

ansm

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Le règlement (UE) n°536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments

**Formation à l'attention des
responsables administratifs des CPP**

Paris, le 20 septembre 2019

Règlement européen (UE) n°536/2014

- ◆ Concerne les recherches interventionnelles sur **médicaments (RIPH1 de loi Jardé) : EC médicament sans AMM ou hors AMM et EC médicament avec AMM + interventions**
- ◆ Exclusion des recherches observationnelles sur le médicament : la loi Jardé s'applique à elles (RIPH 3)
- ◆ Abroge la directive 2001/20/CE sur les EC de médicaments
- ◆ **Acte juridique obligatoire : Application directe en France**
 - Pas de transposition nécessaire
 - Mais toilettage du CSP pour exclure EC médicament dans la loi Jardé à l'appl du règlement et ajout d'un chapitre spécifique pour préciser dispositions de la loi Jardé applicables quand le règlement renvoie au droit national
- ◆ Le règlement **s'impose à tous** : Etats membres, ANSM, laboratoires, universités, chercheurs, etc...



Promoteur
dépose
un seul dossier pour
l'EC en Europe

Que l'essai clinique (EC)
ait lieu dans un seul Etat
membre (EM) ou
plusieurs dans l'UE

Portail européen

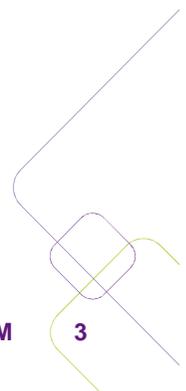
Procédure d'évaluation double :

Partie I dossier : évaluation scientifique nationale par l'autorité compétente (AC)  ANSM
ou coordonnée européenne entre AC 
de chaque Etat où se déroule l'EC

+

Partie II dossier : évaluation éthique  CPP
par comité d'éthique (CE) de chaque Etat

**Décision nationale
unique /Etat membre
sur partie I et partie II** 



Contenu du dossier de demande d'EC déposé sur le portail européen

Dossier partie I :
Evaluation scientifique
par l'autorité compétente
(France: ANSM)

- Lettre d'accompagnement
- Formulaire de demande UE
- Protocole (dont la méthodologie)
- Brochure pour l'investigateur
- Documents relatifs au respect des BPF pour le médicament expérimental (ME)
- Dossier du ME
- Dossier du médicament auxiliaire
- Avis scientifique et plan d'investigation pédiatrique
- Contenu de l'étiquetage des ME

Dossier partie II :
Evaluation éthique
par le comité d'éthique
(France: CPP)

- Modalités de recrutement
- Informations des participants, Formulaire et procédure de consentement éclairé
- Qualification des investigateurs
- Adéquation des sites et équipements
- Preuve d'affiliation à une assurance
- Dispositions financières
- Preuves paiement de droits si applicables
- Preuve conformité traitement données au RGPD

Déroulé de l'instruction d'une demande d'EC

1. Validation
de la
demande

2. Évaluation
de la
demande

3.
Notification
de la
décision

Validation de la demande d'EC

1. Validation de la demande

Délai : 10 jours

2 étapes en parallèle :

- **Validation du dossier de demande (partie I et partie II) : recevabilité** (qualification et complétude dossier)
 - ❖ nationale si EC mené dans 1 EM
 - ❖ coordonnée si EC dans plusieurs EM
- **Validation du choix de l'Etat Membre Rapporteur (EMR)** dont l'AC est en charge de la coordination entre EM et point de contact avec le promoteur si EC mené dans plusieurs EM

Validation dossier de demande d'EC

J0

- Dépôt de la demande EC sur le portail
- et transmission aux AC et CE des EM concernés : ANSM et CPP pour France

J7
max

- **si EC européen : Observations des AC et CE à l'EMR sur la qualification/recevabilité**

J10
max

- **Notification au promoteur:**
- **de la validation du dossier (recevabilité)**
- **ou demandes de compléments**

+10 j

- Réponse du promoteur

+5 j

- **Evaluation réponse et Notification de la validation du dossier (recevabilité)**

Evaluation de la demande d'EC

2. Évaluation de la demande

Délai : 45 jours
(95 j si MTI)
+ 31 j si
questions au
promoteur

Partie I

- ◆ **Evaluation scientifique** par autorité compétente (AC)
- ◆ **Evaluation nationale** si un seul EM ou **coordonnée** entre AC de tous les EM concernés

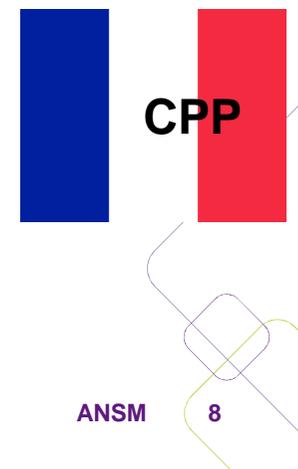
ANSM



Partie II

- ◆ **Evaluation éthique** par **Comité d'éthique (CE)** au niveau de chaque EM concerné

