

**Direction des politiques d'autorisation
et d'innovation**

Dossier suivi par C Aegerther
Tél : poste 32 73
chantal.aegerther@ansm.sante.fr

Saint-Denis, le 2 oct. 19

**Compte-Rendu de la réunion du sous-groupe
Essais cliniques du Comité d'interface
du 4 juillet 2019**

Etaient Présents :

LEEM

Ariane GALAUP PACI, Directeur recherche clinique

Industriels

Sophie SENECHAL COHEN, en remplacement de Philippe BARTHELEMY, Directeur Recherche Clinique, Astra Zeneca
Sophia HILALY, Directeur Associé Opérations cliniques, BMS
Anne RAISON, Responsable Qualité, Compliance médicale, Roche
Jacques ROUX, Directeur Opérations cliniques, GSK
Blanche TAVERNIER, Directeur Recherche clinique, Biogen

Invités : CPI

Serge BUREAU, APHP CPI

ANSM

Gaëlle GUYADER, Directrice adjointe DP1
Françoise GRUDE, Oncologie solide, Chef de produit DP1
Laurence FLUCKIGER, Evalueur réglementaire, DAJR
Lucie DAVESNE, Evalueur réglementaire, DAJR
Elodie CHAPEL, Directrice DPAI
Valérie NADJARIAN, Référent processus Essais cliniques DPAI

Etaient excusés :

Valérie PLATTNER, CHU Lyon, Responsable Promoteurs institutionnels
Lotfi BOUDALI, Directeur DP1
Violaine CLOSSON, Référente TC TG, DP oncoh
Marc MARTIN, Directeur adjoint DPAI
Stéphane VIGNOT, Conseiller médical DPAI

Rappel de l'ordre du jour :

- Bilan de la procédure Fast Track (MED et MTI)
- Courrier de demande de MSA MED-MTI
- Point sur les indicateurs EC
- Tour de table

Introduction

Après avoir souhaité la bienvenue à tous les participants, Elodie Chapel (EC) présente l'ordre du jour.

Bilan de la procédure Fast Track (MED et MTI)

(cf à venir)

Concernant le bilan de la procédure Fast Track Médicaments sur la période du 15/10/2018 au 15/06/2019 (soit une période de 8 mois), le bilan montre :

- une augmentation du nombre de dossiers déposés selon la procédure FT par rapport au précédent bilan puisque la proportion de dossiers concernés est maintenant de 4,3 % (avec 27 dossiers déposés) contre 2,9 % (soit 12 dossiers déposés) constatée lors du bilan à 5 mois.
Ce résultat est d'autant plus intéressant que, dans le cadre des essais cliniques portant sur le médicament, l'ANSM propose au promoteur d'autres procédures d'instruction comme la procédure phase pilote pour la préparation à la mise en place du règlement européen (dont la participation a augmenté autour de 30 %) ;
- une participation toujours exclusivement industrielle avec 18 Bigpharma et 9 PME ;
- une forte proportion de dossiers clos sur la période considérée puisque 24 dossiers se sont finalisés sur les 27 dossiers reçus ;
- les délais moyens d'instruction sont largement en deçà des délais fixés par la procédure Fast Track (elle-même en deçà des délais réglementaires).

Concernant le bilan de la procédure Fast Track Médicament de thérapie innovante sur la période du 18/02/2019 au 18/06/2019 (soit une période de 4 mois), le bilan montre :

- deux dossiers déposés mais qui représentent 18% du flux global de demandes d'autorisation d'essais cliniques pour ce type de produit de santé ;
- ces dossiers ont été déposés par des promoteurs industriels (Bigpharma) ;
- un dossier clos sur la période considérée avec un délai d'instruction de 27 jours, donc bien en deçà des délais fixés par cette procédure.

Quid des réunions de pré-soumission hors Fast Track ? (AGP)

Elodie CHAPEL (EC) indique que la question est à l'étude pour fin octobre. Un chantier Guichet Innovation, sur les AMM, les essais cliniques et les avis scientifiques, a été ouvert. Ce projet qui mobilise différentes directions de l'Agence (DPAI, Oncoh, DMCDIV, DP4 et DAJR), devrait permettre de clarifier la situation et de fournir un cadre performant en fonction des sollicitations. Le guichet devrait notamment faciliter le suivi de ce type de demande.

Le sujet CPP (JR)

JR apprécie les initiatives de l'Agence. Tout ce qui va dans le sens de la simplification, du dialogue, de la communication et du règlement européen est ressenti de manière très positive.

S'agissant de l'organisation des réunions de pré-dépôt, il tient cependant à exposer certaines difficultés liées aux CPP, qui freinent la dynamique de l'ensemble.

Si les CPP s'engageaient de manière aussi constructive que l'Agence, le message s'en trouverait très renforcé.

- Le règlement européen impose des délais rapprochés. Sa mise en application fera nécessairement évoluer la situation, ne serait-ce qu'au niveau de l'interface, avec une évaluation coordonnée ANSM/CPP.

Pré-dépôt

Côté promoteurs, on observe que si le document additionnel est très cadré, il reste de nombreuses interrogations au sujet de cette réunion. Au demeurant, dès lors qu'on dispose d'un dispositif et de délais très fixés, l'accueil est très favorable.

- Pour l'heure, EC souligne l'importance de communiquer sur la procédure fast track afin de la valoriser auprès des promoteurs, qu'ils soient industriels ou académiques.
Pour faciliter la compréhension et faire évoluer collectivement le système, elle envisage un point d'information/communiqué de presse sur le bilan, articulé autour des chiffres et de l'utilisation du FT.

