

Direction des Politiques
d'autorisation et d'innovation

Saint-Denis, le 7 septembre 2018

Dossier suivi par : Chantal AEGERTHER
Poste : 32 73

Compte-rendu de la réunion du Sous-groupe Interface Essais cliniques du 11 juillet 2018

Etaient présents :

- **Industriels**
Sophia HILALY, BMS, Directeur Associé Opérations cliniques
Anne RAISON, Roche, Responsable Qualité, Compliance médicale
Jacques ROUX, GSK, Directeur Opérations cliniques
Blanche TAVERNIER, Biogen

- **ANSM**
Elodie CHAPEL, Directrice DPAI
Astride DOUTRELUIGNE, Evalueur clinique (interne) DP Oncoh
Laurence FLUCKIGER, Evalueur réglementaire, DAJR
Gaëlle GUYADER, Directrice Adjointe, DP Oncoh
Valérie NADJARIAN, Référent processus Essais cliniques DPAI
Stéphane VIGNOT, Conseiller médical, DPAI

Etaient excusés :

Serge Bureau, Représentant académique, APHP
Ariane Galaup Paci, Représentant LEEM
Valérie Plattner, Représentant académique, CHU Lyon

Rappel de l'ordre du jour :

- Point d'avancement du Projet d'optimisation des autorisations d'essais cliniques de l'ANSM
- Présentation de la procédure de fast track : organisation ANSM, critères d'éligibilité, jalons calendaires, phase-test et mesure des écarts
- Point sur le "chantier courriers de questions" mené dans le cadre du projet : catégorisation des questions posées, standardisation des libellés, libellés en anglais
- Tour de table

Préambule

Elodie Chapel (EC) ouvre la quatrième séance du sous-groupe Essais cliniques. Elle indique que dans le cadre du CSIS, le Premier Ministre a présenté la mesure Essais cliniques comme une priorité, ce qui constitue pour l'ensemble des acteurs, une responsabilité.

Les premiers résultats de la démarche entreprise par l'ANSM sur les essais cliniques ont été repris par la presse. Ils démontrent qu'un organisme public tel que l'Agence, est capable d'évoluer rapidement, puisque l'Agence a été en mesure de faciliter et d'accélérer la mise à disposition des médicaments innovants aux patients, tout en respectant les exigences de qualité et de sécurité qui constituent ses fondamentaux. Le changement est clairement amorcé, sans que la réduction des délais n'obère la qualité des dossiers. EC ajoute que l'action de l'Agence est en corrélation avec celle des promoteurs qui s'engagent à améliorer la qualité des dossiers déposés.

L'objet de cette réunion est ici, de présenter les circuits Fast Track (FT) destinés à améliorer la qualité des dossiers soumis en amont, à réduire les courriers intermédiaires et contribuer ainsi à la réduction des délais.

Ces projets FT ainsi que les documents annexes ont été transmis aux industriels en vue d'une mise en oeuvre au mois de septembre. Ils s'inscrivent dans un nouveau processus d'instruction des demandes d'autorisation d'essais cliniques, répondant aux exigences gouvernementales dans le respect de la sécurité des personnes susceptibles d'être incluses dans les essais cliniques.

EC ajoute que la mise en place des circuits fast track s'accompagne d'une phase test qui permettra de modifier au besoin certains éléments et de faire évoluer l'ensemble.

I – Point d'avancement du projet d'optimisation des autorisations d'essais cliniques de l'ANSM