CPP

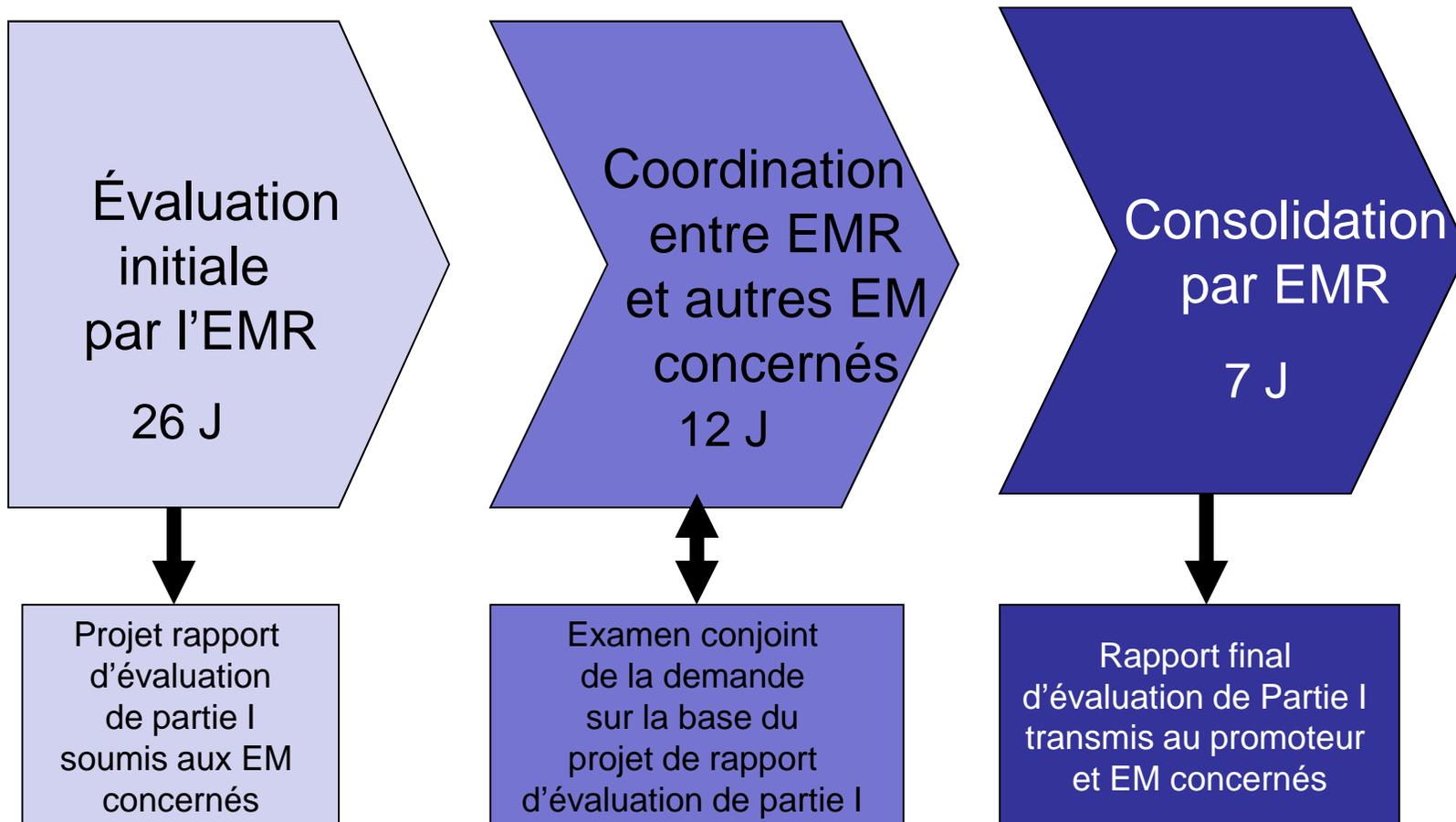


MTI : médicament de thérapie innovante

Evaluation scientifique Partie I



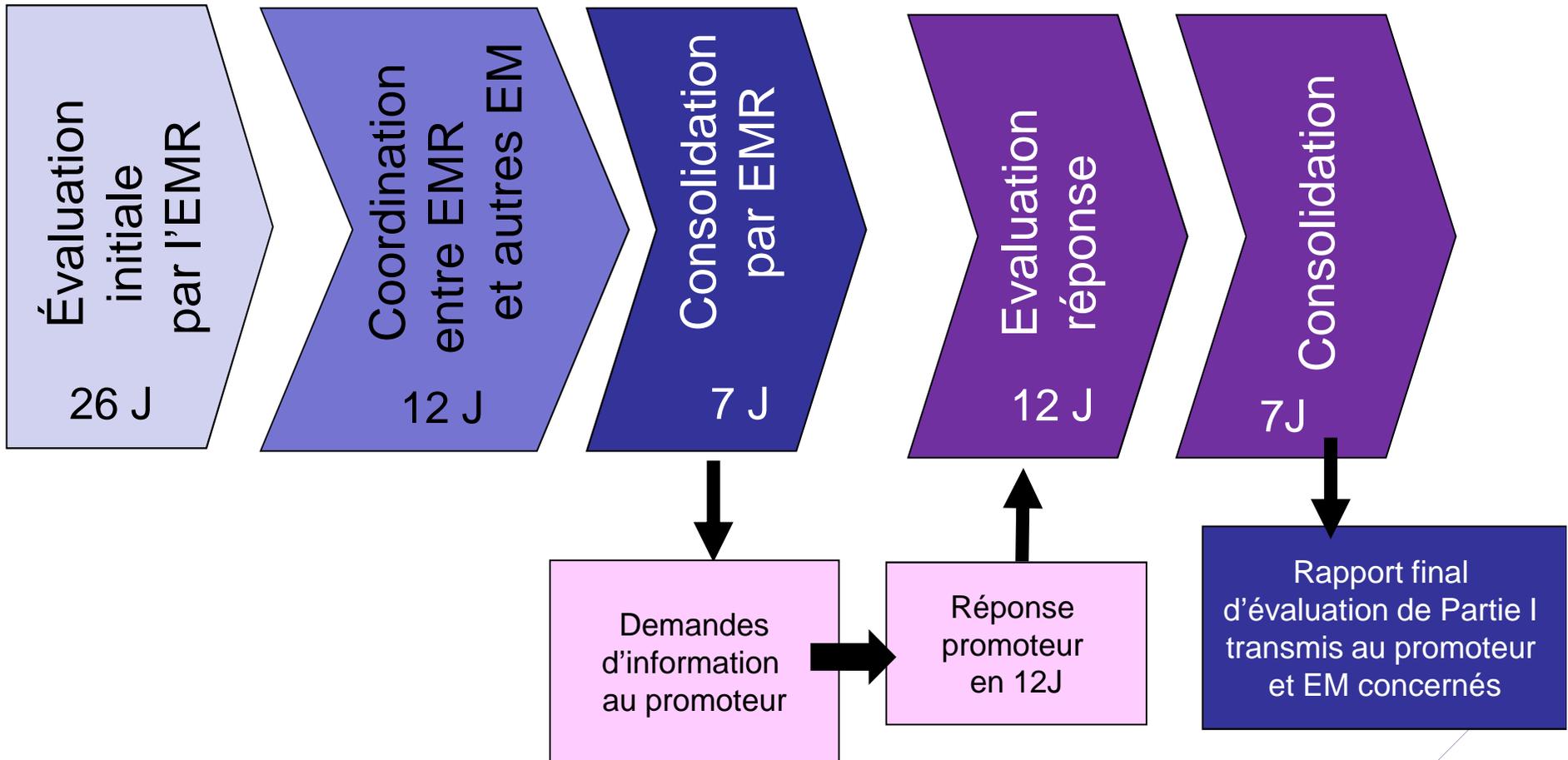
◆ Processus en 3 phases (EC multi Etats)



