

Numéro unique de document : CI MED 2017-01

Date document 12/04/2017

Direction : DAJR

Personne en charge : Carole Le Saulnier

## Comité d'interface ANSM / organisations professionnelles représentatives des industries du Médicaments-2017-01

Séance du jeudi 23 mars 2017 de 14h30 à 16h30 – salle 1

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
Dominique MARTIN	Directeur Général ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patrick MAISON	Directeur de la surveillance - ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Arnaud DE VERDELHAN	Référént information/Publicité, direction de la surveillance ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Elodie CHAPEL	Directrice de l'Evaluation	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gaétan RUDANT	Directeur de l'inspection ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Carole LE-SAULNIER	Directrice des affaires juridiques et réglementaires ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christelle RATIGNIER-CARBONNEIL	Directrice générale adjointe chargée des opérations ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jacques MORENAS	Directeur adjoint DI - ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sophie LALAUDE	Chef pôle réglementaire DAJR - ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rose-Marie TUNIER	Chef pôle information des professionnels et du public	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tiphaine CANARELLI	Chef du pôle information des professionnels et du public	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Françoise MANCEL	Référént ATU direction de l'évaluation ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Thomas BOREL	Directeur affaires scientifiques LEEM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sophie MULLER	Directrice de l'information médicale, pharmacovigilance et épidémiologique GSK	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marianne BARDANT	Directeur juridique LEEM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sylvie GAUTHIER-DASSENOY	PR, Directeur exécutif affaires pharmaceutiques NOVARTIS PHARMA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sylvie GOULEMOT	Directeur des affaires réglementaires pharmacien responsable ROCHE	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jérôme BOUYER	Président ABBVIE Prdt commission des affaires scientifiques LEEM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Catherine BOURIENNE BAUTISTA	Délégué général GEMME	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Jean ZETLAOUI	Directeur exécutif des affaires scientifiques NOVARTIS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Philippe LAMOUREUX	Directeur général LEEM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Daphnée LECOMTE-SOMAGGIO	Délégué général AFIPA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie LE MEUR	Directeur affaires pharmaceutiques pharmacien responsable SANOFI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patrick TURLIER	Pharmacien Responsable Glaxo Wellcome Production	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>Noms des Intervenants/invités</b>			
Fabrice MEILLIER	Responsable Aff. Regl – LEEM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mathilde GEYNET	Evaluateur pôle Regl – DAJR – ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Evelyne DUPLESSIS	Cheffe de la mission de pilotage et de contrôle interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tô-Quynh GANDOLPHE	Chef du pôle clinique AMM à la direction de l'Evaluation	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Guillaume RENAUD	Chef du pôle Inस्पup – DI ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
David MORELLE	Directeur adjoint de la DMFR	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## **I- Modifications d'autorisation de mise sur le marché (AMM) : mise en œuvre de la phase II (Cf. présentation)**

Dans le cadre du projet d'optimisation du processus de traitement des demandes de modifications d'AMM, l'agence met en place, pour les AMM nationales, des modalités adaptées de traitement des demandes de modification d'AMM en attente de notification par l'Agence. Il s'agit d'étendre l'opération de mise à jour des AMM qui n'avaient pas été incluses dans la phase précédemment mise en œuvre (mise à jour à l'occasion d'une nouvelle soumission d'une demande de modification d'AMM).

Ainsi, l'Agence prévoit d'envoyer un courrier à l'ensemble des laboratoires concernés leur explicitant les modalités de soumission pour cette mise à jour.

Il est demandé aux laboratoires concernés de disposer d'une personne référente ou point de contact unique en sur ces demandes afin que les échanges avec les équipes de l'Agence soient facilités.

Un bilan sera fait à trois mois et l'Agence publiera sur son site internet de façon mensuelle la liste des AMM qui auront été mises à jour.

En retour le LEEM précise que l'ensemble des organisations LEEM, GEMME et AFIPA a déjà relayé et échangé avec leurs adhérents sur ce sujet et que ces modalités seront à nouveau précisées.

## **II- Recherche clinique (Cf. présentations) :**

- **enquête sur l'attractivité de la France ; conclusions et propositions du LEEM**
- **point d'étape sur la phase pilote et perspectives**

### Présentation des résultats de l'enquête

Le LEEM présente le rapport final de la huitième enquête sur l'attractivité de la France en recherche clinique qui s'est déroulée entre 2014 et 2016 et à laquelle 30 laboratoires représentant 62% du marché français ont participé.

Il en ressort qu'en 2016, la répartition par type d'étude (phase I, II, III et IV) reste stable mais avec diminution du pourcentage de patients recrutés dans les études de phases I et II et augmentation des patients dans les études de phase III et IV.

En France, les études sont toujours majoritairement réalisées dans le domaine de l'oncologie/hématologie et une baisse significative du nombre d'études réalisées dans le domaine du système nerveux central est notée ainsi qu'une augmentation du nombre d'études dans le domaine cardiovasculaire.

La majorité des études sont réalisées dans les centres hospitaliers et le pourcentage d'études réalisées en ville est encore très faible.

Concernant les délais réglementaires, les délais médians restent stables :

- le délai médian d'autorisation par l'Agence est de 57 jours,
- le délai médian d'approbation par les CPP est de 62 jours.

Toutefois, le nombre des avis rendus par les CPP n'est pas homogène : certains CPP ont vu très peu d'études et 50% des études ont été vues par seulement 9 CPP.

Le principe du tirage au sort des CPP qui a été instauré par la loi Jardé imposera que les CPP qui ont moins d'expérience participent à plus d'avis. A ce jour, le fait que les CPP aient tous les mêmes capacités pour traiter un nombre important de dossiers et de façon harmonisée n'est pas évident selon le LEEM.

Les délais de soumission au CPP et la signature des contrats hospitaliers ont baissé de façon nettement significative dès 2014 mais surtout en 2015, même si l'efficacité de la convention est à noter dans la mesure où un tel système permet de démarrer l'étude plus tôt.

La position de la France s'améliore entre 2014 et 2016 sur l'ensemble des indicateurs de réalisation des études, notamment le nombre moyen de patients inclus par étude, le nombre de patients inclus par centre ainsi qu'en termes de vitesse de recrutement des patients. En revanche, il faut noter la baisse du nombre d'études de phases II et III qui sont proposées à la France (par rapport aux études réalisées au niveau européen) même si le taux de réalisation de ces études est meilleur. Cela peut être expliqué par la concurrence des pays d'Europe de l'Est ainsi que de l'Allemagne et de l'Espagne.

Dans cette enquête, il a été demandé aux maisons mères des laboratoires de mesurer leur perception de l'environnement et des conditions de réalisation des études selon les critères suivants :

- simplicité des autorisations administratives,

- vitesse de recrutement des patients,
- qualité des investigateurs,
- importance des leaders d'opinion,
- cohérence avec les objectifs de recrutement.

Sur ces 5 critères, les résultats des perceptions concernant la France sont assez mitigés en comparaison par rapport aux autres pays européens et aux Etats Unis.

Compte-tenu de l'ensemble de ces résultats, le LEEM a élaboré 5 propositions d'actions à mener en vue de renforcer l'attractivité de la France dans le domaine de la recherche clinique :

- réduire les délais de mise en place des études (les délais des différentes étapes et acteurs) ;
- faciliter la diversification des aires thérapeutiques dans lesquelles sont réalisées les recherches : en effet, même si la spécialisation de la France dans le domaine de l'oncologie / hématologie ne fait pas débat, le développement de la recherche dans d'autres domaines tels que par exemple le domaine cardiovasculaire pourrait être un facteur d'attractivité ;
- renforcer la formation des professionnels de santé (notamment sur la qualité des dossiers patients) ;
- informer et mobiliser les patients ;
- accroître la visibilité de la France à l'internationale : un effort collectif avec collaboration de l'ensemble des parties prenantes dans le domaine de la recherche clinique est nécessaire sur ce sujet.

