

# Règlement (UE) n°536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE.

## Les points essentiels.

**Rencontres avec l'ANSM – Réunion d'information 29 juin 2015**

**Laurence Fluckiger**

Affaires Réglementaires

Direction des affaires juridiques et réglementaires

# Règlement européen (UE) n°536/2014 : acte juridique général et obligatoire

- ◆ Concerne toutes les recherches interventionnelles nationales et multinationales sur **médicaments y compris médicaments de thérapie innovante (MTI)**:

[≠ autres essais cliniques (EC) : HPS, Dispositifs médicaux, produits cosmétiques, ...

↳ code de la santé publique (CSP)]

- ◆ **Application directe en France :**
  - Pas de transposition nécessaire
  - Mais Toilettage du CSP pour exclure EC médicament
- ◆ Le règlement **s'impose à tous** : Etats membres (EM), ANSM, CPP, promoteurs, demandeurs
- ◆ Abroge la directive n°2001/20/CE



- ❖ **Quelques nouvelles notions**
- ❖ **Procédures de commencement de l'EC**
- ❖ **Nouveautés en matière de vigilance**
- ❖ **Portail et la base de données de l'UE**
- ❖ **Calendrier de mise en oeuvre**

# Nouvelles notions / EC à faible niveau d'intervention

## EC à faible niveau d'intervention si:

1. Médicaments expérimentaux (ME) utilisés conformément soit:
  - À leurs AMM
  - À une **bibliographie probante** dans un Etat Membre (EM) concerné;
2. Et **procédures supplémentaires de diagnostic ou surveillance avec risque ou contrainte minimale** pour la sécurité / pratique clinique normale

Monitoring adapté, « étiquetage AMM » possible

# Nouvelles notions / Promoteur

## ◆ Co-promotion (art 72)



## ◆ Promoteur établi hors UE (art 74)

- Obligation d'avoir un **représentant légal** dans l'UE
- Sauf si la législation nationale permet d'avoir un **point de contact** dans l'UE à la place du représentant légal

