

ansm

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Le règlement européen Essais cliniques

Conséquences pour les essais cliniques médicament

2^{ème} journée d'échanges sur la recherche clinique
en obstétrique et gynécologie – Maternité Port-Royal

Camille Thomassin / Isabelle Yoldjian

Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie et urologie

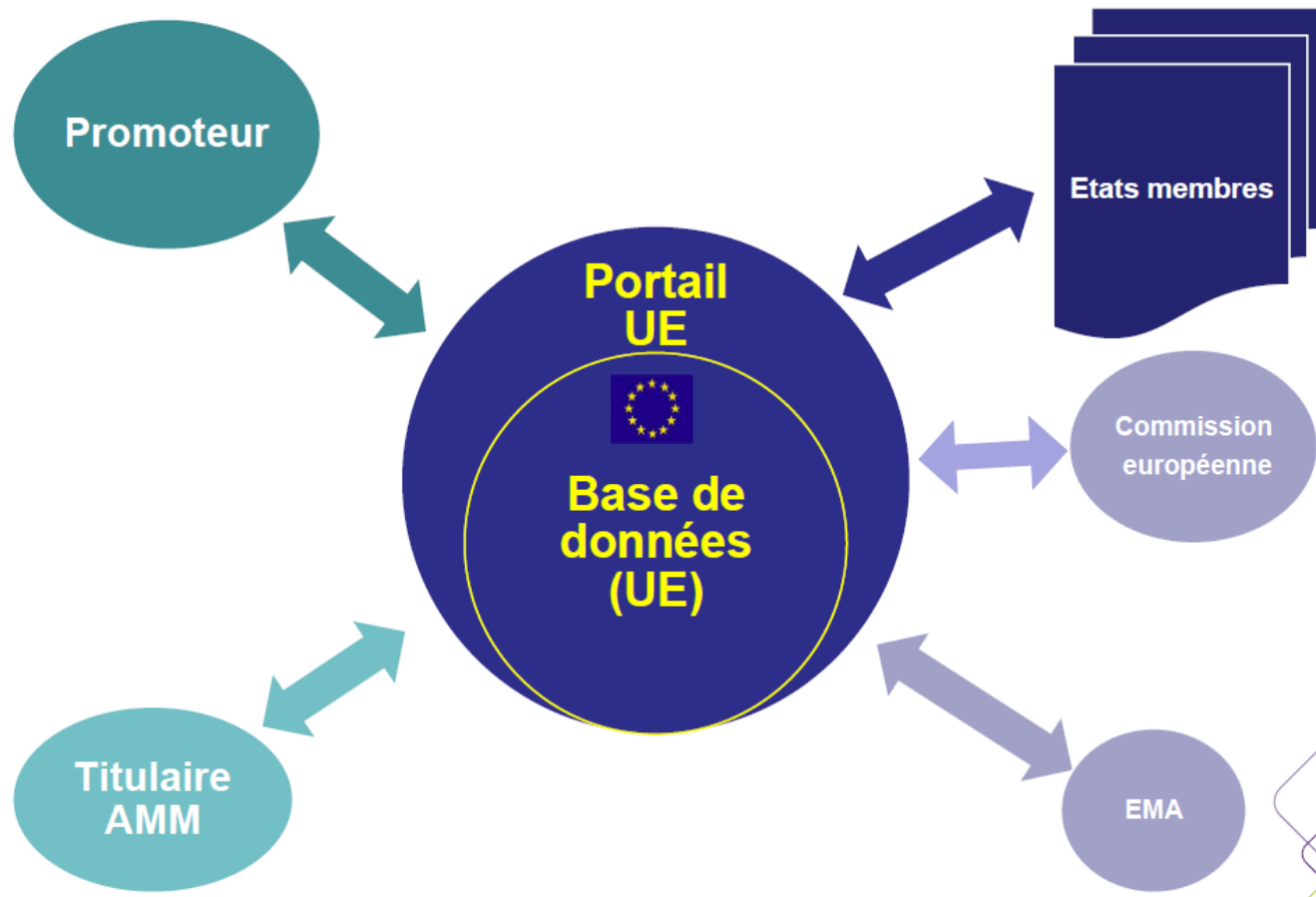
ANSM

Règlement (UE) n°536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain

- ◆ Publié au JO de l'Union européenne le 27 mai 2014.
- ◆ Concerne toutes les recherches interventionnelles sur le médicament.
- ◆ Abroge la directive 2001/20/CE.
- ◆ Entrée en vigueur prévue au plus tôt pour le 28 mai 2016, sous réserve de la mise en place d'un portail européen unique.