En retour Dominique Martin remercie le LEEM pour la présentation des résultats de cette enquête qui permet à l'Agence d'avoir d'autres points de vue sur la perception de la recherche clinique en France.

L'Agence est ensuite interrogée sur ses futures missions d'évaluation de la méthodologie des essais dès 2018 ; Dominique Martin indique que le modèle d'organisation en termes de ressources et contenu d'activité (notamment le niveau d'expertise attendu) seront un axe de travail pour les mois à venir, le transfert de l'évaluation de la méthodologie à l'Agence devant intervenir en 2018. Il rappelle néanmoins que l'Agence exerce déjà celle-ci pour les autres produits de santé. Le LEEM suggère, dans le cadre du règlement européen, que les exigences purement nationales françaises puissent être réduites afin de simplifier les processus.

#### Bilan de la phase pilote en lien avec le règlement européen

Elodie Chapel présente le bilan de la phase pilote mise en place pour les demandes initiales d'essais clinique médicament, sur la base du volontariat des promoteurs, afin de simuler la future procédure qui sera mise en œuvre lorsque le règlement relatif aux essais cliniques entrera en vigueur tout en tenant compte de la réglementation en vigueur.

La mise en œuvre de cette phase pilote a été possible par l'implication de toutes les parties prenantes et grâce aux travaux du groupe de travail du comité d'interface. Elle a débuté le 28 septembre 2015 et permet d'identifier et de définir pour chaque étape l'articulation entre l'Agence et les CPP.

Le bilan à un an montre que sur 89 dossiers, 73 ont abouti à une autorisation de l'Agence avec un avis favorable du CPP, dans un délai moyen jusqu'à la notification finale pour la mise en place de l'essai de 64,3 jours. Ce bilan met également en évidence

- une adhésion collective avec renforcement des échanges entre l'Agence, les promoteurs et les CPP ;
- une forte participation des promoteurs académiques et industriels, avec une meilleure visibilité de l'instruction des dossiers et une facilitation des démarches de soumissions ;
- une forte mobilisation des CPP (21 sur les 39 existants étaient volontaires avant extension de la phase pilote à tous les CPP à partir du 18 novembre 2016) avec harmonisation des pratiques de gestion et d'instruction des demandes d'essais cliniques ;
- une importante mobilisation des équipes de l'Agence qui accompagnent les promoteurs et répondent aux différentes questions qui sont soulevées, tant par les promoteurs que par les CPP.

La mobilisation reste à poursuivre et la perspective à court terme est la participation de l'ensemble des 39 CPP à la phase pilote.

Dans le cadre de la mise en œuvre du règlement, l'Agence aura également un rôle important de coordination avec les autres Etats membres et les CPP lorsque la France sera rapporteur.

En retour, Thomas Borel indique que les promoteurs souhaitent avoir une visibilité sur l'organisation qui sera mise en place en France à l'Agence mais aussi sur le processus de tirage du sort des CPP. De même les informations et les échanges avec l'Agence sur les nouveaux textes sur le sujet des recherches impliquant la personne humaine sont importants et doivent perdurer.

Carole Le-Saulnier précise qu'une réunion d'information sur les nouvelles dispositions réglementaires a déjà été organisée par l'Agence à l'attention des promoteurs dans le domaine des dispositifs médicaux ; une réunion similaire aura lieu dans le domaine du médicament et également avec les CPP.

### **III- Accord de reconnaissance mutuelle entre l'Europe et les Etats-Unis – point d'information (Cf. présentation)**

L'objectif d'un tel accord de reconnaissance mutuelle est de faire en sorte que les inspections européennes soient reconnues aux Etats Unis et qu'inversement les inspections réalisées par l'US-FDA soient reconnues en Europe.

Cette nécessité d'optimisation tout en garantissant la sécurité des patients est essentielle tant pour les autorités que pour les industriels. Pour les autorités, cet accord permettra de prendre des décisions en s'appuyant sur les inspections réalisées par les partenaires et de sauvegarder des ressources et pour les industriels, les enjeux sont importants en termes de compétitivité.

Un accord de reconnaissance mutuelle entre l'Union Européenne et les Etats-Unis existe depuis 1998 ; toutefois, l'annexe sectorielle relative aux Bonnes pratiques de fabrication (BPF) n'avait jamais été mise en œuvre.

Les négociations ayant conduit à l'accord de 2017 ont débuté en 2014 et se sont terminées début 2017.

La mise en œuvre de cet accord débutera en novembre 2017 après évaluation positive des 8 premiers Etats membres (EM) par l'US-FDA. Les autres EM entreront dans l'accord progressivement et ce jusqu'à juillet 2019.

Les produits couverts par l'accord, à partir du 1<sup>er</sup> novembre 2017, sont les médicaments à usage humain ainsi que les substances actives destinées à l'usage humain. Dans un deuxième temps, les vaccins à usage humain, les médicaments dérivés du sang, les produits vétérinaires ainsi que les médicaments expérimentaux seront possiblement inclus.

En revanche, les organes, tissus et cellules sont exclus ainsi que les vaccins et sérums vétérinaires. Cet accord concerne les inspections post autorisation, conduites sur les territoires respectifs des deux parties ainsi que potentiellement, sur la base du volontariat des inspections réalisées en dehors du territoire des parties.

En termes d'opérationnel, cet accord prévoit :

- la mise en place d'un comité mixte qui contrôlera les activités réalisées dans le cadre de l'accord,
- les échanges de tout document relatif aux BPF sous couvert de la confidentialité,
- la mise en œuvre de base de données pour les échanges d'informations,
- ainsi que l'établissement d'un programme de surveillance des pratiques d'inspections.

Il prévoit également une procédure de suspension d'une autorité à l'accord et l'encadrement de la conduite de certaines inspections en dehors de l'accord.

Les négociations de cet accord ont nécessité une forte mobilisation des équipes de l'Agence durant trois ans afin que la France puisse être partie à l'accord dès sa mise en œuvre, via différents travaux, notamment une participation active au groupe de travail européen avec d'autres EM, l'EMA et la Commission européenne. De même les équipes de la direction de l'inspection ont contribué à l'évaluation technique sur site de l'US-FDA en 2015 et au soutien technique de la délégation française à Bruxelles lors de l'achèvement de l'accord en début d'année.

En ce qui concerne l'évaluation de l'ANSM par l'US-FDA, celle-ci est basée sur le dernier audit JAP de l'agence complété par une évaluation qui sera finalisée en novembre 2017. Le dossier de demande devra être déposé à l'US-FDA début avril et des équipes de l'US-FDA viendront observer deux inspections françaises dans le courant de l'été.

En retour Philippe Lamoureux tient à souligner la bonne collaboration des équipes de la direction de l'inspection et le LEEM ainsi que tout le travail fourni. Il réaffirme le soutien de la part des industriels sur ce sujet et souligne l'importance du fait que la France fasse partie des 8 premiers EM à intégrer l'accord. Les industriels ont des enjeux forts de compétitivité avec la réussite de ce projet.

#### **IV - Questions diverses**

##### Reprise du groupe de travail GT2 Accès à l'innovation

Les industriels interrogent l'Agence sur la reprise des réunions de ce groupe de travail, en soulignant son importance, notamment sur le thème de la recherche clinique.

Elodie Chapel propose de reprendre les travaux du groupe par une réunion au mois de mai. Les sujets ATU, RTU ainsi que les avis scientifiques nationaux seront aussi abordés par le groupe de travail.

Des échanges avec l'Agence auront lieu en amont afin de préparer l'ordre du jour de cette future réunion.

