

# Essais cliniques portant sur le médicament : Evolution de la réglementation européenne

Dr Cécile Delval / Directrice

Valérie Nadjarian / Référent essais cliniques

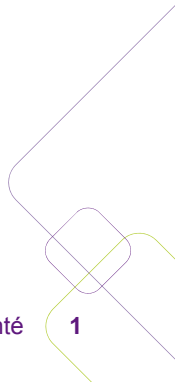
Direction de l'Evaluation / ANSM

3<sup>e</sup> Journée d'information et d'échanges avec les associations de patients - 12 mars 2015

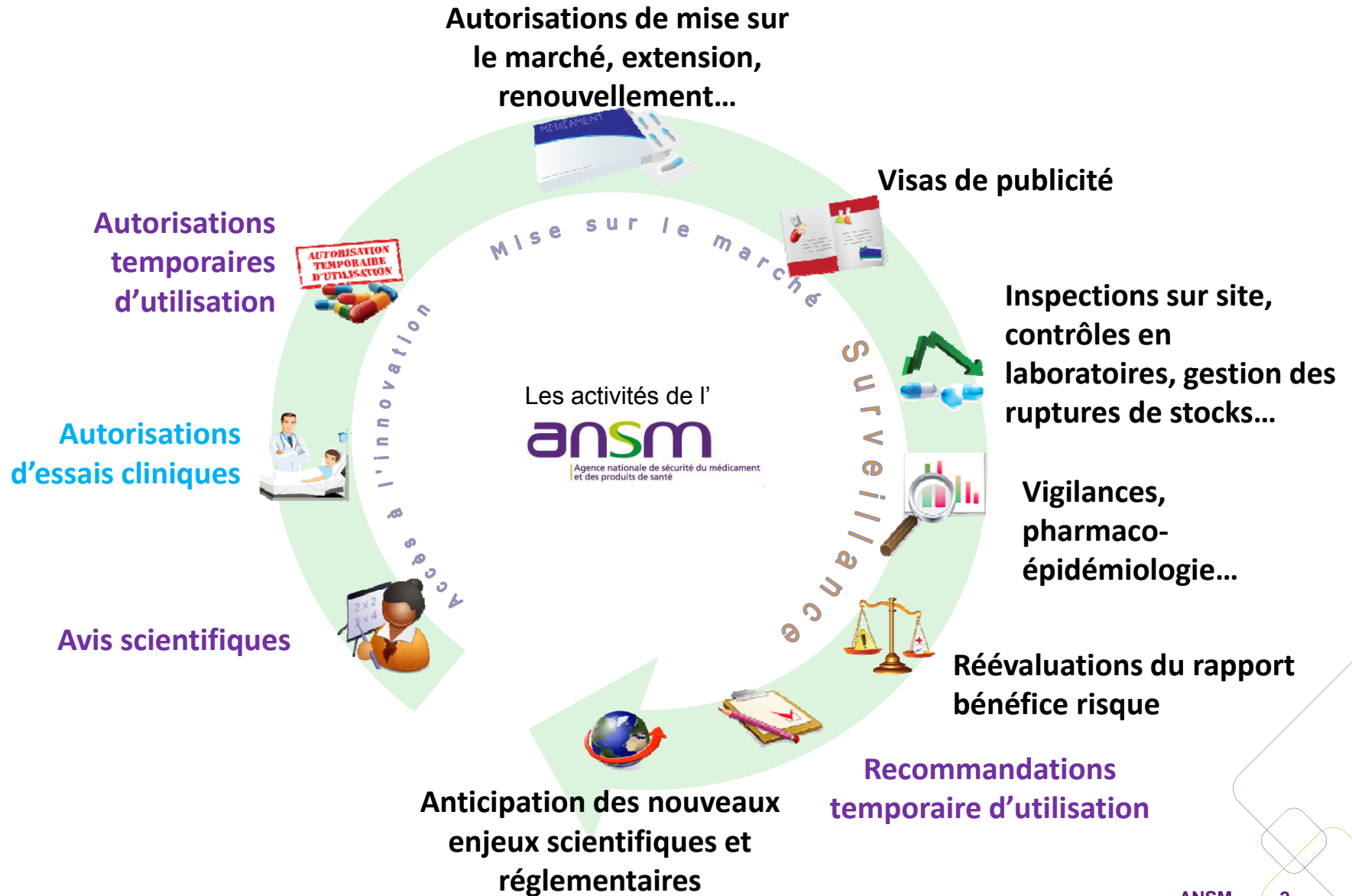


# Innovation pour tous

- ◆ Objectif de l'ANSM : Favoriser un **accès rapide à l'innovation thérapeutique** avant l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)
