

Règlement européen et état d'avancement de la phase pilote

25 ème Colloque de la CNCP
Rennes, 22-24 Juin 2016

Dr Louis lacoste
CPP Ouest III
CNCP



Règlement (UE) relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain, n° 536-2014 du 27 Mai 2014

Objet : recherches interventionnelles sur le **médicament**

Ce règlement, qui abroge la directive n° 2001/20/CE, offre un cadre juridique commun pour 28 pays, 508 millions d'habitants

Règlement essais cliniques

- ▶ **Un** portail de l'Union
- ▶ **Une** base de données de l'Union dotée de transparence
- ▶ **Un** point contact national, *France = ANSM* ➡ *coordination ANSM- 39 CPP*
- ▶ **Un** dossier harmonisé (partie I et partie II), dématérialisé
 - ➡ *accès au dossier, transfert vers CPP*
 - ➡ *infrastructure informatique sécurisée*
 - ➡ *document recevabilité*

Règlement essais cliniques

- ➡ *Infrastructure informatique : enjeu de modernisation et d'harmonisation*
 - mise en place progressive avec phase pilote*
 - transfert via Eudralink*
 - outils (secrétariat / membres / séance),*
 - filière (pas d'accès au portail, hébergeur de données)*
 - archivage facilité*

Coordination DGS-CNCP-CPP/ANSM- portail européen

CHU (circulaire DGS/ PP1/DGOS/ 2013/346)

Règlement essais cliniques

➡ Recevabilité du « dossier harmonisé » dématérialisé

Identification des documents :

Partie I : courrier, FAEC, protocole, résumé, BI, DMA, avis

Partie II : recrutement, info-co, CV, equip, assurance, finance, données

→ Recevabilité CPP : liste des pièces nécessaires		Partie réservée au comité
	PIECES PREALABLES, INDISPENSABLES A LA CONSTITUTION D'UN DOSSIER RECEVABLE PAR LES COMITES, POUR UN ESSAI CLINIQUE (médicament)	Cocher si présent
Partie I		
	Lettre d'accompagnement (avec numéro UE d'essai) : modèle de courrier de demande d'AEC de l'ANSM (<i>précisant si l'essai inclut des mineurs ou des personnes incapables de consentir</i>)	<input type="checkbox"/>
	Formulaire de demande de l'Union (document type, daté, signé, anglais) commun AC et comité	<input type="checkbox"/>
	Protocole de recherche (anglais ou français) Résumé du protocole *	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	Brochure investigateur et / ou RCP (médicament expérimental / auxiliaire) (anglais ou français)	<input type="checkbox"/>
	Avis scientifique et plan d'investigation pédiatrique	<input type="checkbox"/>
Partie II		
+	Modalités de recrutement *	<input type="checkbox"/>
	Lettre d'information communiquée aux participants *	<input type="checkbox"/>
+	Formulaire de consentement et procédure de consentement *	<input type="checkbox"/>
	Aptitude du ou des investigateurs (dont les CV) anglais ou français	<input type="checkbox"/>
	Adéquation des équipements (attestation du demandeur / autorisation de lieux si nécessaire) *	<input type="checkbox"/>
	Attestation d'assurance ou affiliation à un mécanisme d'indemnisation *	<input type="checkbox"/>
+	Dispositions financières *	<input type="checkbox"/>
+	Conformité avec la Directive 95/46 CE *	<input type="checkbox"/>
	Décision de l'AC relative à la partie I si disponible *	<input type="checkbox"/>

**Documents à fournir en français*

Règlement essais cliniques

- ▶ Une analyse scientifique concertée européenne sur la partie I
➡ *méthodologie : CPP pour la phase pilote dans l'attente de désignation de l'instance compétente, grille d'évaluation spécifique*
- ▶ Une analyse éthique nationale : ➡ *déjà effective, choix du CPP? Toujours par le promoteur pendant la phase pilote*
- ▶ Pour une décision unique par EMC dans des délais harmonisés et contraintes
➡ *le CPP est responsable de son avis, conclusion sur la partie II, qui est joint à la conclusion de l'ANSM sur la partie I, pour : l'autorisation, l'autorisation sous conditions ou le refus d'autorisation de l'EC*

Règlement essais cliniques

► rejet par EMC si :

- EMR a conclu sur partie I du rapport: essai clinique non acceptable
- EMC en désaccord avec partie I du rapport de l'EMR,
ou estime aspects traités dans partie II non respectés,
ou avis défavorable d'un comité d'éthique

Règlement essais cliniques

► **délais** harmonisés et contraintes

- ➡ *renfort en secrétariat des CPP dotés de moins d'un ETP*
- ➡ *calendrier national des dates de soumission des dossiers des CPP*

dossier initial :

