

Promoteurs d'essais cliniques en 2004

La transposition en France de la directive européenne
sur les essais cliniques

I - La mise en place de l'essai

Colloques des 17 et 23 septembre 2004
Mise à jour en décembre 2004

La transposition en France de la directive européenne sur les essais cliniques

Introduction

II. La mise en place de l'essai

1. L'obtention du numéro EUDRACT
2. La demande d'autorisation à l'autorité compétente
3. La demande d'avis favorable au Comité de protection des personnes
4. L'information et le consentement des personnes

III. Le déroulement de l'essai

1. L'information des autorités compétentes
2. L'information du Comité de protection des personnes
3. L'information et le consentement des personnes
4. La pharmacovigilance
5. Les inspections

IV. La fin de l'essai

1. L'information des autorités compétentes et du comité de protection des personnes

V. L'après-essai

1. Le rapport résumé des résultats
2. L'information et le suivi des personnes
3. Les faits nouveaux après la fin de l'essai

I. Rôles et responsabilités du promoteur

A. Rôles du promoteur

1. L'initiateur
2. Le gestionnaire
3. Le gardien des comptes
4. L'interlocuteur des autorités compétentes et du Comité de protection des personnes
5. Le garant de la qualité des essais
6. Le garant de la sécurité des participants
7. Le gardien de la confidentialité de l'essai

B. Responsabilités du promoteur

1. La faute présumée du promoteur
2. Les causes d'exonération du promoteur
3. Les recours possibles en cas de condamnation
4. Les possibilités d'indemnisation au titre de l'aléa thérapeutique

C. Assurance du promoteur

L'obtention du numéro EUDRACT



Base EUDRACT

- EUDRACT = **EU**ropean **D**rug **R**eg. **A**uthorities **C**linical **T**rials
- EUDRACT = base de données européenne répertoriant tous les essais cliniques menés sur le territoire de la Communauté
- Contenu : informations sur l'objet et le contenu de la recherche, les acteurs, les dates de début et de fin, les mesures d'inspection (demande standardisée)
- Utilisation : par les autorités compétentes des États membres, l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA) et la Commission européenne
- Accès de chaque promoteur aux données concernant sa recherche uniquement

Directive essais cliniques 2001/20/CE-EUDRACT

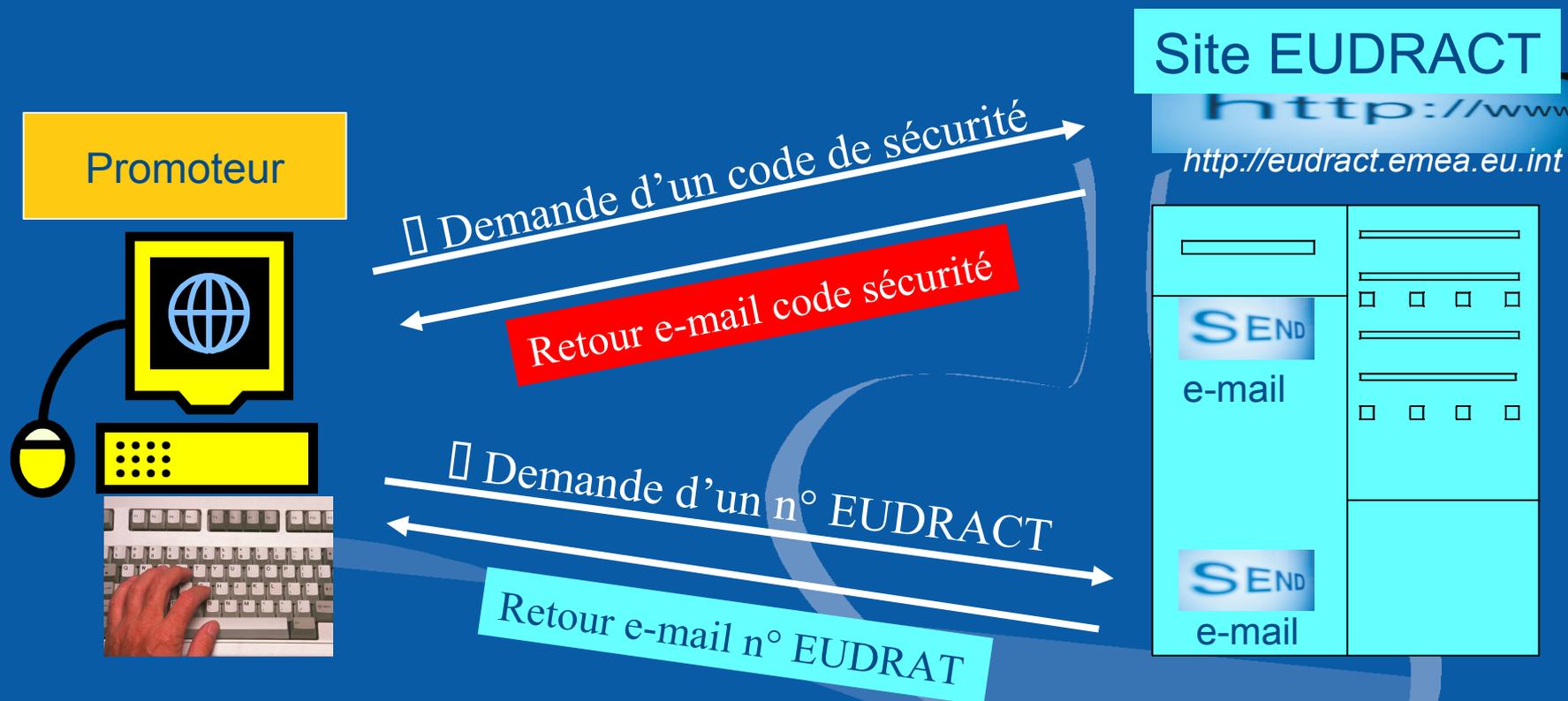
- Pourquoi un n° EUDRACT ?
 - N° EUDRACT : référence unique de l'essai clinique dans toute l'Europe
 - N° EUDRACT utilisé sur tous les documents de l'essai (ex. SUSAR*)
 - Utilisation de plus d'un n° EUDRACT/essai
 - → INTERDITE

