

Essais cliniques et accès à l'innovation : évolutions récentes, préparation au règlement européen, enjeux des essais à design complexe

Dr Stéphane Vignot

Conseiller Médical

Direction des politiques d'autorisation et d'innovation

Agence d'évaluation, d'expertise et de décision dans
le domaine de la régulation sanitaire des produits de
santé



Travaux
de recherche

Synopsis
du projet

Financement

Rédaction
du protocole

Autorisation
Essai Clinique

Ouverture
des centres

Inclusion et suivi
des patients

Analyse
des résultats

Publication

Autorisation
de mise sur le
marché

SMR
et ASMR

Obtention
Prix





Travaux
de recherche

Synopsis
du projet

Financement

Rédaction
du protocole

Autorisation
Essai Clinique

Analyse
des résultats

Inclusion et suivi
des patients

Ouverture
des centres

Publication

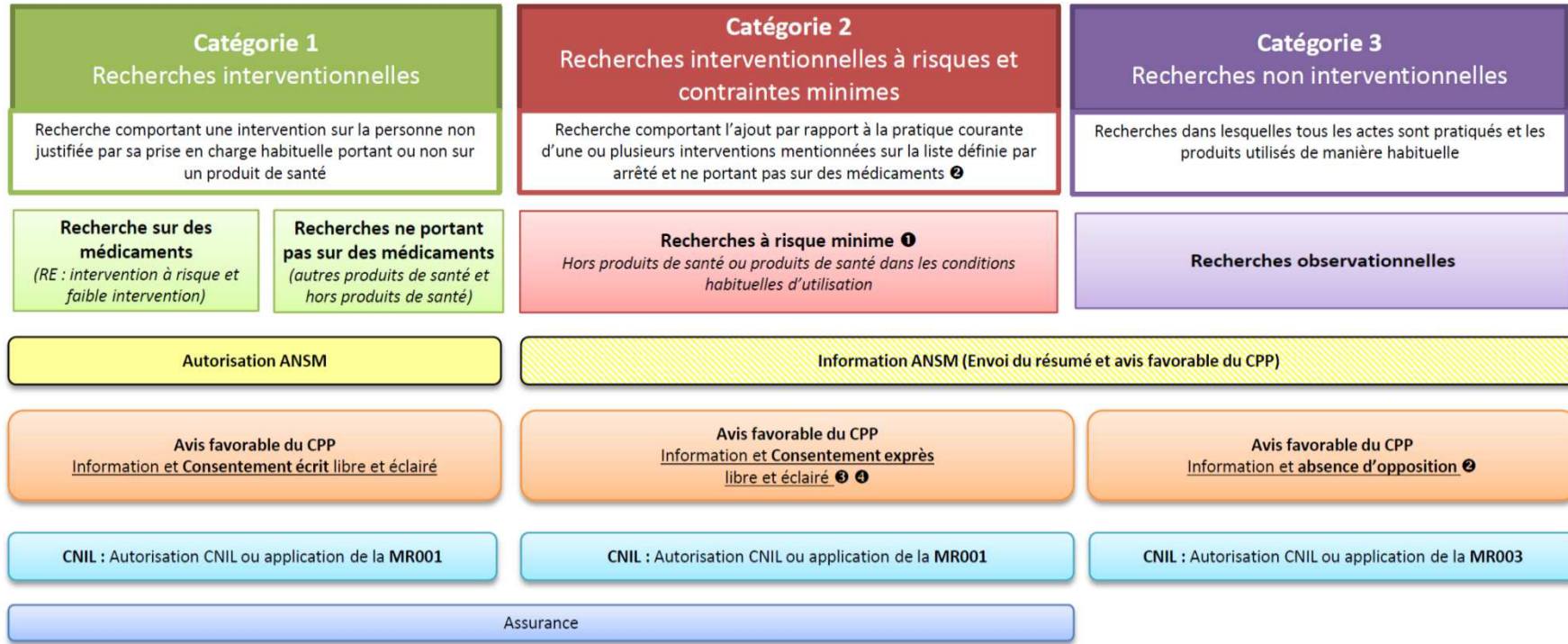
Autorisation
de mise sur le
marché

SMR
et ASMR

Obtention
Prix



La recherche sur la personne humaine en France



- ❶ Recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales
- ❷ Définies par arrêté du 03/05/2017 abrogeant la version antérieure du 02/12/2016
- ❸ Consentement écrit : Recherches entrant de le champ de la loi Bioéthique
- ❹ Dérogation au consentement exprès en situation d'urgence