  - => un accès à l'innovation pour tous les patients :
    - rapide
    - large
    - encadré
- ◆ Recherche clinique : l'innovation pour tous les patients car permet de :
  - **mieux diagnostiquer** : un diagnostic amélioré et de plus en plus précoce...
  - **mieux traiter** : les traitements personnalisés...
  - **mieux accompagner** : un accompagnement sur mesure...



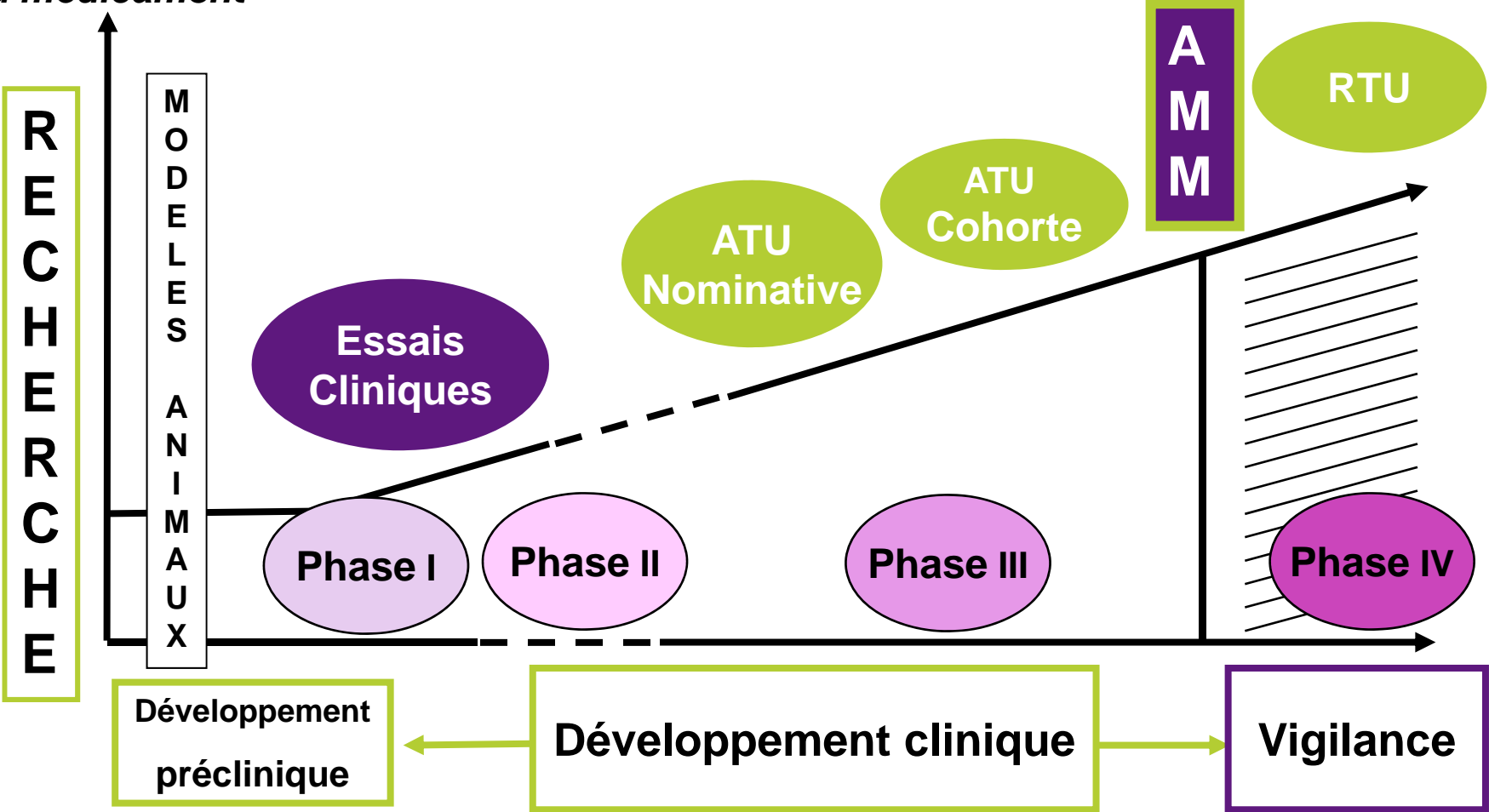
# L'ANSM intervient à toutes les étapes du cycle de vie du médicament