*SUSAR : Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions

Directive essais cliniques 2001/20/CE-EUDRACT

- Obtention d'un n° EUDRACT
 - ▣ Demande d'un code de sécurité EUDRACT
 - ▣ Demande d'un n° EUDRACT

Obtention d'un n° EUDRACT



Demande d'un code de sécurité

- Champs obligatoires à compléter
 - ▣ Nom du demandeur
 - ▣ Adresse e-mail
 - ▣ Code de sécurité valide 24 h et pour une seule demande EUDRACT

□ Demande d'un code de sécurité

Get Security Code

Fields marked with '*' must be completed.
When you have completed the form, use the 'Get Security Code' button and an e-mail with a Security Code will be sent to the e-mail address entered.
If you wish to cancel this application for a security code then use the 'Cancel' button which will return you to the main menu.

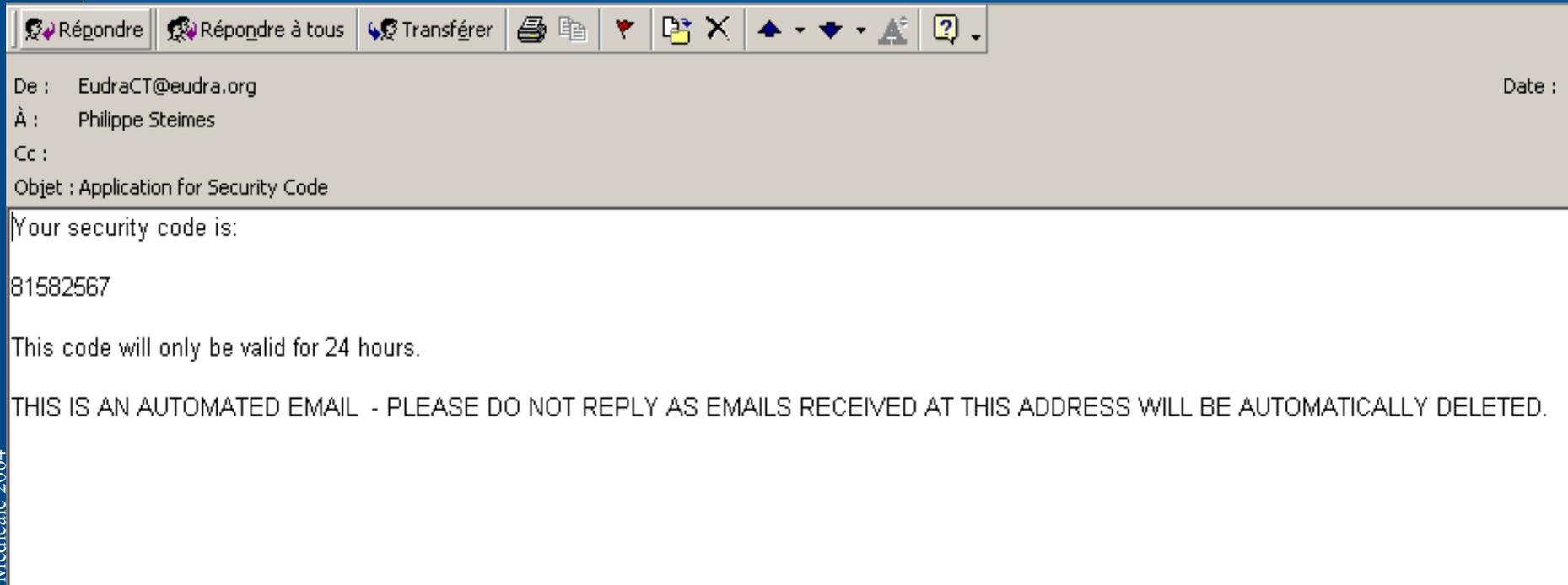
Requestor Name(*):