##### Réflexion sur la qualité des dossiers (nouvelle demande d'AMM, modification d'AMM ou autorisation d'essais clinique médicament) dans le cadre du groupe de travail Pratiques industrielles

A la suite des journées de la qualité en particulier à la suite de l'atelier sur les bioproductions, les industriels sollicitent les équipes de l'Agence afin de travailler sur la qualité des dossiers de demandes d'AMM, soit dans le cadre du groupe de travail pratiques industrielles soit lors d'une réunion ad hoc sur le sujet. Les équipes de la direction de l'inspection seront sollicités avec soutien, le cas échéant, des équipes de la direction de l'évaluation.

En retour Gaétan Rudant indique qu'une telle réunion peut être envisagée et que les industriels devront transmettre la liste des sujets spécifiques qu'ils souhaitent aborder.

Les industriels réitèrent une demande de séminaire d'échanges entre les industriels et l'ANSM en septembre/octobre 2017 à l'instar de ce qui a été organisé en juin 2016.



## Comité d'interface

# Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et Organisations professionnelles représentatives des industries du médicament

**Jeudi 23 mars 2017  
de 14h30 à 16h30 en salle 1**

## Réunion du jeudi 23 mars 2017 Ordre du jour

- 1- Modifications d'AMM : mise en œuvre de la phase 2
- 2- Recherche clinique :
  - Enquête sur l'attractivité de la France conclusions et propositions du Leem
  - Point d'étape sur la phase pilote et perspectives
- 3- Point sur l'accord de reconnaissance mutuelle entre l'Europe et la FDA
- 4- Questions diverses :
  - Accès à l'innovation : relance des travaux du GT2 du comité d'interface
  - Réflexion sur la partie qualité des dossiers (nouvelle demande d'AMM ou modification d'AMM, autorisation d'essais cliniques de médicaments) dans le cadre du groupe de travail « pratiques industrielles »

## Projet prioritaire ANSM : «Optimisation du processus de traitement des Modifications d'AMM»

Tô Quynh GANDOLPHE  
Direction de l'Evaluation - ANSM

## Les principes du dispositif

Ils reposent sur :

- ◆ **Envoi d'un courrier de l'agence signé du DG :**
  - permettant aux industriels de déposer leur demande de mise à jour de leurs AMM selon des modalités allégées
  - informant que la publication de la mise à jour vaut autorisation
  - conséquences : aucune notification individuelle (excepté pour les refus qui seront motivés)
- ◆ Ouverture d'une **période fixe** pour les industriels, au-delà de laquelle plus aucun dépôt ne sera accepté
- ◆ **Programmation préalable**
- ◆ **Outillage SI** permettant d'identifier par alerte les dossiers à enjeux sanitaires définis selon les règles de gestion initiales du stock
- ◆ **Organisation interne concentrée en un lieu**, mobilisant des ressources DMFR, DP, EVAL, SURV, DSI
- ◆ **Délais imposés:**
  - de dépôts
  - de publication
- ◆ **Tableau de bord de suivi ad-hoc / dispositif de contrôle avec Leem**

# Rappel du Périmètre des demandes de mises à jour

Modifications d'AMM et renouvellement:

- ◆ enregistrés en procédure nationale
- ◆ non notifiés dans les délais réglementaires

Sont exclues :

- extensions d'AMM
- nouvelles AMM
- AMM européennes (→ stock couvert par les engagements de conformité des traductions)

## Rappels Délais réglementaires:

Demandes de modifications d'AMM **non notifiées** dans les délais réglementaires (à la date du dépôt – dates glissantes)

- Type IA > 30 jours après date de réception agence
- Type IB > 30 jours (après J0 ou pour les demandes antérieures à 2013 après date de réception agence)
- Type II > 60 jours (après J0 ou pour les demandes antérieures à 2013 après date de réception agence)

Demandes de renouvellement d'AMM **non notifiées** dans les délais réglementaires : > 9 mois (à la date du dépôt – dates glissantes)

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 4

# Le plan de déploiement (1/2)

## ◆ Période :

**Démarrage au 1<sup>er</sup> avril 2017 (À partir du courrier agence)**

- Ensemble du dispositif : du 1<sup>er</sup> avril au 31 décembre 2017
- Dépôts titulaires : du 1<sup>er</sup> avril au 31 octobre 2017

## ◆ Programmation :

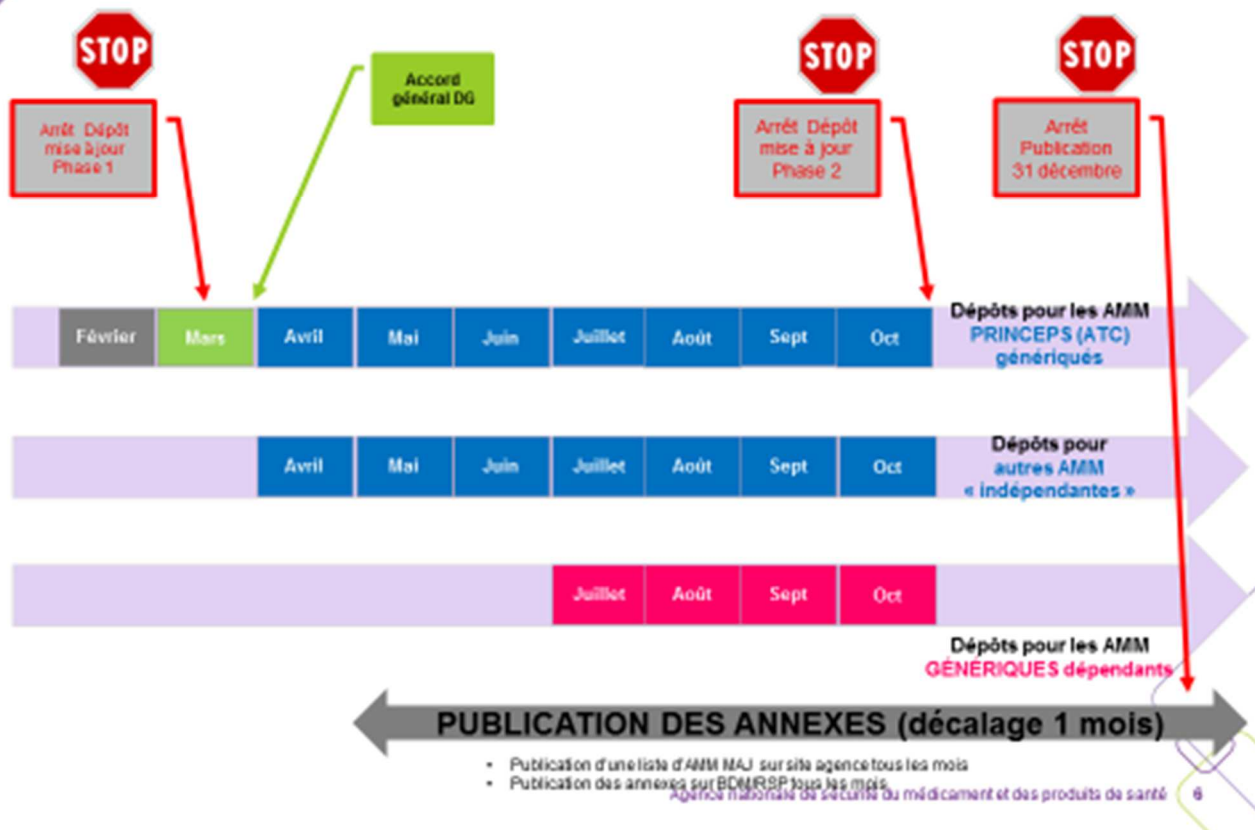
- AMM princeps (génériques) : programmation **par code ATC** → *AMM génériques dépendantes de ces princeps : dans le mois de leur publication*
- Autres AMM (pas de génériques ou génériques déjà à jour en clinique) : programmation **libre** avec volume plafond