Les recherches portant exclusivement sur des données existantes, les recherches portant sur des éléments biologiques déjà existants, et les recherches portant sur des éléments biologiques déjà existants avec données associées existantes ne font pas partie des recherches sur la personne humaine telles que définies dans ce tableau

Quels sont les éléments de l'évaluation d'un essai clinique médicament ?

- Evaluation de la Qualité
(chimique ou biologique + sécurité virale)
- Evaluation Non Clinique
- Evaluation Clinique
- Méthodologie
- Evaluation Ethique

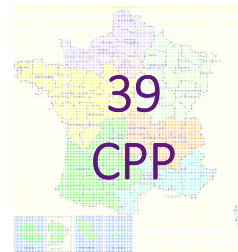
Objectifs :

- Sécurité du patient
- Information et respect des droits
- Accès à l'innovation
- Respect des délais réglementaires

Quels sont les éléments de l'évaluation d'un essai clinique médicament ?

- Evaluation de la Qualité (chimique ou biologique + sécurité virale)
- Evaluation Non Clinique
- Evaluation Clinique
- Méthodologie
- Evaluation Ethique

organisation actuelle



- Répartition sur le territoire
- Coordination par une instance nationale : le CNRIPH
- Désignation par tirage au sort au moment de la soumission de l'essai (par compétence)

- Le promoteur doit soumettre son dossier à chaque instance
- Evaluations indépendantes ANSM / CPP
- Les décisions sont envoyés séparément au promoteur
- Chacun est responsable de sa décision
- Délais légaux : décision finale en moins de 60 jours (recevabilité / évaluation / questions)

Quels sont les éléments de l'évaluation d'un essai clinique médicament ?

- Evaluation de la Qualité (chimique ou biologique + sécurité virale)

Qualité :

- Synthèse de la substance active et du produit fini
- Impuretés potentielles
- Stabilité, condition de conservation
- Galénique
- ...

Confidentiel

- Evaluation Non Clinique

Non Clinique :

- Rationnel
- Données efficacité pré-clinique
- Données de toxicités animales, organes cibles, action target / off target
- Interactions / Modélisation PK
- Génotoxicité, tératogénicité, phototoxicité, tox juvénile
- ...

- Evaluation Clinique

- Méthodologie

Clinique :

- Perte de chance
- Mesures de réduction de risque
- Mesures de gestion du risque
- Modalités de pharmacovigilance
- Comité de suivi indépendant
- ...

ANSM : évolutions récentes

- Cellule Essais Précoces

Mode de fonctionnement :

- Etape de recevabilité : analyse de risque (population concernée, connaissance des molécules)
- Evaluateurs spécialisés
- Collégialité de la décision : modèle RCP
- Focus sur points bloquants

- Mesures de simplification

Dématérialisation, format des courriers intermédiaires, questions dans la langue du protocole

- Circuits Fast Track

Pilotage spécifique pour faciliter l'accès à l'innovation

Procédure optionnelle, basée sur le volontariat des promoteurs (académiques ou industriels)

Moyen : amélioration du dossier de soumission , présoumission formalisée

Procédures « fast-track »: Principes généraux

- FT1 : Essais précoces (hors volontaires sains), oncopédiatrie, maladies rares :
Questions avant **J21** et décision finale avant **J40**
- FT2 : Molécule ou association de molécules déjà évaluées en France :
Questions avant **J14** et décision finale avant **J25**

Procédure optionnelle, basée sur le volontariat des promoteurs (académiques ou industriels)



