

Loi Jardé et Règlement Européen sur les essais de médicaments

Harmonisation et mise en œuvre des nouvelles réglementations

Table ronde n°5 - GIENS 2016

D. DEPLANQUE, S. SENECHAL-COHEN, F. LEMAIRE
pour l'ensemble des participants à la table ronde

Les Ateliers de Giens

*Rencontres Nationales
de Pharmacologie et de Recherche Clinique
pour l'Innovation Thérapeutique et l'Évaluation des Technologies de Santé*



Principaux éléments de contexte

- Une modification profonde de la réglementation
 - Extension du champ (recherche sur la personne humaine)
 - Plusieurs modalités particulières nouvelles
- Des éléments techniques à mettre en œuvre rapidement
- De nouveaux interlocuteurs (CEREES, Commission...)
- Des difficultés dont certaines étaient prévisibles :
 - Télésopage avec les éléments du règlement européen
 - Menace de submersion des CPP (thèses, mémoires...)
 - Contestation de la FEBEA suite à la publication du décret

Un long parcours avant mise en œuvre...



Liberté • Égalité • Fraternité

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

LOIS

LOI n° 2012-300 du 5 mars 2012
relative aux recherches impliquant la personne humaine (1)

NOR : SASX0901817L



RÈGLEMENTS

RÈGLEMENT (UE) N° 536/2014 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL
du 16 avril 2014

relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE
(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

Ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016
relative aux recherches impliquant la personne humaine

NOR : AFSP1608692R

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

Décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016
relatif aux recherches impliquant la personne humaine

NOR : AFSP1621392D

Remise à plat des différents textes

- Précision périmètres respectifs Loi Jardé/Règlement européen
- Randomisation de l'attribution des dossiers aux CPP ...
- Modification du processus d'autorisation CNIL dont l'application de nouveaux référentiels (MR001 et MR003)
- De nouveaux interlocuteurs :
 - CEREES (évolution future du CCTIRS)
 - Commission nationale chargée de la coordination, de l'harmonisation et de l'évaluation des pratiques des CPP
- Quelques nouvelles modalités particulières :
 - Consentements, analyses génétiques, assurance sociale...
 - Autorisations de lieu
 - Gestion et mise à disposition des médicaments...

Loi Huriet-Sérusclat
modifiée en 2004 et 2006
(en application jusqu'au 16/11/2016)

Loi Jardé
Texte réglementaire 2009-2016 - Décret 16/11/2016
(application à partir du 17 novembre 2016)

Règlement européen
Adoption le 16 avril 2014
(applicable en 2018)

Recherche Bio-Médicale (RBM)
avec ou sans produits de Santé

Type 1 - Interventionnelle
(avec ou sans Produits de Santé)

Essais cliniques médicaments

Type 1 - Interventionnelle
(Dispositifs médicaux et hors médicament)

Soins Courants *

Type 2 - Risques et contraintes minimales

Non Interventionnelle

Observationnelle sur l'Homme
Collection biologique
Recherche sur des données

Type 3
Non interventionnelle
(dont Produits de Santé avec AMM)

Type 3
Non interventionnelle
(dont Produits de Santé avec AMM ?)