Requestor e-mail(*):

Get Security Code **Cancel**

EudraCT-Code de sécurité

- □ Demande d'un code de sécurité → retour e-mail code sécurité



Demande d'un numéro EUDRACT

- Champs obligatoires à compléter
 - ▣ Ville/pays de l'organisme demandeur (nom de l'organisme facultatif)
 - ▣ N° protocole donné par le promoteur
 - ▣ Nom du demandeur et adresse e-mail
 - ▣ Code de sécurité
 - N° EUDRACT valide pour un seul essai

□ Demande d'un n° EudraCT

Get EudraCT Number

All fields marked with '*' must be completed in all requests.

If you are requesting the EudraCT number as an individual, then you may leave the 'Requestor's organisation name' empty. In this case the system will copy your 'Requestor's name' into the 'Requestor's organisation name' box. You must include your contact details in the 'Requestor's organisation town/city' and 'Requestor's organisation country' boxes

When you have completed the form, use the 'Get EudraCT Number' button and an e-mail with a EudraCT Number will be sent to the e-mail address entered. If you want to cancel this application for a EudraCT number, use the 'Cancel' button which will take you back to the main menu

Requestor's organisation name:

Requestor's organisation town/city(*):

Requestor's organisation country(*):

Sponsor's protocol code number(*):

Requestor name(*):

E-mail to which the EudraCT number will be sent(*):

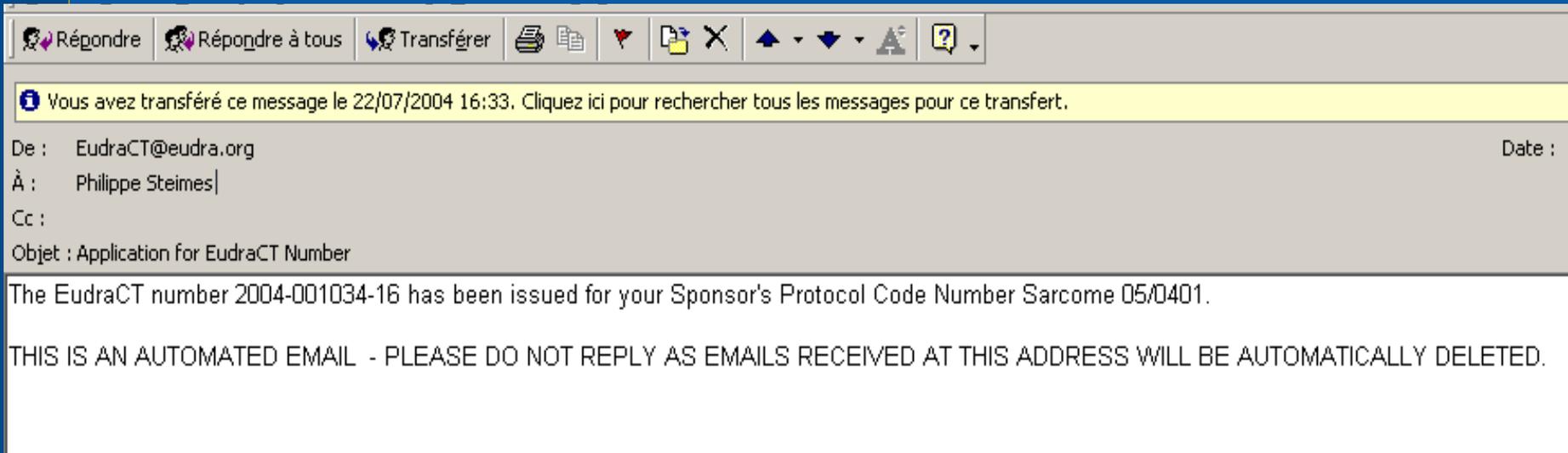
Enter the security code sent earlier(*):