AGP suggère de communiquer et de porter également l'attention sur le démarrage de l'essai. Les délais seraient plus parlants.

Phase test (EC)

La question de l'évolution des critères d'accès au Fast Track est abordée. Tant que le dispositif n'est pas stabilisé – et la phase test n'est pas terminée -, il est toujours possible de le faire évoluer.

- Sur ce point, les avis sont partagés. JR estime en effet que le message serait plus percutant si la clôture de la phase test avec la mise en place pérenne du dispositif, était annoncée.
- Il est décidé de pérenniser le dispositif Fast Track.

Courrier de demande de MSA MED-MTI

Le projet de courrier de demande a été adressé aux membres du Comité d'interface pour consultation.

Les commentaires reçus ont été présentés en séance et discutés.

Comme le courrier de demande des AEC (demande initiale), l'ANSM recommande fortement l'utilisation du document par le promoteur afin de :

- disposer **de l'ensemble des informations nécessaires** à l'évaluation de ces demandes,
- sécuriser le process d'instruction
- gagner en efficacité, notamment en diminuant le délai d'instruction.

Quelques remarques ont été soulevées, il est donc convenu de transmettre pendant l'été une version définitive du document aux membres du Comité Interface pour information, avant la mise en ligne sur le site.

Point sur les indicateurs Essais cliniques

Le bilan présenté en séance concerne une comparaison entre le 1^{er} semestre 2018 et le 1^{er} semestre 2019 sur les demandes (initiales et MSA) portant sur les médicaments et les MTI

- reçues et clôturées
- ainsi que les délais moyens de notification.

On constate une amélioration globale des délais de gestion des demandes par l'ANSM.

Tour de table

- **Présentation des indicateurs**

A titre d'information, les indicateurs sont présentés régulièrement en interne.

Les délais les plus longs sont observés sur les dossiers de thérapie génique, dont la complexité occasionne beaucoup de discussions.

Les dossiers à design complexe génèrent également de longs délais de traitement. Il n'est pas rare que la question du statut même de l'essai soit posée.

- **Rappel sur les obligations promoteurs**

Un rappel est fait sur les obligations réglementaires des promoteurs notamment sur la complétude de la base EudraCT.

Le remplissage de la base n'est pas toujours exhaustif, notamment dans le cas de la non transmission du résumé des résultats des essais pour les essais terminés dans un délai d'un an suivant la fin de l'essai dans l'ensemble des pays où il a été mené (ou 6 mois pour les essais pédiatriques).

L'EMA adresse régulièrement des messages aux autorités compétentes pour les informer de ce manquement. Récemment, l'ANSM a adressé un message dans ce sens aux promoteurs identifiés par l'EMA pour qu'ils régularisent leur situation.

- **Essais HPS – retour d'expérience**

Suite à un retour des directions concernées par la gestion des essais dits « hors produits de santé », une information à l'attention des promoteurs, est faite en séance ; les points suivants manquent fréquemment dans les protocoles soumis :

- Test de grossesse à l'inclusion **non réalisé** alors que femme enceinte : critère de non inclusion
- Instruction de levée d'aveugle en cas d'urgence **non mentionnée** dans le protocole
- Information **insuffisante** sur le Comité de surveillance (indépendance, composition)
- Modalités de suivi des événements et délai de notification : l'information sur les modalités de déclaration entre les promoteurs et l'ANSM est **incomplète ou manquante**.

- **Avis au promoteur relatif à la vigilance (tome 2) (JR)**

- L'envoi aux CPP

A cet égard, deux points sont mentionnés

- ✓ l'envoi du dossier de l'essai (version papier) aux CPP
⇒ ne pourrait-on permettre aux promoteurs un envoi électronique ?
- ✓ l'envoi du dossier complet : jusqu'à présent en effet, les CPP ne recevaient que le résumé.
⇒ Laurence Fluckiger vérifiera ce point auprès de la DGS.

- Règles de reporting, obligation d'informer au fil de l'eau pour les cohortes :

- ✓ Quel type de communication
- ✓ Comment
- ✓ A quel moment

⇒ point à porter à l'ordre du jour de la prochaine réunion du Comité

- Certains termes doivent être clarifiés :

- ✓ Fait nouveau / « serious breaches » prévus dans le règlement EC
- ✓ Notification par les promoteurs des données de sécurité à la fin de l'essai : Effets indésirables uniquement

⇒ Laurence Fluckiger revoit ces points pour la version finale de l'avis aux promoteurs.

En termes d'échéance, la publication de l'avis aux promoteurs Tome 2 est prévue pour la rentrée.

- **Essais à design complexe/recommandations du CTFG (JR)**

Constat : depuis quelques mois, on observe un durcissement de la position française sur ce type d'essais souvent liés à l'oncologie/essais précoces.

Dans son évaluation, l'ANSM affiche en effet certaines contraintes non imposées par les autres Etats membres d'après les promoteurs présents ce jour ; d'où une certaine réticence des maisons mères à déposer en France, cette disparité et ce changement d'approche étant perçus comme un risque.

La remarque vaut pour les IDMC : si la France se positionne parfois de manière trop stricte selon les promoteurs présents, elle risque de se trouver isolée.

En réponse, EC indique que l'agence est moteur dans les recommandations européennes sur la sécurité des essais cliniques. Les recommandations ici évoquées sont en cours de construction et cette question fait actuellement également l'objet de discussions internes. Il faut en effet stabiliser les critères de prise de décision, autour du principe clé de la sécurité du patient et parvenir à un consensus.

Ce sont des points ouverts à clarifier avec le GT rapidement. EC propose de présenter une doctrine Agence stabilisée lors du prochain GT d'octobre.