# Accès à l'innovation thérapeutique

## Mise à disposition d'un médicament en développement

Niveau de connaissances du médicament





# Contexte

## Définition de la Recherche biomédicale :

*« Essai clinique de médicaments visant à déterminer ou à confirmer leurs **effets cliniques**, pharmacologiques et pharmacodynamiques ou à mettre en évidence tout **effet indésirable**, ou à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination, dans le but de s'assurer de leur **innocuité** ou de leur **efficacité** »*

*(Article R1121-1 du Code de la Santé Publique)*



# Contexte

## Mission de l'ANSM :

« L'autorité compétente se prononce **au regard de la sécurité des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale**, en considérant notamment la sécurité et la qualité des produits utilisés au cours de la recherche conformément, le cas échéant, aux référentiels en vigueur, leur condition d'utilisation et la sécurité des personnes au regard des actes pratiqués et des méthodes utilisées ainsi que les modalités prévues pour le suivi des personnes ».

*(Article R1123-29 du Code de la Santé Publique)*



# Contexte réglementaire : Directive 2001/20/CE

- ◆ **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**
  - Concerne les **Recherches Interventionnelles** menées sur les produits de santé (médicament, PTC, PTG, tissus, organes, DM, DMDIV, produits cosmétiques) ou hors produits de santé
  
- ◆ **Axes majeurs de la réglementation des recherches biomédicales**
  - **Protection renforcée des personnes se prêtant à la recherche**
    - ❖ *L'intérêt des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale prime toujours sur les seuls intérêts de la science et de la société (Art L. 1121-2 du CSP)*
  
  - **Encadrement administratif continu des recherches biomédicales**
    - ❖ **Deux instances indépendantes pour évaluer les recherches biomédicales**  
Le comité de protection des personnes - L'ANSM



# Evaluation des essais - ANSM / CPP : qui fait quoi aujourd'hui ?

## ◆ CPP

- **Protection des personnes**
  - ❖ Information et consentement
  - ❖ Modalités de recrutement / Périodes d'exclusion / Indemnités
- **Moyens**
  - ❖ Qualification des investigateurs / Lieux de recherche
- **Protocole**
  - ❖ Méthodologie Statistiques