## ◆ Suivi du respect de la programmation par les titulaires à 3 mois (en coordination avec le Leem)

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 5



## Le plan de déploiement (2/2)



## Modalités de dépôts

### Règles à observer pendant la phase 2 de demande de mise à jour:

- ◆ Ne pas redéposer une demande qui a déjà été déposée pendant la phase 1 (et non encore notifiée)
  - Arrêt des dépôts de demandes de mise à jour en phase 1 (en vigueur depuis le 6 mars)
  - Notification de la majorité des dépôts de la phase 1 avant le 1<sup>er</sup> avril et pour ceux en cours de traitement (phase contradictoire → juin)
- ◆ Ne **pas déposer de nouvelle demande de modification** avant que la MAJ n'ait été publiée sur BDM / RSP / Site agence (sauf urgence)
- ◆ Chaque titulaire devra désigner un « **réfèrent** » :
  - ◆ Il sera le point de contact unique pour l'ANSM (préciser son Nom, N° de tel et courriel)
  - ◆ Il doit être informé du dispositif
  - ◆ Il doit connaître la liste de questions possibles (à préciser par ANSM - ex : existence d'une évaluation européenne sur le dossier)
  - ◆ 48h de délai de réponse

## Planning des actions : en synthèse

### ◆ Réalisé :

- ✔ Arrêt des dépôts / industriels « phase 1 » : 6 mars
- ✔ Échanges sur la programmation et les modalités de la « phase 2 » avec les industriels : le 9/3 (retour attendu : le 31/3)
- ✔ Communication des modalités pratiques de dépôts (Leem/site agence)
- ✔ FAQ créée

### ◆ Avant le lancement, reste à faire :

- ✔ Proposition de programmation pour les industriels : envoyée
  - Réception des programmations (en cours / relance à prévoir)
  - Après recensement des besoins de mise à jour, la liste des AMM à jour sera publiée avant démarrage de l'opération

### ◆ Lancement:

- Envoi courrier Agence : le 31 mars
- Publication d'une liste d'AMM MAJ sur site agence tous les mois
- Publication des annexes sur BDM/RSP tous les mois

### ◆ Point de contrôle en coordination avec le Leem : début juin

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

8

## Point 2 de l'Ordre du Jour

# Recherche clinique : Enquête sur l'attractivité de la France conclusions et propositions du LEEM

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

9



# POSITIONNEMENT DE LA FRANCE DANS LA RECHERCHE CLINIQUE INTERNATIONALE

## Enquête Attractivité 2016 du LEEM Rapport Final



Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé



### 30 laboratoires représentant 62% du CA du marché français ont participé à l'enquête 2016



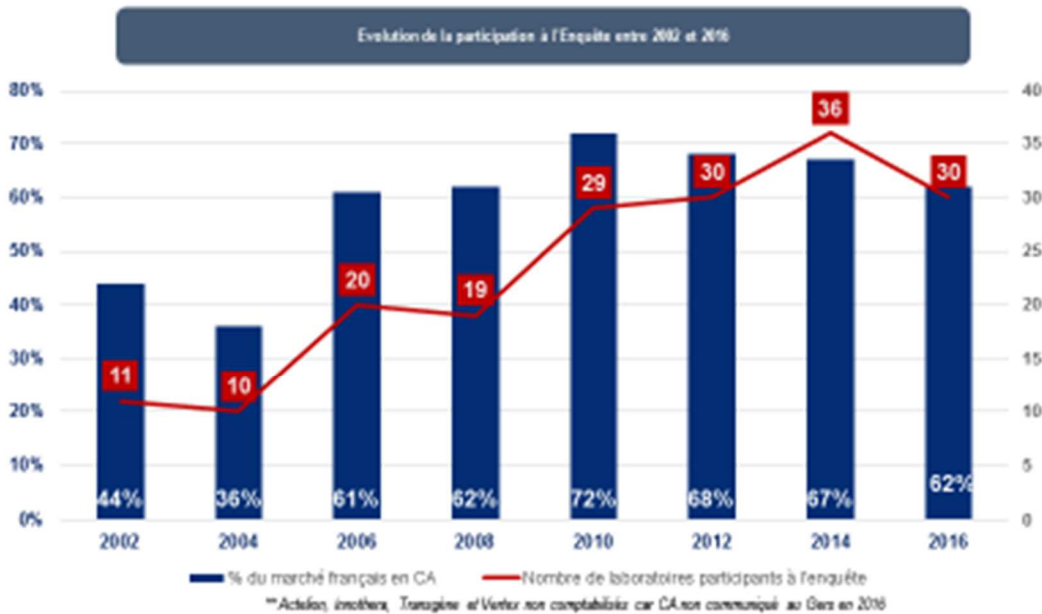
- AbbVie
- Actelion
- Amgen
- Astellas
- AstraZeneca
- Bayer
- Biogen
- BMS
- Boehringer Ingelheim
- Celgene
- Chiesi
- Gilead
- GlaxoSmithKline
- Innothra
- Ipsen
- Janssen
- LFB
- Lilly
- Merck Serono
- MSD
- Novartis
- NovoNordisk
- Pfizer
- Pierre Fabre
- Roche
- Sanofi Genzyme
- Sanofi Pasteur
- Servier
- Transgène
- Vertex



# 30 laboratoires représentant 62% du CA du marché français ont participé à l'enquête 2016



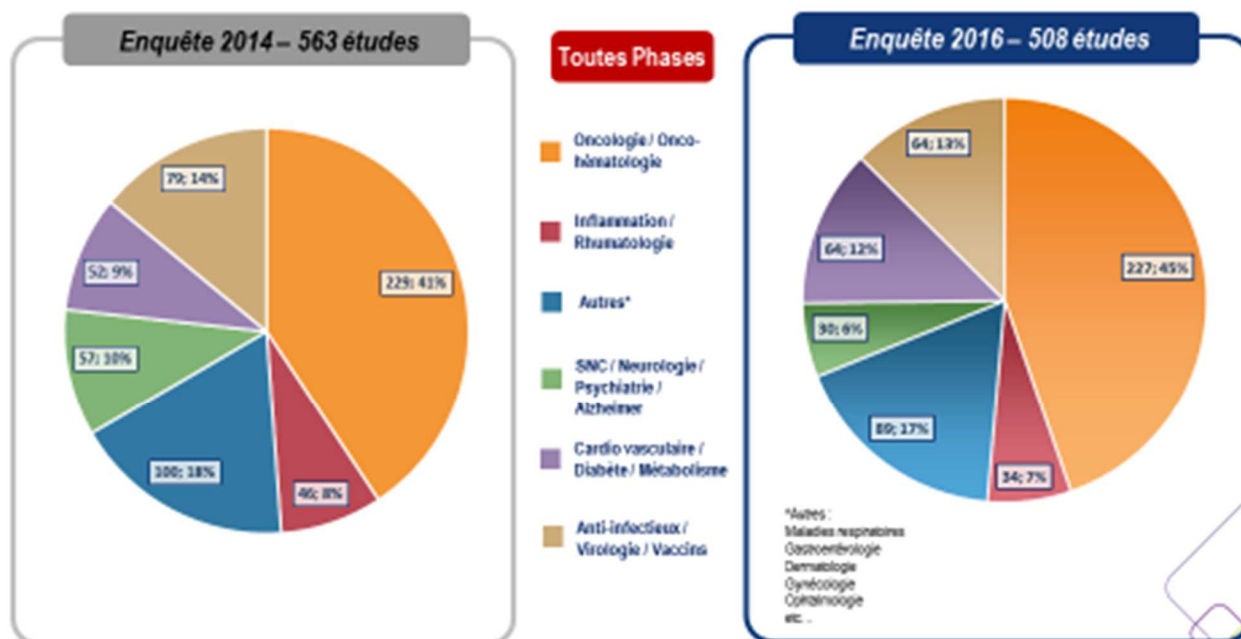
- AbbVie
- Bayer
- Chiesi
- Janssen
- Novartis
- Sanofi Genzyme
- Actelion
- Biogen
- Gilead
- LFB
- NovoNordisk
- Sanofi Pasteur
- Amgen
- BMS
- GlaxoSmithKline
- Lilly
- Pfizer
- Servier
- Astellas
- Boehringer Ingelheim\*
- Innothra
- Merck Serono
- Pierre Fabre
- Transgène
- AstraZeneca
- Celgene
- Ipeen
- MSD
- Roche
- Vertex