Evaluation Partie I



◆ Délai prolongé en cas de questions au promoteur : +31J



Evaluation éthique (Partie II)



- ◆ **Evaluation nationale:** par Comité d'éthique/CPP au niveau de chaque Etat membre (CPP)
- ◆ **En parallèle** de l'évaluation de la partie I par l'AC (ANSM) dans des délais similaires:
 - Recevabilité partie II : réalisée par le CE/CPP et résultat transmis à l'AC/ANSM avant J10
 - Evaluation :
 - ❖ 45J pour rendre un avis
 - ❖ +31J si demandes complémentaires:
 - promoteur répond en 12J
 - évaluation réponse du promoteur en 19J
 - Si demandes complémentaires sur protocole (partie I):
 - ❖ transmission à l'AC/ANSM
 - dans des fenêtres et délais fixes
 - Notamment avant J26 si évaluation coordonnée partie I et évaluation réponse et transmission à l'ANSM dans délai <12J

Notification de la décision

3. Notification de la décision

- Régime d'autorisation tacite
- 1 Décision nationale unique (partie I + partie II) :
 - EC autorisé
 - EC autorisé sous condition
 - EC refusé
- Notification :
 - sur le portail UE
 - dans les 5 jours suivant date du rapport d'évaluation de l'EC
- **Autorisation caduque** après 2

Refus d'une demande d'EC

L'essai est refusé et
n'aura pas lieu en France
si

Partie I :

**Rapport d'évaluation
par ANSM si EC franco-
français
Ou
par EMR si EC européen
défavorable**

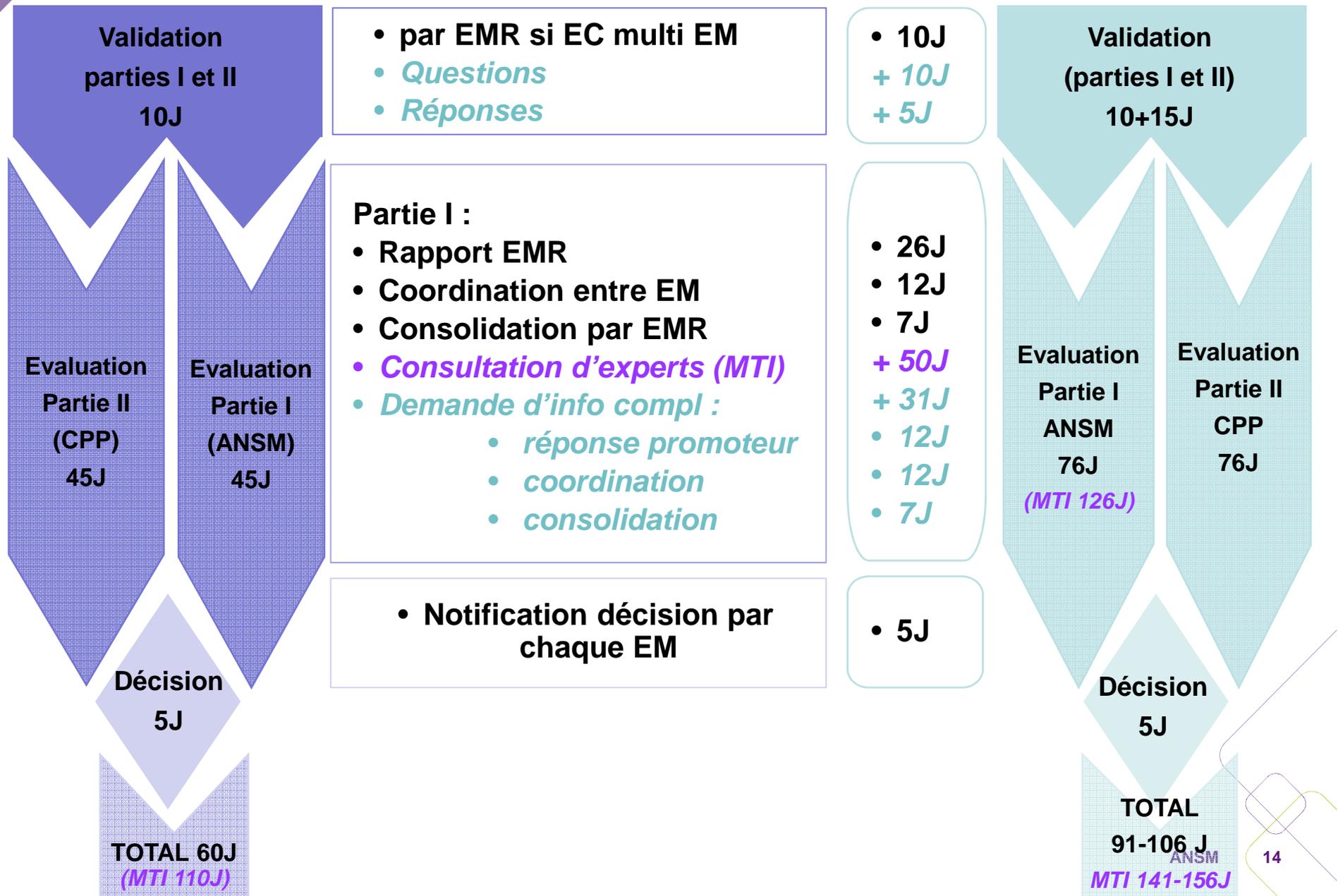
**Ou
Désaccord ANSM avec le
rapport d'évaluation de
la partie I par EMR**