Portail européen: pour un EC (européen ou national), le promoteur dépose un seul dossier de demande. Un système documentaire est associé au portail (contiendra le rapport d'étude clinique, le résumé des résultats, les rapports d'inspection).

Portail européen





Nouvelles notions / EC à faible niveau d'intervention

- ❖ EC à faible niveau d'intervention si:
 1. Médicaments expérimentaux utilisés conformément soit:
 - À leurs AMM
 - À une bibliographie probante étayant un rapport B/R favorable
 2. Et procédures supplémentaires de diagnostic ou surveillance avec risque ou contrainte minimale pour la sécurité / pratique clinique normale.

Le statut d'EC à faible niveau d'intervention doit être justifié par le promoteur. Selon le règlement il devrait faire l'objet de la même procédure de demande que les autres essais, avec des règles moins strictes [à définir].



Nouvelles notions / Promoteur

- ❖ Co-promotion:
 - 1 EC peut avoir plusieurs promoteurs, tous responsables solidairement;
 - Possibilité de désigner 1 responsable / point de contact
- ❖ Promoteur peut être établi hors UE: mais obligation d'avoir un représentant légal dans l'UE.



Nouvelles notions / Protection des personnes

Recherches sans consentement préalable

❖ **Recherches en situation d'urgence** seulement si:

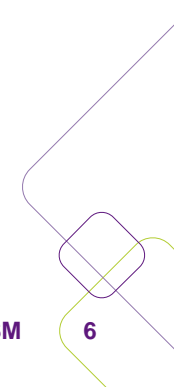
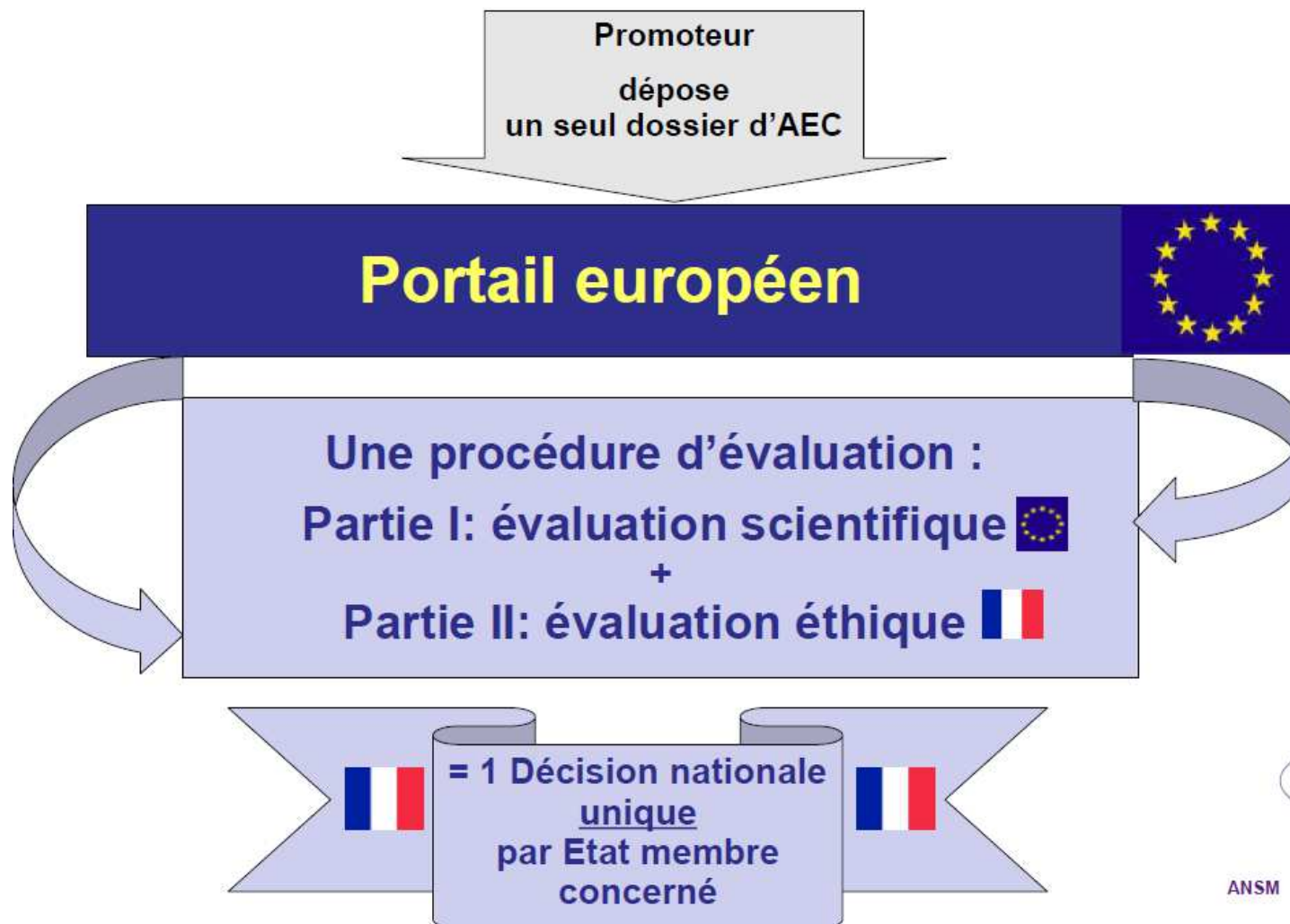
- **Bénéfice direct** pour le patient concerné
- **Risque minimal par rapport au traitement standard**