Please select the Member States where it is anticipated that the trial will be run:

- | | | |
|--|---------------------------------------|--------------------------------------|
| AUSTRIA: <input type="checkbox"/> | BELGIUM: <input type="checkbox"/> | CYPRUS: <input type="checkbox"/> |
| CZECH REPUBLIC: <input type="checkbox"/> | DENMARK: <input type="checkbox"/> | ESTONIA: <input type="checkbox"/> |
| FINLAND: <input type="checkbox"/> | FRANCE: <input type="checkbox"/> | GERMANY: <input type="checkbox"/> |
| GREECE: <input type="checkbox"/> | HUNGARY: <input type="checkbox"/> | ICELAND: <input type="checkbox"/> |
| IRELAND: <input type="checkbox"/> | ITALY: <input type="checkbox"/> | LATVIA: <input type="checkbox"/> |
| LIECHTENSTEIN: <input type="checkbox"/> | LITHUANIA: <input type="checkbox"/> | LUXEMBOURG: <input type="checkbox"/> |
| MALTA: <input type="checkbox"/> | NETHERLANDS: <input type="checkbox"/> | NORWAY: <input type="checkbox"/> |
| POLAND: <input type="checkbox"/> | PORTUGAL: <input type="checkbox"/> | SLOVAKIA: <input type="checkbox"/> |
| SLOVENIA: <input type="checkbox"/> | SPAIN: <input type="checkbox"/> | SWEDEN: <input type="checkbox"/> |
| UNITED KINGDOM: <input type="checkbox"/> | | |

N° EUDRACT

- □ Demande d'un n° EUDRACT → retour e-mail n° EUDRACT



Format du n° EUDRACT

YYYY (année)

NNNNNN (numéro séquentiel à 6 chiffres)

CC (nombre de contrôle)

Problèmes rencontrés avec le système EudraCT

- Code sécurité + n° EudraCT

- Champs obligatoires non complétés
- Format adresse e-mail incorrect
- Non-réception de l'e-mail (problème de connection ou de serveur)
- Erreurs de traitement inexplicées

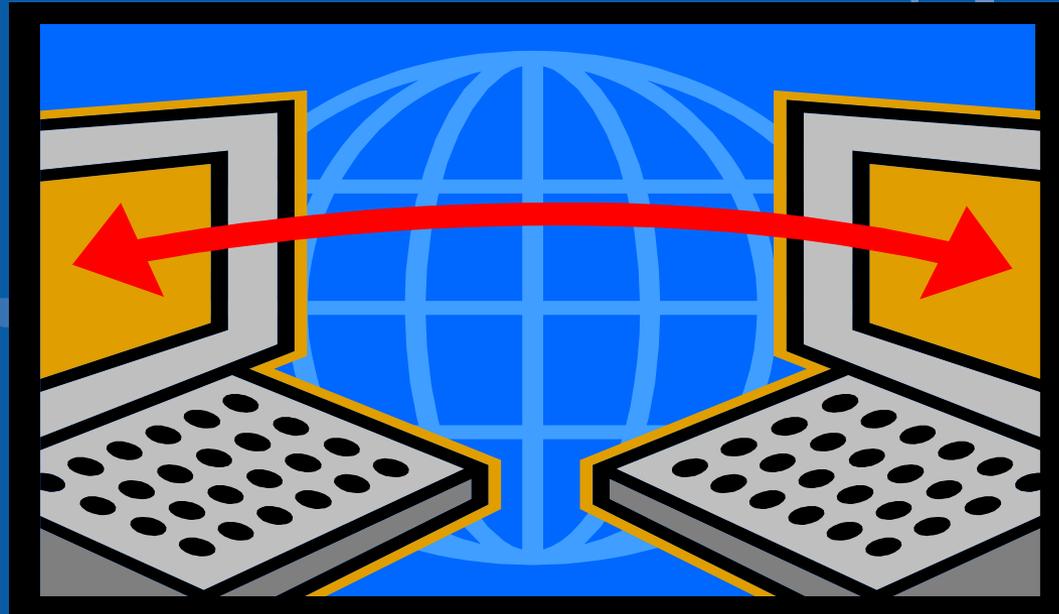
- N° EudraCT

- N° protocole donné par le promoteur déjà existant
 - n° déjà demandé par une personne du même organisme ou un autre collaborateur de l'essai
- Code de sécurité invalide (*doit être de 8 chiffres*) ou ayant expiré
- Utilisation répétée du même code de sécurité