# Evaluation des essais - ANSM / CPP : qui fait quoi aujourd'hui ?

## ◆ ANSM

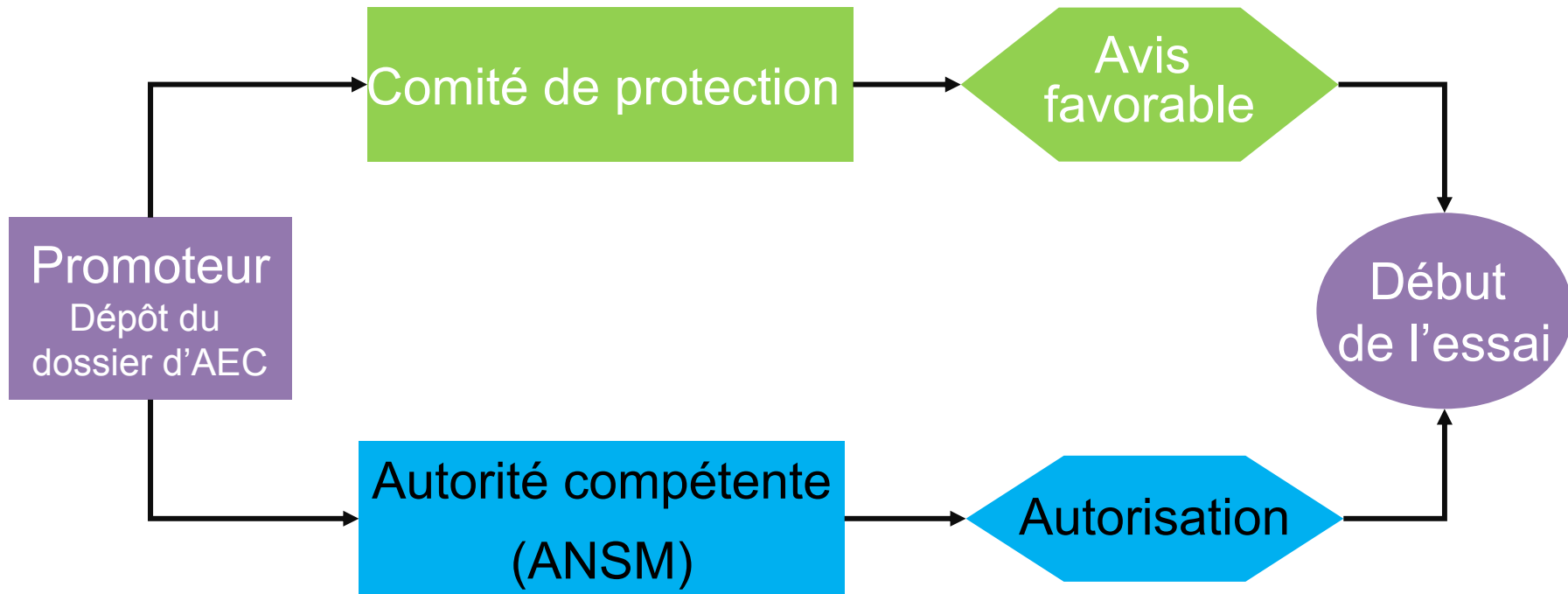
### EVALUATION SCIENTIFIQUE

(notamment qualité et sécurité des produits testés)

**Objectif : Sécurité des participants inclus dans l'essai**

- **Seule autorité compétente** pour autoriser toutes les RBM en France
- **Pouvoir de police sanitaire : Seule l'ANSM peut suspendre ou interdire** un essai ou demander à ce que des **modifications** soient apportées à la recherche

# La procédure d'autorisation (globale)



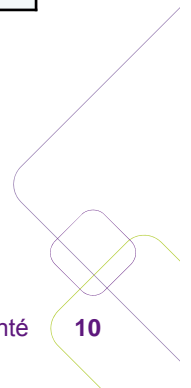
*Procédure parallèle ou séquentielle*



# Procédure d'instruction à l'ANSM + CPP

- ◆ Délai d'instruction du dossier – Pour Essai médicament (hors MTI)

	ANSM	CPP
Demande initiale	60 j calendaires sans clock stop	35 j calendaires Si questions : clock stop et prolongation de 25j
Demande de modification substantielle	35 j calendaires	35 j calendaires





## Quelques chiffres

Nombre d'essais cliniques autorisés à l'ANSM	2011	2012	2013	2014
Médicaments	704	705	899	821
Hors Produits de Santé	641	640	733	690
DM/DMDIV	306	296	301	272
Cosmétologie	nc <sup>[1]</sup>	nc <sup>[1]</sup>	5	3
Thérapie cellulaire	17	29	18	9
Thérapie génique	6	11	8	
Autres (PSL <sup>[2]</sup> , tissus, organes)	4	7	2	