❖ **Cluster trials (essais en grappes)**

- Pour les **EC de faible niveau d'intervention**, menés dans 1 seul Etat membre
- Quand la méthodologie de l'essai requiert une répartition des traitements par groupes de participants
- Information préalable des participants



Un seul dépôt de demande d'AEC



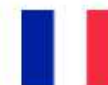
Contenu du dossier de demande d'AEC

1 dossier de demande d'AEC



Dossier partie I:

- Lettre d'accompagnement
- Formulaire de demande UE
- Protocole (dont la 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 :

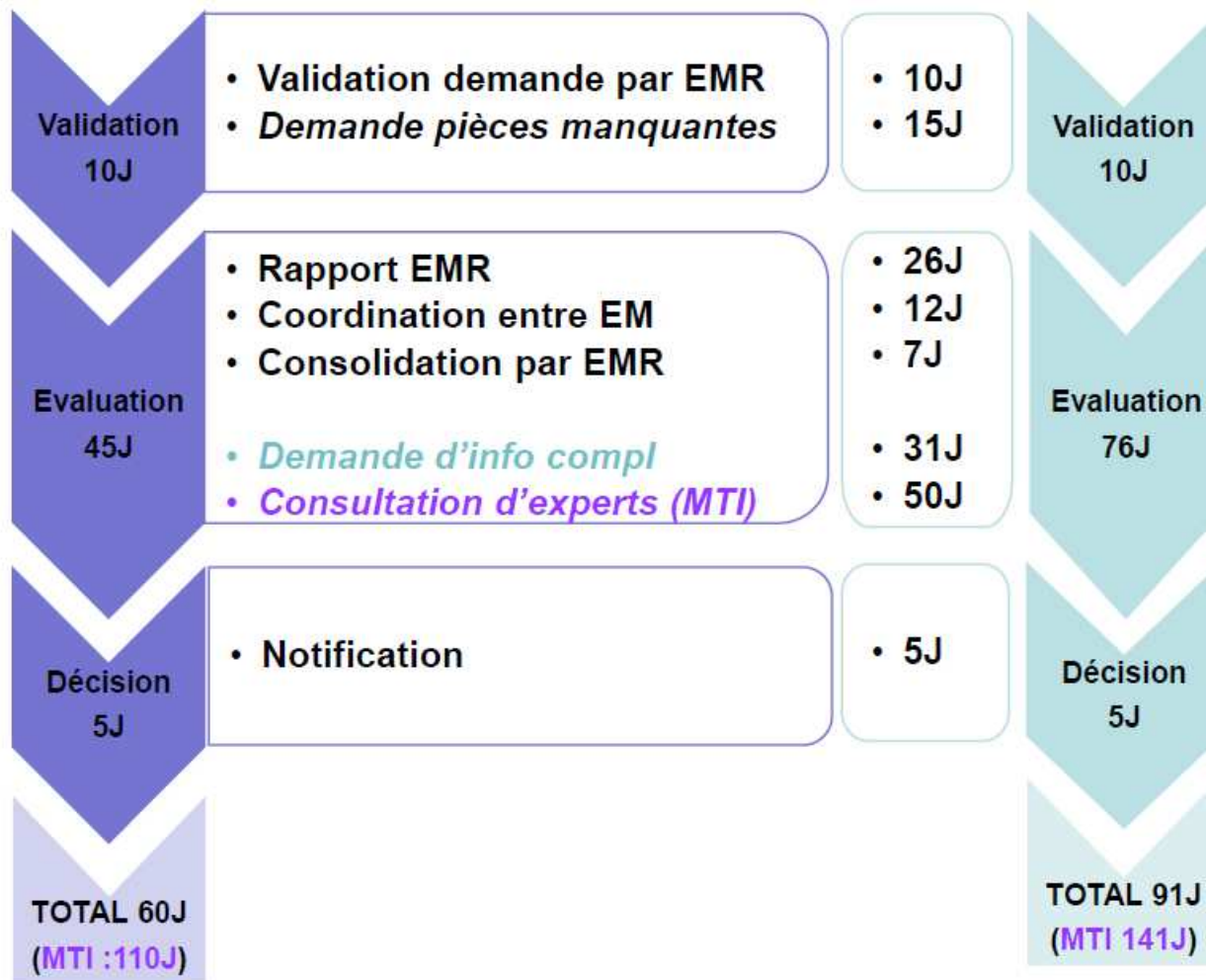
- Modalités de recrutement
- Informations des participants, Formulaire et procédure de consentement éclairé
- Qualification des investigateurs
- Adéquation des sites et équipements
- Preuve d'affiliation à une assurance
- Dispositions financières
- Preuves paiement de droits
- Preuve conformité traitement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