- *Date de soumission = 21 jours avant la séance du CPP (accord ph. pilote)*
- *Dépôt en parallèle et simultané à l'ANSM et au CPP (attente portail)*
- *délais intermédiaires à respecter sous réserve d'accord tacite ou de caducité*

modifications substantielles : *non concernées par la phase pilote*

Procédures d'autorisation dossier initial, délais RE

	Partie I		Partie II
Evaluation	45 j maximum soit		45 j maximum
- initiale	26 j	EMR	
- coordonnée	12 j	EMC EMR	
- consolidée	7 j	EMR	
	+ 50 j si MTI		
Si demande informations complémentaires via EMR	+ 31 j maximum soit		+ 31 j maximum soit
- Réponses promoteur	12 j max		12 j max
Evaluation			19 j max
- coordonnée	12 j max	EMC EMR	
- consolidée	7 j max	EMR	
Notification au promoteur par décision unique(parties I+II) de l'EMC 5 j			
Non inclusion dans les 2 ans = expiration autorisation, sauf prolongation			

Procédures d'autorisation dossier initial, jalons phase pilote

- ▶ **J0** : réception du dossier par l'ANSM et le CPP, sur une date du calendrier national
 - ▶ **J7** recevabilité
 - ▶ **J33** : envoi des questions
- ou si pas de question : fin de l'évaluation J33, avec notification à J36
- ▶ **J45** : réponses du promoteur
 - ▶ **J57**: fin de l'évaluation
 - ▶ **J60** : notification

Jours calendaires, jalons = délais maximum

Règlement essais cliniques

Nouveautés :

- ▶ Essai à faible niveau d'intervention :

*Les CPP ont déjà une expérience avec les soins courants
assurance spécifique reste nécessaire pour phase pilote*

- ▶ Co promotion possible, représentation du promoteur dans l'UE

Règlement essais cliniques

► Populations vulnérables :

- Mineurs
- Incapables
- Femmes enceintes ou allaitantes
- Groupes ou sous groupes spécifiques de participants
- Urgence

► Possibles mesures nationales supplémentaires pour les participants :

en service militaire obligatoire, privés de liberté, sous décision de justice d'interdiction, en établissements d'hébergement et de soins

Règlement essais cliniques

Protection des participants

- Situation d'urgence : *dérogation possible*

« *Il y a des raisons scientifiques de penser que... l'EC sera à même de produire un bénéfice direct... mesurable... pour le participant* »

- Essai en grappes : *moyens simplifiés d'information et de consentement non applicable pendant la phase pilote*

Règlement essais cliniques

Protection des participants

- ▶ Seuils de risque et d'angoisse définis et contrôlés en permanence
- ▶ Respect de la vie privée, bien être garanti
- ▶ Données robustes et fiables
- ▶ Mise à disposition d'un résumé des résultats pour « profanes » dans la base de données de l'Union
- ▶ Consentement éclairé possible pour une utilisation scientifique des données hors protocole
 - ➡ *actualisation grille(s) d'analyse*

Règlement essais cliniques

Vigilance et suivi de l'EC

- ▶ Le promoteur ne transmet plus au CPP les suspicions d'ElGI et les rapports annuels de sécurité

Le comité d'éthique responsable est associé à l'évaluation selon le droit de l'EMC

- ▶ Sécurisation des informations véhiculées par réseau
- ▶ Archivage pendant 25 ans

Règlement essais cliniques

Contrôles

- ▶ Un **EMC** actionne les mesures correctives par le promoteur et sanctionne pour violation du RE(*sécurité et transparence*)
- ▶ L'**Agence** coordonne les inspections par les EMC
- ▶ La **Commission** contrôle les EM, et les EC conduits hors de l'Union
- ▶ La Commission, qui peut adopter des actes délégués sous conditions, produira un rapport tous les 5 ans sur la mise en œuvre du RE

Règlement essais cliniques

- ▶ Groupe de consultation et de coordination de EC (GCEC)
- ▶ « Agence » chargée de la gestion et de l'amélioration de l'outil informatique

Règlement essais cliniques

- ▶ **Obligatoire et directement applicable 6 mois après la publication au JO** de l'UE de l'avis de la Commission sur le caractère opérationnel et le respect des spécifications requises du portail et de la base de données de l'Union
- ▶ avec des dispositions transitoires sur 3 ans

