discussion De La Conception De L'étude, Y Compris Le Choix Des Groupes Témoins
 - 9.3 Sélection De La Population De L'étude
 - 9.3.1 Critères D'inclusion
 - 9.3.2 Critères D'exclusion
 - 9.3.3 Retrait Des Patients Du Traitement Ou De L'évaluation

9.4 Traitements

- 9.4.1 Traitements Administrés
- 9.4.2 Identification Du (Des) Produit(S) Expérimental (Aux)
- 9.4.3 Méthode D'affectation Des Patients Aux Groupes De Traitement

I. STRUCTURE ET CONTENU DES RAPPORTS D'ETUDES CLINIQUES

- 9.4.4 Sélection Des Doses Dans L'étude
- 9.4.5 Sélection Et Calendrier Des Doses Pour Chaque Patient
- 9.4.6 Mise En Aveugle
- 9.4.7 Traitements Antérieurs Et Concomitants
- 9.4.8 Observance Du Traitement

- 9.5 Variables D'efficacité Et De Sécurité
 - 9.5.1 Mesures D'efficacité Et De Sécurité Evaluées Et Diagramme De Flux
 - 9.5.2 Pertinence Des Mesures
 - 9.5.3 Variable(S) Principale(S) D'efficacité
 - 9.5.4 Mesures De Concentration Du Médicament

9.6 Assurance Qualité Des Données

- 9.7 Méthodes Statistiques Prévues Dans Le Protocole Et Détermination De La Taille De L'échantillon
 - 9.7.1 Plans Statistiques Et Analytiques
 - 9.7.2 Détermination De La Taille De L'échantillon

9.8 Modifications Dans La Conduite De L'étude Ou Des Analyses Prévues

10. Patients De L'étude

10.1 Répartition Des Patients

10.2 Déviations Au Protocole

11. Évaluation De L'efficacité

11.1 Ensembles De Données Analysés

11.2 Caractéristiques Démographiques Et Autres Données De Base

11.3 Mesures De L'observance Du Traitement

11.4 Résultats D'efficacité Et Tableaux Des Données Individuelles Des Patients

11.4.1 Analyse De L'efficacité

11.4.2 Questions Statistiques/Analytiques

11.4.2.1 Ajustements Pour Covariables

11.4.2.2 Gestion Des Abandons Ou Données Manquantes

11.4.2.3 Analyses Intermédiaires Et Surveillance Des Données

11.4.2.4 Études multicentriques

II. Structure et contenu des rapports d'études cliniques

11.4.2.5 Comparaisons multiples / multiplicité

11.4.2.6 Utilisation d'un « sous-ensemble d'efficacité » de patients

11.4.2.7 Études avec contrôle actif visant à démontrer l'équivalence

11.4.2.8 Analyse de sous-groupes

11.4.3 Tableau des réponses individuelles

11.4.4 Dose du médicament, concentration et relation avec la réponse

11.4.5 Interactions médicament-médicament et médicament-maladie

11.4.6 Présentations par patient

11.4.7 Conclusions sur l'efficacité

12. ÉVALUATION DE LA SÉCURITÉ

12.1 NIVEAU D'EXPOSITION

12.2 ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES (EI)

12.2.1 Résumé des événements indésirables

12.2.2 Présentation des événements indésirables

12.2.3 Analyse des événements indésirables

12.2.4 Liste des événements indésirables par patient

12.3 DÉCÈS, AUTRES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES GRAVES ET AUTRES ÉVÉNEMENTS SIGNIFICATIFS

12.3.1 Liste des décès et autres événements graves et significatifs

12.3.1.1 Décès

12.3.1.2 Autres événements indésirables graves

12.3.1.3 Autres événements indésirables significatifs

12.3.2 Descriptions narratives des décès et autres événements graves

12.3.3 Analyse et discussion des événements graves

12.4 ÉVALUATION DES ANALYSES DE LABORATOIRE CLINIQUE

12.4.1 Liste des mesures de laboratoire individuelles par patient

12.4.2 Évaluation de chaque paramètre de laboratoire

12.4.2.1 Valeurs de laboratoire dans le temps

12.4.2.2 Modifications chez chaque patient

12.4.2.3 Anomalies cliniquement significatives

III. Structure et contenu des rapports d'études cliniques

12.5 SIGNES VITAUX, EXAMEN PHYSIQUE ET AUTRES OBSERVATIONS LIÉES À LA SÉCURITÉ

12.6 CONCLUSIONS SUR LA SÉCURITÉ

13. DISCUSSION ET CONCLUSIONS GLOBALES

14. TABLEAUX, FIGURES ET GRAPHIQUES MENTIONNÉS MAIS NON INCLUS

14.1 DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES

14.2 DONNÉES D'EFFICACITÉ

14.3 DONNÉES DE SÉCURITÉ

15. LISTE DES RÉFÉRENCES

ANNEXE 9 : TRAITEMENT DES DOCUMENTS SOUMIS A L'AMMPS (DELAIS)

ACTIVITES	DELAIS**
Traitement des demandes d'autorisation de mise en œuvre d'essais cliniques – procédure normale	60 jours
Traitement des demandes d'autorisation de mise en œuvre d'essais cliniques – procédure d'urgence	30 jours
Traitement des demandes de modifications substantielles – procédure normale	30 jours
Traitement des demandes de modifications substantielles – procédure d'urgence	15 jours
Analyse préalable d'une demande de pré-soumission	15 jours

**** Les délais indiqués sont des jours calendaires et ne comprennent pas les temps d'arrêts**

Historique des révisions

Version	Date	Modifications apportées
1.0	05/03/2026	Création



Adresse

Rue Lamfadal Charkaoui B.P. 6206
Rabat Instituts - Maroc

Tel. +212 5 37 68 22 89 / +212 5 37 77 06 45

E-mail: contact@ammeps.gov.ma