Partie II :

**Avis du CPP
défavorable**

Délais d'instruction des demande d'EC

Si prolongation délai



► Demande de modifications substantielles (MS)

- ◆ Dépôt demande de MS sur le portail de l'UE
- ◆ Selon l'objet de la demande : Partie I et/ou Partie II
- ◆ Même processus d'évaluation que pour une demande d'EC :

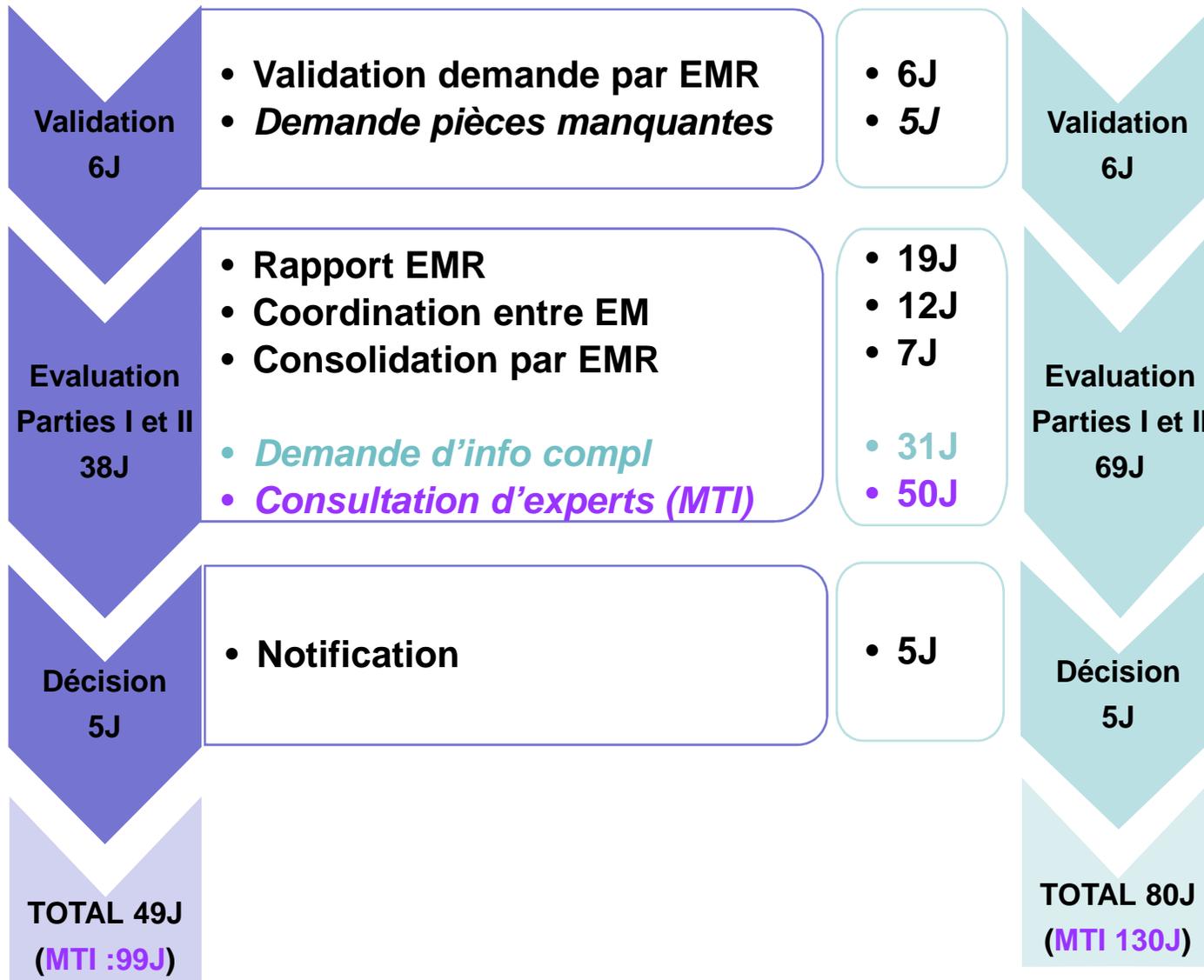
1. Validation
De la demande

2. Évaluation
De la demande

3. Notification
de la décision

- ◆ Validation demande MS réalisée par EMR

Délais instruction des demandes de MS





Pouvoirs de police sanitaires des EM en matière d'EC

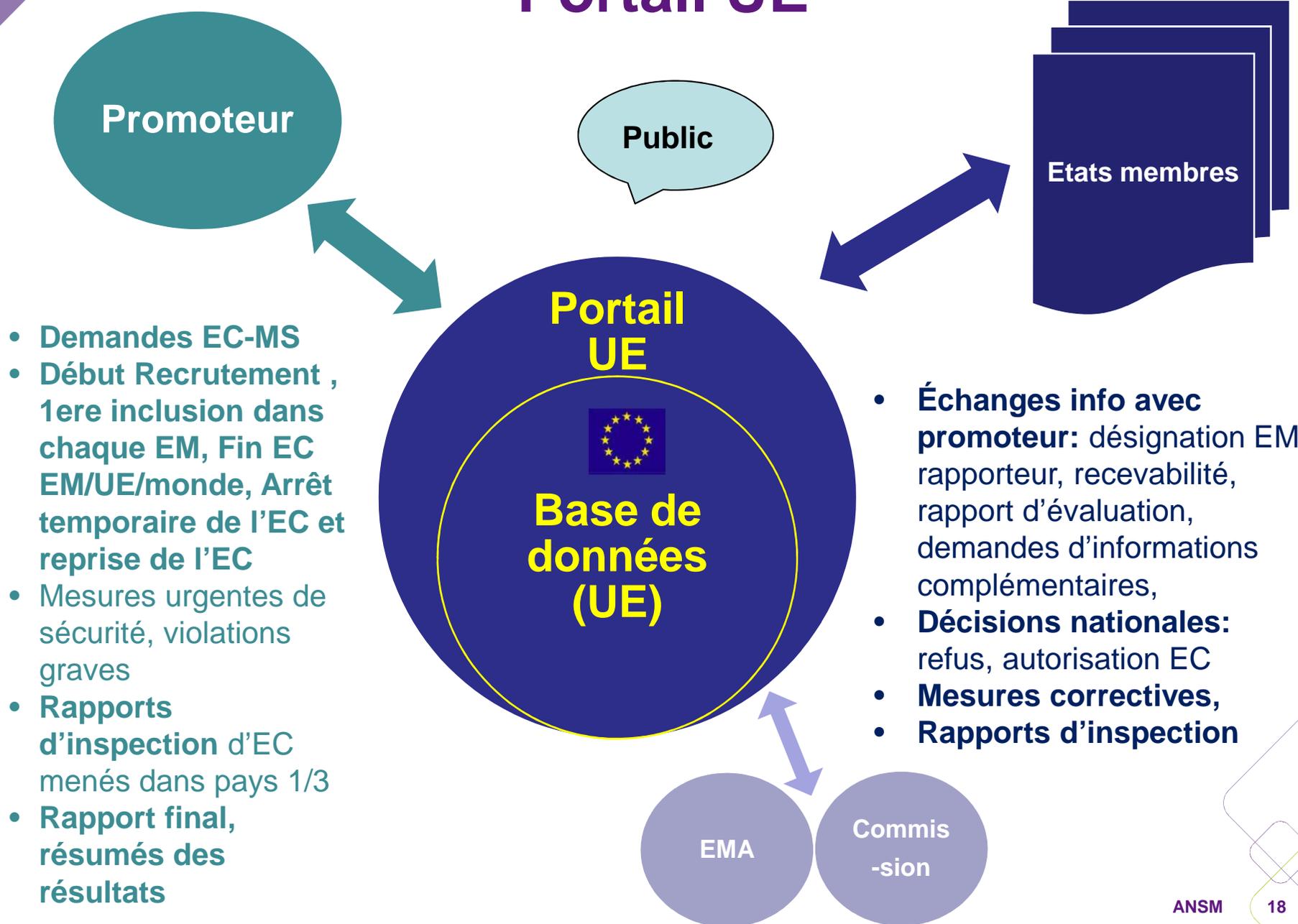
Article 77

- ◆ Si non respect du règlement par un promoteur, chaque Etat membre via son AC (ANSM) peut :
 - Interdire l'EC
 - Suspendre l'EC
 - Modifier tout aspect de l'EC

- ◆ Procédure **contradictoire** préalable dans un délai d'**1 semaine (sauf urgence)**

- ◆ **Information des autres Etats membres concernés** : de la mesure envisagée et de la mesure effectivement prise.

Portail UE





Nouveautés du règlement / loi Jardé

- ◆ Dispositions du règlement déjà dans la Loi Jardé : caducité avis/autorisation de 2 ans, médicament auxiliaire
- ◆ Co-Promotion possible
- ◆ Début EC : premier acte de recrutement
- ◆ Etiquetage AMM si médicament utilisé dans le cadre de son AMM
- ◆ Durée d'archivage augmentée à 25 ans
- ◆ Transparence accrue pour le public
- ◆ Coopération entre AC pour évaluation demande et données vigilance
- ◆ Groupe européen de consultation et de coordination des EC
- ◆ Contrôle des Etats membres par la Commission européenne sur le respect du règlement



Calendrier de mise en œuvre

◆ Date d'entrée en vigueur du règlement

- 6 mois après la date de publication d'un document européen relatif au bon fonctionnement du portail UE & la base de données UE : c'est-à-dire lorsque les outils informatiques seront opérationnels (courant 2020)

◆ Dispositions transitoires

- Maintien de la **directive 2001/20/CE (Loi Jardé / RIPH1)** pendant **3 ans** à compter de la date d'entrée en vigueur du règlement pour les EC dont les demandes sont déposées :
 - ❖ avant cette date
 - ❖ au cours de la 1ère année du règlement
- Puis application du règlement passés ces 3 ans