La phase pilote de mise en application du règlement des essais cliniques

DGS

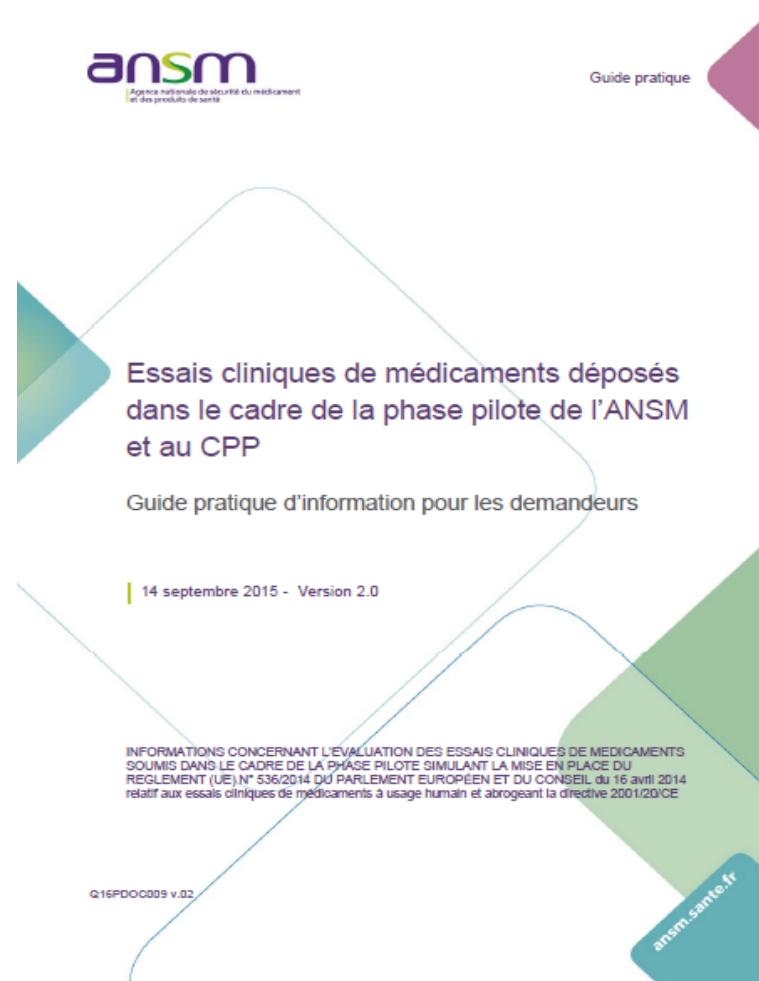


Coordination des Promoteurs Institutionnels

La phase pilote de mise en application

- ▶ Comité « pilote » 04 2014
- ▶ Réunion d'information 29 06 2015
- ▶ **Début phase pilote 28 09 2015**

➡ Guide pratique



Phase pilote, côté CPP

- ▶ Liste élargie de CPP volontaires
- ▶ Calendrier national des dates de réunion
- ▶ Document de recevabilité
- ▶ Modèle de résumé
- ▶ Grille d'analyse méthodologie
- ▶ Grille d'analyse soumise à consultation
- ▶ Guide ANSM, mise en route concertée de la dématérialisation

Site CNCP, site ANSM

La phase pilote : bilan à 6 mois

Répartition nationale des 21 CPP volontaires

- ▶ IDF : 6 CPP
- ▶ Nord Ouest : 1 CPP *
- ▶ Ouest : 3CPP
- ▶ SOOM : 1 CPP *
- ▶ Sud Med: 3 CPP
- ▶ Sud Est : 5 CPP
- ▶ Est : 2 CPP

➡ 261 dates de soumission offertes sur 2016

La phase pilote : bilan à 6 mois

Modalités pratiques

Volontariat,

Pour des demandes d'autorisation initiale :

- ▶ Dossier harmonisé avec partie I et partie II
- ▶ Réception simultanée dématérialisé par l'ANSM et CPP = J0*
- ▶ Évaluation en parallèle* avec dates jalons
- ▶ Notification unique par l'ANSM * = décision ANSM et avis CPP

La phase pilote : bilan à 6 mois

→ 51 dossiers soumis au 28 mars 2016

Type de promoteurs		Type d'essais				Etudes impliquant des centres de recherches	
Académiques	Industriels	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4	nationaux	internationaux
18	33	15	13	17	6	19	32

→ 26 demandes d'autorisation d'essais cliniques clôturées

Type de promoteurs		Type d'essais				Etudes impliquant des centres de recherches	
Académiques	Industriels	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4	nationaux	internationaux
11	15	8	7	7	4	12	14

Sur les 26 demandes, 21 ont abouti à une autorisation de l'ANSM et un avis favorable du CPP concerné.
Le délai moyen de notification finale pour la mise en place de l'essai est de 57,4 jours.

Phase pilote : impact sur CPP

Objectif de protection des personnes maintenu

Modernisation des outils

Coordination renforcée entre CPP, et avec ANSM

Prise en compte des évolutions technologiques et sociétales

Difficulté potentielle avec les délais intermédiaires des questions/réponses

Application en cascade de la loi Jardé

➡ *21/39 CPP volontaires dans la phase pilote = **adhésion forte***

La phase pilote : conclusion

- ▶ Cette mobilisation collective et transversale est remarquable avec environ 10 % des essais cliniques enregistrés dans cette démarche de modernisation, d'harmonisation et de simulation du règlement. La phase pilote joue son rôle d'approche et permet une progression rapide dans la familiarisation de ces nouvelles modalités.
- ▶ Merci à tous les participants