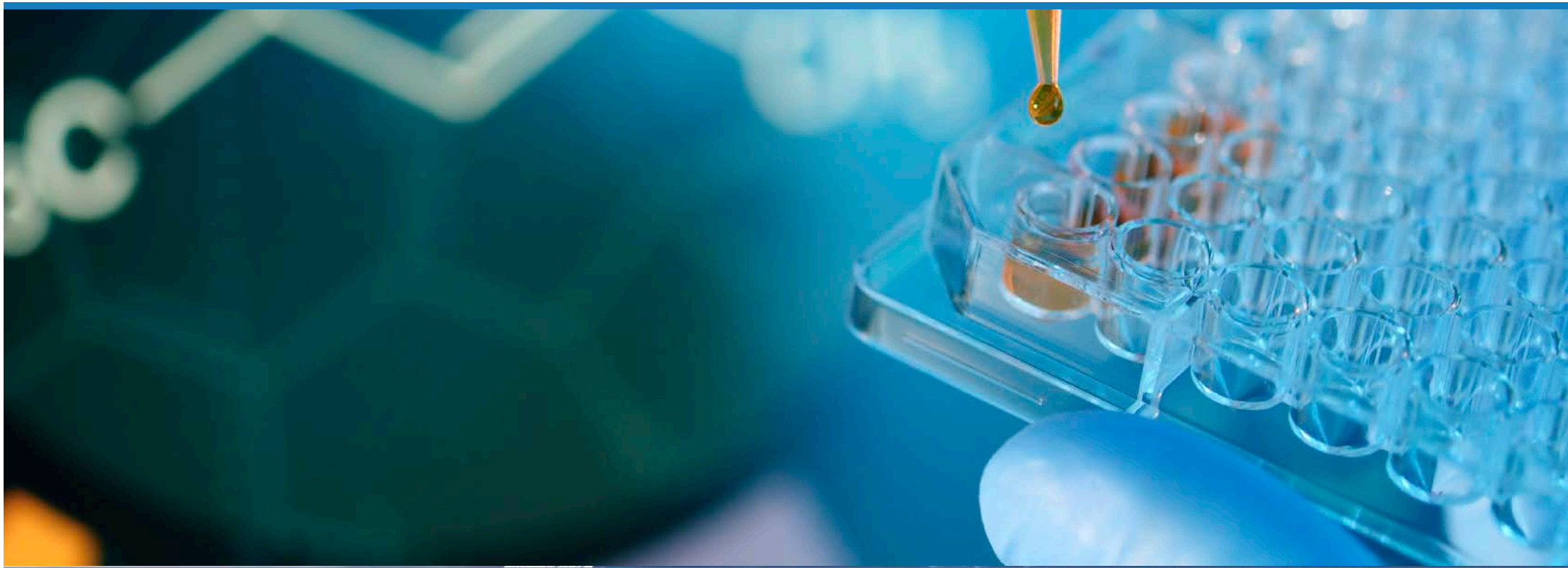


# Le nouveau règlement européen relatif aux essais cliniques

*Olivier Lantrès, Avocat Associé, département Droit de la santé*

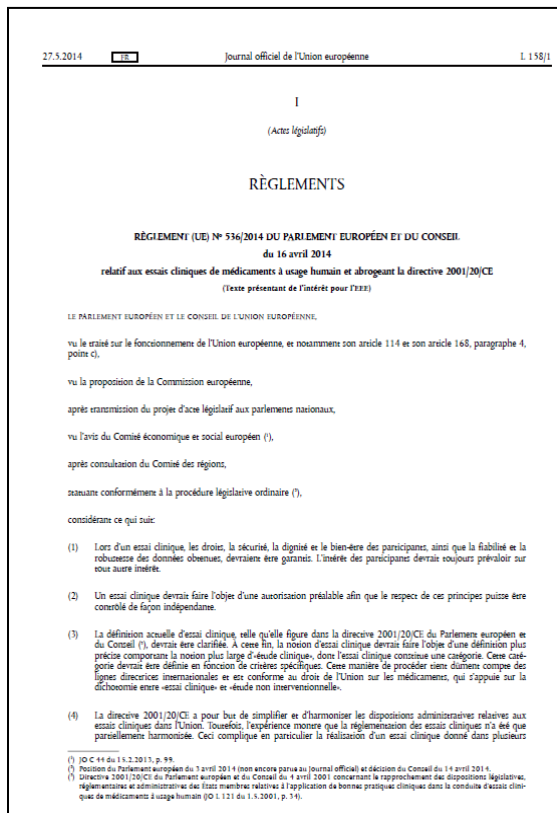
Présentation au GIRCI Grand Ouest, 1<sup>er</sup> juin 2017, Tours



# Introduction

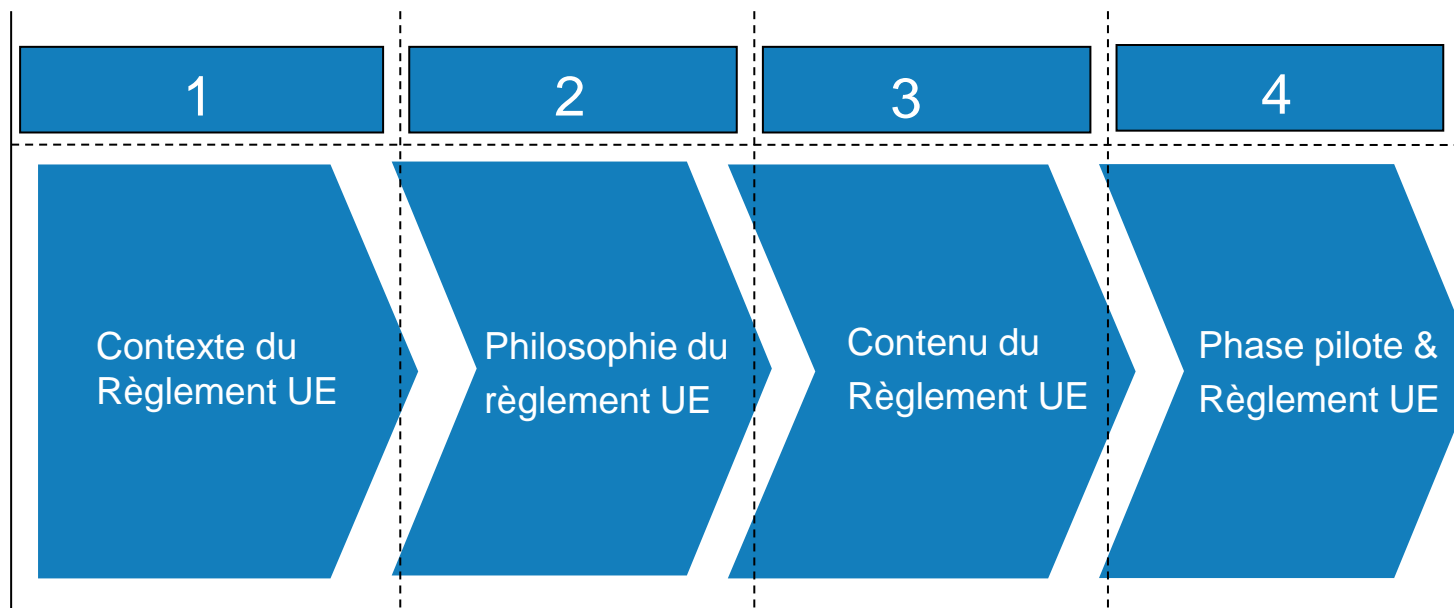
- AC** Autorité compétente
- AMM** Autorisation de mise sur le marché
- ANSM** Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
- CPP** Comité de protection des personnes
- CSP** Code de la santé publique
- DM** Dispositif médical
- EC** Essai clinique
- EM** Etats membres
- JO** Journal Officiel
- MHRA** Medicines and healthcare products regulatory agency
- NIFC** Note d'information / Formulaire de consentement
- RCP** Résumé des caractéristiques du produit
- UE** Union européenne