Dans l'attente du règlement EC médicament

◆ Mise en place de la phase pilote ANSM/CPP

- Depuis septembre 2015
- Volontariat des promoteurs
- Pas de dossier unique mais même J0 pour ANSM et CPP
- Délais plus courts que règlement (conformément à ceux de la loi Jardé : 60J) mais communs à ANSM et CPP :
 - ❖ recevabilité en 7J
 - ❖ questions à J33 / délai de réponse pour le promoteur fixé à 12J/ évaluation en 12J
- Transmission avis CPP à ANSM pour notification au promoteur décision finale sur l'EC
- Échanges par e-mail CPP/ANSM

ansm

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

**Le règlement (UE) 2017/745
relatif aux dispositifs médicaux**

**Le règlement (UE) 2017/746 relatif
aux dispositifs médicaux de
diagnostic in vitro**

Les règlements DM et DDIV

:

- ◆ **Abrogation des directives 93/42/CEE et 90/385/CEE sur les DM et 98/79/CE sur les DDIV**
- ◆ **Application directe en France : Pas de transposition nécessaire mais *Toilettage nécessaire* du code de la santé publique afin d'en exclure les dispositions applicables aux IC de DM visées par le règlement => modification de la loi Jardé**
- ◆ **Le règlement s'impose à tous : ANSM, promoteurs, investigateurs, ...**
- ◆ **Concerne toutes les RIPH portant sur un DM ou DMDIV en vue de leur marquage CE**

Evaluation scientifique	Examen éthique
<p>Validation de la demande d'IC par l'EM :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>complétude</u> demande d'IC - IC relève du <u>champ d'application du règlement</u> : DM/DMVIV, classe, marquage CE 	<p>Avis d'un comité d'éthique instauré selon le droit national (CPP en France)</p>
<p>Autorisation de chaque Etat Membre (EM) par l'autorité compétente (ANSM en France) Porte sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les risques résiduels après minimisation des risques pour les personnes sont justifiés au regard des bénéfices cliniques - En tenant compte des spécifications communes ou normes harmonisées applicable et respect des exigences générales sauf aspects relevant de l'IC 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Protection</u> des populations vulnérables, mineurs, femmes enceintes et allaitantes, privées de liberté, situation d'urgence • <u>Bénéfice attendu justifie le risque</u> • <u>Consentement éclairé</u> • Respect du droit à l'intégrité physique et mentale, respect vie privée et protection des données, aucune contrainte exercée • Compensation en cas de dommages

Procédures Commencement d'une investigation clinique (IC)

- ◆ **Dépôt unique de la demande d'IC sur le portail européen Eudamed**
- ◆ **Commencement après évaluation scientifique et examen éthique de la demande d'IC**
- ◆ **Pour toutes les IC : Commencement seulement si pas d'avis défavorable d'un comité d'éthique de l'Etat membre (EM)**

Procédures pour l'examen éthique compatibles avec les procédures d'évaluation scientifique (responsabilité des EM). Chaque EM conserve ses propres règles pour l'examen éthique

- ◆ **DEUX procédures pour l'évaluation scientifique :**
 - **Procédure d'évaluation non coordonnée**
 - ❖ Pour les IC menées dans un seul EM ou plusieurs
 - ❖ Evaluation scientifique reste au niveau national
 - ❖ Applicable dès l'entrée en application du règlement DM
 - **Procédure d'évaluation coordonnée**
 - ❖ Pour IC menées dans plus d'un EM
 - ❖ Evaluation scientifique coordonnée entre autorités compétentes des EM concernés
 - ❖ Obligatoire à partir du 27 mai 2027 / Avant le 27 mai 2027: au choix du promoteur et dans les EM qui l'auront mise en place

Contenu du dossier de demande d'IC déposé dans Eudamed

- **Brochure pour l'investigateur**
- **Protocole**
- **Déclaration de conformité du fabricant,**
- **Attestation d'assurance,**
- **Note d'information / consentement participant à l'IC**
- **Description complète de la documentation technique (ex: gestion / analyse risque) et rapports d'essais**
- **Preuve conformité traitement données au RGPD**

IC - Procédures de commencement

◆ Autorisation par l'AC + Avis CE :

- IC sur des DM de Classe IIa ou IIb invasifs, Classe III et Implantables en vue du marquage CE ou utilisés dans une destination non prévue par leur marquage CE
- Etudes de performance du DDIV en vue marquage CE ou destination hors marquage CE, avec prélèvement chirurgical invasif ou procédure invasive supplémentaire ou à risque, études interventionnelles des performances cliniques du DDIV, études de performance des diagnostics compagnons

◆ Validation de la demande par l'EM + Avis CE :

- IC sur des DM de Classe I, Classe IIa ou IIb non invasifs en vue marquage CE ou utilisés dans une destination non prévue par leur marquage CE
- Autres études de performances du DDIV en vue marquage CE ou destination hors marquage CE avec prélèvement chirurgical invasif sans risque majeur

◆ Information dans la base Eudamed + Avis CE

- Les études de suivi clinique du DM/DDIV après commercialisation (SCAC/SPAC) réalisées dans la limite de la destination prévue par leur marquage CE

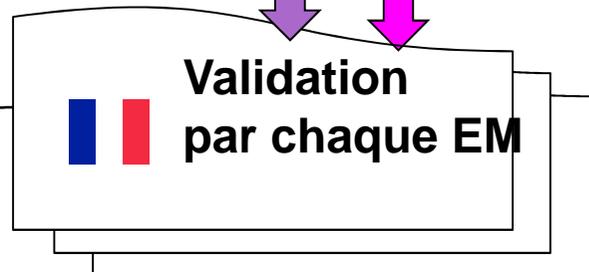
IC – Procédure d'évaluation non coordonnée