Recherche sur des données

CPP +
Autorité compétente

* CCTIRS
+ CNIL

CPP +
Autorité compétente

CERES + CNIL

Portail européen + CPP

CCTIRS+CNIL si hors référentiel MR001

CERES+CNIL si hors référentiels MR001 et MR003

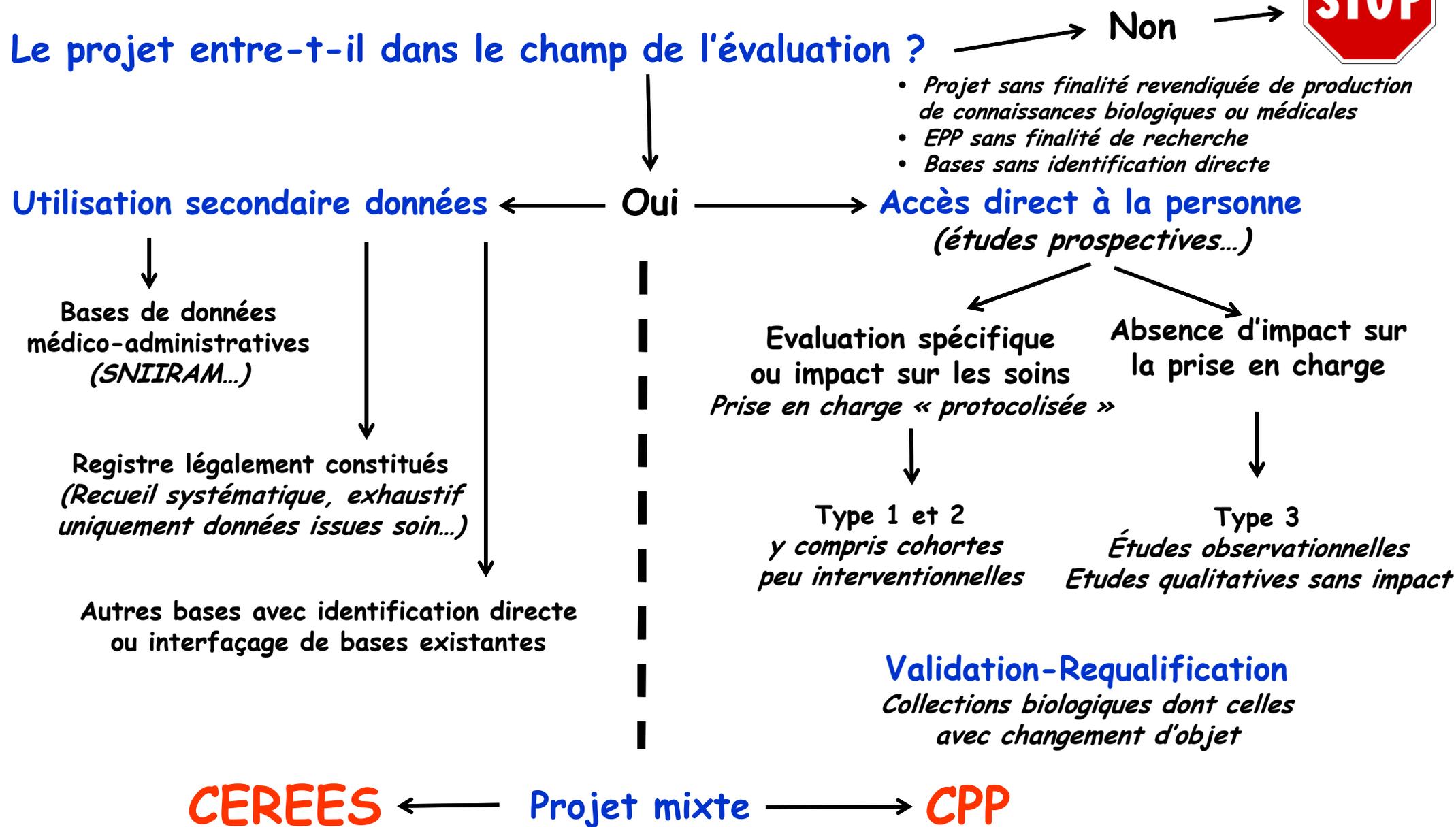
Phase pilote du Règlement européen

- Une initiative unique en Europe
- Partenariat entre l'ANSM, les CPP et les promoteurs
- Volonté de contribuer ensemble aux futurs processus
- Bilans réguliers avec adaptation du guide de pratique
- Plusieurs points ayant fait l'objet d'avis communs :
 - Définition du J_0 partagé par l'ANSM et les CPP
 - Calendrier prédéfini respectant les contraintes du règlement
 - Structure des dossiers
- In fine, des délais globalement maîtrisés

Recommandations - 1

- Mise en œuvre d'une procédure unique d'examen au CPP pour les projets dans et hors règlement européen
- Mise à jour des référentiels MR001 et MR003 pour concordance entre définitions et cadres réglementaires
- Préciser rôles du CEREES / CPP en termes de guichet, développer un algorithme simple de tri des projets
- Simplifier la mise à disposition et le financement des médicaments avec AMM pour les recherches sans finalités commerciales (HAS - Assurance maladie)

Compétences CEREEES - CPP



CPP et Commission nationale

- Un changement majeur : La randomisation des CPP...
- Processus technique qui reste à parfaire :
 - Ouverture page dédiée sur le site vrb (48h pour envoi dossier)
 - Outils plus professionnel avant décembre 2017 ?...
- Il reste un certain degré d'inconnu sur les rôles de la Commission et de son secrétariat versus la CNCP...

Analyse adaptée au risque et "Fast-track"

Responsabilité CPP	Recherche impliquant la personne humaine classification et justification par le promoteur				
	Oui		Oui, minime		Non
	Médicament (Avis unique)	Hors médicament	Médicament (avis unique)	Hors médicament	Observationnelle
Valider & vérifier	Balance B/R	Balance B/R	AMM	Liste (non exhaustive)	Absence modif prise en charge
Expertise Partie 1 (méthodo, scient.)	NON	Oui (rapporteur)	NON	<ul style="list-style-type: none"> • Fast-Track +++ • Le CPP n'est pas un comité scientifique qui redéfinit le protocole • Idem pour les amendements 	
Expertise Partie 2 éthique + protection des données	Oui (rapporteur)	Oui (rapporteur)	Oui (rapporteur)		

L'analyse du CPP ne doit pas être plus exigeante et prolongée pour une étude observationnelle que pour une étude de phase 1...