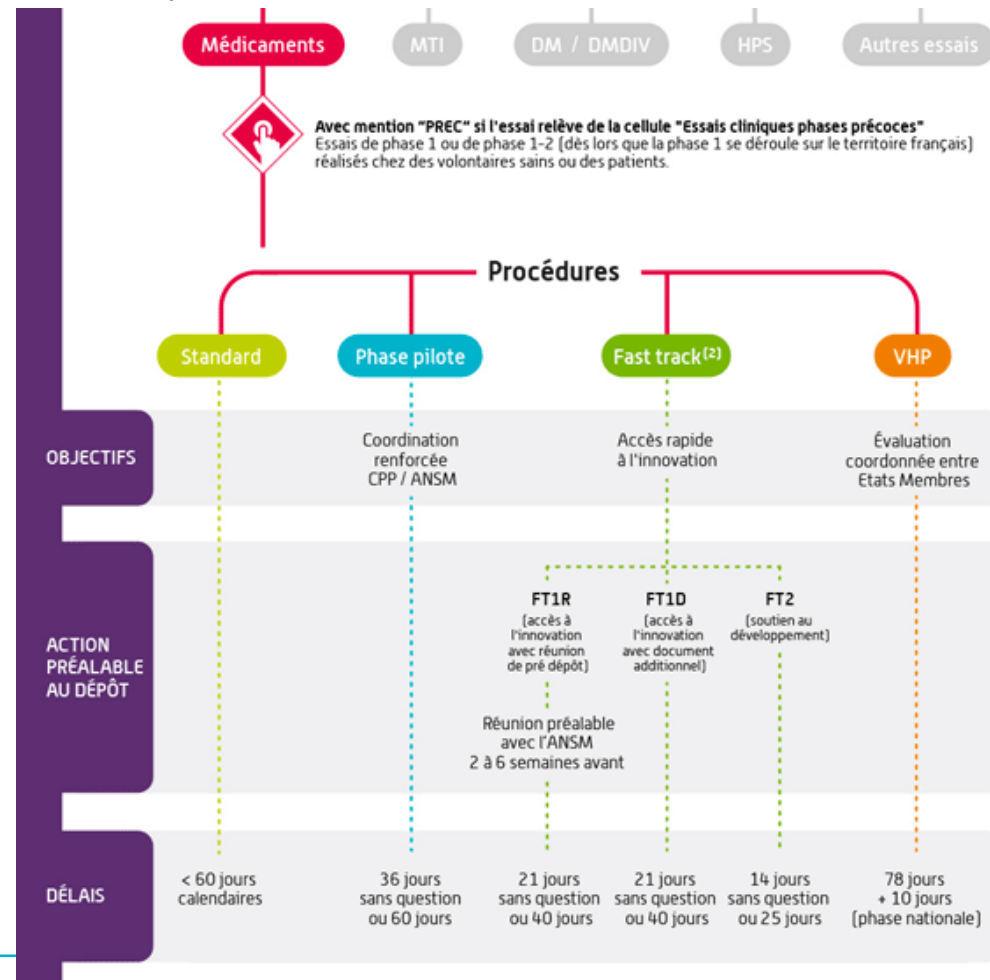
Ne sont pas concernés: essais sur autres produits de santé, essais HPS, demande de modification substantielle, catégories 2 et 3 de la loi Jardé



Leviers

- Optimisation des modalités de soumission
 - ✓ soit document additionnel à compléter
 - ✓ soit réunion formalisée de prédépôt
- Réponses du promoteur attendue à J+8 de l'envoi du courrier de questions par l'ANSM

Modalités pratiques





Déploiement progressif

- **Octobre 2018 :** mise en place de la phase expérimentale du Fast Track (médicament hors MTI et hors essais design complexe)
- **Février 2019 :**
 - pérennisation du Fast Track médicament
 - extension aux MTI et aux essais design complexe avec réunion de pré-dépôt
- **Octobre 2019 :** pérennisation du Fast Track MTI / Design complexe