- Simplification des interfaces entre les promoteurs et l'Agence via notamment la dématérialisation des échanges et le travail de clarification des courriers intermédiaires
⇒ à cet égard, de nombreuses actions ont déjà été impulsées en interne. Cette simplification possède un impact organisationnel fort pour l'ANSM.
- Mise en œuvre de la partie dédiée à l'amélioration de la qualité des dossiers soumis par les promoteurs
⇒ il s'agit pour l'essentiel de travailler sur les catégories de questions adressées au promoteur (en termes de standardisation de libellés mais aussi d'harmonisation).
- Mise en place d'un circuit de « fast track » pour que pour les patients dans un besoin médical non couvert, sans alternatives thérapeutiques, puissent avoir accès le plus rapidement possible aux traitements innovants ⇒ ce projet vise donc à raccourcir les délais ; dans ce cadre, un document additionnel (version anglaise) a été distribué aux participants en amont de la réunion pour observations et commentaires. Un guide rédactionnel y afférent est actuellement en cours d'élaboration.
Deux circuits FT (FT1 et FT2) sont envisagés : Accès à l'innovation et Soutien au développement. Il est prévu de démarrer la phase test en septembre.
- Lors de la réunion du 10 juillet entre CSIS et le Premier Ministre, il a été annoncé une baisse en moyenne et en médiane de l'instruction des délais des essais cliniques très en-deçà des délais règlementaires, de 45 jours pour les médicaments et les dispositifs médicaux, de 110 jours pour les médicaments de thérapie innovante
⇒ on constate que pour l'Agence, la réduction des délais est déjà tangible. A ce stade, l'ANSM souligne pour le futur l'importance du travail en commun entre ANSM et CPP.
Il est rappelé par ailleurs que les procédures FT ne sont pas compatibles avec la procédure Phase pilote visant à se préparer au futur règlement européen Essais cliniques médicament.

- Ouverture d'un dialogue spécifique avant la soumission des essais cliniques auprès de l'ANSM pour les promoteurs qui déposent des essais au design complexe (basket/umbrella) et des essais DM innovants, afin de garantir le respect des délais réglementaires et la sécurité des patients
 - ⇒ on prévoit un mois de septembre chargé avec une autre réunion du sous-groupe interface Essais cliniques ainsi qu'une rencontre avec les représentants des CPP et de la DGS. Concernant le sujet « Essais au design complexe », une réunion interface sera organisée aux mois d'octobre-novembre.
- Phase d'appropriation du plan « essais cliniques » par les promoteurs (information)
- Diffusion des résultats à l'échelle nationale et internationale
- Stratégie de positionnement de l'ANSM en tant que rapporteur européen
 - ⇒ par analogie avec les procédures centralisées, l'ANSM devra établir ses priorités stratégiques en matière d'essais cliniques.

Lors de la discussion suivant cette première partie, J Roux (JR) souligne l'importance de la communication. Il indique par ailleurs que les maisons-mères sont en attente de la mise en place du règlement européen sur les Essais cliniques Médicament. Pour être convaincant, il faut construire un dispositif robuste, similaire à celui de la VHP.

Les maisons-mères s'appuient en effet sur du factuel ; elles seraient partantes pour une procédure préfigurant la mise en place du règlement européen.

Enfin, pour relancer l'attractivité de la France, certains éléments pourraient être pris en compte, parmi lesquels la mise en place de la pré-soumission. Bien qu'il s'agisse d'une procédure non prévue par la réglementation, JR juge très positive une telle approche, en ce qu'elle affiche une volonté de dialogue entre l'Agence avec les industriels.

II- Présentation de la procédure de Fast Track : organisation ANSM, critères d'éligibilité, jalons calendaires, phase-test et mesure des écarts

Le périmètre des fast-tracks englobe les essais portant sur le médicament. Ni les essais sur les autres produits de santé ni les demandes de modification substantielle ne sont concernés.

- Organisation interne

Dans le cadre de la mise œuvre des procédures FT, l'Agence a prévu un certain nombre de dispositions :

 - ✓ Une adresse générique pour le dépôt des demandes : aec-essaiscliniques@ansm.sante.fr
 - ⇒ il est précisé qu'afin de permettre un aiguillage optimal, la mention Fast track 1 ou Fast-track 2 doit apparaître dans l'objet de tous les échanges électroniques
 - ✓ Pour les questions d'ordre général relatives à la procédure Fast Track, l'adresse à utiliser est questions.clinicaltrials@ansm.sante.fr en complétant le champ « objet » du mail par les mentions suivantes : question fast track
- Comme énoncé précédemment, il existe deux types de fast track :
 - ✓ Le FT 1 ayant pour objectif l'accès rapide pour les patients aux traitements innovants (nouvelle molécule ou nouvelle association) dans les essais cliniques
 - ✓ Le FT 2 visant à accélérer la mise en place des essais cliniques pour les molécules ou associations de molécules déjà évaluées par l'ANSM.

