

**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 6 janvier 2020

**Compte-Rendu de la réunion du sous-groupe
Essais cliniques du Comité d'interface du 8 octobre 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

Promoteurs académiques

Serge BUREAU, APHP CPI

Valérie PLATTNER, CHU Lyon

ANSM

Laurence FLUCKIGER, Evalueur réglementaire, DAJR

Lucie DAVESNE, Evalueur réglementaire, DAJR

Elodie CHAPEL, Directrice DPAI

Marc MARTIN, Directeur Adjoint DPAI

Valérie NADJARIAN, Référent processus Essais cliniques DPAI

Rappel de l'ordre du jour :

- Éléments de stratégie européenne envisagée dans le cadre du futur règlement EU
- Bilan Fast Track
- Discussion autour de certains points de doctrine
 - o Essais de Design complexe
 - o Place des comités de surveillance indépendants
- Projet d'envoi d'accusé de réception automatique
- Tour de table

Introduction

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

Éléments de stratégie européenne envisagée dans le cadre du futur règlement EU (EC)

Pour information, la mise en place du règlement européen devrait se faire courant 2020. Dans le cadre de la procédure d'évaluation coordonnée du futur règlement européen, il appartiendra aux promoteurs de proposer un pays référent. Le choix sera-t-il déterminé par le médicament expérimental (nombre d'essais déjà évalués en France), le domaine thérapeutique ou les délais d'instruction ?

Sur les critères de choix, un certain nombre de points sont à noter :

- La stratégie n'est pas univoque. Certains laboratoires choisissent de privilégier les pays ayant une expérience dans la VHP, d'autres ceux ayant mis en place des phases pilotes. D'autres encore soulignent l'expertise spécifique de la France sur l'oncologie et les phases précoces.
- Le critère des délais paraît essentiel. En ce sens, la mise en place du dispositif Fast Track est très constructive. Cependant, les délais s'apprécient de manière globale, à l'aune également des performances des CPP. Lorsque les CPP ne tiennent pas les délais, les laboratoires sont mis en difficulté. Sur ce plan, d'autres pays sont plus rapides.
- S'agissant des gammes thérapeutiques pour les essais à promotion industrielle, la France est très bien placée en oncologie mais aussi dans le traitement des maladies rares. Les promoteurs académiques n'ont pas de gamme privilégiée ; ils s'investissent projet par projet.
- La question de la pertinence de l'évaluation
La nature des questions posées entre également en ligne de compte ; la pertinence des questions démontre la robustesse de l'évaluation. C'est un point fondamental.
EC rappelle qu'en termes de stratégie, c'est la compétence du pays qui importe, la solidité de l'expertise. Cela vaut également pour l'évaluation AMM. L'ANSM a beaucoup travaillé sur les questions afin de clarifier les attentes.
- L'importance de la communication
Pour promouvoir le choix de la France, il faut communiquer efficacement sur :
 - o les délais
 - o les nouveaux outils mis en place pour optimiser la gestion des essais cliniques
 - o la formalisation des procédures
 - o la possibilité de réunions de pré-soumission
 - o l'ouverture au dialogue de l'Agence.

Anne Galaup-Paci (AGP) évoque certains travaux réalisés dans le cadre du CSIS, l'élaboration notamment d'une brochure de valorisation de la recherche clinique en France, par Business France et F-CRIN.

- La lisibilité du système pour les acteurs internationaux
Jacques Roux (JR) note que sur certains points, le fonctionnement FR est perçu comme peu lisible et compliqué : tirage au sort pour le choix des CPP, questions posées parfois mal interprétées. Le positionnement de l'Agence sur les DSMB ou les essais à design complexe peut venir renforcer cette impression.

A cet égard, il est indiqué que dans la perspective de la mise en place du règlement européen, les doctrines mises en avant par la France sont déjà partagées avec l'ensemble des Etats membres.

Plus globalement, il est précisé que la mise en place du règlement va participer à améliorer l'attractivité européenne :

- sur la partie réglementaire, l'Europe réussit à se positionner favorablement avec un protocole unique en fin d'évaluation coordonnée
- sur les délais, elle gagne en rapidité et devient très compétitive.

Ce que les filiales attendent, c'est que le premier centre investigateur qui initie la recherche se situe sur le territoire français.

Bilan du Fast Track

Le bilan à 12 mois montre que les délais d'autorisation respectent les objectifs fixés au lancement du dispositif :

- pour le FT 1 (accès à l'innovation), le délai moyen est de 33 jours pour 19 dossiers reçus (18 promoteurs industriels, 1 promoteur académique FR) ;
- pour le FT 2 (soutien au développement), le délai moyen s'établit à 15 jours sur 20 dossiers reçus (18 promoteurs industriels, deux académiques UE).

Une réflexion est en cours sur les critères d'éligibilité en intégrant les projets PHRC dans les FT 1.

Sur les MTI, les résultats sont encore préliminaires, puisque le dispositif a été déployé dans un second temps et que les dossiers sont souvent plus longs à constituer, avec un flux bien moindre que pour les essais médicaments. Une réunion sur le sujet est prévue prochainement dans le cadre de la mesure CSIS.

⇒ AGP serait intéressée par un retour sur cette rencontre.

Le bilan est jugé positif et prometteur puisque les délais affichés ont toujours été inférieurs aux délais prévus. Jacques Roux (JR) invite l'ANSM à communiquer non seulement sur ce point, mais aussi sur l'ouverture de l'Agence au dialogue, que ce soit en amont du dépôt ou aux différentes étapes de l'évaluation.

A ce titre, EC évoque la mise en place d'un guichet innovation, véritable plate-forme interactive conçue pour simplifier les démarches et les contacts entre ANSM et promoteurs, mais aussi pour assurer la transparence.

