

Direction des Politiques
d'autorisation et d'innovation

Saint-Denis, le 27 novembre 2018

Dossier suivi par : Chantal AEGERTHER
Poste : 32 73

Compte-rendu de la réunion du Sous-groupe Interface Essais cliniques du 12 septembre 2018

Etaient présents :

- **LEEM**
Anne GALAUP PACI, Directeur Recherche Clinique (par téléphone)

- **Industriels**
Sophia HILALY, BMS, Directeur Associé Opérations cliniques
Anne RAISON, Roche, Responsable Qualité, Compliance médicale
Jacques ROUX, GSK, Directeur Opérations cliniques
Blanche TAVERNIER, Biogen
Jean ZETLAOUI, Directeur Exécutif Affaires Scientifiques, Novartis Pharma

- **ANSM**
Lotfi BOUDALI, Directeur DP Oncoh
Elodie CHAPEL, Directrice DPAI
Marc MARTIN, Adjoint à la Directrice DPAI
Valérie NADJARIAN, Référent processus Essais cliniques DPAI
Stéphane VIGNOT, Conseiller médical, DPAI

- **Invités CPI :**
Valérie Plattner, Représentant académique, CHU Lyon
Serge Bureau, Représentant académique, APHP

Rappel de l'ordre du jour :

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Point d'avancement du Projet d'optimisation des autorisations d'essais cliniques de l'ANSM / procédure Fast track• Point Brexit• Tour de table |
|--|

Préambule

En l'absence d'Elodie Chapel (EC), actuellement auditionnée par la Commission des Affaires Sociales du Sénat sur les CPP, Marc Martin (MMA) ouvre la cinquième séance du sous-groupe Essais cliniques consacrée principalement à la procédure Fast Track.

Il rappelle que la mise en place de ce circuit vise à accélérer l'accès pour les patients, aux traitements innovants sur le territoire, en particulier dans les situations de besoin médical non couvert et en assurant la sécurité des patients inclus.

Le calendrier prévoit que la procédure soit officiellement lancée le 24 septembre ; elle inclut une phase test pour permettre les ajustements nécessaires, modifier au besoin certains éléments et faire évoluer l'ensemble.

Pour mémoire, dans le cadre du projet d'optimisation des autorisations d'essais cliniques et du plan d'action CSIS, deux types de Fast Tracks Essais cliniques ont été prévus, fondés sur l'identification des dossiers comme tels, et la production par le promoteur d'un dossier additionnel.

Fondée sur le volontariat des promoteurs, qu'ils soient institutionnels ou industriels, la procédure Fast Track se décline comme suit :

- **Fast track 1 – accès à l'innovation** dont l'objectif est l'accès rapide pour les patients aux traitements innovants (nouvelle molécule ou nouvelle association) dans les essais cliniques. S'agissant des documents additionnels, ils s'articulent dans ce premier volet autour des éléments suivants :
 - ✓ Généralités
 - ✓ Partie qualité
 - ✓ Partie non clinique
 - ✓ Partie clinique

- **Fast track 2 – soutien au développement** dont l'objectif est d'accélérer la mise en place des essais cliniques pour les molécules ou associations de molécules déjà évaluées par l'ANSM. S'agissant de ce deuxième volet, les documents additionnels portent sur les éléments suivants :
 - ✓ Généralités
 - ✓ Partie clinique.

Documents additionnels

Lotfi Boudali (LB) indique que le temps passé par les promoteurs à renseigner les documents additionnels est largement compensé par le gain de temps au final. Il rappelle que l'objectif visé est de réduire sensiblement les délais de traitement et qu'un guide rédactionnel adapté sera mis à disposition.

Les développements d'essais cliniques sont souvent complexes et très hétérogènes. Les questions seront anticipées, les documents aideront à clarifier, ajuster et harmoniser les pratiques, à aller rapidement vers les éléments clés et construire de la cohérence. Ils devraient en outre faciliter les échanges et interactions ANSM/promoteurs, qu'ils soient institutionnels ou industriels.

LB ne doute pas que les promoteurs finissent par s'approprier et maîtriser ce dispositif à la fois facilitateur et structurant. L'aspect « surcharge » finira donc par s'estomper, compensé par l'optimisation des performances et la réduction des délais.

Mais de fait, pour les industriels, ces documents additionnels représentent une charge de travail conséquente dans un contexte de ressources contraintes. En tout état de cause, seul un ratio positif « bénéfiques/ressources mobilisées » pourra convaincre. Pour le moment, les industriels craignent de manquer d'arguments vis-à-vis de leurs maisons-mères.

Articulation Phase Pilote Règlement européen

Une autre question porte sur l'articulation du dispositif avec la phase pilote du règlement européen.

A cet égard, il est rappelé que les procédures FT ne sont pas compatibles avec la procédure Phase pilote visant à se préparer au futur règlement européen Essais cliniques médicament. Ces deux options s'excluent l'une l'autre, les jalons sont différents, les procédures incompatibles. Le choix de la procédure (FT ou PP) relève du promoteur car elles sont fondées sur le volontariat.

J Roux estime cependant que ces deux approches ne sont pas si antinomiques, et que la procédure Fast Track peut servir en quelque sorte de courroie d'entraînement. Il reste toutefois réservé quant au Fast Track 1 : s'il semble possible d'avancer rapidement dans le cadre du Fast Track 2/soutien au développement, le choix du Fast Track 1/accès à l'innovation lui paraît plus difficile car soumis à la validation de la maison mère.