Conclusion

EudraCT :

ÉCHANGE D'INFORMATIONS ENTRE AUTORITÉS
COMPÉTENTES DES ÉTATS MEMBRES



La demande d'autorisation à l'autorité compétente



Un interlocuteur unique

- Demandeur unique : promoteur établi dans la CE*
- À défaut, son représentant légal
- Promoteur
 - Personne physique ou morale
 - Prend l'initiative d'une recherche sur l'être humain
 - Assure la gestion
 - Vérifie que son financement est prévu
- Si plusieurs personnes à l'initiative = désignation d'un seul promoteur

*CE : Communauté européenne

De nouvelles exigences

- Toute recherche biomédicale ne peut être mise en œuvre qu'après

Avis favorable du CPP*

et

Autorisation de l'AC*

- Possibilité d'effectuer des demandes simultanées auprès du CPP* et de l'AC*
- Quelle autorité compétente ?
 - AFSSAPS* = recherches portant sur certains produits (art. L 5311-1 du CSP*)
 - Ministre chargé de la Santé dans les autres cas

*CSP : Code de la santé publique

*CPP : Comité de protection des personnes

*AC : Autorité compétente

*AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

Recherches relevant de l'autorité de l'AFSSAPS

Article L 5311-1 du Code de la santé publique (extrait)

- 1° Les médicaments, y compris les préparations magistrales, hospitalières et officinales, les substances stupéfiantes, psychotropes ou autres substances vénéneuses utilisées en médecine, les huiles essentielles et plantes médicinales, les matières premières à usage pharmaceutique*
- 2° Les produits contraceptifs et contragestifs*
- 3° Les biomatériaux et les dispositifs médicaux*
- 4° Les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro*
- 5° Les produits sanguins labiles*
- 6° Les organes, tissus, cellules et produits d'origine humaine ou animale, y compris lorsqu'ils sont prélevés à l'occasion d'une intervention chirurgicale*
- 7° Les produits cellulaires à finalité thérapeutique*
- 8° (Abrogé)*

Recherches relevant de l'autorité de l'AFSSAPS

Article L 5311-1 du Code de la santé publique (extrait, suite)

9° Les produits destinés à l'entretien ou à l'application des lentilles de contact

10° Les produits insecticides, acaricides et antiparasitaires à usage humain

11° Les procédés et appareils destinés à la désinfection des locaux et des véhicules dans les cas prévus à l'article L 3114-1

12° Les produits thérapeutiques annexes

13° Les aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales qui, du fait de leur composition, sont susceptibles de présenter un risque pour les personnes auxquelles ils ne sont pas destinés

14° Les lentilles oculaires non correctrices

15° Les produits cosmétiques

16° Les micro-organismes et toxines mentionnés à l'article L 5139-1

17° Les produits de tatouage

Demande d'autorisation : documentation et formulaires (UE)

- Standardisation des pratiques au niveau communautaire
- European Commission, avril 2004
- *Detailed guidance for the request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of a substantial amendments and declaration of the end of the trial*
- Guide et formulaire disponibles sur <http://eudract.emea.eu.int/>
- Opérationnels depuis le 1^{er} mai 2004

Demande d'autorisation : documentation et formulaires (France)

- AFSSAPS* phase pilote – novembre 2003, extension en mai 2004
- *Liste des documents requis par l'AFSSAPS* pour une demande d'évaluation d'un essai clinique de médicaments dans le cadre de la phase pilote simulant une demande d'autorisation d'essai clinique selon les modalités prévues par la directive 2001/20/CE*
- *Demande d'autorisation auprès de l'AFSSAPS* pour un essai clinique portant sur un médicament à usage humain en France*
- Documents disponibles sur le site de l'AFSSAPS* :
<http://afssaps.sante.fr/>
 - Rubrique « Documentation et publication » puis
 - Rubrique « Essais cliniques de médicaments »

*AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

Les textes applicables

- En attendant les décrets, l'AFSSAPS propose trois options
 - Application de l'ancienne loi Huriet-Sérusclat
 - Application de la directive européenne selon la phase pilote de l'Afssaps
 - Application de l'ancienne loi Huriet-Sérusclat+directive européenne pour la vigilance des essais

L'évaluation du dossier

- Essai phase I et dossiers médicaments allégés (AMM par exemple)
- Autres phases (II et III)

□ Première évaluation	J 14	J 30
□ réponse aux questions	J 24	J 44
□ réponse finale de l'AC	J 30	J 60

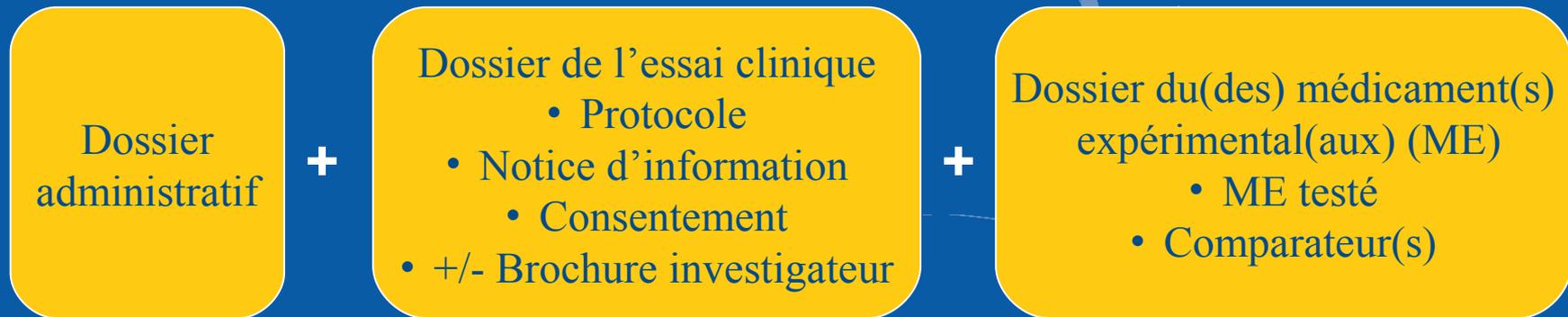
*AC : Autorité compétente

Réponse de l'autorité compétente

- En France, les délais seront fixés par décret à paraître
- La directive prévoit un délai maximal de 60 jours à compter de la réception de la demande en bonne et due forme
- Sans objection à l'issue du délai : autorisation tacite
- Autorisation écrite et délai porté à 90 jours en matière de
 - Médicament de thérapie génique
 - Thérapie cellulaire somatique (thérapie cellulaire xénogénique)
 - OGM

Le contenu du dossier d'autorisation (suite)

■ Autorisations d'essai clinique : le dossier



Le contenu du dossier : les différents items

- Formulaire identique pour
 - La demande d'autorisation auprès de l'AFSSAPS*
 - La demande d'avis au CPP pour un essai clinique portant sur un médicament à usage humain en France
- La demande d'autorisation comprend de nombreux items qui, pour certains d'entre eux, nécessitent de la part des promoteurs, y compris institutionnels, la synthèse des données sur les produits expérimentaux qui n'étaient pas sollicitées dans le cadre du système de notification

*AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

Les informations à compléter

1. Identification de l'essai clinique

- ▣ Numéro EudraCT (et reçu de confirmation du numéro)
- ▣ Titre complet de l'essai
- ▣ Code du protocole donné par le promoteur
- ▣ Titre abrégé de l'essai

2. Identification du promoteur responsable de la demande d'autorisation

- ▣ Organisme
- ▣ Statut : commercial ou institutionnel (promoteur commercial : organisme responsable d'un essai qui, au moment de la demande, est réalisé dans le cadre d'un programme de développement en vue de l'obtention d'une AMM)

3. Demandeur, notamment pour un organisme délégué agissant pour le compte du promoteur

4. Données sur les médicaments expérimentaux utilisés dans l'essai : médicaments étudiés ou utilisés comme comparateurs

Les informations à compléter (suite)

- Statut du médicament expérimental utilisé dans l'essai AMM ou non, nom de la spécialité, appartenance au groupe ATC, statut éventuel de médicament orphelin
- Description du médicament expérimental
 - Spécialité
 - Code ATC (cf. RCP*)
 - Forme pharmaceutique
 - Voie d'administration
 - Dosage
 - Substance active et origine
 - Renseignements spécifiques des médicaments de thérapie génique (vecteur utilisé, cellules génétiquement modifiées)
- Informations sur le placebo
 - Forme, voie d'administration, substances actives
- Établissements pharmaceutiques autorisés responsables de la libération du médicament expérimental dans la Communauté européenne