# Introduction

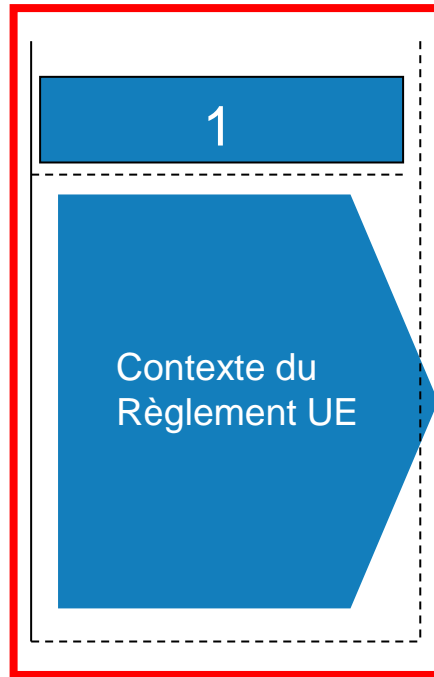


- Le règlement européen du 16 avril 2014 relatif aux EC de médicaments à usage humain modifie en profondeur l'organisation des essais cliniques dans l'UE
- Il a été publié au JO de l'UE le 27 mai 2014
- Il entrera en vigueur 6 mois après la publication de la « notice » sur le fonctionnement du portail et de la base de données de l'UE
- La France a anticipé son entrée en vigueur, via plusieurs textes (Loi 26 janvier 2016 et Ordonnance 16 juin 2016 ) et la phase pilote de l'ANSM

# Plan



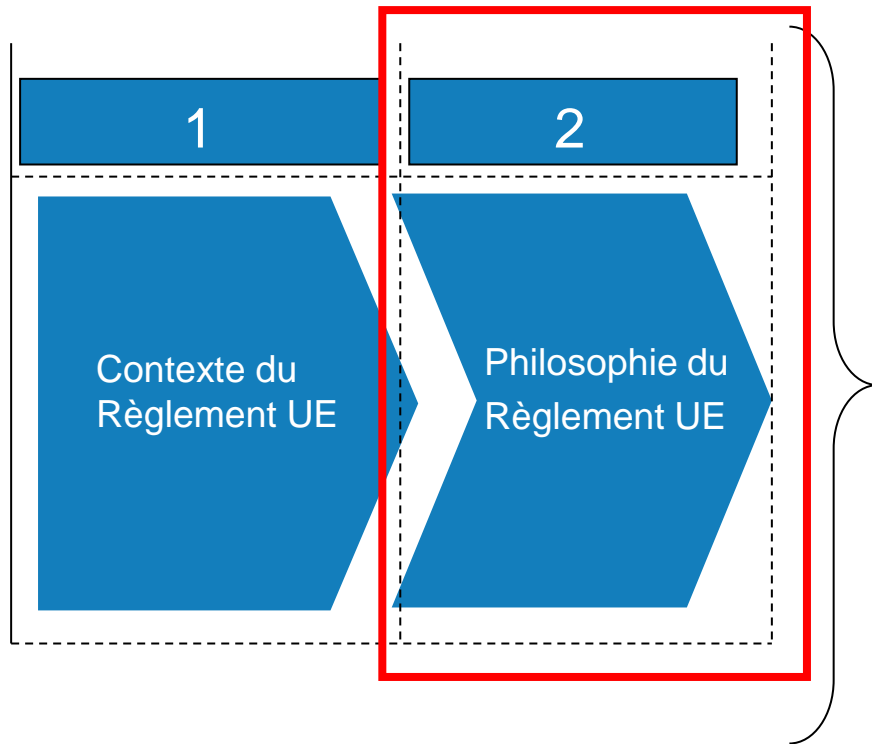
# 1. Contexte du Règlement UE



Diminution du nombre des EC dans l'UE

- Retard dans la réalisation des EC
- Augmentation des études génomiques nécessitant de nombreux Etats