# Maintien de la spécialisation de la France en Onco-hématologie et reprise des études dans le domaine

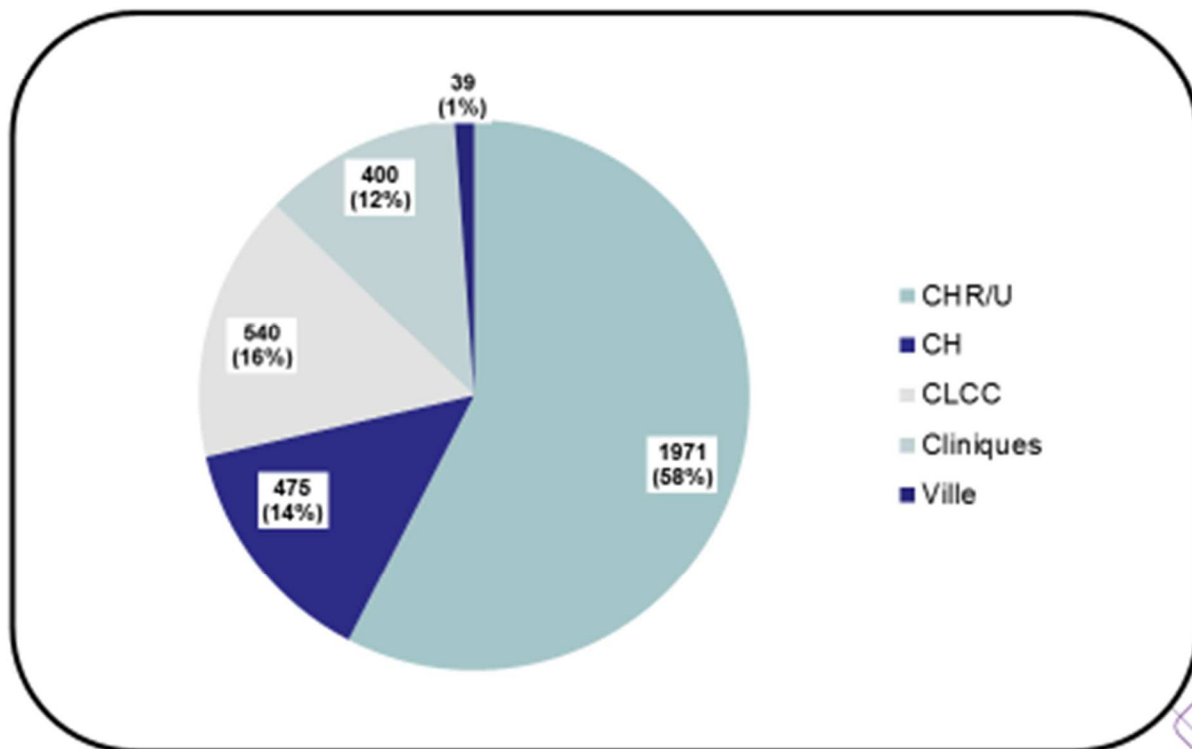


## Répartition du nombre d'études recensées par aire thérapeutique





## 74% des études recensées ont été réalisés dans les CHR/U



Place de la France dans la Recherche Clinique Internationale - Enquête 2016

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé



## Stagnation des différents délais réglementaires en France en 2016 vs. 2014



Période Enquête 2016 = 483 études - 40 CPP



Période Enquête 2014 = 553 études - 40 CPP

Place de la France dans la Recherche Clinique Internationale - Enquête 2016

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé



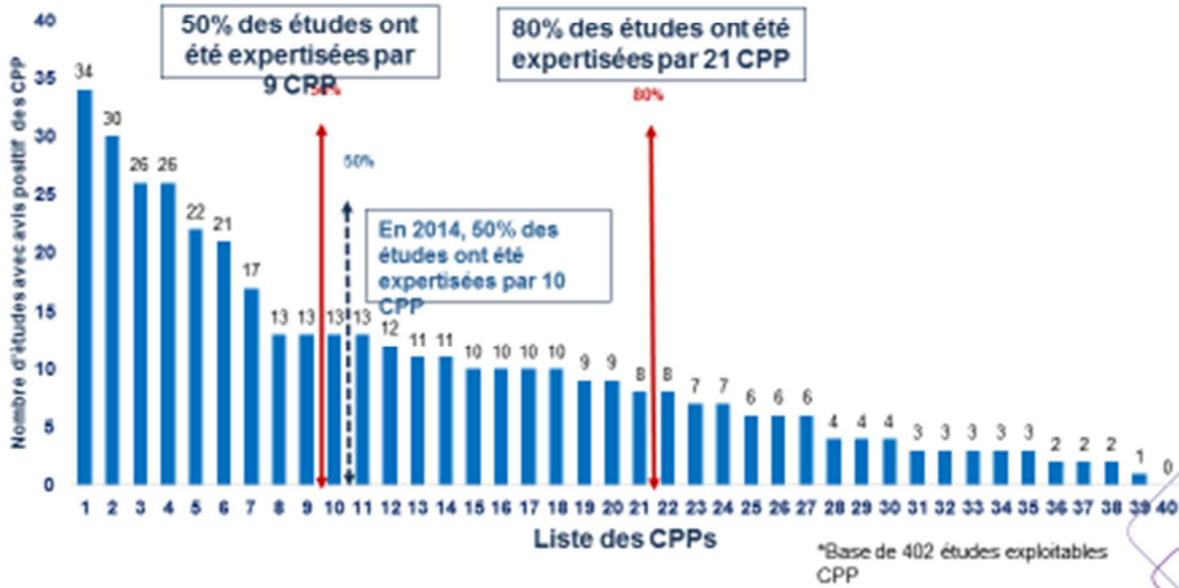


# 50% des études ont obtenu un avis de seulement 9 CPP



## Certains cpp ont revu très peu d'études

Réparties par CPP du nombre d'études ayant reçu un avis positif



Place de la France dans la Recherche Clinique Internationale - Enquête 2016

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

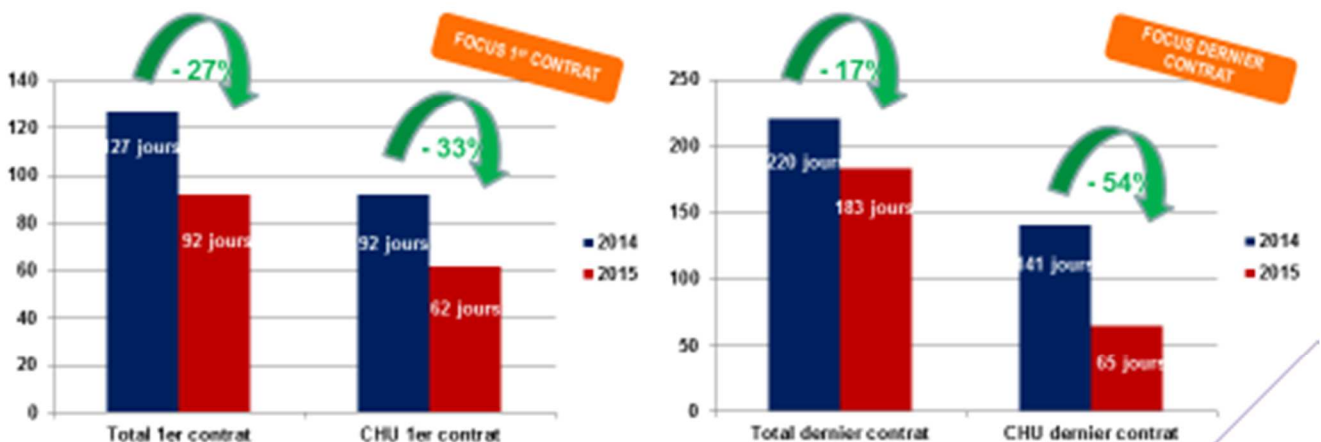
# Diminution des délais « soumission au CPP et signature des contrats hospitaliers » = effet positif de la convention



