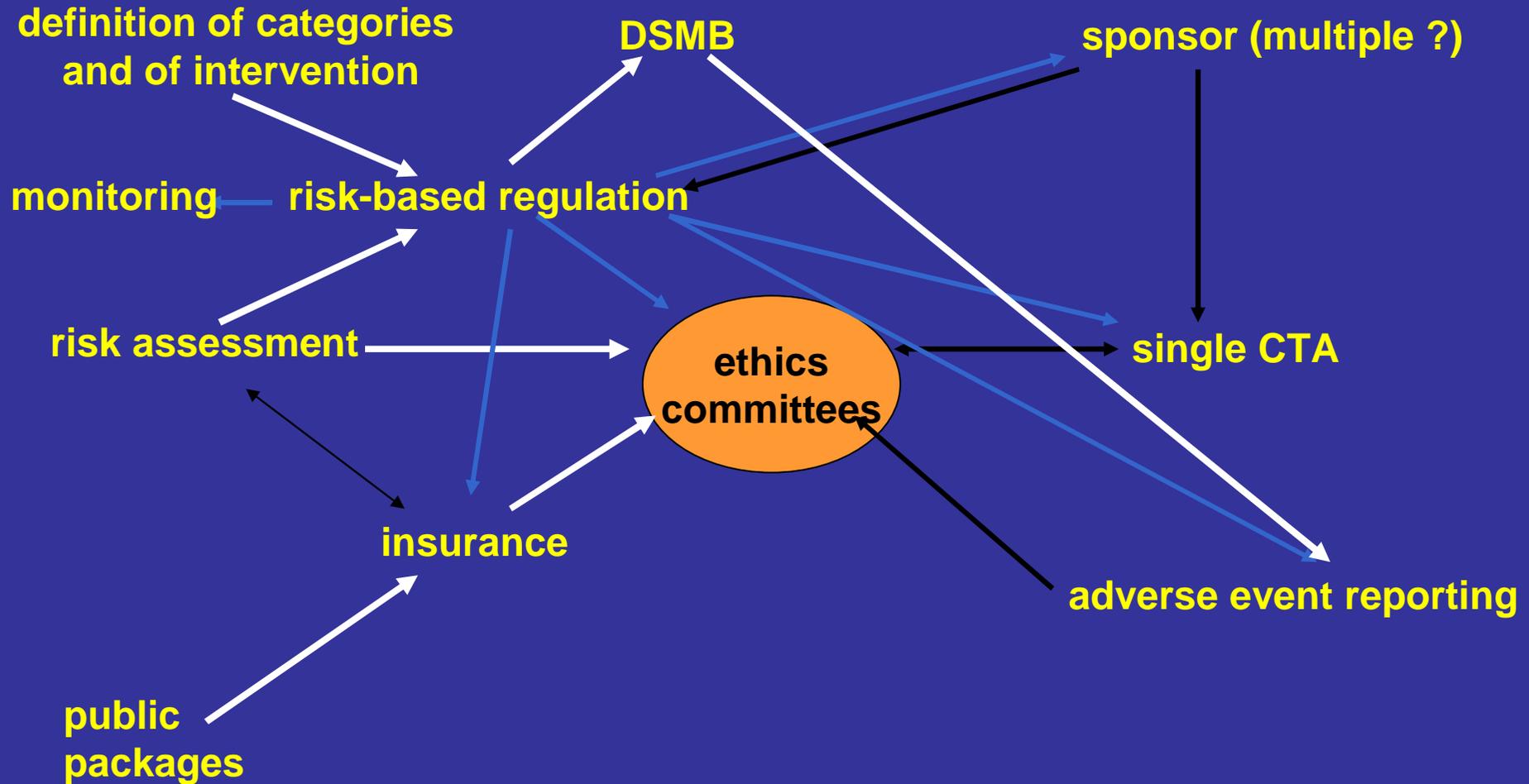


# **TR 4 "Législation des essais cliniques : préparer la révision de la Directive Européenne (DEEC)"**

**Modérateurs: F Zannad, P Bilbault**  
**Coordinateurs: C Belorgey, D Golinelli**

# Interdependencies



# Thèmes directeurs de la TR

☺ **Application**

☺ **Simplification**

☺ **Harmonisation**

# Travaux de la TR

- **5 groupes de travail** (*états des lieux, simplification adm, PV, AC/CE, approche basée sur le risque liée à la Recherche*)
- **Constats des institutionnels et des industriels**
- **Analyse et recos des groupes de travail**
- **Changements à proposer**
- **Comment faire aboutir ces recos**

# Constats des institutionnels

- Beaucoup d'initiatives Eur : ECRIN, ICREL, ESF, ...
- Nb essais ok mais délais de mise en place allongés (+24%) et charge de travail ++
- Souhait d'une évaluation par AC unique avec CE certifiés par pays
- Nécessité d'une modulation du risque ajouté par la recherche