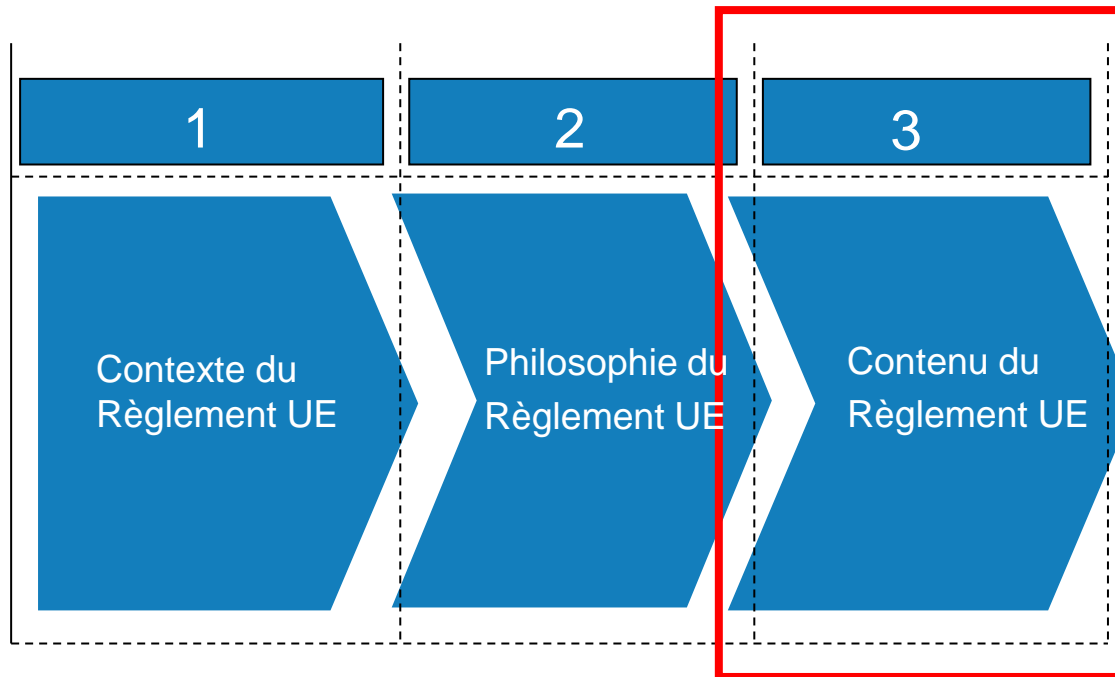
## 2. Philosophie du Règlement UE



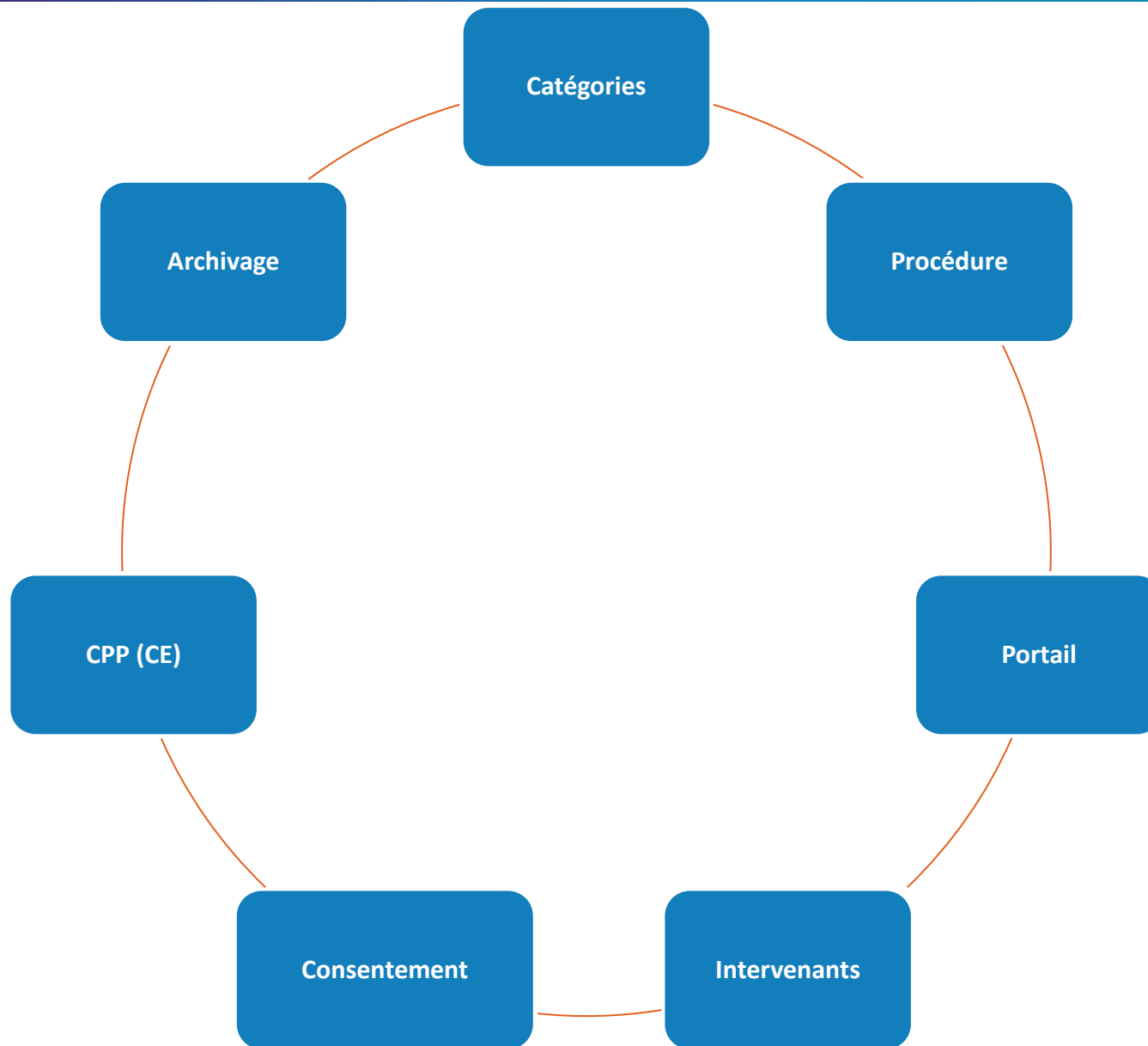
Portail unique

- Etat membre rapporteur
- Possibilité d'*Opt out*

# 3. Contenu du Règlement UE

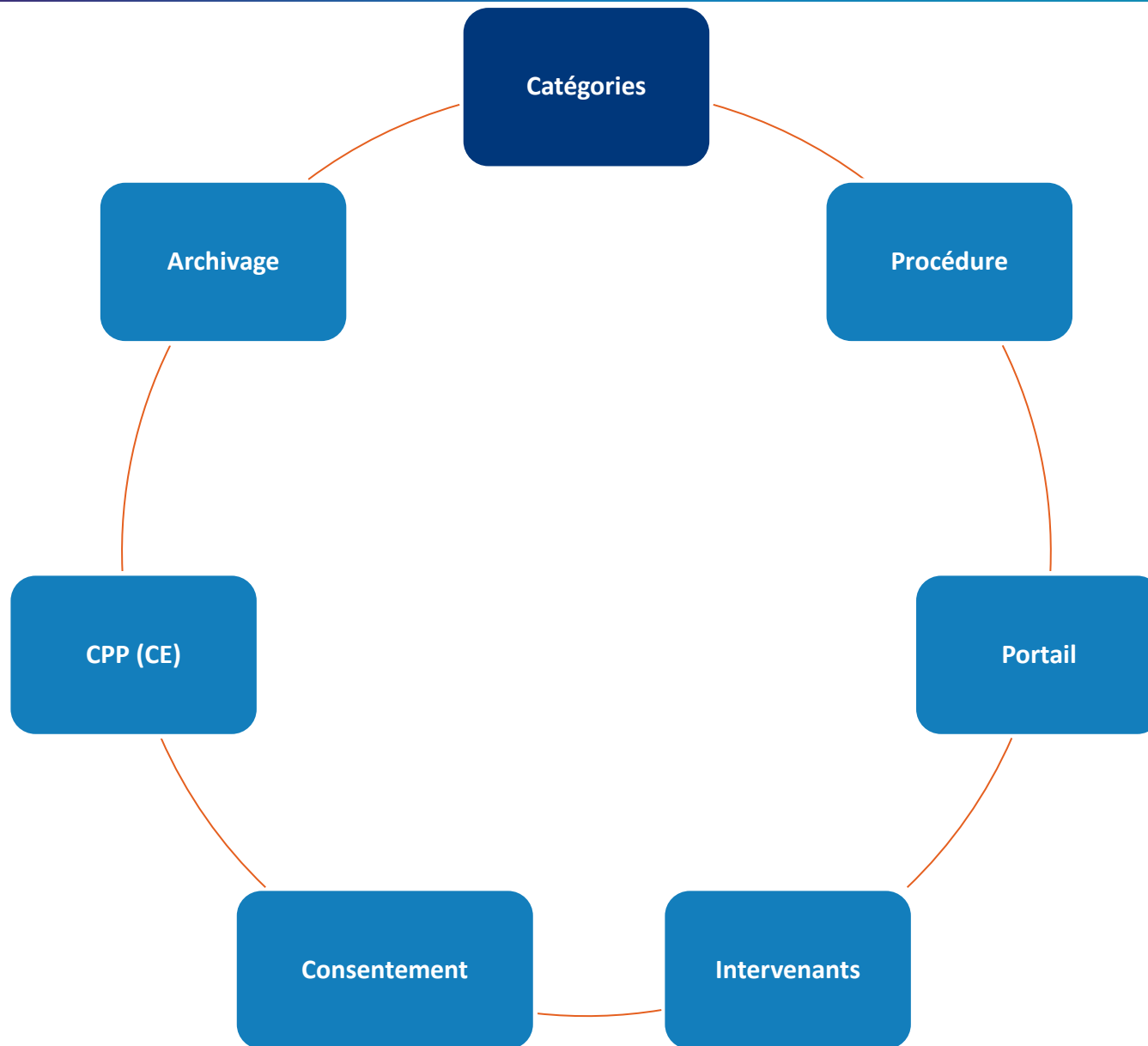


# 3. Contenu du Règlement UE

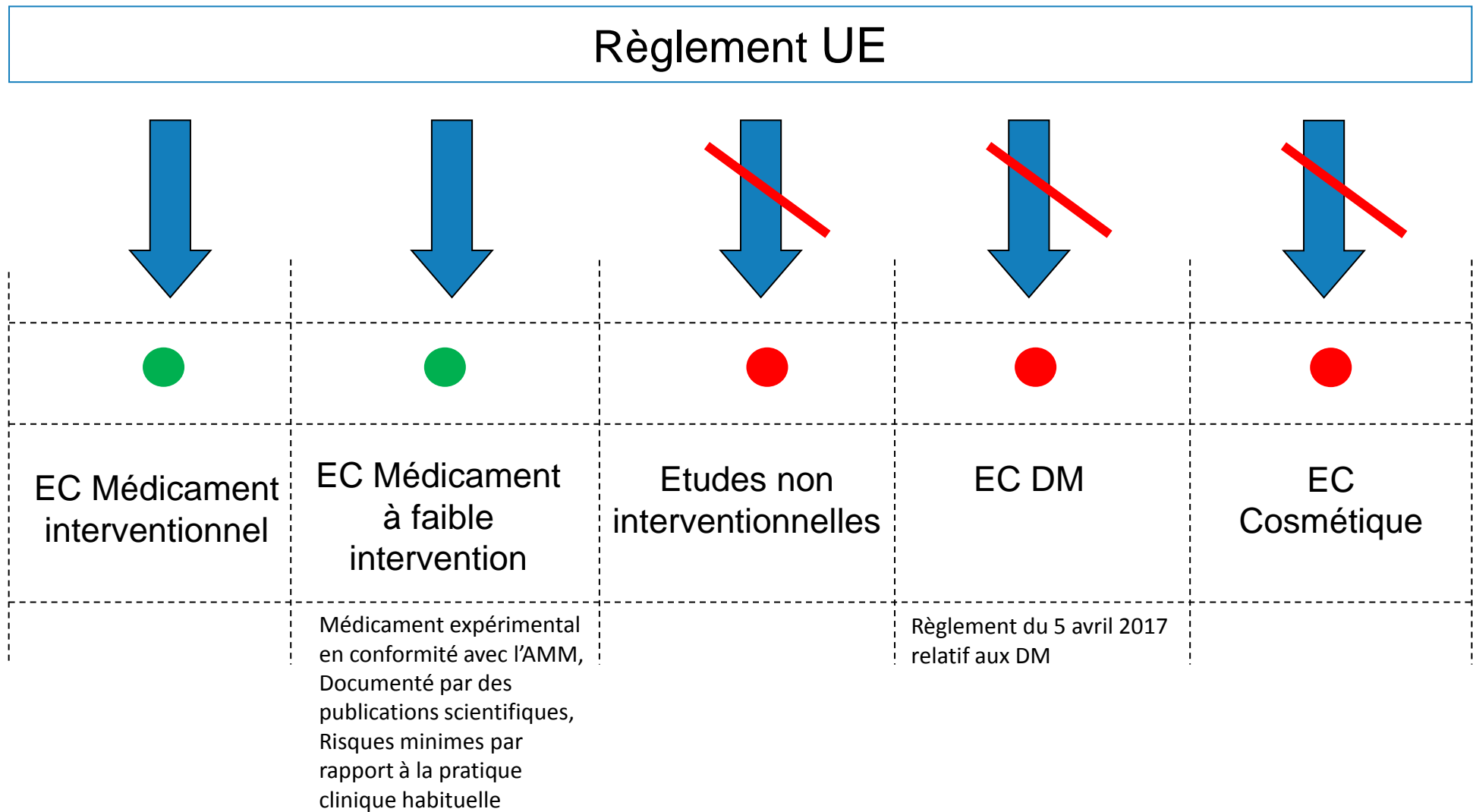




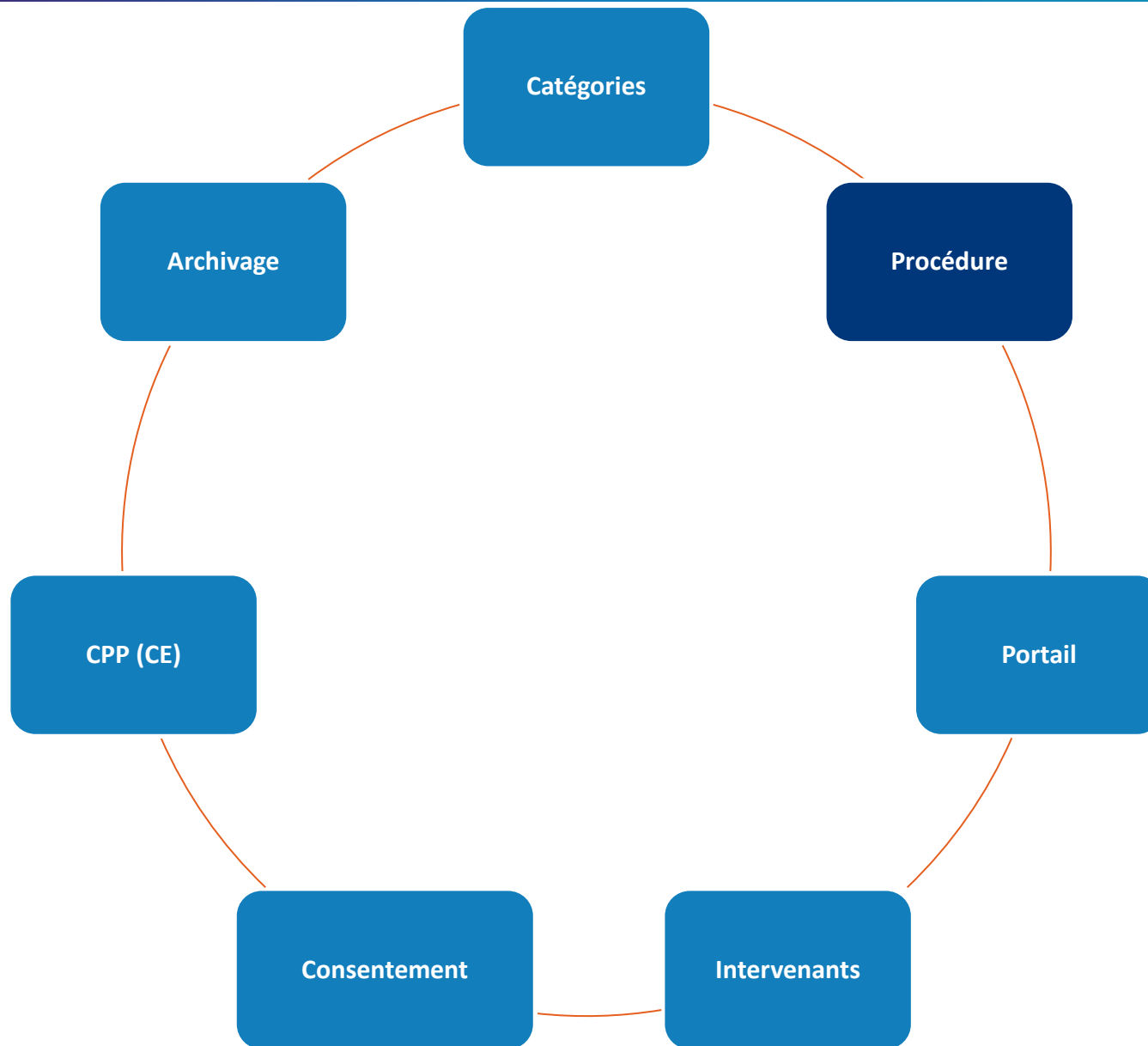
# 3. Contenu du Règlement UE



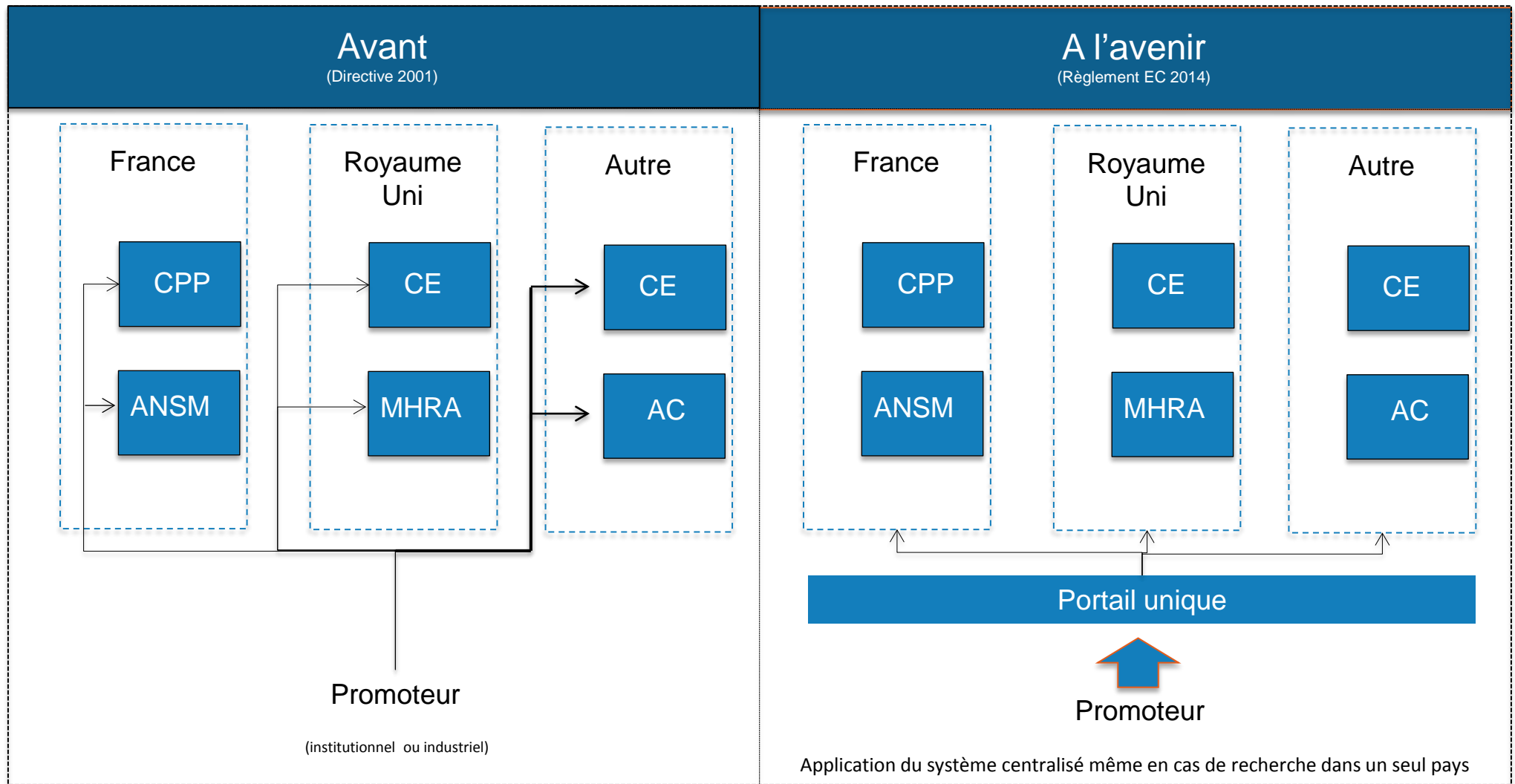
# 3. Contenu du Règlement UE



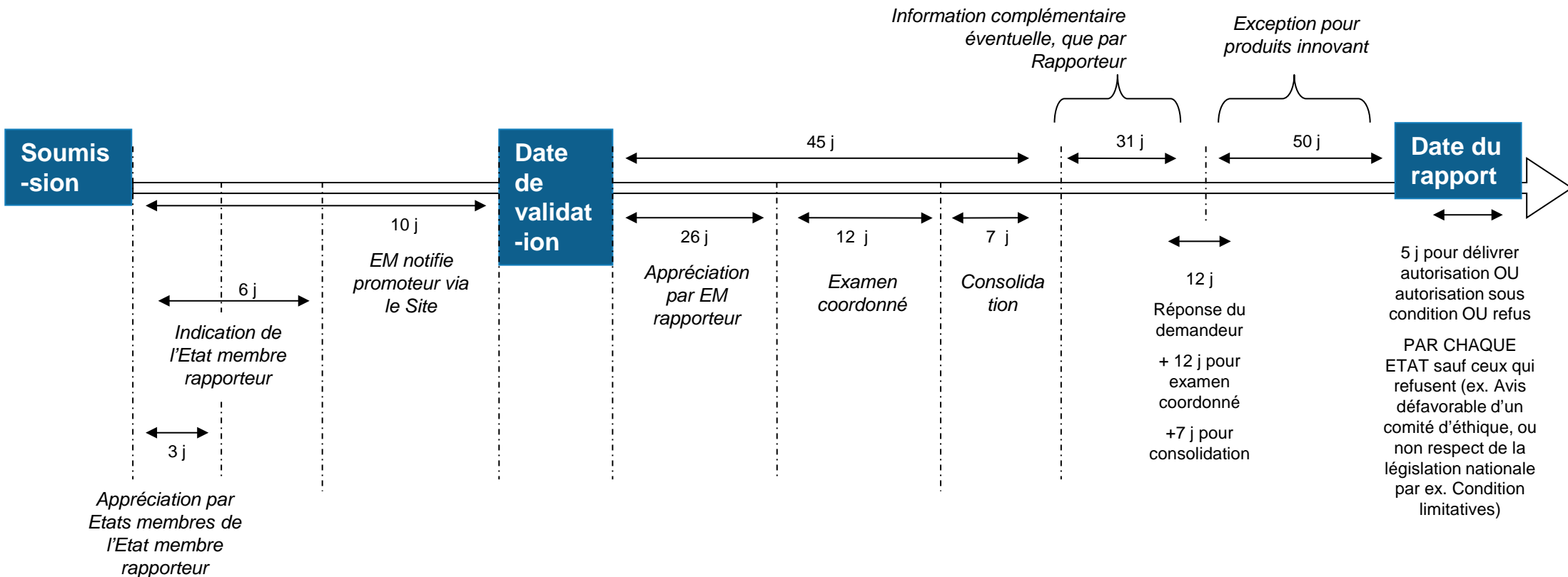
# 3. Contenu du Règlement UE



# 3. Contenu du Règlement UE



# 3. Contenu du Règlement UE



# 