[1] nc = non communiqué

[2] PSL = produit sanguin labile



## Nouveauté ANSM (publication prochaine)

### ◆ Avis aux promoteurs d'EC de médicaments

cf § Contenu d'un dossier de demande d'autorisation d'essai clinique à l'ANSM / Pièces à verser / Protocole / **Avis d'une association de patients**

« Si une association de patients a rendu un avis sur le protocole de l'essai, il est recommandé au promoteur de le préciser dans le courrier de demande d'AEC et de le transmettre avec la version du protocole concernée. »

### ◆ Courrier de demande d'AEC de médicament

Cf rubrique PARTICULARITES DE L'ESSAI

Cet essai a-t-il été soumis pour avis à une association de patients?	Oui	Non
Si oui, joindre l'avis rendu en précisant la version du protocole concerné par cet avis		



## Règlement européen 536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive européenne 2001/20/CE

- ◆ **Directive 2001/20/CE** : 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 au plus tôt le 28 mai 2016** (pas de transposition nécessaire) *sous réserve de la mise à disposition du portail EU et base de données EU*



# Contenu du Règlement européen

- ◆ Concerne tous les essais médicament avec **au moins 1 site en Europe**
- ◆ **1 Portail unique** (promoteurs, Autorité Compétente, Comité d'éthique)
- ◆ Possibilité de **Co promotion** pour un même EC
- ◆ **Second tour** : Possibilité pour le promoteur **d'ajouter des EM** après la procédure initiale



# Modifications

- ◆ **3 catégories d'essais** (Approche fondée sur le risque)
  - Essai à faible intervention
  - Essai non à faible intervention
  - Essai de médicament de thérapie innovante (MTI)
  
- ◆ **Périmètre d'évaluation**
  - **2 phases d'évaluation** portant sur les aspects :
    - ❖ **scientifiques** (partie I) : **Evaluation coordonnée** entre tous les EM concernés
    - ❖ **éthiques** (partie II) : **Evaluation par chaque EM**
  - **1 Décision nationale d'autorisation unique** / Etat Membre intégrant les conclusions de l'évaluation de la partie I + II





## Motifs de retrait pour un EM

En cas de désaccord d'un EM avec la conclusion de l'EMR, l'EM pourra se retirer de la procédure si :

- 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 (art 86: médicament contenant des cellules)
- Désaccord avec la conclusion de l'EMR sur la sécurité des patients, la qualité et la robustesse (fiabilité) des données soumises

# Demandes initiales d'autorisation EC (Comparaison p/r aux procédures actuelles)

	part I (scientifique = ANSM)	Procédure nationale (Directive 2001/20/CE)	Procédure européenne (VHP)
Validation ( <i>art 5</i> )	<b>10 j</b> max Si non recevable = à réception des compléments : 5 j	<u>sans clock stop</u> Dans les 60 j calendaires	J5
Evaluation - initiale - coordination - consolidation	(Art 6) <b>45 j</b> *repartis comme suit 26j 12j 7j  <b>* si MTI possibilité de 50 j suppl</b>	<i>Autorisation implicite ou expresse</i>	<u>sans clock stop</u> - J32 avis final (si favorable direct) - J60 avis final (si question) - J78 avis final (si conditionnel) <u>Cas des MTI</u> - J55 avis final (si favorable direct) - J90 avis final (si question) - J108 avis final (si conditionnel)
Si demande d'info ( <i>Art 6</i> ) - prolongation instruction - délai réponse promoteur - évaluation	<b>31 j max</b> repartis comme suit 12 j 19 j (12j eval / 7j coord)		
Notification ( <i>art 8</i> )	Décision unique (intégrant avis part I + part II) <b>5 j</b> <i>Autorisation tacite</i>		Phase nationale J10 <i>Autorisation implicite ou expresse</i>
<b>TOTAL</b>	<b>60 j</b> - Si question <b>91 j</b> <b>si MTI 110 j</b> - Si question <b>141 j</b>	60 j si MTI 90 - 180 j	42 j – Si question 88 j si MTI 65 j – Si question 118 j