Discussions autour de certains points de doctrine

Essais de design complexe

Le sujet a été porté au sein du CTFG pour aboutir à une position commune européenne sur la gestion de ce type d'essai (recommandations publiées en février 2019).

Dans contexte, Marc Martin (MMA) souligne notamment la nécessité :

- de justifier le choix du design complexe
- d'anticiper et de justifier les adaptations ultérieures (ajout d'un bras, changement de cohorte...) ; il faut anticiper les modifications pour créer les conditions d'une évaluation rapide
- d'assurer la sécurité des patients, notamment par des règles d'arrêt intra-cohortes, qui sont souvent manquantes, et des Comités d'évaluation comportant une part d'indépendance
- de prévoir les règles de transparence
- de promouvoir les contacts préalables promoteurs/Agences, avant la soumission initiale ou en cas de modification substantielle présentant des enjeux importants d'évaluation (en cas de modifications majeures du protocole et de la B.I).

Il est à noter que les grandes lignes de la position de l'Agence sont partagées avec les autres pays européens.

Place des comités de surveillance et indépendance

La mise en place d'un comité de surveillance supervisant les données est un élément important pour garantir la sécurité des patients, notamment pour les essais évaluant des molécules ou des combinaisons de molécules dont le profil de tolérance est encore mal connu, pour les essais impliquant des patients atteints de pathologie à risque vital ou pour les essais incluant plusieurs cohortes conduites simultanément (design complexe).

Leur indépendance est un élément qui relève de la responsabilité du promoteur et qui s'intègre dans les recommandations européennes. L'indépendance permet de garantir que les propositions de ce comité seront considérées comme pertinentes par les autorités réglementaires, par les patients et par le grand public. Ce point n'est pas un élément bloquant lors l'évaluation initiale de l'essai par l'ANSM et peut s'avérer important en cours d'essai, par exemple à l'occasion de l'évaluation d'un événement de vigilance, d'une modification substantielle ou d'une inspection.

EC rappelle que le texte de l'EMA actuellement en cours de finalisation sur la question des comités de surveillance indépendants, inclut également la question des essais précoces où il faut qu'il y ait une part d'indépendance par les membres du comité.

La question est diversement interprétée :

- JR craint que cette mesure ne s'avère in fine inopérante car il serait trop long de réunir des experts indépendants. Pour les industriels, la sécurité du patient est un enjeu majeur : en cas de problème sur un essai, tous les experts concernés se réunissent très rapidement.
- Il est également mentionné que le type d'essai précoce devrait être pris en compte (essai d'escalade de doses uniquement ou avec cohortes d'expansion).
- Pour Serge Bureau, c'est une bonne mesure, la partie la plus longue et la plus difficile, est la constitution du DSMB lui-même. Par la suite, c'est le choix de l'engagement et de la responsabilité : les experts savent se rendre disponibles quand il le faut.
- De son côté, AGP indique que le terme « dose d'indépendance » est souvent mal compris, ce qui rend difficile la mise en place de ces comités d'un point de vue organisationnel.

EC souligne la disponibilité de l'Agence. Il ne faut pas hésiter à solliciter l'ANSM en cas d'interrogations sur le sujet.

La question des comités de surveillance et de leur indépendance est également prise en compte par les CPP. Un groupe de réflexion a en ce sens été mis en place avec la CNRIPH et la CNCP, sous l'égide de la DGS. L'ANSM, le LEEM et les promoteurs académiques y ont été invités.

Projet d'envoi d'un accusé de réception automatique

Ce projet issu du projet Essais cliniques 2018 fait partie des mesures de simplification qui avaient été identifiées. Ainsi, il est prévu que le demandeur reçoive de manière automatique un accusé de réception de son dépôt à l'agence le lendemain de son envoi : ce document comportera l'ensemble des informations réglementaires nécessaires (délais d'instruction fixés) et utiles au promoteur (référence interne ANSM, Direction concernée).

Ce dispositif va concerner dans un premier temps les demandes initiales médicament et MTI en procédure standard uniquement et pourra dans un deuxième temps être élargi aux autres procédures, ou MSA.

La mise en production est prévue d'ici la fin de l'année 2019.

Globalement, ce projet est très bien accueilli par les promoteurs.

Tour de table

- **Référentiel partagé d'indicateurs de performance de la recherche clinique (mesure CSIS) (AGP)**
Le référentiel co-construit par les acteurs publics, privés et institutionnels de la recherche clinique devrait être prochainement publié. Afin de suivre ces indicateurs au périmètre du médicament, le Leem a développé une base de données (OSCAR) qui sera fonctionnelle à partir du 15 octobre. Les promoteurs industriels et leurs CROs pourront renseigner les données dans cet outil.
- **Disponibilité du Tome 2 de l'avis au promoteur sur la vigilance des EC (DAJR)**
Sur ce point, les discussions sont toujours en cours ; l'information quant à la parution sera communiquée dès que possible.
- **Travaux en cours dans le cadre du CSIS**
La question reste ouverte sur la stratégie européenne. En dehors de ce point, l'ensemble des projets concernant l'Agence a été couvert.
Ces derniers mois ont été consacrés aux CPP, à leur future réorganisation, au cadrage de leurs missions, un sujet qui relève de la compétence de la DGS. Les choix sont en effet arbitrés au niveau du Ministère des Solidarités et de la Santé, en lien avec les services du Premier Ministre.
- **Mise en place du règlement européen**
Une boîte générique existe et peut être utilisée pour faire remonter des sujets en vue de la mise en place du règlement. EC incite les promoteurs à se rapprocher de l'Agence et à ne pas hésiter à faire remonter des sujets.
- **Prochaine réunion**
Une prochaine réunion sera programmée en début d'année 2020.