Les documents additionnels ainsi que les guides rédactionnels correspondants seront diffusés en anglais ; à la question de savoir si une version française de l'ensemble des documents est nécessaire, les promoteurs industriels répondent par la négative ; la question sera posée aux représentants académiques (qui n'ont pu assister à cette réunion).

- Les critères d'éligibilité listés pour le FT1 à ce stade : ne sont pas éligibles les essais sur volontaires sains, les essais de design complexe et ceux sur des médicaments de thérapie innovante. Pour le FT2, Soutien au développement, la liste comprend les molécules ou associations de molécules déjà évaluées en France et dans la même indication que l'essai concerné. Ne sont donc éligibles ni les premiers essais en France ni les essais de design complexe ou essais sur les médicaments de thérapie innovante.
- L'ANSM propose les jalons calendaires suivants :

FT1		FT2	
J0	réception	J0	réception
J7	recevabilité	J7	recevabilité
J21	Envoi de questions	J14	Envoi de questions
J29	Réponses promoteur (*)	J22	Réponses promoteurs (*)
J40	Décision	J25	Décision

(*) réponses du promoteur dans un délai minimum et maximal de 8 jours

- Une phase test est prévue avec un démarrage en septembre, sur une durée de trois mois, avec un bilan établi à trois mois. Cette période test devrait permettre d'affiner et de faire évoluer l'outil au fur et à mesure. Un point d'attention a été fait sur les éléments suivants :
 - ✓ ces jalons ont été fixés en lien avec les objectifs du projet Essais cliniques et les mesures du CSIS
 - ✓ la procédure FT est fondée sur le volontariat des promoteurs et les jalons fixés ne sont pas juridiquement opposables ; il est cependant recommandé le cas échéant, de se conformer à ces jalons ; tout écart fera en effet l'objet d'un suivi.

S'agissant des documents annexes, A Raison fait remarquer que certaines informations générales sur l'essai/le produit... sont dupliquées par rapport aux informations à entrer dans la base EudraCT (formulaire CTA) et pointe le risque de ne pas avoir les ressources nécessaires pour ce travail, qui pourrait d'être simplifié. Les informations à fournir sont également plus nombreuses ; certaines données pouvant ne pas encore être disponibles selon le stade d'avancement du plan de développement.

En outre, il n'est pas toujours possible de fournir les informations demandées au sein de la filiale et il sera nécessaire d'anticiper les demandes auprès des maisons mères. L'ANSM prend note de ces remarques.

⇒ en réponse, SV indique que le libellé des documents annexes correspond à la récurrence des questions posées dans les courriers intermédiaires, visant par là-même à raccourcir les délais en limitant ces courriers. Ces documents annexes ont été communiqués largement en amont pour recueillir les commentaires et observations, et permettre plusieurs regards, celui des promoteurs et celui des académiques. Il convient donc de considérer ces documents comme un test à blanc visant à identifier et à dénouer les éventuels points bloquants, à la fois sur la partie Généralités et sur la partie Objectifs primaires.

De son côté, J Roux (JR) souligne le côté franco-français du test. Pour que les maisons-mères s'engagent dans cette démarche, il faudrait un bon rationnel (i.e. préfiguration ou anticipation de la mise en place du règlement européen). JR évoque les difficultés que pourraient avoir les promoteurs, notamment les filiales françaises, à compléter les documents additionnels ; ils pourraient en effet ne pas disposer des ressources, compétences et responsabilités nécessaires.