# Transparence des essais cliniques

cf Article 81 du RE « Base de données de l'Union »

- ◆ 4. La base de données de l'Union est **accessible au public sauf si**, pour tout ou partie des données et informations qu'elle contient, il **convient de préserver la confidentialité** pour l'un des motifs suivants:
  - a) la protection des données à **caractère personnel** conformément au règlement (CE) n° 45/2001;
  - b) la protection d'informations confidentielles à **caractère commercial**, notamment en tenant compte du statut de l'autorisation de mise sur le marché du médicament, à moins qu'un intérêt public supérieur ne justifie la divulgation;
  - c) la protection de communications confidentielles entre des États membres concernant **l'élaboration du rapport d'évaluation**;
  - d) la **surveillance** effective de la conduite d'un essai clinique par des États membres.



# Transparence des essais cliniques

cf Article 81 du RE « Base de données de l'Union »

- ◆ 5. Sans préjudice du paragraphe 4, à moins qu'un **intérêt public supérieur** ne justifie la divulgation, les informations contenues dans le dossier de demande **ne sont pas accessibles au public avant qu'une décision ne soit prise quant à l'essai clinique.**
- ◆ 6. La base de données de l'Union ne contient des données à caractère personnel que dans la mesure nécessaire aux fins du paragraphe 2.

[2. ...[La base de données de l'Union] permet, en outre, **aux citoyens de l'Union d'avoir accès aux informations cliniques sur les médicaments.** À cette fin, **toutes les données consignées dans la base de données de l'Union** le sont sous une forme facilement consultable, toutes les données apparentées sont regroupées au moyen du numéro UE d'essai et des hyperliens sont prévus pour relier les données et les documents apparentés qui sont consignés dans la base de données de l'Union et d'autres bases de données gérées par l'Agence.]



# Transparence des essais cliniques

- ◆ 7. Aucune donnée à caractère personnel sur les participants n'est accessible au public.
- ◆ 8. L'interface utilisateur de la base de données de l'Union est disponible dans toutes les langues officielles de l'Union.
- ◆ 9. Le promoteur actualise en permanence les informations contenues dans la base de données de l'Union dès lors que l'essai clinique fait l'objet d'un changement qui ne constitue pas une modification substantielle mais qui est utile aux fins de la surveillance de l'essai clinique par les États membres concernés.



## Points positifs

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



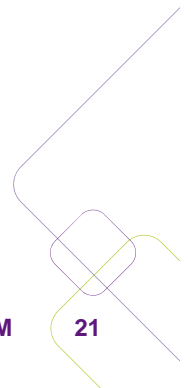
**Accès plus rapide à l'innovation**



**Accès aux données EC au public**



**Attractivité de l'Europe renforcée**





# Propositions concernant la mise en place d'une phase pilote - règlement EC

## ◆ Contexte

- Se préparer à la mise en application du règlement européen EC
- Tout en appliquant la réglementation actuelle

## ◆ Objectifs

- Gérer les dossiers déposés dans le cadre de la phase pilote dans les délais imposés par la réglementation actuelle
  - ❖ afin de ne pas doubler l'évaluation à l'ANSM ou CPP
  - ❖ éviter 2 dépôts par le promoteur
- Définir des solutions au niveau de l'articulation ANSM-CPP
  - ❖ En termes organisationnel
  - ❖ En termes de délais



## En pratique

- ◆ 1 réunion bi-mensuelle (acteurs : représentant des CPP, des promoteurs industriels, institutionnels)
- ◆ Réunion d'information des parties prenantes : juin 2015



The logo for ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) features the word 'ansm' in a lowercase, sans-serif font. The letters 'a', 'n', and 's' are purple, while 'm' is green. A thin vertical line is positioned between the 'n' and 's'.

Agence nationale de sécurité du médicament  
et des produits de santé

### **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.

[www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)