# ► Nouveautés / Protection des personnes

## ➡ Recherches sans consentement préalable

### ◆ Recherches en situation d'urgence (*art 72*)

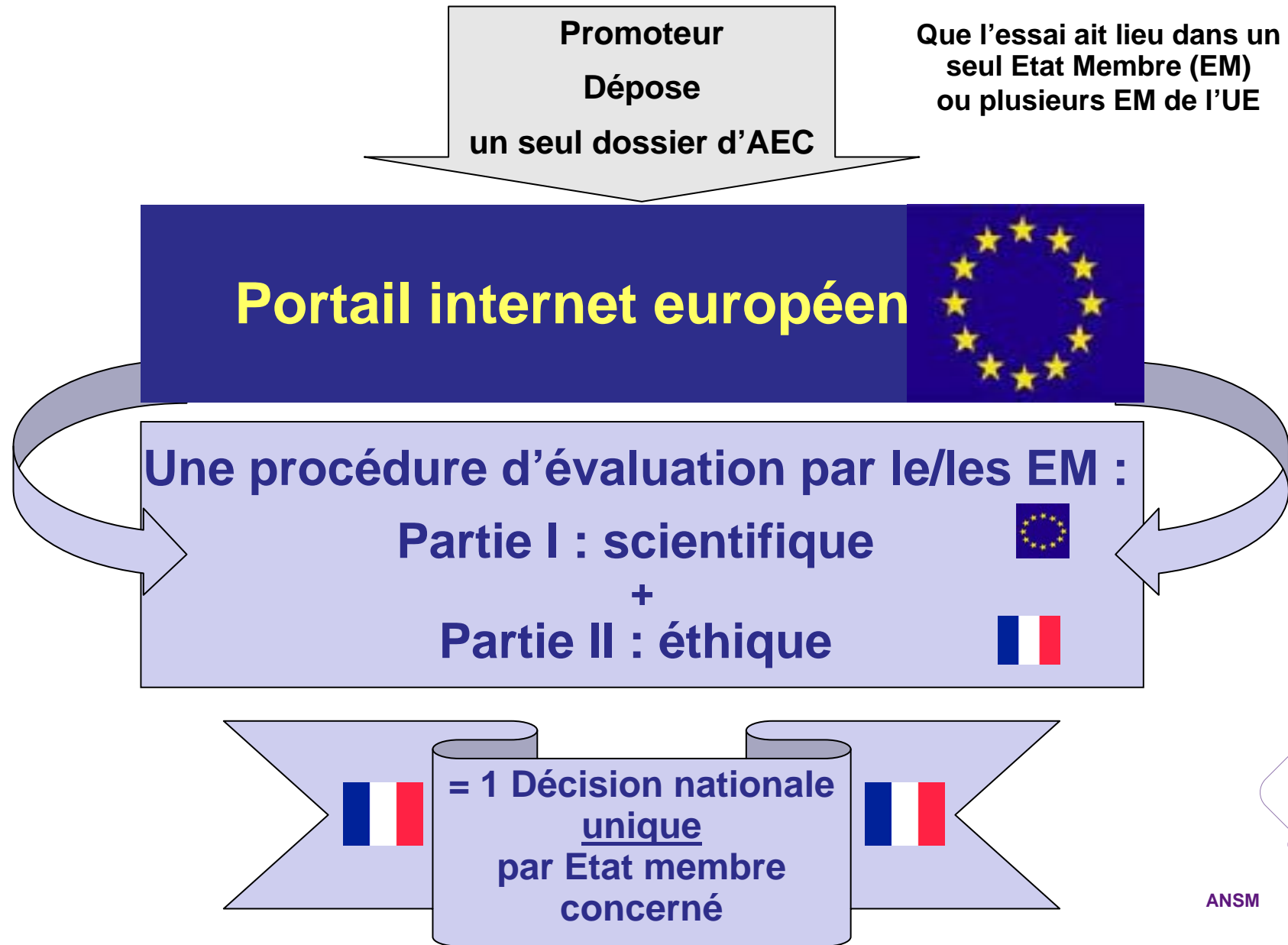
seulement si :

- **Bénéfice direct pertinent** au niveau clinique pour le patient concerné
- **Risque minimal** / traitement standard de la condition médicale étudiée

### ◆ Cluster trials (essais en grappes) (*art 30*)

- Pour les EC de faible niveau d'intervention (conforme AMM), menés dans 1 seul Etat membre
- Quand la méthodologie de l'essai requiert la répartition des médicaments expérimentaux (ME) par groupes de participants plutôt qu'une répartition individuelle
- Après information préalable à l'inclusion et non opposition

# Nouvelle procédure d'autorisation d'essai (AEC)



# Dossier de demande d'AEC unique

Dossier de demande d'AEC  
(Un seul format et contenu)



## Dossier partie I:

- Lettre d'accompagnement
- Formulaire de demande UE
- Protocole => **méthodologie**
- Brochure pour l'investigateur
- Documents relatifs au respect des BPF pour le ME
- Dossier du ME
- Dossier du MA
- Avis scientifique et plan d'investigation pédiatrique
- Contenu de l'étiquetage des ME



## Dossier partie II (pour chaque EM concerné):

- Modalités de recrutement
- Informations des participants, Formulaire et procédure de consentement éclairé
- Qualification des investigateurs
- Adéquation des sites et équipements
- Preuve d'affiliation à une assurance
- Dispositions financières
- Preuves paiement de droits
- Preuve conformité traitement données



