

Direction des Politiques  
d'autorisation et d'innovation

Saint-Denis, le 24 janvier 2019

Dossier suivi par : Chantal AEGERTHER  
Poste : 32 73

## **Compte-rendu de la réunion du Sous-groupe Interface Essais cliniques du 7 décembre 2018**

### **Etaient présents :**

- **LEEM**  
Ariane GALAUP PACI, Directeur Recherche Clinique
  
- **Industriels**  
Sophia HILALY, BMS, Directeur Associé Opérations cliniques  
Anne RAISON, Roche, Responsable Qualité, Compliance médicale  
Jacques ROUX, GSK, Directeur Opérations cliniques
  
- **ANSM**  
Lotfi BOUDALI, Directeur DP Oncoh  
Elodie CHAPEL, Directrice DPAI  
Laurence FLUCKIGER, Evalueur Règlementaire, DAJR  
Valérie NADJARIAN, Référent processus Essais cliniques DPAI  
Camille SCHURTZ, Chef de Pôle Politiques publiques et processus d'innovation, DPAI  
Stéphane VIGNOT, Conseiller médical, DPAI
  
- **Invités CPI :**  
Valérie Plattner, Représentant académique, Hospices civils de Lyon (par téléphone)

### **Rappel de l'ordre du jour :**

- Bilan et perspectives de la procédure Fast Track
- Présentation des indicateurs essais cliniques médicaments
- Partage de l'enquête attractivité du Leem et éléments de stratégie européenne envisagés dans le cadre du futur règlement EU
- Rappels sur les modalités organisationnelles de dépôt des essais cliniques
- Tour de table

## Préambule

Elodie Chapel (EC) ouvre la sixième séance du sous-groupe Essais cliniques consacrée principalement à la procédure Fast Track.

Après un bref rappel de l'ordre du jour, le premier point portant sur le bilan et les perspectives de la procédure Fast Track est présenté.

### **Bilan et perspectives de la procédure Fast Track (cf. présentation jointe)**

Depuis le lancement de la procédure, quatre demandes ont été enregistrées, principalement dans le domaine de l'innovation, promues par des industriels.

Bien que l'échantillon ne soit pas très représentatif, le bilan est mitigé côté ANSM ; lorsque les documents additionnels sont bien renseignés, le gain de temps s'avère très appréciable, mais les dossiers sont souvent renseignés de manière incomplète.

A ce stade, il serait intéressant d'analyser les résultats de la complétude du document additionnel en fonction du type de promoteur.

De nombreuses sollicitations ont été reçues sur la boîte mail dédiée, concernant notamment :

- les critères d'éligibilité de la procédure FT2 (soutien au développement) ;
- la compréhension du terme « même indication » ;
- l'interprétation du terme « associations de molécules connues », très présentes dans les essais cliniques en oncologie ;
- la date de dépôt d'un dossier d'AEC dans le cadre de la procédure FT1 (accès à l'innovation) en cas de réunion de pré dépôt.

⇒ le document FAQ devra être formalisé pour être mis en ligne sur le site de l'ANSM.

V Plattner (VP) fait part des retours des promoteurs académiques : en raison de la densité des documents additionnels, aucun promoteur académique n'a encore utilisé la procédure Fast Track<sup>1</sup>. Le promoteur académique ne peut en effet remplir le document sans l'aide de l'industriel partenaire.

⇒ EC demande aux participants de réfléchir sur d'éventuelles modifications à apporter à ces documents pour que les promoteurs académiques puissent les renseigner de manière autonome.

J Roux (JR) indique qu'il faudrait identifier les points de blocage sur les ISS<sup>2</sup> et faire une estimation des ressources à engager.

Ces essais représentant un volume non négligeable, A Raison souligne la nécessité de sensibiliser les équipes en interne.

Enfin, s'agissant de la durée de la phase test, étant donné le contexte (GDPR<sup>3</sup>, Brexit, période de fin d'année) et pour un bilan consolidé, JR estimerait judicieux de la prolonger de trois mois.

⇒ Cette proposition recueille l'assentiment général. La phase test n'a pas vraiment permis de mûrir le projet ; on manque de statistiques, certaines questions importantes restent posées

- sur le périmètre (extension aux essais de design complexe ?)
- sur la temporalité (est-elle adaptée ?)

Après discussion, il est convenu d'intégrer les essais de design complexe dans le périmètre de la procédure Fast Track et de communiquer rapidement sur le sujet.