# Comparison of national requirements

EC

CA

sponsor

insurance

AER

AT DK FR DE HU IE IT ES SE UK

AT DK FR DE HU IE IT ES SE UK

AT DK FR DE HU IE IT ES SE UK

AT DK FR DE HU IE IT ES SE UK

AT DK FR DE HU IE IT ES SE UK

ETHICS COMMITTEE

COMPETENT AUTHORITY

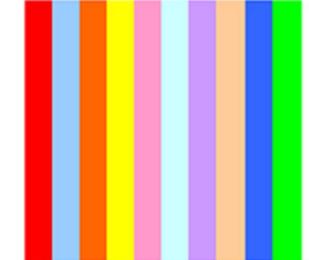
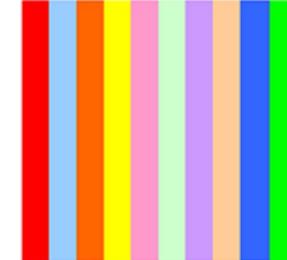
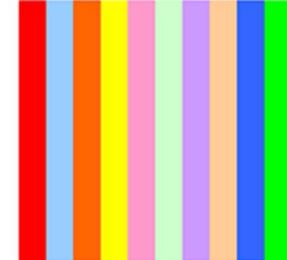
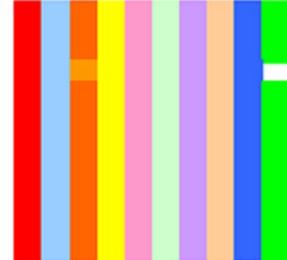
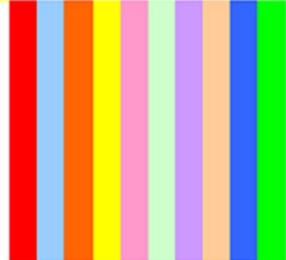
SPONSOR

INSURANCE

AER

1 - CT on MP

phase 1  
phase 2  
phase 3  
phase 4  
biotherapy  
tissue eng  
cell therapy  
biopharmaceut.  
gene therapy  
blood-derived  
MAB, prot, pept  
oligonucleotides  
vaccines  
fixed combination  
multimodal



2 - CT on MDevice

alone  
with MP  
authorised  
non authorised  
authorised  
non authorised



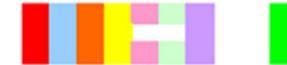
3 - Other TTT trials

radiotherapy  
surgery  
transplantation  
transfusion  
physical therapy  
psychotherapy



4 - Diagnostic studies

in vivo  
in vitro  
imaging



5 - Nutrition

nutritional  
nutr. Supplements



6 - Other clin. research

CAM  
biobanks  
physiology  
pathophysiology  
psychology



7 - Epidemiology

pharmacoepidemiology  
interventional  
non interventional  
epidemiology  
interventional  
non interventional  
registries of patients



# Constats des industriels

- **Filiales:**
  - **Nécessité de simplifications ++**
- **Maisons mères:**
  - **Enquête sur 25 labos: plus d'harmonisations ++**
  - **Spécificités++ ou interprétations ≠ selon les pays**
  - **Différences nationales sur certificats GMP et SUSAR**
  - **Hétérogénéité des CE : demandes plus scientifiques des comités locaux**
  - **Avis divergents entre AC ou entre AC et CE**

# Répartition des rôles CE et AC

- **Enquête sur les CE (19 pays)**
  - Répartition des tâches et composition différente selon les CE dans les pays
  - Peu d'échanges entre AC et CE
- **Recommandations:**
  - Appliquer la **Guidance dossier pour CE** au niveau Eur et harmoniser via EUREC.
  - La vérification de la qualification des investigateurs ne justifie pas le maintien des comités locaux
  - 1 seul dossier (électronique sur le modèle espagnol)
  - 1 seul CE par pays ou région

**EUREC : European Network of Ethics Committees**

# Pharmacovigilance

- *One major pharmaceutical company estimated that during 12 months issued:*
  - **26,000 periodic line listings**
  - **A further 138,000 individual SUSAR case reports to investigators and Ethics Committees across Europe**
- *Investigator citation:*  
**“Le laboratoire nous livre une meule de foin – à nous de trouver l’aiguille cachée”**



# Recos sur la pharmacovigilance

- **CE :**
  - Plus de SUSAR ni de listings semestriels
  - Accès Eudravigilance, Executive summary des RAS, faits nouveaux (définition à revoir)
  - Recos d'infos précises lors des amendements (bien remplir le formulaire)
- **Investigateurs :**
  - Pas de SUSAR mais faits nouveaux et Executive summary du RAS

# Améliorations sans changement (1)

- **Fonctionnement des CE**
- **Harmonisation entre les CE**
  - **Intra pays** : *dossiers harmonisés, format unique, guichet unique, avis type, référentiels*
  - **Inter pays**
  - **Outil électronique (communication inter CE, accès à EudraCT)**
  - **Formation et certification**
- **Meilleures définitions (Guidances)**
  - **des médicaments expérimentaux**
  - **du contenu des dossiers destinés à AC/CE**
  - **des modifications substantielles**

## Améliorations sans changement (2)

- Faire appliquer la Directive dans tous les pays (la Commission EU doit vérifier la mise en œuvre)
- Clarifier et renforcer le rôle de l'EUREC
- .....