Possibilité intégrée dans le décret pour les recherches de type 2 et 3

Recommandations - 2.1

A mettre en œuvre à court terme

- *Ouverture immédiate de la phase pilote à tous les CPP et alignement des délais sur ceux du règlement européen*
- *Approche basée sur le risque avec possibilité d'évaluation en formation restreinte, le cas échéant sous forme de réunions dématérialisées (conférences téléphoniques, skype, webex ...)*
- Format unique de recevabilité des dossiers avec calendrier +++
- Rôle exécutif réel du secrétariat de la Commission +++
 - Organisation pratique de la randomisation
 - Bilan et éventuelles mesures d'ajustement à 6 mois de la mise en œuvre
 - Mise en œuvre des actions de formation

Recommandations - 2.2

A mettre en œuvre à plus long terme

- **Modalités concernant les CPP :**

- Informatisation des CPP et dématérialisation complète des échanges de documents et de dossiers
- Système d'information partagé en réseau (avec la Commission) +++

- **Rôles de la Commission et de son secrétariat**

- *Représentativité de tous les acteurs de la recherche clinique*
- Harmonisation et rédaction de procédures relatives aux pratiques des CPP dont modalités de validation de la qualification des investigateurs (CV type « allégé »...)
- Implication Commission sur une classification et un guide d'évaluation des amendements (substantiels/non substantiels par catégorie de recherche)
- Formation « contrainte » voire certification des membres des CPP...

Gestion des EIG et études de phase 1

- Définition des faits nouveaux qui reste très large...
- Mesures de précaution disproportionnées notamment la suspension des essais de phase 1 chez volontaires indemnes d'affection à l'occasion d'une hospitalisation sans lien avec les produits à l'essai...
- Discordance(s) avec la réglementation européenne
- Problèmes pratiques liés à la reprise des études

Recommandations - 3

- Remise à plat de la définition des EIG et des faits nouveaux à l'échelon européen +++
- Revenir à une proportionnalité des mesures intégrant le bon sens et une approche basée sur le risque lors de la suspension des études
- Définir précisément les modalités de reprise des études suspendues (rôles respectifs des promoteurs, ANSM et CPP, délais, modalités de consentement...)

Enjeux de formation...

- Les personnels « experts » : Commission, CPP, CEREEES, ANSM...
- Les personnels dépendants des promoteurs :
 - Académiques
 - Industriels
 - Cas particulier de l'investigateur « promoteur » et des responsables de Département de Médecine générale des Facultés...
- Les personnels liés à l'investigation :
 - Les investigateurs au sens de la nouvelle réglementation (actuels et futurs) : évolution vers une certification...
 - Les autres personnels de l'équipe d'investigation (TEC, IDE, PUI, CRB, plateaux techniques...)
 - Les pharmaciens d'officine...
- Les personnels des CRO...

Recommandations - 4

- Prioriser les actions de formation auprès des membres de CPP et de la Commission nationale avant les autres personnels en activité ; mise en œuvre de discussions auprès des responsables de formations diplômantes y compris pour les futurs médecins,
- Proposer des outils (guide explicatif en partenariat avec DGS - Commission nationale) et élaboration de modules d'enseignement à distance par type de responsabilités ou d'activités,
- Impliquer les structures partenaires de la recherche clinique (DGS, CNCR, ANSM, Commission nationale, DRCI, industriels...) pour mise à disposition de contenu ou mise en œuvre d'un fond spécifique.

D'autres évolutions à court terme...

- **Un décret modificatif en rédaction et prochainement validé...**
 - Précisions sur les recherches impliquant la personne humaine
 - Évaluation des mécanismes physiopathologiques et de l'efficacité diagnostique, thérapeutique et préventive des produits, avec une finalité directe (cosméto.)
 - Exclusion des travaux sur pratiques professionnelles, l'enseignement et données
 - Révision de la liste des risques minimales = suppression d'interventions sans risque (morphologie, prise pression artérielle, recueil d'excreta...)
 - Procédure « ultra-simplifiée » si uniquement entretiens ou questionnaires
- **Révision Loi Informatique et Liberté (Règlement européen data)**
 - Adoption dispositions relatives analyses génétiques (échantillons existants)
 - Suppression de la soumission à l'INDS des recherches type 3 HPS

Conclusion

- Transformation profonde des procédures de soumission et de nombreux aspects pratiques en recherche clinique
- Désir partagé d'éviter le montage d'usines à gaz et surtout de favoriser ce qui fonctionne (= évaluation)
- Nécessaire harmonisation des procédures tenant compte des contraintes du règlement européen...
- Des enjeux majeurs sur la formation
- Nécessité absolue de demeurer attractif...



Les Ateliers de Giens

Rencontres Nationales

de Pharmacologie et de Recherche Clinique

pour l'Innovation Thérapeutique et l'Évaluation des Technologies de Santé