---

<sup>1</sup> NB : le Fast track peut être utilisé sans document additionnel

<sup>2</sup> Investigator standard studies

<sup>3</sup> Règlement général européen relatif à la protection des données

L Boudali (LB) propose que des slots spécifiques soient réservés à ce type d'essais, de manière hebdomadaire, bien en amont du dépôt ; il précise que ces rencontres – prévues en dehors de procédure formalisée – sont une offre de service de l'Agence, à des fins pratiques et opérationnelles. Elles devraient en effet permettre de faire le point rapidement sur certains éléments importants

- les questions portant sur les aspects Qualité
- les bons interlocuteurs
- le type de dépôt/la procédure la mieux adaptée.

Il importe par ailleurs que ces réunions soient procédurées en toute transparence et équité de traitement.

Enfin, en termes de perspective, EC annonce que l'extension de la procédure Fast Track aux médicaments de thérapie innovante (MTI) se fera début 2019.

Il s'agit là d'une priorité définie par le CSIS. Un sous-groupe dédié doit être prochainement mis en place via la mesure du CSIS correspondante qui en définit les interlocuteurs.

### **Présentation des indicateurs essais cliniques médicaments**

Les indicateurs essais cliniques médicaments sont commentés par EC.

Globalement, le plan d'action mis en œuvre a permis une réduction sensible des délais à 45,5 jours en moyenne sur les essais cliniques. De plus, 90 % des avis sont rendus dans les temps réglementaires depuis début 2018 sur MTI et médicaments.

### **Partage de l'enquête attractivité du LEEM (AGP)<sup>4</sup>**

Réalisée à l'initiative du Leem, cette enquête présente un état des lieux de la recherche afin de suivre et évaluer la position de la France au sein de la compétition internationale.

Il s'agit d'une cartographie globale de la recherche clinique en 2016 et 2017, visant à souligner les points forts et les points faibles, et à permettre de dégager des axes de progression.

Présentée en conférence de presse mercredi 5 décembre, cette approche met en évidence une diminution en France du nombre d'essais à soutien industriel durant la période considérée. La diminution est mondiale mais plus marquée en France. La France est ainsi passée du 3<sup>ème</sup> au 4<sup>ème</sup> rang européen pour les essais à soutien industriel (derrière Royaume Uni, Allemagne et Espagne). Il est bien précisé qu'il s'agit d'une évaluation sur le nombre d'essais ouverts et non sur le nombre de patients inclus.

S'agissant des délais, l'étude met en exergue une marge importante d'amélioration organisationnelle tant du côté institutionnel (délais d'autorisations, contractualisation avec les établissements) que du côté des promoteurs (impact sur le délai global des soumissions décalées entre ANSM et CPP pour permettre les temps de traduction des documents d'information).

Des progrès sont cependant notés sur certaines procédures parmi lesquelles la phase pilote. Un gain de 30 jours apparaît, qui constitue un signal fort en termes d'attractivité.

D'autre part, si on considère la répartition des essais par pays et par aires thérapeutiques, la France tient son rang dans le domaine de l'oncologie. Un cinquième des essais onco dans le monde implique la France, confortée au top 3 mondial dans ce domaine et celui des maladies rares.

AGP termine son exposé sur une note optimiste eu égard aux efforts très efficaces de l'ANSM dans le cadre du CSIS. Elle souligne cependant qu'une attention particulière doit être portée à l'articulation promoteurs/industriels/PPP/autorités de santé.

---

<sup>4</sup> Cette présentation se trouve en ligne sur le site du LEEM

Au cours de la discussion suivant cette présentation, le point EAP<sup>5</sup> est évoqué. LB regrette que la France ne bénéficie pas de ce dispositif qui pourrait constituer une offre complémentaire aux ATU et permettre dans certains cas un *bridge* entre ATU de cohorte et AMM.

⇒ La discussion pourra être poursuivie à l'occasion d'une prochaine réunion intégrant plus largement le sujet des ATU.

⇒ EC propose également de reporter le sujet Stratégie européenne à une prochaine réunion du sous-groupe.

### Rappel sur les modalités organisationnelles de dépôt des essais cliniques

Un rappel est fait sur des points d'attention à destination des promoteurs, notamment :

- la complétude du formulaire de demande d'AEC sous format XML, qui peut entraîner des problèmes de téléchargement dans la base de données européenne EudraCT
- le formatage des mails des demandes adressées à l'ANSM, notamment les MSA
- l'envoi de la demande : l'utilisation de plusieurs boîtes, qui multiplie les risques de doublons et de confusion, est à proscrire ; il importe de zipper les documents transmis par la messagerie Eudralink, plutôt que de les envoyer de manière séparée.