A Raison évoque l'enjeu de la procédure Fast-track pour les équipes au niveau des filiales afin de coordonner les apports des différentes expertises situées au sein des maison-mères, dans un environnement concurrentiel pour la conduite des essais cliniques entre pays européens. Ces documents additionnels ne lui paraissent cependant pas dénués d'intérêt, en tant que guide rédactionnel et aide au développement et de renforcement de la qualité des documents de demande d'autorisation.

MMA intervient à son tour pour indiquer que les deux dispositifs (FT1 et FT2) doivent fonctionner en parallèle, de manière dynamique. Il importe en effet d'envoyer un signal fort, y compris sur le volet Accès à l'innovation. Il faut donc passer aux actes et démarrer la phase test sans tarder, sur la base du volontariat, sachant que l'efficacité du dispositif ne sera peut-être pleinement sensible que dans trois mois.

Les promoteurs sont d'accord pour le démarrage de la phase test, lors de laquelle ils ne manqueront pas de proposer toutes les évolutions nécessaires.

La France dans les essais cliniques : accès aux médicaments innovants sur le territoire français

Elodie Chapel qui a rejoint la réunion souligne que la priorité est de donner accès aux médicaments innovants sur le territoire français pour que les patients sans alternative y aient accès au plus près de chez eux.

◆ Fast track 1

Il est indispensable d'intégrer l'outil Fast Track 1/accès à l'innovation dans les pratiques. A cet égard, deux modes d'entrées sont envisagés pour le promoteur : soit soumettre un dossier de demande d'AEC comprenant le document additionnel FT1 complété, soit prendre rendez-vous avec le coordinateur scientifique FT placé sous la responsabilité de la DPAI pour convenir d'une réunion de présentation de son projet de recherche.

Une réunion très cadrée

Cette réunion (possible par téléconférence), devrait permettre de tracer en amont la carte d'identité de l'essai et d'obtenir

- ✓ la prévisibilité sur l'action de l'Agence
- ✓ une amélioration de la qualité du dossier par le dialogue
- ✓ un engagement de l'Agence sur les délais

Elle rendrait en outre possible l'identification

- ✓ des objectifs
- ✓ des méthodes et critères de jugement

- ✓ des points clés de l'évaluation
- ✓ des champs sur lesquels définir les enjeux.

Cette réunion est encore au stade de la réflexion : le modèle n'est pas encore finalisé, certaines modalités restant à définir en interne. Mais quelques éléments sont d'ores et déjà établis :

- il ne s'agira pas de pré-évaluation, pré-soumission ou conseil/avis scientifique
- il faut l'envisager comme une réunion « programmatoire », un guide de rédaction du protocole
- en termes de calendrier, elle sera planifiée peu avant le dépôt de la demande, sur la base d'un protocole
- en outre, le processus pourra être étendu dans un second temps, plus en amont, pour des sujets moins matures.

◆ **Fast track 2**

Le processus peut déjà démarrer avec la dernière version des documents additionnels. On pourra l'adapter au fur et à mesure, en fonction des dossiers déposés lors de la phase test.

Côté ANSM, on estime que l'utilisation des documents additionnels est une source d'efficacité, et qu'il s'agit d'un véritable enjeu en termes de développement et de suivi.

Même si ce dispositif ne s'intègre pas pour l'instant dans la réglementation européenne, il permet cependant l'amélioration de la qualité de l'évaluation dans son ensemble, il lui confère une qualité, et donc une solidité supplémentaires, ce qui est in fine l'objectif de cette même réglementation.

EC insiste également sur la notion d'engagement de l'Agence sur les délais. Les dossiers ciblés Fast Track seront en effet traités en priorité, même si l'Agence prend également des engagements sur les délais en général.

De leur côté, les industriels font valoir la nécessité d'introduire de la souplesse au niveau du dispositif. Tout repose et converge en effet vers le CTA (clinical trial application). Or, ce document résulte d'un chainage complexe, où interviennent nombre d'acteurs ; chaque partie étant compilée au final par le Responsable Qualité côté « Big Pharma ».

Les promoteurs ont également rappelé qu'il est important que l'ANSM partage les dispositions de la procédure Fast-Track avec les CPP, pour que le dispositif apporte tout le bénéfice attendu, aux essais cliniques en France.

La question de la communication est par ailleurs posée. Le LEEM se propose de mettre en ligne les informations sur le sujet. Une réunion avec les industriels est prévue le 20 septembre. Il importe en effet qu'ils s'approprient le dispositif.

D'ici là, l'ANSM aura finalisé le dispositif et sera en mesure de présenter une proposition définitive.

Enfin, s'agissant des échéances, le calendrier a pris un peu de retard. EC se propose donc d'établir un rétro-planning des prochaines étapes - tâches à réaliser et à venir -, de fixer les prochains jalons et ainsi de décaler au 15 octobre la phase test.

Information Brexit

Dans le cadre du Brexit et de la période transitoire, une réorganisation des activités sur le plan européen est nécessaire. Il s'agit d'un enjeu important, la plupart des domaines sont impactés.

Des informations et des recommandations ont été diffusées par l'EMA, le CMDh et la Commission sur l'impact du Brexit pour les AMM centralisées.

Concernant l'impact du Brexit sur les essais cliniques, il est demandé aux promoteurs de transmettre à l'ANSM leurs principales questions. Le LEEM pourrait-il colliger les questions des promoteurs et les transmettre au point de contact DPAI de ce groupe qui les retransmettra à la DAJR ?

La Direction des Affaires Juridiques et Règlementaires de l'ANSM travaillera alors à l'élaboration d'un document type Questions / Réponses à l'attention des promoteurs.