⇒ Il est rappelé que les commentaires sont attendus d'ici le 6/8 ; ces commentaires seront suivis de discussions et synthèse en interne, pour une finalisation des documents qui seront présentés lors de la prochaine réunion du Comité d'Interface Sous-groupe Essais cliniques au mois de septembre.

La phase test démarrera dès la troisième ou la quatrième semaine de septembre 2018. Il est toutefois proposé de recevoir cet été des dossiers « formatés », afin que les promoteurs puissent estimer le temps nécessaire pour constituer le format de dossier avec le document additionnel correspondant.

III – Point sur le chantier *Courriers de questions* mené dans le cadre du projet : catégorisation des questions posées, standardisation des libellés, libellés en anglais

Un travail est actuellement en cours à l'ANSM afin de standardiser et d'harmoniser les libellés de questions. Par ailleurs, comme précédemment annoncé, les questions pourront être adressées en anglais dès lors que le protocole déposé dans la demande d'AEC est en version anglaise.

Un point sera fait sur la mise en place de ces mesures lors de la prochaine réunion.

The logo for ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) features the lowercase letters 'ansm' in a bold, sans-serif font. The 'a' is purple, 'n' is green, 's' is blue, and 'm' is purple.

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Sous groupe Essais Cliniques du Comité d'Interface

4^{eme} réunion

DPAI - ANSM
11 juillet 2018




1. Point d'avancement du Projet d'optimisation des autorisations d'essais cliniques de l'ANSM


2. Présentation de la procédure de Fast Track : organisation ANSM, critères d'éligibilité, jalons calendaires, phase-test et mesure des écarts

3. Point sur le "chantier courriers de questions" mené dans le cadre du projet : catégorisation des questions posées, standardisation des libellés, libellés en anglais

4. Tour de table




1. Point d'avancement du Projet d'optimisation des autorisations d'essais cliniques de l'ANSM (revue du plan d'action CSIS)

- 
- ◆ La simplification des interfaces entre les promoteurs et l'Agence via notamment la dématérialisation des échanges, le travail de clarification des courriers intermédiaires.
 - ◆ Mise en œuvre de la partie dédiée à l'amélioration de la qualité des dossiers soumis par les promoteurs.
 - ◆ L'arrêt de la pratique des demandes de retraits d'essais cliniques de la part de l'ANSM, lorsque les délais réglementaires n'ont pas été respectés par cette dernière et que la mesure ne concerne pas la sécurité des patients.
 - ◆ La mise en place d'un circuit rapide de « fast-track », afin de permettre un accès le plus rapide possible aux traitements innovants pour les patients dans un besoin médical non couvert, sans alternatives thérapeutiques
 - ◆ La baisse en moyenne et en médiane des délais des essais cliniques très en-deçà des délais réglementaires de 45 jours pour les médicaments et les DM, de 110 jours pour les médicaments de thérapie innovante.



- ◆ Développement d'outils de suivi des délais.
- ◆ L'ouverture d'un dialogue spécifique avant la soumission des essais cliniques auprès de l'ANSM pour les promoteurs qui déposent des essais au design complexe (basket/umbrella) et des essais DM innovants, afin de garantir le respect des délais réglementaires et la sécurité des patients.
- ◆ Phase d'appropriation du plan « essais cliniques » par les promoteurs (information).
- ◆ Diffusion des résultats, à l'échelle nationale et internationale.
- ◆ Stratégie de positionnement de l'ANSM en tant que rapporteur européen.