*RCP : Résumé des caractéristiques du produit

Les informations à compléter (suite)

- Informations générales sur l'essai
 - Pathologies étudiées
 - Objectifs de l'essai
 - Objectif principal
 - Objectifs secondaires
 - Principaux critères d'inclusion
 - Principaux critères d'exclusion
 - Domaines d'étude
 - Type d'essai (phase I à IV)
 - Méthodologie de l'essai
- Personnes participant à l'essai
 - Sexe, âge, volontaires sains ou patients, populations particulières protégées, nombre prévisionnel d'inclusions

Les informations à compléter (suite)

- Lieux des recherches envisagés en France
 - Investigateur coordonnateur
 - Autres investigateurs
 - Plateaux techniques
 - Prestataire extérieur
- Autorité compétente et Comité de protection des personnes saisis
- Récapitulatif des informations à annexer au formulaire (brochure d'information, protocole, RCP*, copie de l'avis du comité de protection, dossier relatif au médicament expérimental...)
- Identification du demandeur auprès de l'AFSSAPS* et du CPP

*AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

*RCP : Résumé des caractéristiques du produit

Définition du médicament expérimental (ME)

- ME = IMP (Investigational Medicinal Product)
- **Article L 5121-1-1 CSP** : *« Tout principe actif sous une forme pharmaceutique ou placebo expérimenté ou utilisé comme référence dans une recherche biomédicale, y compris les médicaments bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché, mais utilisés ou présentés ou conditionnés différemment de la spécialité autorisée, ou utilisés pour une indication non autorisée ou en vue d'obtenir de plus amples informations sur la forme de la spécialité autorisée »*

Le contenu du dossier d'autorisation du médicament expérimental

- Dossier du médicament expérimental (DME)
 - Toutes données disponibles sur le ME*
 1. Qualité pharmaceutique (OGM compris)
 2. Données non cliniques
 3. Données cliniques
 - Si le médicament à l'étude dispose d'une AMM en France
DME « allégé » ou « simplifié »
 - La partie 1 « Qualité pharmaceutique » n'est pas requise
 - Il faut distinguer si l'utilisation du ME* est conforme à l'AMM ou non conforme

*ME : Médicament expérimental

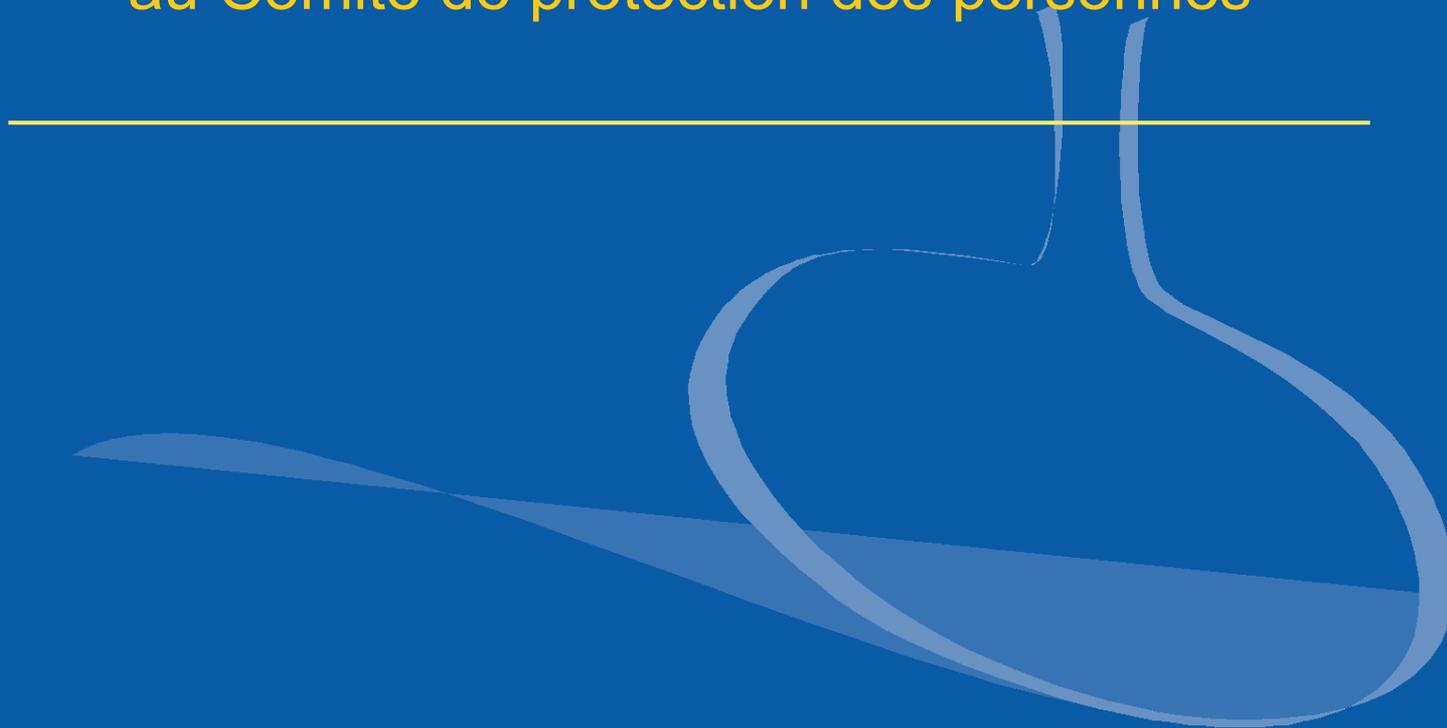
Le contenu du DME* « allégé » ou « simplifié »