Bilan Fast Track 12 mois



- Fast track 1 : Accès à l'innovation [40 jours]
 - 19 dossiers reçus dont 18 promotions industrielles et 1 académique FR
 - Délai moyen décision : **33 jours** (n=18)

- Fast Track 2 : Soutien au développement [25 jours]
 - 20 dossiers reçus dont 18 promotions industrielles et 2 académiques UE
 - Délai moyen décision : **15 jours** (n=19)

Fast Track MTI depuis mars 2019

- ✓ FT1-MTI : objectif 110 jours 1 dossier évalué (110 jrs)
- ✓ FT2-MTI : objectif 60 jours 1 dossier évalué (27 jrs), 1 dossier en cours



Evolutions des indicateurs Essais Cliniques Médicaments

- Délai moyen ANSM sur les autorisations essais cliniques médicaments :
 - 63 jours fin 2017 => actuellement **environ 45 jours depuis fin 2018**
 - **Baisse d'environ 30% des délais**
- Augmentation des essais cliniques en France
 - **+ 10 % du nombre de dossiers d'autorisations initiales sur 2 ans**
 - **+ 34 % du nombre de modifications substantielles en 1 an**

Focus cellule essais précoces

115 essais reçus en 2017
144 essais reçus en 2018
= **+25% en un an.**

Tendance iso en 2019
(=2018)

→ Vignot et coll. Annals of Oncology 2019

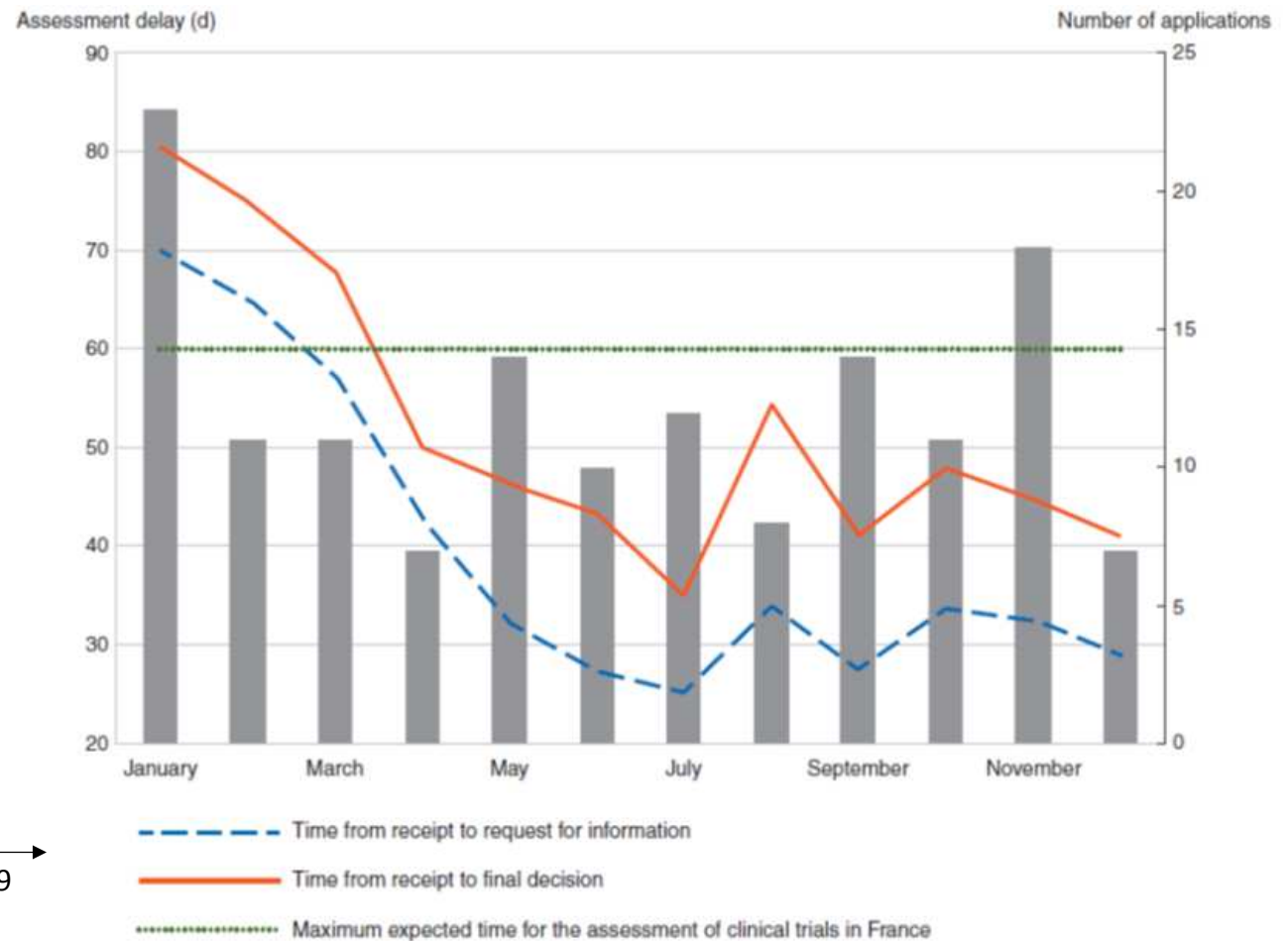
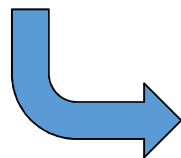