### Tour de table

- Brexit :  
JR évoque une difficulté particulière : en effet, les fichiers XML sont bloqués jusqu'au 29 mars, il est impossible de les modifier sur la base européenne de données EudraCT.

VN insiste par ailleurs sur la nécessité d'anticiper la sortie du Royaume Uni de l'Union européenne ; elle s'interroge notamment sur les dispositions mises en place par les promoteurs pour **les nouveaux essais** qui sont ou vont être déposés à l'ANSM.

⇒ de fait, les industriels ont commencé à anticiper et ont pour certains informé l'ANSM des changements dus au Brexit pour les essais **en cours**.

- Version anglaise de l'infographie rappelant les différentes procédures d'essais cliniques : pour diffusion éventuelle aux maisons-mères  
⇒ réponse affirmative, il existe bien une version anglaise de l'infographie<sup>6</sup>.
- Publication : AG indique que la rédaction d'un article portant sur le projet Essais cliniques et ses enjeux est envisagée pour publication dans une revue scientifique ; elle s'interroge sur une éventuelle collaboration avec l'ANSM ou le CSIS.

---

<sup>5</sup> Expanded access program

<sup>6</sup> Il conviendra de vérifier qu'elle est publiée sur le site de l'ANSM

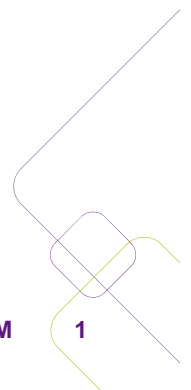
# Sous groupe Essais Cliniques du Comité d'Interface

6<sup>eme</sup> réunion

**DPAI - ANSM**  
**07 décembre 2018**



1. Bilan et perspective de la procédure Fast Track
2. Présentation des indicateurs EC médicaments
3. Partage de l'enquête attractivité du Leem et éléments de stratégie européenne envisagée dans le cadre du futur règlement EU
4. Rappels sur les modalités organisationnelles de dépôt des essais cliniques
5. Tour de table



# 1. Bilan et perspective de la procédure Fast Track

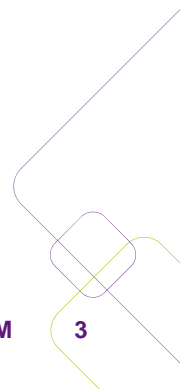


# Bilan Procédure Fast Track

## ◆ 4 demandes reçues

FT1D	FT1R	FT2
2 essais FIM	1 essai de phase 2	1 essai de phase 3
Novembre	Décembre	Décembre
PME + bigP	PME	BigP

- Complétude du document additionnelle : peu exhaustive, parfois avec des erreurs
- Délais :
  - ❖ FT1D : Envoi des CI respectivement à J20 et à J21
  - ❖ FT2 : Autorisation à J8







# Bilan Procédure Fast Track

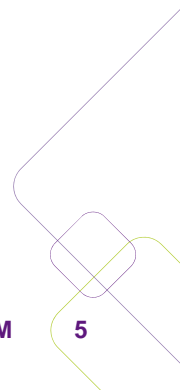
## ◆ Sollicitations reçues par mail

- questions sur les critères d'éligibilité FT2 +++
  - ❖ cas d'un médicament AMM France mais pas d'essai clinique déposé en France
  - ❖ « Même indication » (quid quand ne revendique pas d'indication = étude de suivi avec l'inclusion de patients ayant participé à d'autres EC avec cette même molécule - objectifs la poursuite du traitement de ces patients et le suivi de la tolérance)
- Modalités de réunion de pré dépôt « *la date de dépôt de la demande AEC doit être de 2 à 6 sem après la date d'envoi du mail* » = la date de demande de réunion ? Ou date de réunion ?



# Perspective procédure Fast Track

- ◆ Modalités organisationnelles : à revoir ?
  
- ◆ Retour sur l'utilisation du document additionnel :
  - Questionnaire à adresser aux industriels utilisateurs du Fast-Track ?
  - Puis à valoriser à l'extérieur ?
  