Choix de l'Etat-membre rapporteur (EMR)

- ◆ Si dépôt dans plusieurs EM, EMR proposé par le promoteur lors du dépôt. Si désaccord d'un EM, choix collégial par les EM.
- ◆ L'EMR coordonne les commentaires des autres EM pour l'étape de validation du dossier de demande.
- ◆ L'**EMR** réalise l'évaluation scientifique (**Partie I**). La **partie II** (dite éthique) est évaluée par chaque EM au niveau national (en France, par les **CPP**).
- ◆ Possibilité de demander des informations complémentaires au promoteur.
- ◆ Si demande dans un seul EM, le dépôt se fait quand même via le portail. Possibilité d'étendre à d'autres EM une fois l'essai autorisé dans un ou plusieurs EM (« seconde vague »).

Délais d'instruction des demandes d'AEC





Retrait d'un EM de la procédure d'évaluation

Un Etat-membre peut se retirer de la procédure si:

- Différence notable en matière de « pratiques cliniques normales » susceptibles d'entraîner un traitement de qualité inférieure pour le patient dans l'EM concerné
- Violation de la législation nationale
- Désaccord avec la conclusion de l'Etat-membre rapporteur sur la sécurité des patients, la qualité et la robustesse de l'étude proposée



Retombées attendues pour les promoteurs

- ◆ Facilitation des démarches liées aux demandes d'AEC dans plusieurs pays européens;
- ◆ Mise à disposition d'un seul calendrier d'instruction des demandes;
- ◆ Evaluation de la partie éthique par les CPP en parallèle de l'évaluation des agences de santé;
- ◆ Notification unique d'une autorisation de l'ANSM et de l'avis du CPP, dans les 5 jours qui suivent la fin de l'évaluation, via le portail UE.
- ◆ Nouveau moyen de communication avec les EM via le portail UE: le promoteur notifie la date de début de l'essai dans chaque EM (nouvelle définition = 1^{er} acte de recrutement d'un participant potentiel), la date de 1^{ère} visite du 1^{er} participant et la date de fin de recrutement.
- ◆ Résultats de la recherche transmis à la base de données UE un an après la fin de l'EC, avec un résumé des résultats pour le grand public (30 jours après l'AMM pour les EC à promoteur industriel).



Calendrier de mise en place

- ◆ **Au plus tôt fin mai 2016**: entrée en vigueur du règlement lorsque les outils informatiques (portail et base de données UE) seront opérationnels (fera l'objet d'une publication)
- ◆ Maintien transitoire des dispositions de la directive 2001/20/CE pendant 3 ans après la mise en place du portail.
- ◆ **Phase pilote proposée par l'ANSM**: à compter du 28 septembre, pour les demandes nationales. Basée sur le volontariat des promoteurs académiques et industriels et des CPP, pour se familiariser avec les conditions du règlement.

[http://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Phase-pilote-application-du-Reglement-UE-N-536-2014-du-Parlement-europeen/\(offset\)/6](http://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Phase-pilote-application-du-Reglement-UE-N-536-2014-du-Parlement-europeen/(offset)/6)



Pour les autres types de recherche

- ◆ Loi Jardé pour:

- 1° Les recherches interventionnelles

- sauf sur médicament → règlement n°536-2014

- 2° Les recherches interventionnelles à risque minime

- sauf sur médicament → règlement n°536-2014

- 3° Les recherches observationnelles

En attente des décrets d'application...

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.