3. Contenu du Règlement UE

## Deux parties de dossier à évaluer par les autorités

### Partie I (Article 6)

#### *Evaluation par l'EM de référence*

- Si EC à faible intervention
- Les bénéfices escomptés sur le plan thérapeutique et de la santé publique
- Conformité réglementaire avec fabrication et importation des médicaments expérimentaux
- Conformité avec les règles d'étiquetage
- Qualité de la brochure investigateur

*EM de référence rédige Partie I du rapport d'évaluation*

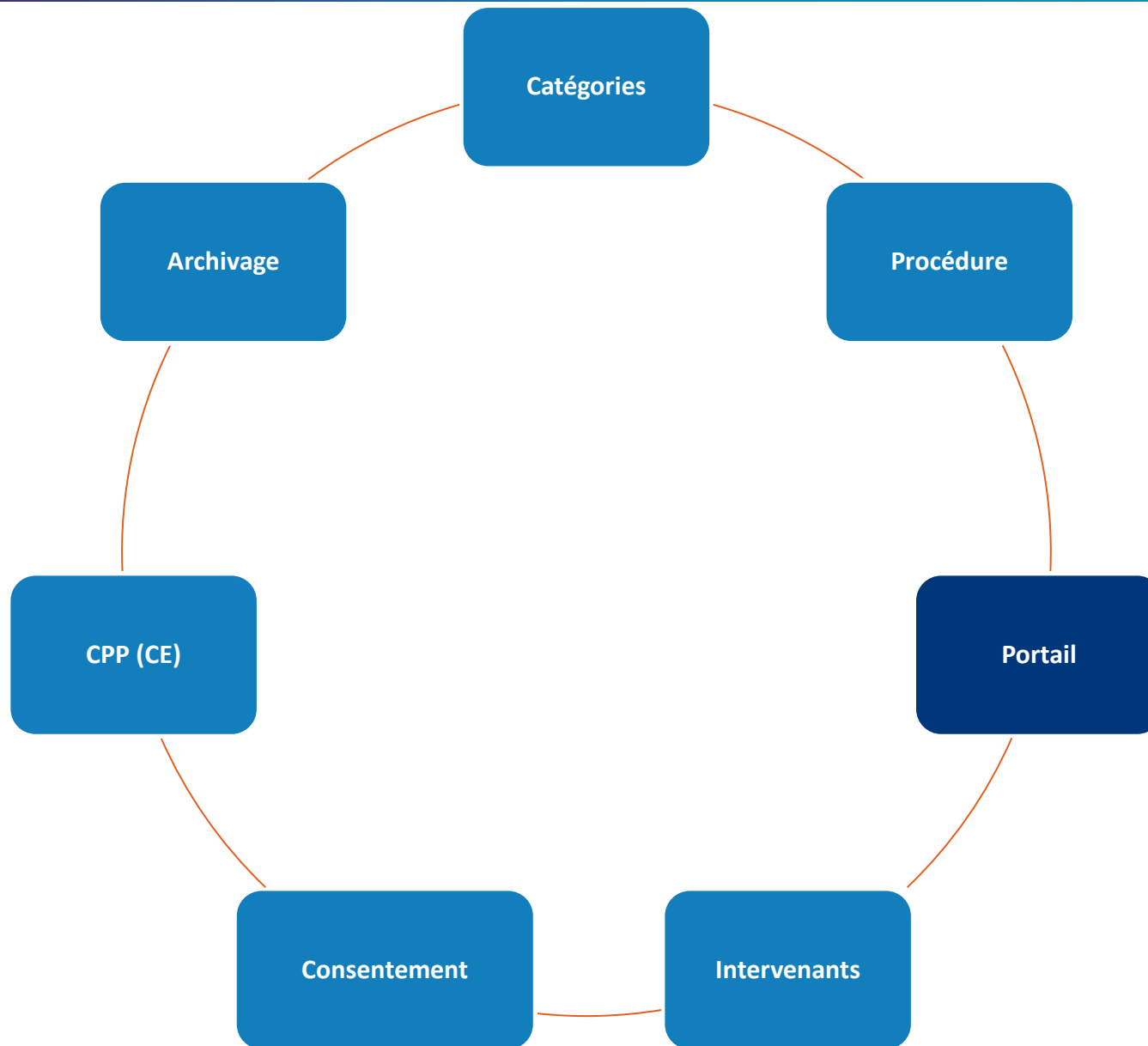
### Partie II (Article 7)

#### *Evaluation par chaque EM*

- Conformité de la NIFC
- Indemnités éventuelles
- Règles de recrutements des patients
- Conformité règles données personnelles
- Profil adapté des patients pour l'EC
- Profil adapté des centres d'EC
- Assurance par promoteur et investigateur
- Conformité réglementaire pour collecte, conservation, utilisation échantillons bio

*Chaque EM entre son rapport dans le portail*

# 3. Contenu du Règlement UE



# 3. Contenu du Règlement UE

## Portail EC de l'UE

(commission européenne)

### ESPACE Promoteur

Début de l'essai  
Première visite  
Fin du recrutement  
Fin de l'essai  
Suspension temporaire de l'essai  
Ecart critique  
Arrêt prématuré  
Etc.