# Procédure d'AEC initiale : Déroulé de l'instruction d'une demande d'AEC

1. Validation  
de la  
demande

2. Évaluation  
de la  
demande

3.  
Notification  
de la  
décision

## Procédure d'AEC – Etape 1 (*art 5*)

### 1. Validation de la demande

- ❖ Par EM concerné si EC dans 1 seul EM
- ❖ Coordonnée si EC dans plusieurs EM
- **Validation du choix de l'Etat Membre Rapporteur (EMR)** si EC mené dans plusieurs EM
- **Validation du dossier de demande (partie I et partie II)** : qualification EC de faible intervention et complétude
  - ❖ Notification au promoteur via le portail

⌘ Absence de notification dans les délais = Validation

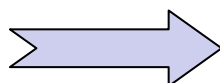
# Procédure d'AEC – Etape 2 (art 6)

## 2. Évaluation de la demande



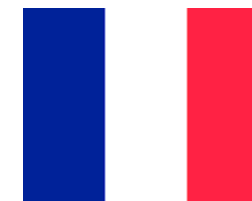
### Partie I

- ◆ **Evaluation scientifique**
- ◆ **Coordonnée** entre EM si EC multi Etats
- ◆ Par EM concerné si EC dans un seul EM
- ◆ Rapport B/R, qualité et sécurité des médicaments, robustesse et fiabilité des données (méthodologie)



### Partie II

- ◆ **Evaluation éthique**
- ◆ Au niveau national
- ◆ Par un Comité d'éthique
- ◆ Protection des personnes



Evaluations en parallèle

# Evaluation Partie I (EC multi Etats)



## ◆ Processus en 3 phases



◆ Demande d'infos complémentaires par l'EMR

Projet rapport d'évaluation de partie I soumis aux EM concernés

Examen conjoint de la demande sur la base du projet de rapport d'évaluation de partie I

Rapport final d'évaluation de Partie I transmis au promoteur et EM concernés

◆ Retrait d'un EM

Portail UE

# Retrait (opt-out) d'un EM de la procédure d'évaluation de la partie I

Si EM concerné estime qu'EC :

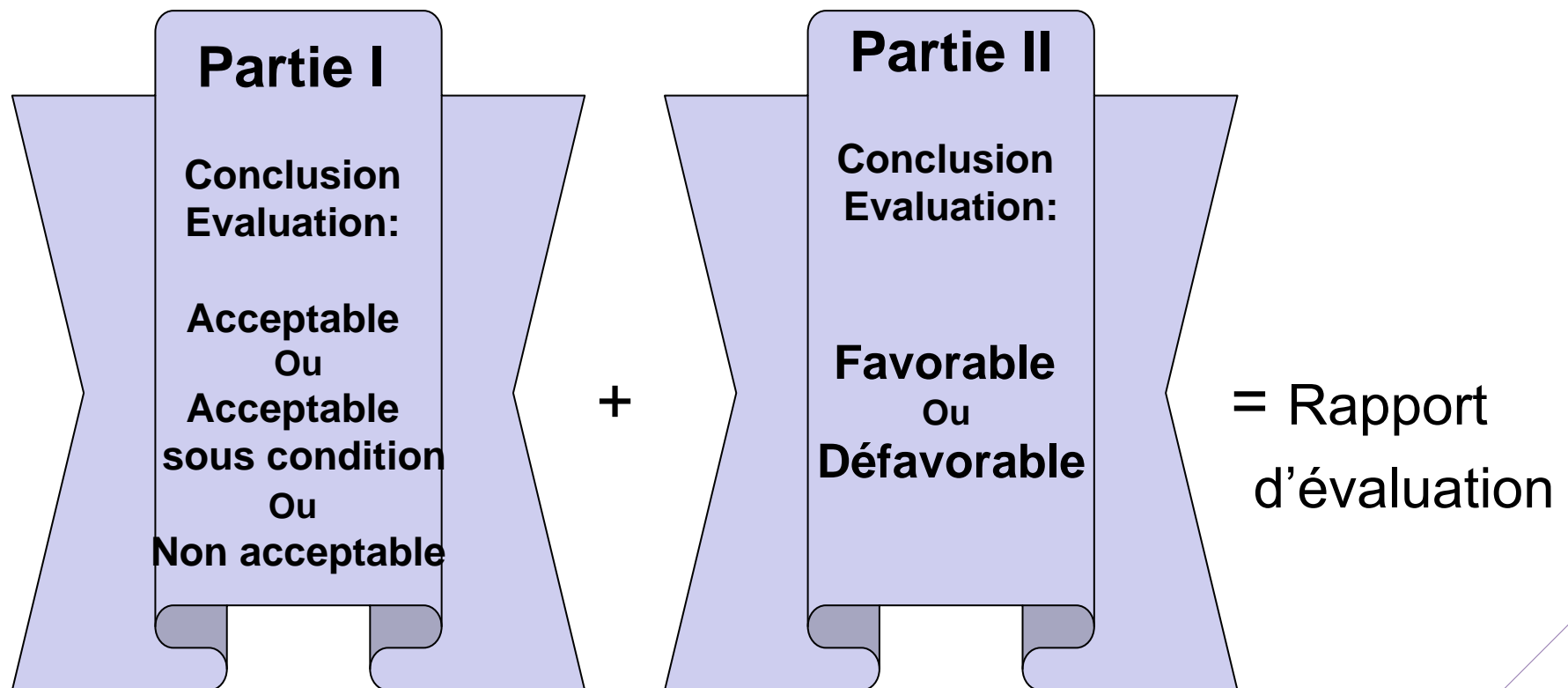
- **Désaccord avec la conclusion de l'EMR** sur la sécurité des patients, la qualité et la robustesse (fiabilité) des données soumises
- **Différence notable** en matière de « **pratiques cliniques normales** » susceptible d'entraîner un **traitement de qualité inférieure** pour le patient dans l'EM concerné
- **Violation de la législation nationale**