Délai « soumission au CPP - signature des contrats hospitaliers » en 2014 vs 2015 (en jours)

Catégorie « Total »: 483 études analysées – Catégorie « CHU »: 262 études analysées

2014: 6 mois de contrat unique (utilisés dans 40 établissements de santé, majoritairement publics)  
 2015: 12 mois de contrat unique (utilisés dans 93 établissements de santé, majoritairement publics)



Place de la France dans la Recherche Clinique Internationale - Enquête 2016

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

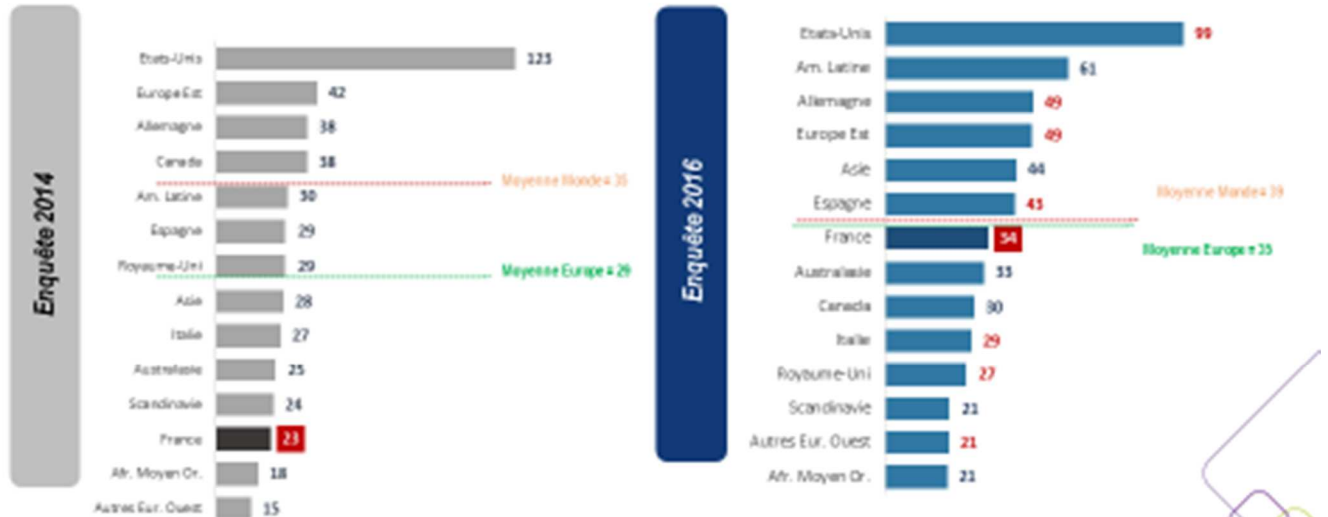
# La position de la France s'améliore entre 2014 et 2016 sur l'ensemble des indicateurs de réalisation des études



## Réalisation des études (toutes aires thérapeutiques et toutes phases confondues)

Seules les études impliquant la France ont été retenues

### Nombre moyen de patients par étude



Place de la France dans la Recherche Clinique Internationale - Enquête 2016

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

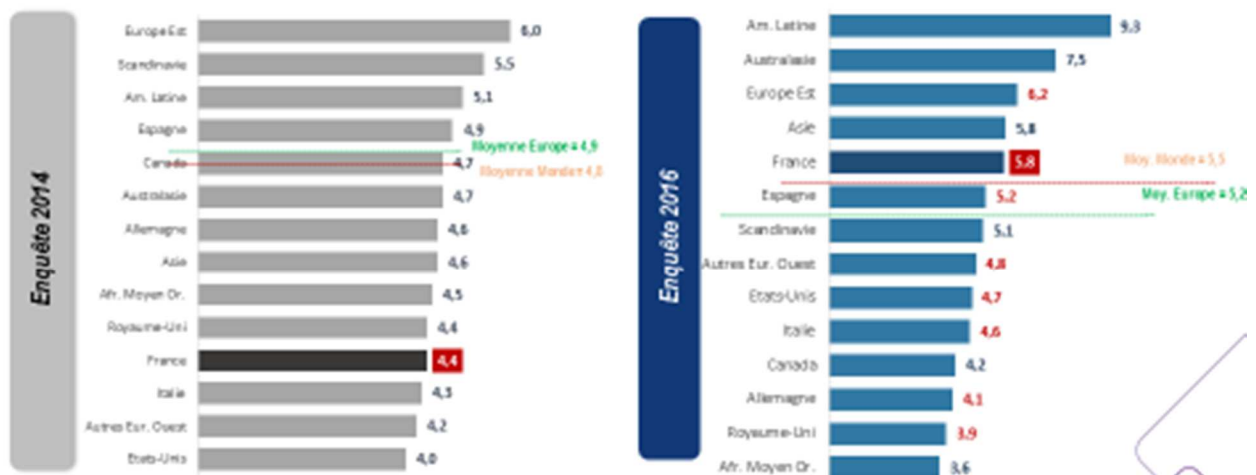
# La position de la France s'améliore entre 2014 et 2016 sur l'ensemble des indicateurs de réalisation des études



## Réalisation des études (toutes aires thérapeutiques et toutes phases confondues)

Seules les études impliquant la France ont été retenues

### Nombre moyen de patients par centre



Place de la France dans la Recherche Clinique Internationale - Enquête 2016

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

# La position de la France s'améliore entre 2014 et 2016



## sur l'ensemble des indicateurs de réalisation des

Réalisation des études (toutes aires thérapeutiques et toutes phases confondues)

Seules les études impliquant la France ont été retenues



Place de la France dans la Recherche Clinique Internationale - Enquête 2016

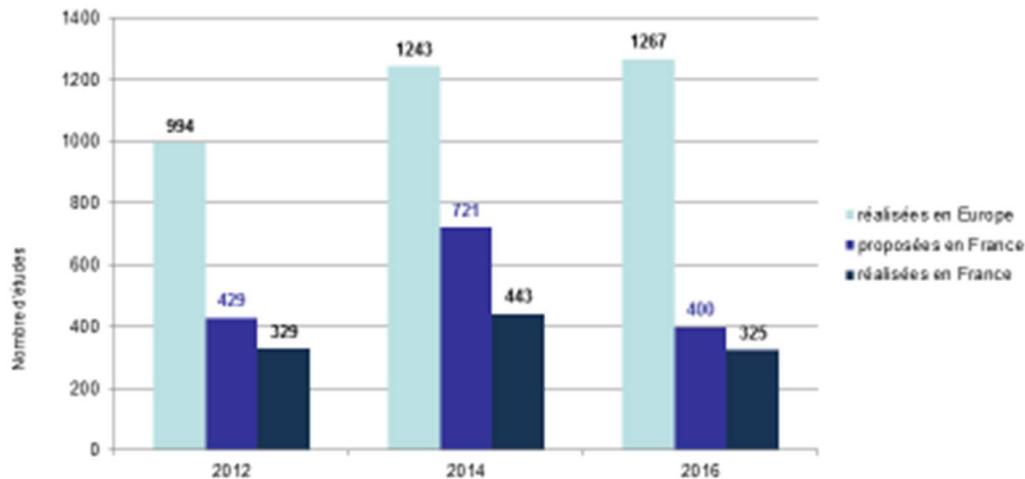
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

21

# Baisse du nombre d'études de Phases II/III proposées à la France mais avec un meilleur taux de réalisation



Seules les études réalisées dans le monde avec implication de l'Europe sont prises en compte



Etudes phases II&III	2012	2014	2016
Réalisées en France / réalisées en Europe	33%	36%	26%
Réalisées en France / proposées en France	77%	61%	82%