Promoteur
dépose
une seule
demande
d'IC

Que l'IC ait lieu dans un seul
Etat Membre (EM)
ou plusieurs EM de l'UE

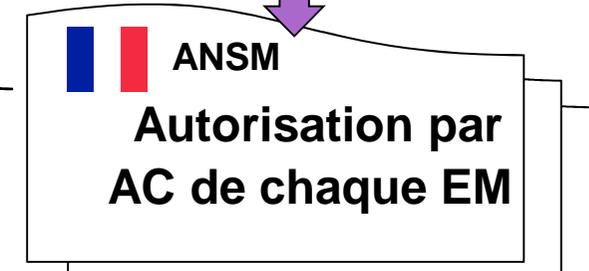


Étude
SCAC/SPAC
DM DDIV marqué
CE utilisé selon
marquage

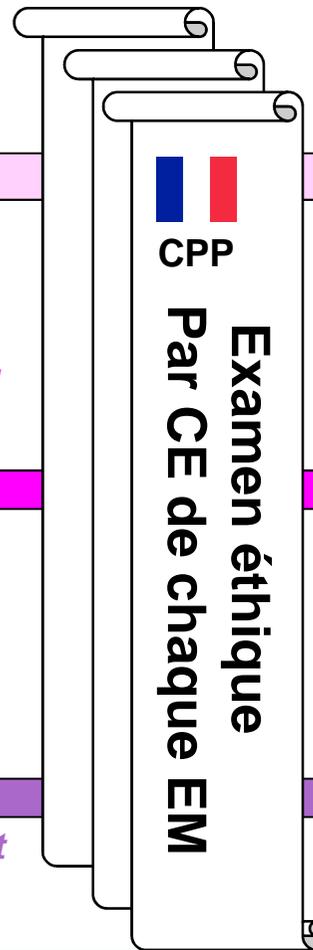


IC DM classe I,
IIa ou IIb non
invasifs

En vue
marquage CE
ou hors
marquage



IC DM IIa ou
IIb invasifs, III et
implantables



Evaluation scientifique

PROCEDURE D'EVALUATION NON COORDONNEE DES IC

Dispositifs non marqués CE

Type de de DM	Etapas de l'évaluation	Délai	Résultats	Début de l'IC
Dispositifs de classe I, de classe IIa ou IIb non invasifs	<p>1-Validation de la demande par EM :</p> <ul style="list-style-type: none"> •Vérification que l'IC relève du champ d'application du règlement (DM+IC) (art 70.3) •Vérification que le dossier est complet 	<p>10 à 15 jours</p> <p><u>Dossier complet</u></p> <p><u>Si dossier incomplet</u> promoteur a au max 30 jours + 5 jours pour répondre EM a 5 à 10 jours pour informer le promoteur</p>	<p><u>Validation par ANSM ou CPP (en attente de décision)</u></p> <p><u>Information du promoteur</u></p> <p>Si dossier non complété -></p> <p>Si désaccord entre promoteur et EM -></p>	<p>Date de validation de la demande</p> <p>->Demande caduque</p> <p>->Demande rejetée</p>
	2-Examen éthique	Délais compatibles	<u>Avis CPP</u>	Pas d'avis défavorable du CPP pour débiter
Dispositifs de classe III, dispositifs implantables dispositifs de classe IIa, IIb invasifs	<p>1-Validation de la demande par EM :</p> <ul style="list-style-type: none"> •Vérification que l'IC relève du champ d'application du règlement (DM+IC) (art 70.3) •Vérification que le dossier est complet 	Idem ci-dessus		
	2-Evaluation scientifique/autorisation par EM	<p>45 jours + 20 jours si consultation d'experts</p> <p>Clock stop possible</p>	<u>Autorisation ANSM</u>	Notification de l'Autorisation ANSM
	3-Examen éthique	Délais compatibles	<u>Avis CPP</u>	Pas d'avis défavorable du CPP

PROCEDURE D'EVALUATION NON COORDONNEE DES IC

Dispositifs marqués CE

<p>Dispositif étudié utilisé en dehors des limites de sa destination prévue (art 74.2)</p>	<p>Mêmes dispositions que pour les dispositifs non marqués CE</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Validation par EM - Evaluation scientifique pour DM « à risques » - Evaluation éthique 	<p>Début IC si : Validation +/- Autorisation ANSM + Pas d'avis défavorable CPP</p>
<p>Dispositif utilisé dans les limites de sa destination (étude SCAC ou SPAC post commercialisation)</p>	<p>1- Participants soumis dans l'IC à procédure supplémentaire invasive ou lourde par rapport conditions normales d'utilisation</p>	<p>Déclaration dans EUDAMED (art.74)</p> <p>Evaluation éthique : avis CPP</p>	<p>Début IC : 30 jours après déclaration dans Eudamed + Pas d'avis défavorable du CPP</p>
	<p>2- Pas de procédure supplémentaire</p>	<p>Introduction dans EUDAMED (art.73)</p> <p>Evaluation éthique : avis CPP</p>	<p>Début IC si : Pas d'avis défavorable du CPP</p>

IC - Procédure d'évaluation coordonnée

- ◆ IC conduite dans plus d'un EM de l'UE
 - ◆ Un dossier unique déposé dans Eudamed
 - ◆ Un **Etat membre coordonnateur** (EMC) désigné parmi les EM concernés
 - ◆ Les EM coordonnent leur évaluation de la demande sous la direction de l'EMC
 - ◆ A l'exception de la validation de la documentation nationale et de l'examen éthique évalués séparément au niveau de chaque EM
 - ◆ Notification d'une **décision unique** par EM comprenant résultats de l'évaluation scientifique et de l'évaluation éthique
- ❖ Précisions sur procédure et calendrier à définir par la Commission