**Information  
Commission,  
EM concernés  
et Promoteur  
Via portail UE**

Retrait de  
l'EM  
concerné  
de  
l'évaluation  
de partie I

*Article 8.2*

# Rapport d'évaluation



# Refus d'une demande d'AEC

Refus AEC par un EM

Partie I:

Si rapport d'évaluation  
Partie I défavorable

ou

Si désaccord d'un EM avec  
le rapport d'évaluation  
partie I  
(opt-out)

Partie II :

Si partie II non conforme

ou

Si avis défavorable d'un  
comité d'éthique

## Procédure d'AEC – Etape 3

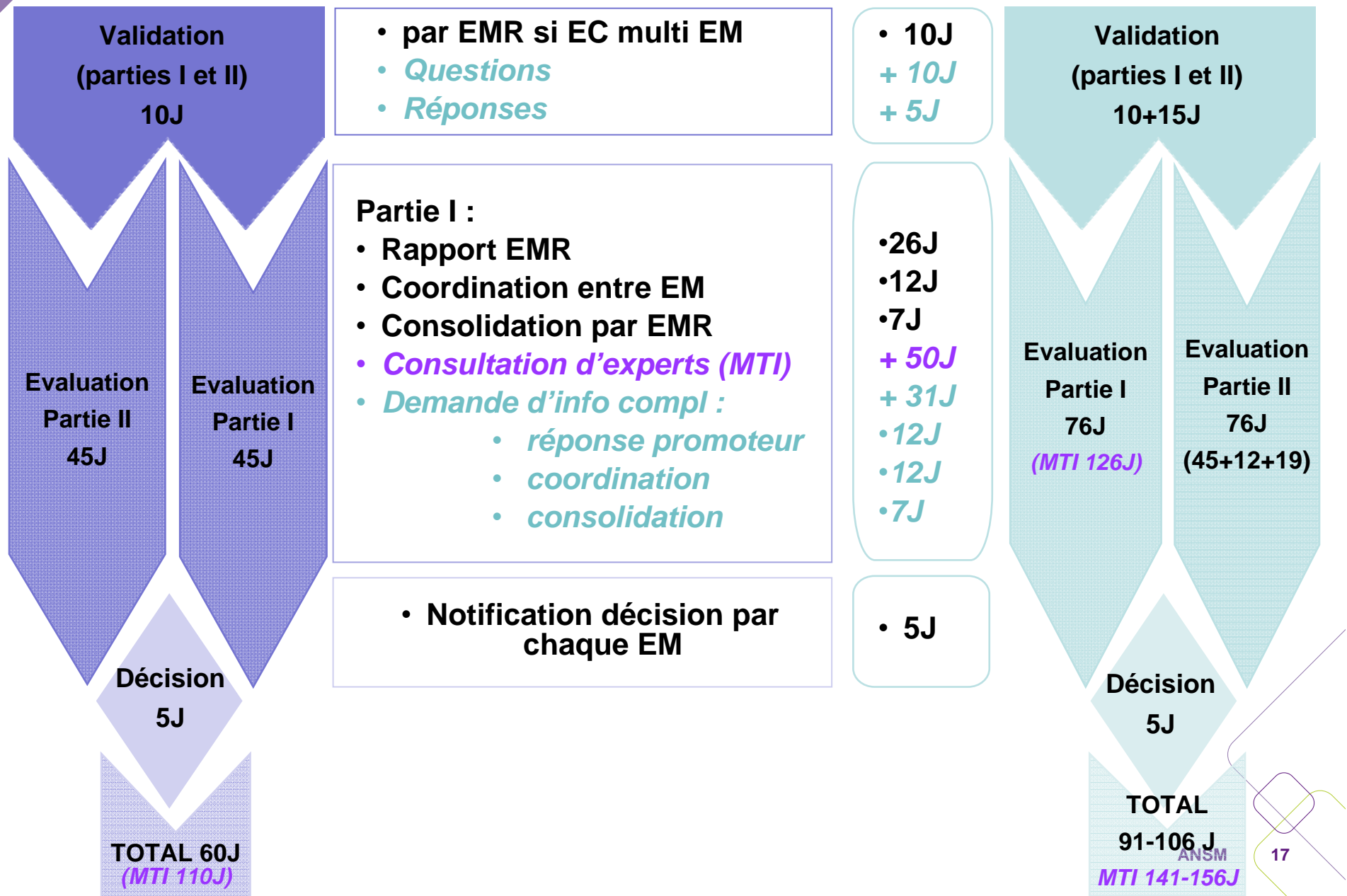
### 3. Notification de la décision

- ❖ **1 Décision nationale unique :**
  - AEC
  - AEC sous conditions (partie I)
  - Refus
- ❖ **AEC caduque** si 2 ans sans inclusion
- ❖ **Notification** décision nationale
  - via le portail UE