Place de la France dans la Recherche Clinique Internationale - Enquête 2016

et des produits de santé

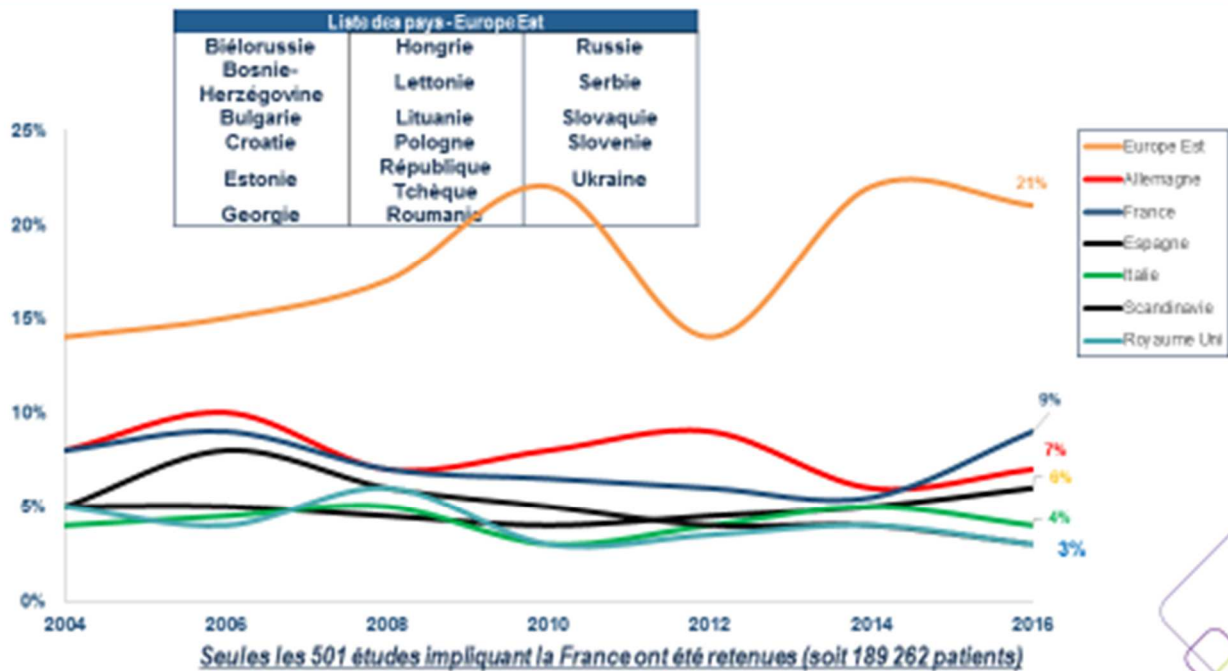
22



# Forte concurrence des recrutements de l'Europe de l'Est



## Evolution de la répartition des patients recrutés pour les pays européens (%)



Place de la France dans la Recherche Clinique Internationale - Enquête 2016

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

23

# Approche qualitative: perception mitigée de l'environnement français de la recherche clinique



Il a été demandé aux fonctions Corporate ou Européennes des Entreprises du médicament participantes de mesurer leur perception de l'environnement et des conditions de réalisation des essais cliniques :

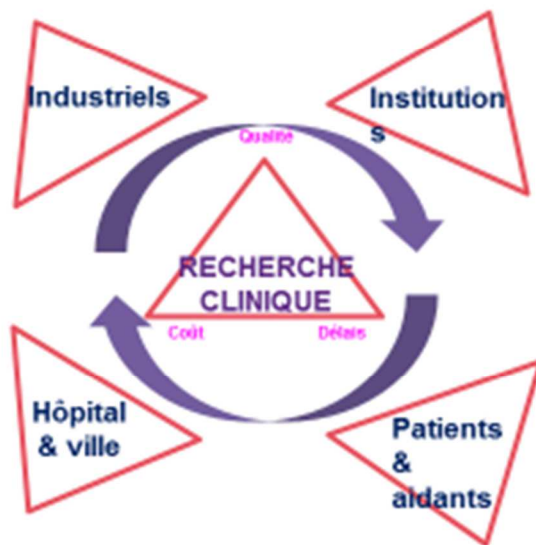
- Selon une liste de critères qualitatifs prédéfinis
- Avec une graduation de 1 à 5



Place de la France dans la Recherche Clinique Internationale - Enquête 2016

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

24



1. Réduire les délais de mise en place des études
2. Faciliter la diversification de la recherche clinique
3. Renforcer la formation des professionnels de santé
4. Informer et mobiliser les patients
5. Accroître la visibilité de la France à l'international

## Recherche clinique : Point d'étape sur la phase pilote et perspectives

# Règlement européen Essais cliniques de médicament : mise en place d'une phase pilote

**Elodie CHAPEL**  
Directrice de l'Evaluation - ANSM





# 1. Règlement relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE

## 2. Mise en place d'une Phase pilote simulant le Règlement européen EC médicament

### 3. Perspectives



Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

27



# 1. Règlement relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE



Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

28

## Contexte réglementaire

- ◆ **Directive 2001/20/CE** du Parlement et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain
  - Applicable en France depuis août 2006
  - Très critiquée par les industriels et les académiques
  - Problème d'homogénéité dans son application par les EM.
- ◆ **Proposition de règlement** élaborée par la Commission Européenne
  - Soumise le 17 juillet 2012 au Conseil de l'UE et au Parlement européen
- ◆ Publication au Journal Officiel de l'UE : **27 mai 2014**
- ⇒ **ce règlement s'appliquera dès la mise à disposition du portail européen** (pas de transposition nécessaire)
  
- ◆ Contenu du règlement EC
  - Concerne tous les essais médicament avec **au moins 1 site en Europe**
  - **1 Portail unique**
  - Possibilité de **Co promotion** pour un même EC
  - **Second tour** : Possibilité pour le promoteur **d'ajouter des EM** après la procédure initiale

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 29

## Points positifs

- ◆ **Harmonisation** des évaluations et des pratiques entre les EM
- ◆ **Proportionnalité des exigences réglementaires en fonction du risque**
- ◆ Simplification des démarches : **Portail unique**

➡ **Diminution des coûts**

➡ **Attractivité de l'Europe renforcée**

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 30



## 2. Mise en place d'une Phase pilote simulant le Règlement européen EC médicament



Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

31



## Pourquoi une phase pilote ?



Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

32

## Démarche suivie

◆ **Objectif** : se préparer à la mise en application du règlement européen EC médicament tout en appliquant la réglementation actuelle (*60 j max sans clock stop et avec possibilité de question le cas échéant*)

### ◆ Méthode

- Identifier les différentes étapes d'évaluation des demandes d'autorisation des essais cliniques
- Définir pour chaque étape l'articulation entre l'autorité compétente (ANSM) et le comité d'éthique (CPP) et les délais (jalons calendaires)
  - ❖ *Tout en tenant compte de la réglementation actuellement en vigueur (délais de 60j)*

## Conditions fixées ?

## Conditions actuelles

1/2

### ◆ Quels essais ?

- Demandes d'autorisation initiales
- Essais médicaments, toutes phases

### ◆ Quelles conditions ?

- Dépôt auprès du CPP (désigné par TAS)
- Dépôt le même jour auprès de l'ANSM et du CPP
- Voie électronique sécurisée (Eudralink)

### ◆ Quel dossier ?

- Format parties I et II défini et conforme au règlement
- Identification spécifique de chaque document

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 35

## Conditions actuelles

2/2

### ◆ Quel fonctionnement ?

- Evaluation en parallèle par l'ANSM et le CPP avec échanges réguliers entre l'ANSM et le CPP

### ◆ Quelle notification ?

- Unique : décision ANSM et avis CPP
- Envoyée au promoteur par l'ANSM

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 36





## Point d'alerte



## Point d'alerte

- ◆ Les dates jalons ont été fixées **volontairement** dans le cadre de cette phase pilote pour simuler les futurs délais contraints d'instruction des demandes prévues par le règlement européen
- ◆ La phase pilote étant une procédure **expérimentale** fondée sur le **volontariat** des promoteurs, les dates jalons indiquées ne sont pas juridiquement opposables.
- ◆ Toutefois, l'ensemble des parties prenantes s'efforcera à respecter scrupuleusement les délais indiqués ci-dessus et la notification de la **décision finale sera conforme à la réglementation actuelle en vigueur** (c'est-à-dire en 60 jours maximum).