IC - Procédure d'évaluation coordonnée

Pour les IC multi-Etats

Promoteur
Dépose
une seule
demande d'IC

EUDAMED



Evaluation scientifique
par les AC des EM concernés et
coordonnée par EM coordonnateur



Evaluation éthique par CE / EM



Autorisation
ANSM

une décision
nationale unique
par Etat membre

Avis
CPP

ansm

Délais pour la procédure d'évaluation coordonnée des IC

Demande initiale	Délais	
Dépôt demande sur Eudamed		J0
Notification Etat membre coordonnateur (EMc)	6J	J6
Validation demande	10J	J16
Evaluation scientifique coordonnée		
Projet rapport d'évaluation de l'EMc	26J	J42
Observations des autres EM	12J	J54
Rapport d'évaluation final	7J	J61
** Si DM classe IIb ou III avec consultation groupe d'experts	45J**	J61
Si envoi de questions au promoteur	+50J	
	Clock stop	
Notification décision unique par chaque EM des conclusions de l'évaluation scientifique et éthique	5J	J66 / 116**

IC - Comparaison loi française et règlement DM

Loi Jardé – recherches impliquant la personne	Règlement DM - IC
<p>Risques et contraintes de la recherche (DM et interventions)</p>	<p>Risques liés au DM (classe et marquage CE)</p>
<p>RIPH 1° : comportant une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge ⇒ DM sans marquage CE ou hors marquage CE ⇒ DM dans le cadre de son marquage CE + interventions à risque</p> <p>Début de l'IC si : Autorisation ANSM + Avis CPP favorable</p>	<p>IC portant sur DM implantables, DM classe III, classe IIa ou IIb invasifs en vue du marquage CE + hors marquage</p> <p>Début de l'IC si: + Validation de la demande d'IC + Autorisation ANSM + Avis CPP non défavorable</p>
<p>RIPH 2° : intervention ne comportant que des risques et des contraintes minimales => DM marqué CE et dans la destination de son marquage CE</p> <p>Début de l'IC si : Avis CPP favorable + Transmission à l'ANSM copie de l'avis du CPP et du résumé de la recherche, pour information</p>	<p>IC portant sur DM classe I, classe IIa ou IIb non invasifs en vue du marquage CE + hors marquage</p> <p>Début de l'IC si (sauf dispositions nationales contrares) : + Validation de la demande d'IC + Avis CPP non défavorable</p>
<p>RIPH 3° : non interventionnelle ne comportant aucun risque ni contrainte = Etude observationnelle => DM marqué CE et dans la destination de son marquage CE</p> <p>Début de l'IC si : Avis CPP favorable + Transmission à l'ANSM de la copie de l'avis du CPP et résumé de la recherche, pour information</p>	<p>IC portant sur DM marqué CE utilisé dans sa destination (investigation SCAC)</p> <p>Début de l'IC : Avis CPP non défavorable + si participants soumis à procédures additionnelles /conditions normales d'utilisation, lourdes ou invasives : 30 j après dépôt dans Eudamed</p>

Modifications substantielles des IC

IC DM en vue du marquage CE ou hors marquage CE		
Information portail	7J	
Evaluation Scientifique + Éthique et Notification décision (autorisation/refus)	38J	J38
Si consultation experts pour évaluation scientifique	+7J	J45

Application des règlements pour les IC

Entrée en vigueur du règlement

26 mai 2017

Procédure coordonnée obligatoire pour les IC conduites dans plus d'un EM

27 mai 2027
(2029 DMDIV)

Entrée en application du règlement dont les dispositions sur les IC

26 mai 2020 DM
(26 mai 2022 DMDIV)

Abrogation des directives DM sauf quelques dispositions

Application des dispositions transitoires

Les IC entamées selon Directives DM peuvent être poursuivies sauf notification EvIG et défaut de conformité DM qui suit règlement

Dans l'attente des règlements DM/DMDIV

◆ Mise en place de la phase pilote ANSM/ CPP

- ❖ Depuis 16 septembre 2019
- ❖ Volontariat des promoteurs
- ❖ Pour le moment, vise les IC portant sur des DM à risques : DM classe IIa et IIb invasifs, DM implantables et DM classe III - sans ou hors marquage CE
- ❖ Pas de dossier unique mais même J0 pour ANSM et CPP
- ❖ Délais plus courts que règlement DM (conformément à ceux de la loi Jardé : 60J) mais communs à ANSM et CPP (idem Phase Pilote EC Médicaments):
 - recevabilité en 7J
 - questions à J33 / délai de réponse pour le promoteur fixé à 12J/ évaluation en 12J
- ❖ Transmission avis CPP à ANSM pour notification au promoteur décision finale sur l'IC
- ❖ Renforcement des échanges par e-mail CPP/ANSM

En conclusion

- ◆ Coexistence de plusieurs réglementations (règlements et loi Jardé) qui s'appuient sur les mêmes principes de protection et sécurité des personnes et donc de sécurité d'utilisation des produits (mêmes exigences de qualité et sécurité) mais avec des procédures de mise en œuvre différentes selon les produits étudiés
- ◆ Importance de bien qualifier la recherche avant d'appliquer une procédure
- ◆ Pour les recherches faisant l'objet d'une procédure d'évaluation coordonnée au niveau européen, nécessité d'échanges entre l'ANSM et CPP pour la recevabilité et l'évaluation du protocole
- ◆ Création de deux portails européens pour les EC médicaments et IC de DM/DMDIV accessibles à l'ANSM mais devant aussi être accessibles aux CPP (via le SI actuel)



Merci de votre attention

Avertissement

- Lien d'intérêt : personnel salarié de l'ANSM (opérateur de l'État).
- 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.