Plusieurs utilisateurs possibles par sponsor (I II ou III). Le premier utilisateur a les droits qu'il confie aux utilisateurs II et III

### ESPACE EM

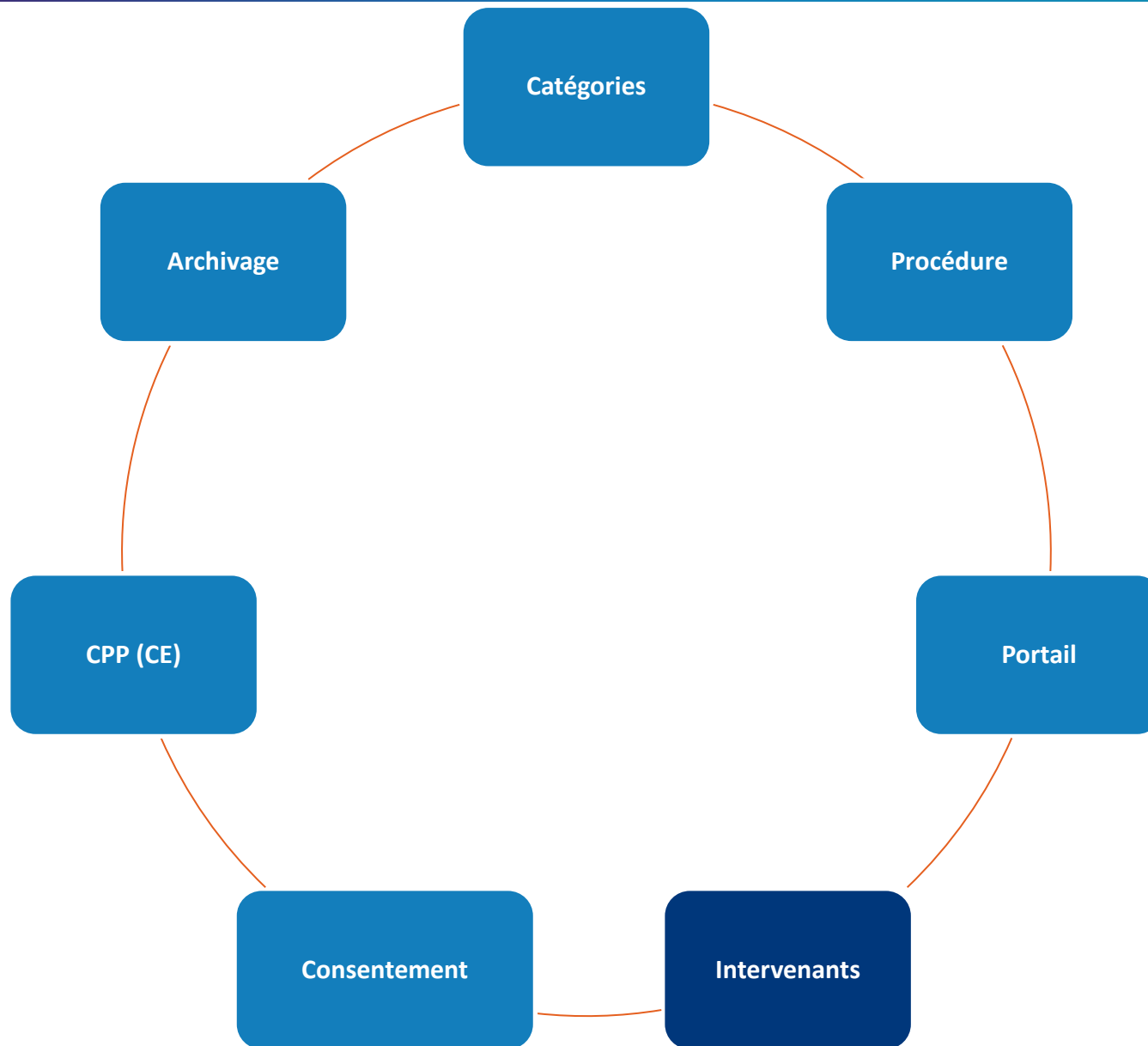
Etat membre sélectionné  
Communication des désaccords

### ESPACE Commission UE

### ESPACE Titulaire d'AMM

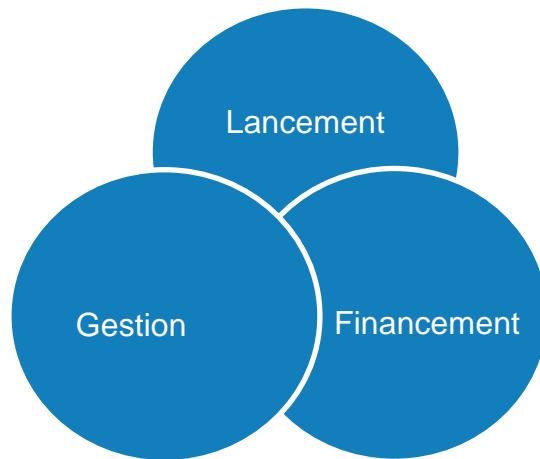


# 3. Contenu du Règlement UE



# 3. Contenu du Règlement UE

## Définition du promoteur

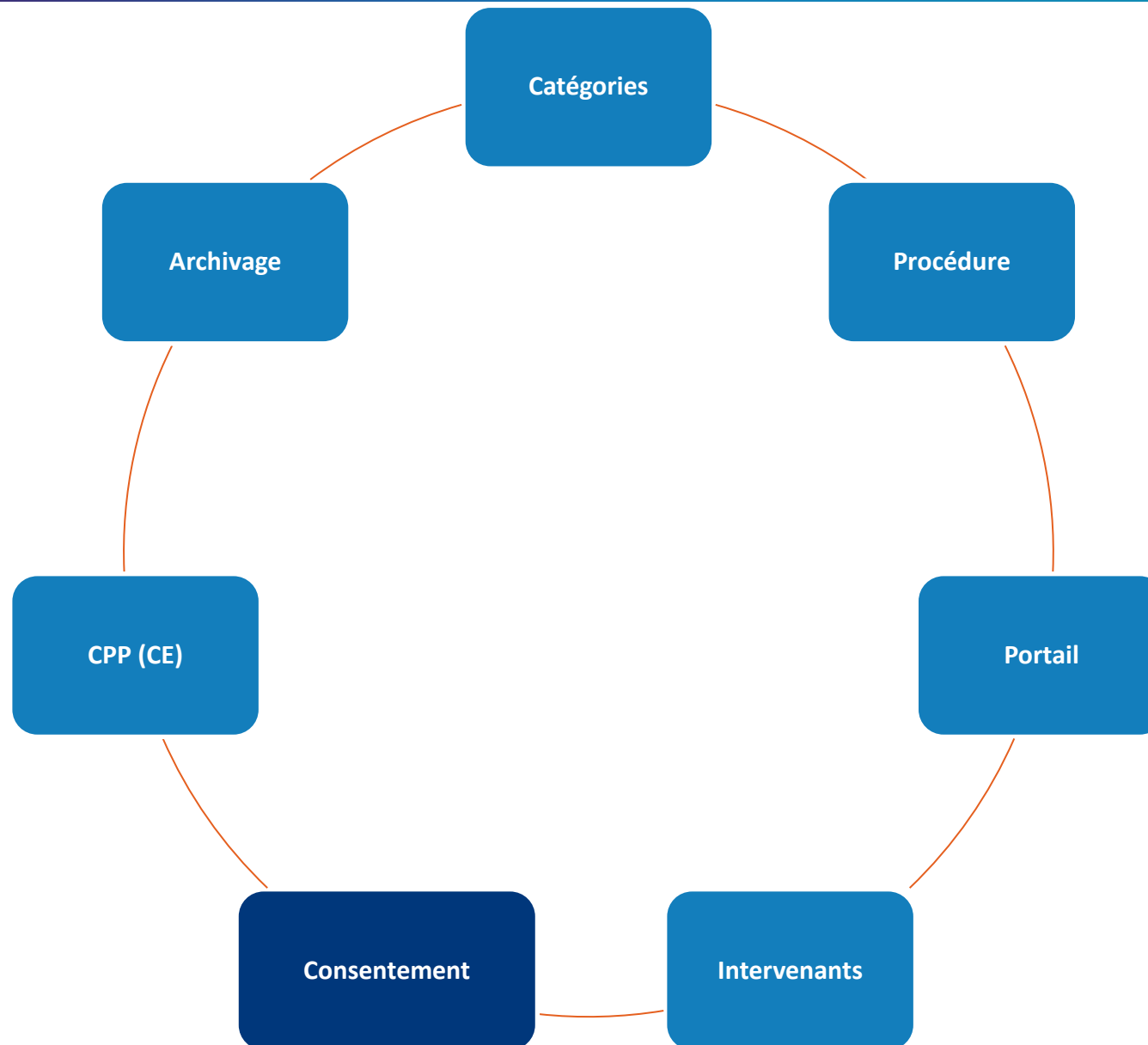


- Les promoteurs non établis dans l'UE doivent disposer d'un représentant légal dans l'UE (déjà dans Directive 2001)
- Co-promotion autorisée (nouveau- article 72) : responsabilité partagée entre tous sauf si aménagement contractuel

## Définition de l'investigateur

- investigateur : personne responsable de la conduite d'un EC sur un site d'EC)
- investigateur principal : leader sur le site
- Pas de notion de coordinateur national (malgré amendement du Parlement européen)