2. Présentation de la procédure de Fast Track : organisation ANSM, critères d'éligibilité, jalons calendaires, phase-test et mesure des écarts

Périimètre

- ◆ Essai portant sur le médicament
- ◆ Demande d'autorisation d'essais cliniques (AEC)
 - Ne seront pas concernés
 - ❖ Essais sur autres produits de santé
 - ❖ Demande de modification substantielle

Organisation ANSM

- ◆ Adresse mail dépôt aec-essaiscliniques@ansm.sante.fr

- ◆ Identification des essais
 - Le formatage de l'objet des e-mails et le nommage des fichiers définis dans l'« *Avis aux promoteurs d'essais cliniques de médicaments/ tome 1* » est fortement recommandé
 - **Afin de permettre un aiguillage optimal, la mention « FT1 ou FT2 » devra être rajoutée dans l'objet de tous les échanges électroniques.**

- ◆ Adresse mail
 - Pour les questions d'ordre général relatives à la procédure Fast Track, l'adresse à utiliser est questions.clinicaltrials@ansm.sante.fr en complétant le champ « objet » du mail par les mentions suivantes : **question Fast track**

2 types de FT

	FT 1	FT2
	Accès à l'innovation	Soutien au développement
Objectifs	Accès rapide pour les patients aux traitements innovants (nouvelle molécule ou nouvelle association) dans les essais cliniques	Accélérer la mise en place des essais cliniques pour les molécules ou association de molécules déjà évaluée par l'ANSM
Doc additionnel V FR et V EN [1]	Généralités Partie Qualité Partie Non clinique Partie Clinique	Généralités Partie Clinique

[1] qui sera accompagné d'un guide rédactionnel pour les promoteurs V FR et V EN



Critères d'éligibilité

	FT 1	FT2
	Accès à l'innovation	Soutien au développement
éligibilité	Essais précoces [1] Onco pédiatrie et héματο pédiatrie Maladie rare Soutien à l'innovation (cad suite PHRC, CLIP ...)	Molécule ou association de molécules déjà évaluées en France Et dans la même indication [2] que l'essai concerné
Non éligibilité	VS Essai design complexe MTI	1 ^{er} essai France Essai design complexe MTI

[1] tout essai précoce cad essai du périmètre de la cellule essais de phase précoce + essai de phase II

[2] ou indication « similaire » mais en tout état de cause, essai pour lequel les données Q et NC ont déjà été évaluées (cad pas de nouvelles données Q ou NC)

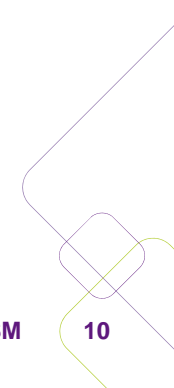




Jalons calendaires

	FT 1	FT2
	Accès à l'innovation	Soutien au développement
Calendrier proposé	J0 réception J7i (recevabilité) J21i (envoi de questions) J29i (réponses promoteur) [1] J40 décision	J0 réception J7i (recevabilité) J14i (envoi de questions) J22i (réponses promoteur) [1] J25 décision


[1] réponses du promoteur dans un délai maximum de 8j





Phase-test et mesure des écarts

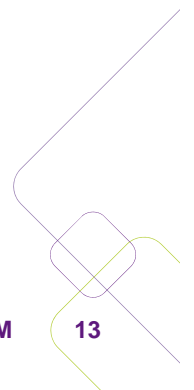
- ◆ Date de démarrage : septembre 2018
- ◆ Phase test : durée de 3 mois
- ◆ Bilan : à 3 mois
- ◆ Suivi des indicateurs : à déterminer
- ◆ Points d'attention
 - Les dates jalons ont été fixées **volontairement** dans le cadre de la procédure FT en lien avec les objectifs du projet EC et des mesures du CSIS.
 - Cette procédure est fondée sur le **volontariat** des promoteurs, les dates jalons indiquées ne sont pas juridiquement opposables.
 - Toutefois, l'ensemble des parties prenantes s'efforcera de respecter scrupuleusement ces dates jalons (toute déviation aux jalons théoriques feront l'objet d'un suivi).



3. Point sur le "chantier courriers de questions" mené dans le cadre du projet : catégorisation des questions posées, standardisation des libellés, libellés en anglais



- ◆ Catégorisation des questions posées,
 - ◆ Standardisation des libellés,
 - ◆ Libellés des questions en anglais (si le protocole est en anglais)
-
- Date de mise en application : à déterminer



4. 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.