## Bilan de la phase pilote

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 39

La phase pilote : **bilan à 1 an** (du 28/09/15 au 30/09/16) versus 6 mois (*Bilan à 18 mois à paraître*)

→ **112 (vs 52) dossiers soumis** au 30 septembre 2016

Type de promoteurs		Type d'essais				Etudes impliquant des centres de recherches	
Académiques	Industriels	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4	nationaux	internationaux
18	33	15	13	17	6	19	32
50	62	24	28	53	7	52	60

→ **89 (vs 26) demandes d'autorisation d'essais cliniques clôturées**

Type de promoteurs		Type d'essais				Etudes impliquant des centres de recherches	
Académiques	Industriels	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4	nationaux	internationaux
11	15	8	7	7	4	12	14
89	50	18	22	42	7	39	50

Sur les 89 demandes, 73 ont abouti à une autorisation de l'ANSM et un avis favorable du CPP concerné.

Le délai moyen de notification finale pour la mise en place de l'essai est de **64,3 jours**.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 40

## Conclusion : des avancées positives !

- ◆ **Adhésion collective** avec renforcement des relations et amélioration des échanges entre les promoteurs, les CPP et l'ANSM
  - ◆ **Forte participation** des promoteurs (académiques et industriels)
    - Meilleure visibilité de l'avancée de l'instruction du dossier avec la mise à disposition d'un seul calendrier d'instruction des demandes
    - Facilitation des démarches avec un envoi du dossier complet le même jour et la réception d'une notification unique
  - ◆ **Forte mobilisation** des CPP volontaires (21 sur 39 existants) et de l'ANSM
    - Bonne préparation aux futures contraintes calendaires d'évaluation
    - Harmonisation des pratiques de gestion et d'instruction des essais cliniques
- *Mobilisation à poursuivre*

## 3. Perspectives

# Perspectives

- ◆ À court terme
  - Elargissement de la Phase pilote à tous les CPP
  
- ◆ A long terme
  - 1 seul contact pour l'ANSM/les promoteurs et les CPP = secrétariat de la Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine
  - Se rapprocher au maximum des conditions de fonctionnement du Portail EU

**Merci de votre attention**

## Accord de reconnaissance mutuelle entre l'Europe et les Etats-Unis

Point d'information

**Gaétan RUDANT**  
Directeur de l'inspection

## Contexte et enjeux

- ◆ Accord de reconnaissance mutuelle UE – US conclu en 1998
  - Annexe sectorielle sur les BPF jamais mise en œuvre
- ◆ Nécessité aujourd'hui pour les autorités
  - de pouvoir s'appuyer sur les inspections de leurs partenaires
  - de réorienter leurs ressources vers d'autres territoires au profit de la protection de la santé publique
- ◆ Enjeux pour l'industrie française en terme de croissance et d'échanges commerciaux
- ◆ Réouverture des négociations UE – US début 2014
- ◆ Actualisation effective de l'annexe sectorielle le 1<sup>er</sup> mars 2017



## Dates clés du nouvel accord

1 <sup>er</sup> Mars 2017	Signature de l'accord
1 <sup>er</sup> Juillet 2017	Finalisation de l'évaluation de l'US-FDA
1 <sup>er</sup> Novembre 2017	Mise en œuvre de l'accord avec les 8 premiers EM évalués positivement
Jusqu'au 15 Juillet 2019	Entrée progressive des autres EM selon le calendrier d'évaluation définis
15 Octobre 2019	Résiliation de l'accord en cas de non achèvement des évaluations des EM

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 47

## Produits couverts par l'accord

- ◆ Sont inclus à compter du 1<sup>er</sup> novembre 2017 :
  - Médicaments à usage humain
  - Substances actives à usage humain
- ◆ Seront possiblement inclus dans un second temps :
  - Vaccins à usage humain
  - Médicaments dérivés du sang
  - Produits vétérinaires
  - Médicament expérimentaux
- ◆ Sont exclus :
  - Organes, tissus, cellules
  - Vaccins et sérums vétérinaires

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 48

## Champ d'application

- ◆ Les inspections des sites de fabrication de produits pharmaceutiques sur le marché (« post-approval inspections »)
- ◆ Sous conditions, les inspections d'homologation (« pré-approval inspections »)
- ◆ Les inspections conduites sur les territoires respectifs des parties
- ◆ Sur la base du volontariat, les inspections conduites en dehors du territoire des parties

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

49

## Détails opérationnels

- ◆ Création d'un comité mixte sectoriel qui contrôlera les activités réalisées au titre de l'accord, y compris l'extension de son champ d'application
- ◆ Echange de tout « document officiel relatif aux BPF » sous couvert d'un accord de confidentialité
- ◆ Mise en place de bases de données d'échange d'informations
- ◆ Etablissement d'un programme de surveillance de l'équivalence des pratiques d'inspection
- ◆ Existence d'un mécanisme de suspension d'une autorité à l'accord
- ◆ Encadrement de la conduite d'inspections en dehors du cadre l'accord (clause de sauvegarde)

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

50

## Négociation de l'accord

- ◆ Forte mobilisation de l'ANSM au cours de ces 3 dernières années.
- ◆ Participation active au groupe de travail européen avec quelques autres EM et l'EMA sous l'égide de la Commission Européenne.
- ◆ Contribution aux échanges et aux réunions de travail entre les parties
- ◆ Concours à l'évaluation technique sur site de l'US-FDA en 2015.
- ◆ Forte implication de l'ANSM afin d'être partie à l'accord dès sa mise en œuvre opérationnelle
- ◆ Soutien technique à la délégation Française à Bruxelles lors de l'achèvement de l'accord début 2017 dans le cadre de la collaboration interministérielle.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 51

## Focus sur l'évaluation de l'ANSM

- ◆ Evaluation *ad hoc* basée sur l'audit « JAP » de l'ANSM piloté par le Portugal en 2015.
- ◆ Calendrier prévisionnel

15 février 2017	Réception de la liste des éléments à fournir	✓
1 <sup>er</sup> avril 2017	Dépôt du dossier à l'US-FDA	
Entre avril et juillet 2017	Observation par l'US FDA de deux inspections conduites par l'ANSM	
Juillet 2017	Visite de l'US-FDA à Saint-Denis	
1 <sup>er</sup> novembre 2017	Finalisation de l'évaluation de l'ANSM	

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 52

## Point 6 de l'Ordre du Jour

### Questions diverses

- Accès à l'innovation : relance des travaux du GT2 du comité d'interface
- Réflexion sur la partie qualité des dossiers (nouvelle demande d'AMM ou modification d'AMM, autorisation d'essais cliniques de médicaments) dans le cadre du groupe de travail « pratiques industrielles »

## Merci de votre attention

### Avertissement

- Lien d'intérêt : personnel salarié de l'ANSM (opérateur de l'Etat).
- La présente intervention s'inscrit dans un strict respect d'indépendance et d'impartialité de l'ANSM vis-à-vis des autres intervenants.
- Toute utilisation du matériel présenté, doit être soumise à l'approbation préalable de l'ANSM.

### Warning

- Link of interest : employee of ANSM (State operator)
- This speech is made under strict compliance with the independence and impartiality of ANSM as regards other speakers.
- Any further use of this material must be submitted to ANSM prior approval.