# 3. Contenu du Règlement UE



# 3. Contenu du Règlement UE

## Information à transmettre aux sujets participants à l'essai

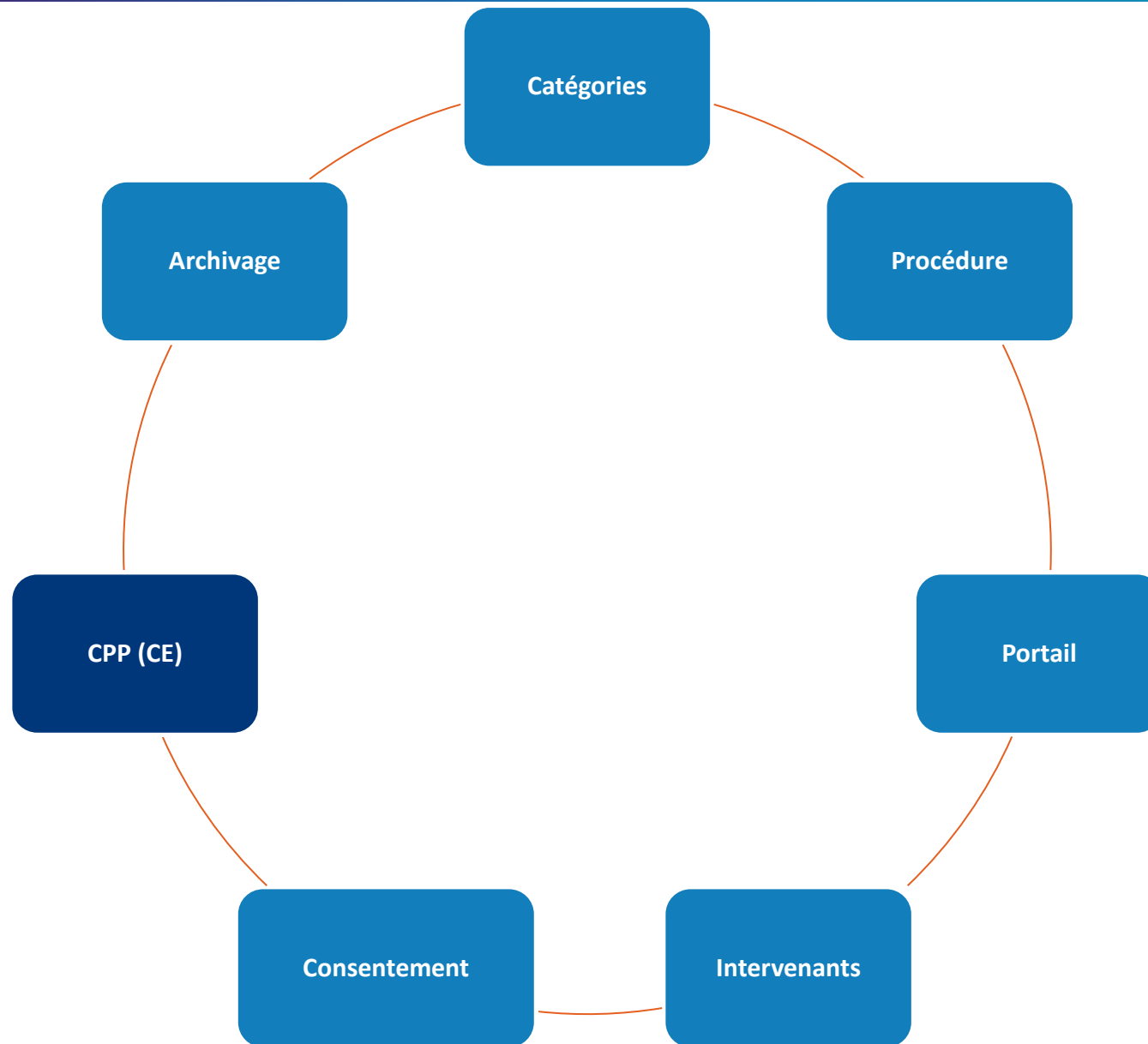
- Nature, objectifs, avantages, implications, risques et inconvénients de l'EC
- Droit du sujet de refuser de participer et droit de se retirer de l'EC à tout moment
- Conditions dans lesquelles l'essai clinique est conduit
- Traitement alternatif possible
- Système d'indemnisation en cas de dommage
- En cas de situation d'urgence, consentement et information délivrée a posteriori (nécessité d'un intérêt clinique direct pertinent)
- Possibilité de demander aux patients accord pour utiliser les données dans un autre cadre que celui de la recherche entreprise

# 3. Contenu du Règlement UE

## Comment transmettre l'information au sujet ?

- Information lors d'un entretien avec l'investigateur
- Formulaire de consentement doit être écrit, daté et signé par l'investigateur et le sujet (ou le représentant légal)
- Si le sujet ne peut écrire, le consentement doit être donné et enregistré en présence d'au moins un témoin impartial
- Temps adapté à laisser au sujet ou à son représentant pour apprécier sa participation ou non à l'EC
- Possibilité de délivrer une information allégée si l'étude est à faible intervention

# 3. Contenu du Règlement UE



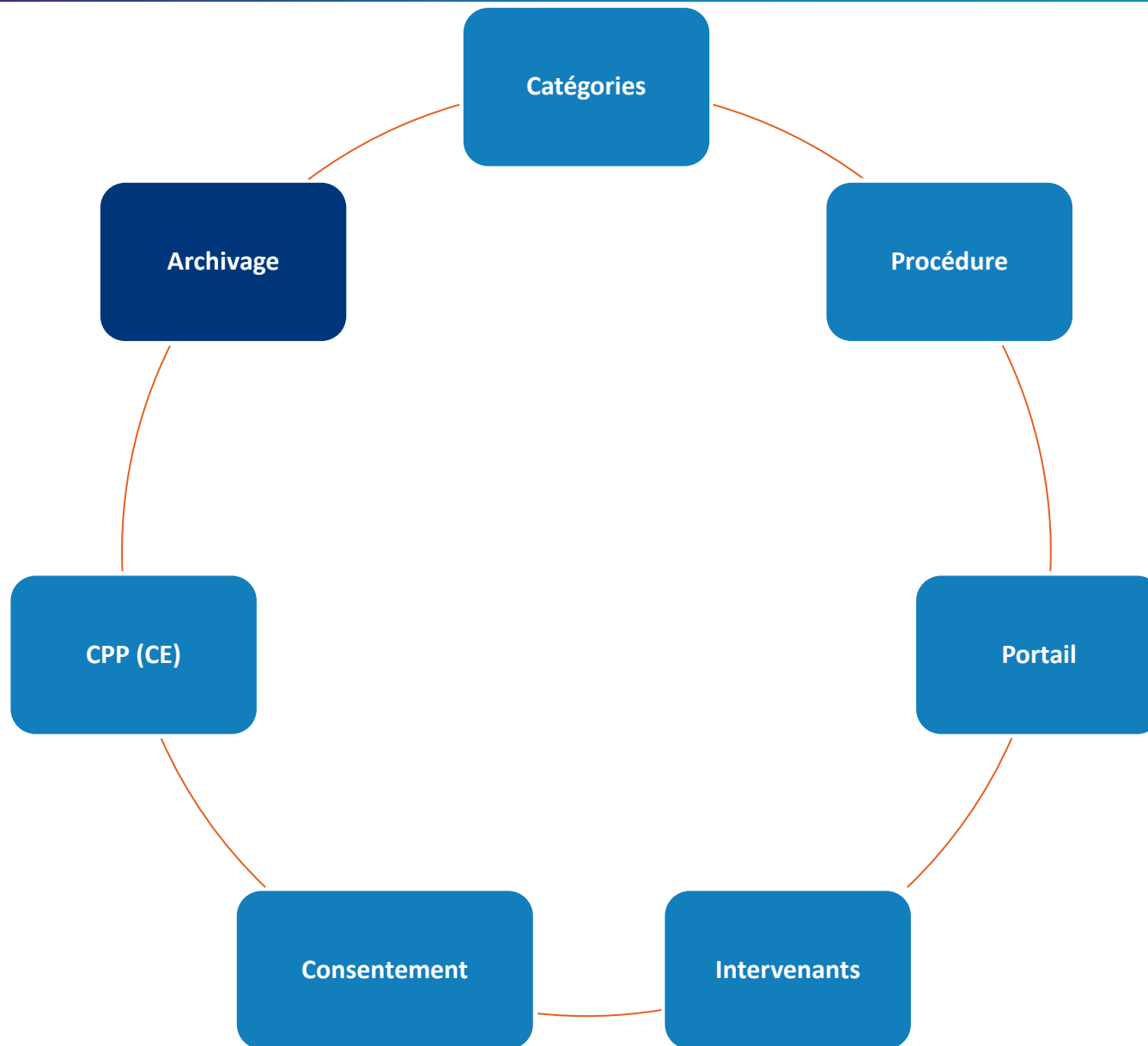
# 3. Contenu du Règlement UE

Comité  
d'éthique  
(CPP)