⌘ absence de notification dans les délais => conclusion Partie I  
= Décision



# Délais d'instruction pour les AEC

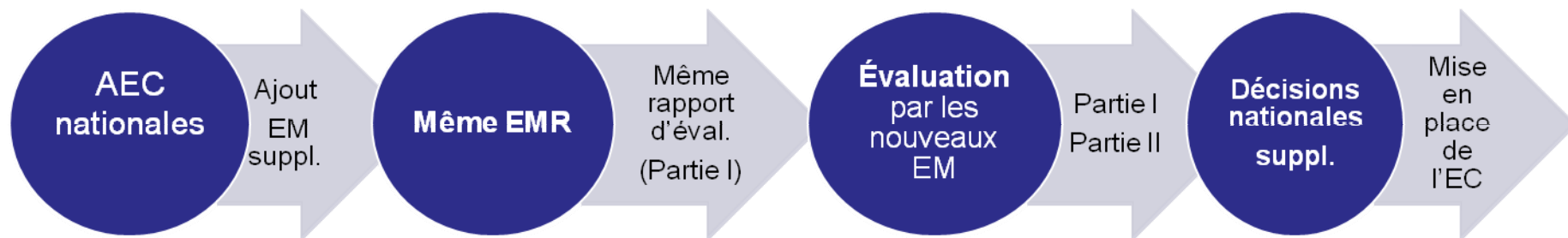


# Autres procédures relatives au commencement de l'EC

## ◆ Dépôt séquentiel (art.11)



## ◆ Seconde Vague (ajout nouveaux EM) (art.14)



- Décision dans un délai de 52J
- Les EM rajoutés doivent rendre un avis sous 47 j (+ 31 j si questions)
- Possibilité pour les nouveaux EM de se retirer de la procédure dans les mêmes conditions que lors d'une demande initiale

# Autorisation de modifications substantielles (AMS)

- ◆ Dépôt demande AMS sur le portail de l'UE
- ◆ Selon l'objet de la demande : Partie I et/ou Partie II
- ◆ Même processus d'évaluation que pour une demande d'AEC :

1. Validation  
de la demande

2. Évaluation  
de la demande

3. Notification  
de la décision

# Transmission par le promoteur des informations de sécurité

Eudravigilance

- SUSARs
- Rapport annuel de Sécurité

Portail (UE)  
EC

- **Des violations graves au protocole ou au règlement**
- **Des mesures urgentes de sécurité**
- **Des événements inattendus** qui ont une incidence sur le rapport B/R de l'EC autres que des SUSARs
- Rapports d'inspection des autorités de pays tiers