*En attendant, continuer de simplifier et d'harmoniser en FR même en dehors du champ de la Directive*

# Changements de la Directive

- Pharmacovigilance
- Approche liée au risque ajouté par la recherche
- Rôles respectifs des AC et des CE

**→ Avoir une législation EU couvrant la totalité de la Recherche Clinique ?**

# Simplifier le processus d'autorisation

- Avoir la possibilité d'une autorisation européenne de l'essai (cf procédures AMM)
  - Procédure centralisée (EMA)
  - Procédure décentralisée
- Garder la possibilité existante (autorisation nationale)

.....Le tout restant au choix du promoteur

→ Règlement EU ?

## **Points de la Directive à ne pas modifier**

- **Ne pas augmenter les délais d'autorisation**
- **Garder la possibilité de procédures nationales**
- **Ne pas davantage compliquer la PV**
- **Principes de Protection des personnes**
- **.....**

# Comment faire aboutir ces recos?

- Développer une recherche sur la performance de la Directive (*observatoires, indicateurs*)
- Utiliser et faire travailler ensemble les coordinations communautaires (*CTFG, EUREC, EFPIA, ECRIN, ESF, IWGGCP, EFGCP, EPF....*)
- Lobbying auprès des parlementaires EU
- Utiliser les consultations publiques

*Guideline on request for autorisation of a clinical trial approval*

*<http://ec.europa.eu/entreprise/pharmaceuticals/clinicaltrials>*

# Comment faire aboutir ces recos?

- Suivi de Giens *via* des groupes de travail
  - Le + urgent : approche basée sur le risque ajouté par la Recherche (échelle de risque)
  - Aspects techniques / réglementaires / juridiques des propositions pour la procédure centralisée et l'approche basée sur le risque
  - Méthodologie d'évaluation des mesures d'amélioration de la Directive ou de son application

## Nouvelle approche basée sur le risque ajouté par la R (1)

- Les études de stratégie thérapeutique médicament considérées comme des RBM mais leur cadre pas forcément adapté
- En FR : simplification actuelle « soins courants » et à venir avec la Loi Jardé « risque négligeable par rapport à l'utilisation normale »

## Nouvelle approche basée sur le risque ajouté par la R (2)

- **Conditions de ces simplifications:**
  - ❖ **BPC respectées**
  - ❖ **Responsabilités du promoteur** (*consentement, EIG++*)
  - ❖ **Phases IV avec nouvelle approche du risque pour les personnes et les données** (*expériences CE Vienne, CPP Hôp St Louis*) où c'est le promoteur qui classe le niveau de risque qui est ensuite validé par le CE (*qualification à confirmer cf santé publique sous la responsabilité de l'AC ?*)

## Nouvelle approche basée sur le risque ajouté par la R(3)

- **Questions pour phases IV médicament**
  - **Quelle finalité de la recherche et quelle nature du risque?**
    - **protection de l'individu dans le risque expérimental versus démarche de pratique de soins**
    - **conditions de réparation**
  - **S'inspirer des autres pays :**
    - ∞ **Allemagne (projet Adamon)**
    - ∞ **UK (grilles de risque)**

## Questions à traiter pour une approche basée sur le risque ajouté par la recherche

- Processus et dossier (AC, CPP)
- Niveau de monitoring cf Giens 2005
- Modalités de consentement et d'information aux patients
- Pharmacovigilance
- Étiquetage des produits
- Circuit pharmaceutique
- Gratuité des produits
- Système d'AQ
- Assurance
- Archivage
- .....

# Participants à la TR 4

ABITEBOUL Michel

BELORGEY Chantal

BERTRAM Delphine

BILBAULT Pascal

CORNU Catherine

CHASSANY Olivier

DEMOTES MAINARD Jacques

DEMAREZ Jean-Paul

DIEBOLT Vincent

DUBRAY Claude

ERICSON Mats

GOLINELLI Danielle

FRIJA ORVOEN Elisabeth

HIRSCH François

JUILLET Yves

LAMARQUE Véronique

LE COENT Rémi

LIBERSA Christian

MAREY Christine

MARCHENAY Brigitte

MIJONNET Armelle

PLATTNER Valérie

RAISON Anne

ROSSIGNOL Patrick

RUSCH Philippe

SIBENALER Claire

SIMON Tabassome

ZANNAD Faiez

**Merci de votre  
présence matinale !!!**