- Ils existent toujours malgré un projet de les supprimer
- Co-évaluation par l'autorité nationale compétente et le CPP
- Revue éthique par CE conformément à la réglementation nationale
- Revue peut comprendre éléments de la partie I et de la partie II
- Etat membre peut refuser autorisation lorsqu'un CE a refusé
- Appel national doit être prévu

Articles 4, 8 and 44

# 3. Contenu du Règlement UE





# 3. Contenu du Règlement UE

- Dossier permanent de l'EC : à conserver pendant au moins 25 ans après la fin de l'EC
- Dossiers médicaux des participants : droit national
- Ligne directrice en discussion sur le dossier permanent de l'EC (contenu, archivage, audit...)
- La consultation publique a commencé le 12 avril 2017 et se finira le 11 juillet 2017



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

1 31 March 2017  
2 EMA/15975/2016  
3 Good Clinical Practice Inspectors Working Group (GCP IWG)

4 Guideline on GCP compliance in relation to trial master file  
5 (paper and/or electronic) for content, management,  
6 archiving, audit and inspection of clinical trials  
7

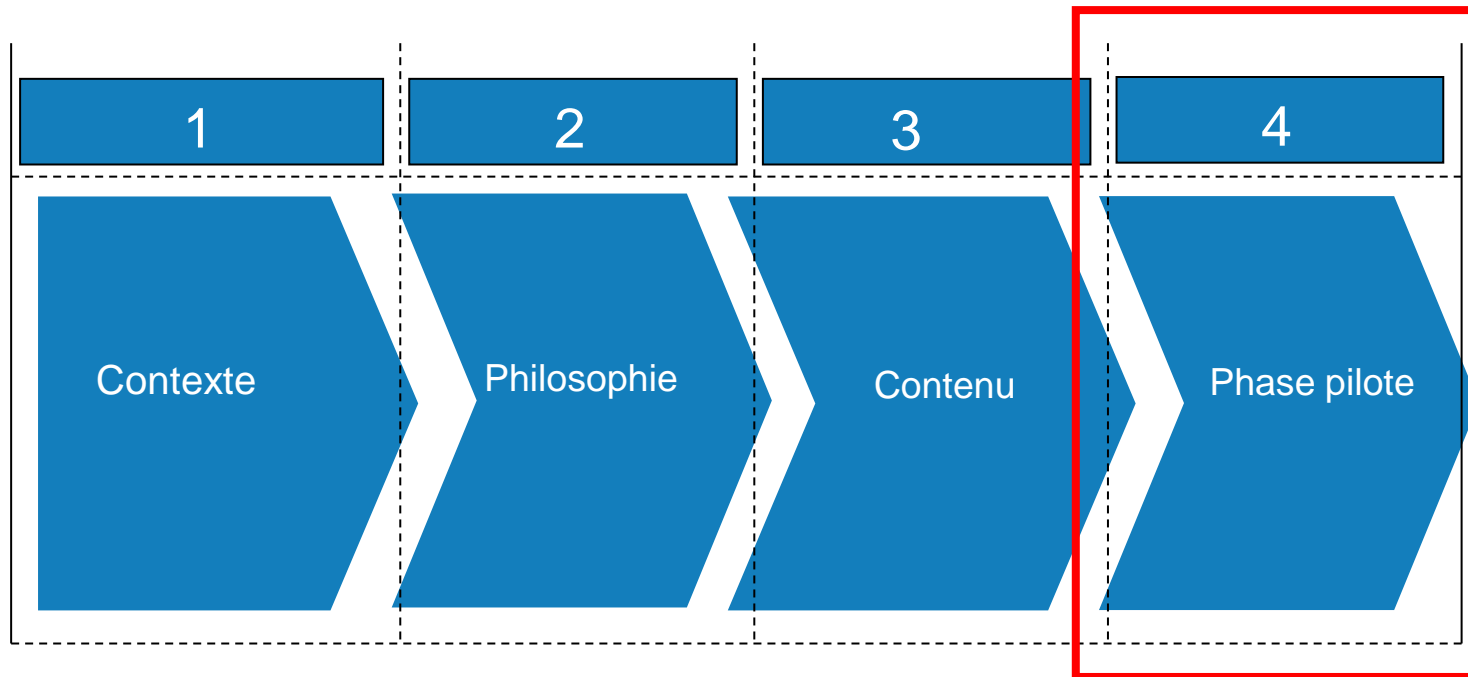
|                                                   |                 |
|---------------------------------------------------|-----------------|
| Adopted by GCP Inspectors Working Group (GCP IWG) | 30 January 2017 |
| Start of public consultation                      | 12 April 2017   |
| End of consultation (deadline for comments)       | 11 July 2017    |
| Date of coming into effect                        | <DD Month YYYY> |

# 3. Contenu du Règlement UE

La ligne directrice en discussion précise que :

- Le dossier permanent de l'EC doit être conservé par le promoteur et l'investigateur, mais aussi par la CRO
- Le dossier médical du participant peut être conservé en version électronique
- Il est nécessaire de formaliser les exigences relatives à l'archivage du dossier permanent de l'EC et des dossiers médicaux des participants assuré par l'investigateur. Par exemple, dans le contrat entre l'investigateur, le promoteur et l'institution (hôpitaux, cliniques...)
- Le promoteur devrait notifier par écrit à l'investigateur lorsque les dossiers en lien avec les EC peuvent être détruits

# 4. Phase pilote & Règlement UE



## 4. Phase pilote & Règlement UE

Une phase dite « pilote » a été mise en place en France afin de s'appropriier le fonctionnement du règlement avant son entrée en vigueur

Elle ne porte que sur le médicament, en sont donc exclus les essais sur les dispositifs médicaux

Pertinence d'y participer pour les filiales françaises de groupes pharmaceutiques dont l'existence serait menacée à terme en raison du Règlement

- France est le premier pays européen à lancer une phase pilote
- Piloté par ANSM depuis avril 2014
- Participation basée sur le volontariat
- Concerne tous les promoteurs d'essais cliniques (académiques ou privés) et les CPP qui se sont portés volontaires
  
- Bilan positif à 1 an selon l'ANSM
  - échanges constructifs entre les promoteurs, CPP et ANSM
  - forte mobilisation des CPP volontaires
  - forte mobilisation des industriels

# 4. Phase pilote & Règlement UE

## Chiffres

Entre septembre 2015 et septembre 2016 :

- 12 % des demandes d'autorisation d'essais cliniques ont été reçues dans le cadre de la phase pilote, soit 112 sur les 897 demandes reçues
- délai moyen de notification finale pour la mise en place de l'essai est de 64,3 jours

|                                  | Type de promoteurs |             | Type d'essais |         |         |         | Etudes impliquant des centres de recherches |                |
|----------------------------------|--------------------|-------------|---------------|---------|---------|---------|---------------------------------------------|----------------|
|                                  | académiques        | industriels | Phase 1       | Phase 2 | Phase 3 | Phase 4 | nationaux                                   | internationaux |
| 6 premiers mois<br>(51 dossiers) | 18                 | 33          | 15            | 13      | 17      | 6       | 19                                          | 32             |
| 12 mois<br>(112 dossiers)        | 50                 | 62          | 24            | 28      | 53      | 7       | 52                                          | 60             |

Source : Site ANSM- janvier 2017

# 4. Phase pilote & Règlement UE

## Chiffres

Essais cliniques dont l'instruction est terminée au 30 septembre 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 |
| 39                 | 50          | 18            | 22      | 42      | 7       | 39                                          | 50             |

89 demandes d'autorisation ont été clôturées sur les 112 reçues dans le cadre de la phase pilote

Le promoteur a le choix entre 2 options :

- Appliquer le régime actuel des essais cliniques (article L1121-1 et suivants CSP)
- Appliquer le règlement européen en suivant la phase pilote

Olivier Lantrès  
Département Droit de la santé  
Fieldfisher Paris  
21, Bd de la Madeleine  
75001 Paris - France  
+ 33 1 42 96 08 89  
olivier.Lantres@fieldfisher.com