Figure 1. The change in assessment times for early clinical trials in France in 2018 illustrates the impact of a specific action plan to promote innovative clinical trials.

Accès à l'innovation : perspectives 2020 - 2021

Essais Cliniques

- Pérennisation des dispositifs Fast Track + PHRC
- Transparence des procédures d'évaluation
- Coordination avec les CPP
- Renforcement de l'investissement européen EMA / HMA / Commission européenne
- Préparation au règlement européen Essais Cliniques Médicaments (CTR)



Mise en œuvre effective prévue en 2020
selon la date de finalisation du portail européen CTIS



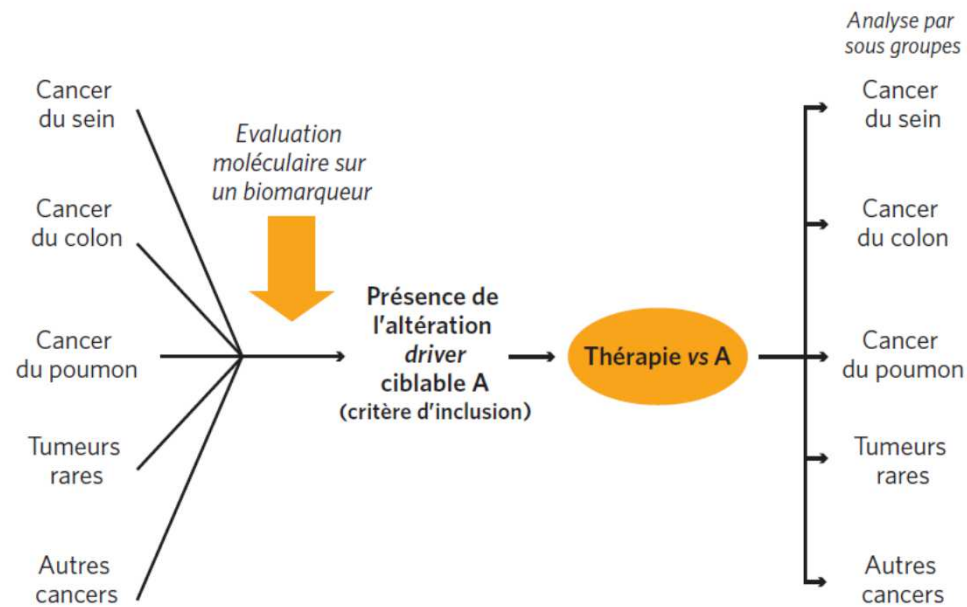
Les enjeux européens à anticiper

- **Coordination entre ANSM et CPP**
- **Coordination avec les autres états membres**
 - doctrines d'évaluation communes
 - format des rapports (en anglais)
 - respect des délais
 - force de conviction
- **Transparence** de la décision et des rapports
- **Un règlement... des règlements**
 - enjeux similaires pour les dispositifs médicaux
 - les autres essais restent en procédures nationales