- ◆ Extension (échéance à définir) :
  - aux essais à design complexe
  - aux Médicaments de thérapie innovante



## **2. Présentation des indicateurs EC médicaments**




# Bilan AEC médicaments :

au 6 décembre 2018

Nombre de dépôts	Nombre de dossiers notifiés	Délais des notifiés
839	725	Moyenne : 49 jours 43% des dossiers ont fait l'objet d'un Courrier intermédiaire  79% dans les délais réglementaires



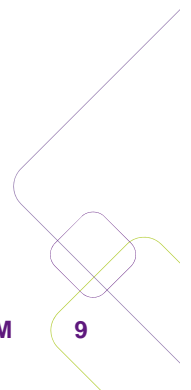
Autorisations	632
Refus	13




### **3. Partage de l'enquête attractivité du Leem et éléments de stratégie européenne envisagée dans le cadre du futur règlement EU**



- ◆ Sur quels critères seront fondés les choix de proposer la France comme pays référent de la procédure d'évaluation coordonnée du futur règlement EU ?
  - Molécule (nombre d'essais déposés en France) ?
  - Domaine thérapeutique ?
  - Délai d'instruction ?





## **4. Rappels sur les modalités organisationnelles de dépôt des essais cliniques**



# Rappel Formulaire FAEC version xml

- ◆ Le formulaire de demande d'AEC (FAEC) doit être saisi à partir du site Internet de la base EudraCT

=> lien à utiliser par les promoteurs <https://eudract.ema.europa.eu/>

- ◆ Il doit être présent + correctement complété selon les recommandations de l'EMA

Des instructions relatives aux modalités de remplissage du formulaire sont disponibles sur le site Internet de l'application EudraCT (Login to EudraCT < Help < Protocol related information < Prepare Clinical Trial Application).

Il est également possible de contacter le service d'assistance de l'EMA dont les coordonnées sont disponibles sur le site Internet de l'application EudraCT, dans la rubrique « Contact Us ».

- ◆ Erreurs fréquentes

- rubriques mal complétées : A1 état membre concerné, A6 soumission initiale ou resoumission
- rubriques non complétées alors qu'obligatoires : rubriques précédées d'un astérisque
- champs « dupliqués » (par exemple : titre de l'essai, indication, objectif de l'essai, critères d'inclusion...) le champ version anglaise doit être renseigné de façon obligatoire et il vous est possible de compléter en sus le champ version française.





## Rappel Formatage des mails (Améliorer l'attribution du dossier)

- ◆ Il est fortement recommandé de suivre les consignes mentionnées en annexe 3 de l' « *Avis aux promoteurs d'essais cliniques de médicaments, y compris les essais cliniques portant sur les médicaments de thérapie innovante (MTI)* » diffusé sur le site internet de l'ANSM à l'adresse suivante : <http://ansm.sante.fr> (Rubrique Essais cliniques).

Notamment pour les MSA (car peu d'harmonisation sur le formatage des mails)



## Rappel Envoi de la demande

- ◆ Ne pas doubler l'envoi de la demande par Eudralink par un mail d'information : 1 mail = 1 demande
- ◆ Ne pas adresser le mail à plusieurs adresses mail de l'ANSM

Adresse mail	AEC / MSA	Type produit / Procédure
<a href="mailto:aec-essaiscliniques@ansm.sante.fr">aec-essaiscliniques@ansm.sante.fr</a>	pour les demandes initiales d'AEC	MED (Procédure standard et Fast Track) – HPS
<a href="mailto:ams-essaiscliniques@ansm.sante.fr">ams-essaiscliniques@ansm.sante.fr</a>	pour les demandes de modification substantielle	MED - HPS
<a href="mailto:phasepilote.reglement@ansm.sante.fr">phasepilote.reglement@ansm.sante.fr</a>	pour les demandes initiales d'AEC	médicaments dans le cadre de la Phase pilote

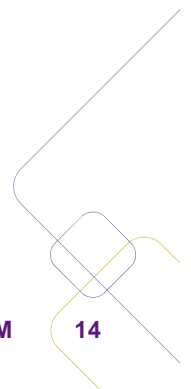


## Rappel Envoi de la demande

- ◆ Dans le cas d'une transmission du dossier par voie électronique à l'aide d'Eudralink :

Il est recommandé de suivre les indications suivantes :

- fixer une date d'expiration du message de 90 jours
- ne pas sélectionner un envoi avec mot de passe
- **attacher les documents du dossier dans un dossier compressé** (dossier zip ou 7z) sans mot de passe.



# 5. Tour de table



# Prochaine réunion à fixer

### **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.