## Vigilance EC: Nouveautés

 **Les comités d'éthique ne sont plus informés des données de vigilance**



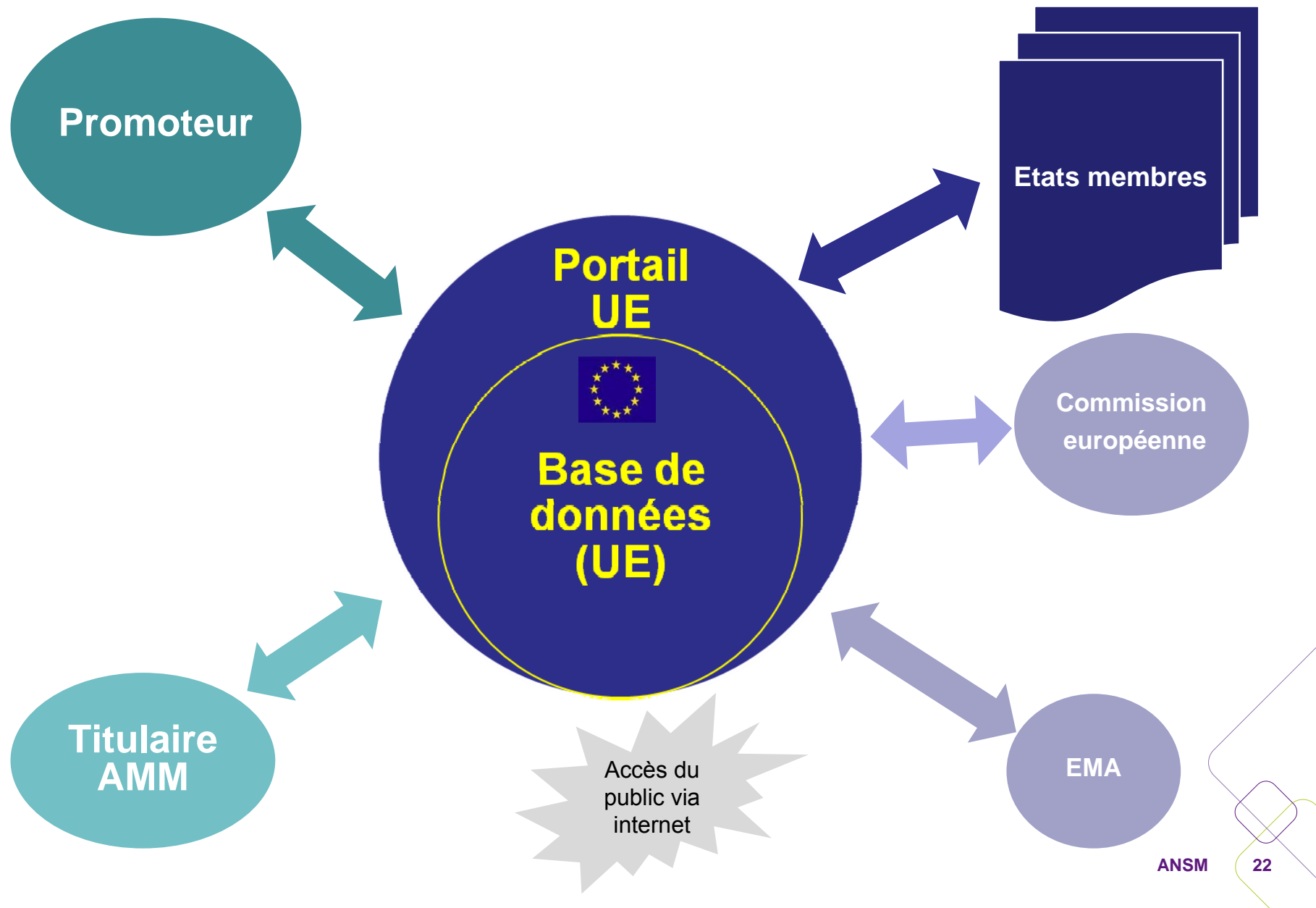
**Rapports annuels de sécurité :**

- Module Eudravigilance
- 1 DSUR par ME ou par EC
- Coopération des EM pour évaluation des DSUR



**Application Pharmacovigilance (post AMM) pour les médicaments auxiliaires autorisés**

# Portail et base de donnée UE





# Calendrier de mise en œuvre

## ◆ Date d'entrée en vigueur du règlement

- 6 mois après la date de publication d'un document européen relatif au bon fonctionnement du portail UE & la base de données UE : c'est-à-dire lorsque les outils informatiques seront opérationnels
- au plus tôt : mai 2016

## ◆ Dispositions transitoires

- Maintien de la **directive 2001/20/CE** (AEC, AMS...) pendant 3 ans après la mise en place effective du portail UE et de la base de données UE

# Dispositions transitoires

	6mois	1an	2 ans	3 ans	4 ans	5ans	+....
<b>Principe</b> Art. 99	Directive 2001/20/CE	Application du règlement EC : AEC-AMS-vigilance-étiquetage...					
<b>Dérogation</b> Art.98.1	Dépôt demande AEC selon Directive 2001/20/CE	EC continue sous le régime par la directive 2001/20/CE			Mise en conformité avec le règlement EC : AMS – vigilance ...		
<b>Dérogation</b> Art. 98.2		Dépôt demande AEC	EC continue sous le régime par la directive 2001/20/CE		Mise en conformité avec le règlement EC : AMS – vigilance ...		



# Conclusion

- ◆ Un cadre juridique commun
- ◆ Niveau élevé de protection des personnes
- ◆ Evaluation indépendante par comités d'éthique
- ◆ Un seul dépôt de la demande
- ◆ Un dossier de demande unique
- ◆ Evaluation scientifique coordonnée entre EM
- ◆ Délais fixes de réponse
- ◆ Régime d'approbation tacite
- ◆ Un seul protocole pour tout l'essai dans l'UE
- ◆ Plus grande transparence des essais
- ◆ Contrôle par l'UE

**Attractivité  
de l'UE  
Renforcée**

**Accès des  
patients  
aux traitements  
innovants**



**Merci de votre attention**