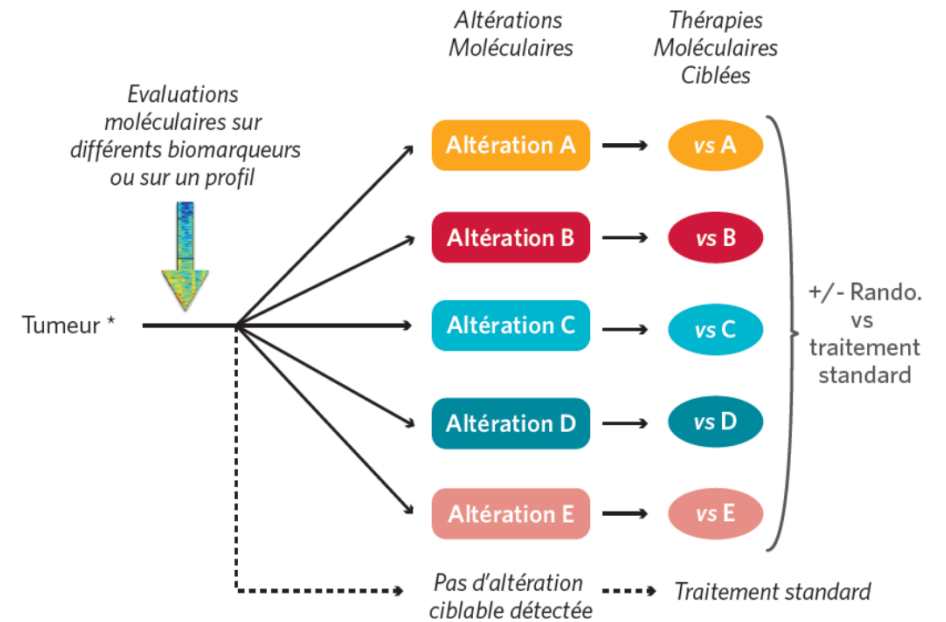
Enjeux des essais à design complexe

Les essais à design complexe : une opportunité

● **FIGURE 2** Essai Panier / Basket trial



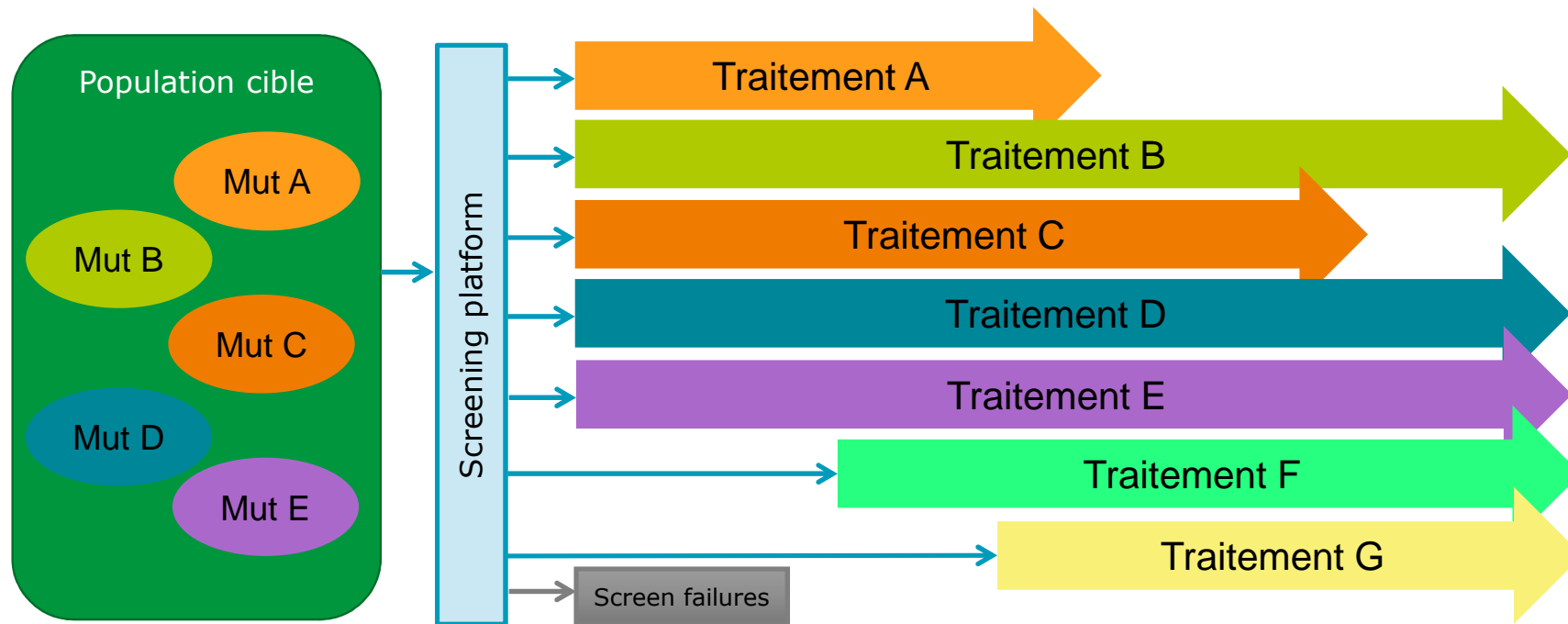
● **FIGURE 3** Essai Parapluie / Umbrella trial



* : un seul type de tumeur est en général considéré dans l'essai



Les essais à design complexe => design adaptatif





Les essais à design complexe : des particularités

- ◆ Une complexité partagée : promoteur, autorités réglementaires, comités d'éthiques, investigateurs, patients
- ◆ Objectifs permanents : sécurité et information des patients, accès à l'innovation, respect des délais réglementaires
- ◆ Enjeux des adaptations en cours d'essai : maintien de la cohérence scientifique et de la robustesse statistique
- ◆ Enjeux de transparence

Les essais à design complexe : des particularités

Clinical Trials Facilitation and Coordination Group CTFG

Recommendation Paper on the Initiation and Conduct of Complex Clinical Trials

12 February 2019

Points clés :

- Justifier le choix du design complexe
- Respecter de bonnes pratiques de soumission initiale et lors des modifications substantielles
- Assurer la sécurité des patients : focus sur le DSMB
- Prévoir les règles de transparence
- Promouvoir les contacts préalables Promoteurs / Agences

Les points clés pour une soumission adaptée

- ◆ **Justification du design complexe et annonce des modifications à venir**
- ◆ **Bien préciser la chronologie de l'essai (et la géographie)**
- ◆ **Description des différentes cohortes et des modalités d'allocation : promouvoir tableaux récapitulatifs et schémas**
- ◆ **Critères d'arrêt intracohortes : une précision souvent manquante dans les protocoles**

Ne pas hésiter à contacter l'ANSM en amont
(pour la soumission initiale ou en cas d'amendement « à design complexe »)



Place des DSMB dans les essais à design complexe

- ◆ **Rôle de supervision (différent du steering committee ou des comités de vigilance interne)**
- ◆ **Le DSMB propose des avis au promoteur**
- ◆ **L'indépendance des DSMB est un critère de bonne pratique pour la conduite de l'essai**
- ◆ **C'est une garantie de crédibilité pour les autorités, pour les patients et pour le grand public**



Travaux
de recherche

Synopsis
du projet

*Guichet Innovation
(2020)*

Financement

Rédaction
du protocole

Autorisation
Essai Clinique

Analyse
des résultats

Inclusion et suivi
des patients

Ouverture
des centres

Publication

Autorisation
de mise sur le
marché

SMR
et ASMR

Obtention
Prix



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.