AMM	Données non cliniques	Données cliniques	Commentaires
Utilisation conforme à l'AMM (populations, forme, posologie, indications)	Résumé des caractéristiques produits (RCP)	RCP*	RCP*
Utilisation non conforme à l'AMM	RCP* + données non cliniques disponibles le cas échéant	RCP* + données cliniques disponibles le cas échéant	RCP* Données sous-tendant le rapport bénéfices/risques de l'essai

*DME : Dossier du médicament expérimental

*RCP : Résumé des caractéristiques du produit

La demande d'avis favorable au Comité de protection des personnes



La mise en place de l'essai

■ Promoteur

- Personne, institut, organisme...
- Prend l'initiative de l'essai, en assure la gestion et vérifie que son financement est prévu
- Devient **l'interlocuteur premier** du comité
- Est responsable de la **demande d'autorisation**

La mise en place de l'essai (suite)

- Promoteur
 - Soit est établi dans la Communauté européenne
 - Soit a un représentant légal dans la Communauté
 - Les contacts en France ?
- Modalités du dépôt du dossier
 - Parallèles ou séquentiels à la discrétion du demandeur
 - Dans la région de l'investigateur coordonnateur
- Les contacts investigateur-comité ?

Contenu du dossier de demande

- Lettre de demande d'avis (d'autorisation)
- n° EUDRACT
- Médicament : Brochure investigateur
- Protocole de l'étude (anglais autorisé) et résumé (français)
- Un élément majeur dans la présentation du dossier : l'évaluation de la balance bénéfices/risques

Contenu du dossier (suite)

- La liste de tous les investigateurs avec leurs CV
- L'attestation d'assurance et les conditions d'indemnisation en cas de dommages
- Les lieux où se déroulera l'essai
- L'existence d'un comité de surveillance indépendant si prévu

Contenu du dossier (suite)

- Le mode de recrutement des sujets
- L'inscription sur le fichier des volontaires si nécessaire
- Le montant des indemnités compensatoires
- Le délai de réflexion donné au sujet pour signer le consentement
- La notice d'information et de consentement (en français)

Le rôle du comité

- Le comité peut
 - ▣ Demander un comité de surveillance
 - ▣ Demander l'inscription des sujets sur la liste des volontaires si le protocole leur paraît le nécessiter
 - ▣ Modifier le montant des indemnités proposées
 - ▣ Préciser le délai de réflexion
 - ▣ Demander des modifications du protocole et du formulaire d'information (une demande)

Le rôle du comité (suite)

- Le comité est informé des modifications demandées par l'autorité compétente
- Donne un avis favorable obligatoire
- Dans un délai qui sera fixé par voie réglementaire
- Des éléments importants
 - Les dossiers déposés à l'autorité compétente et au comité sont très proches : cela devrait faciliter les échanges
 - Les modalités des contacts entre autorité compétente et comité restent à définir
- De nouvelles dispositions pour les personnes protégées

Le rôle du comité (suite)

- Si avis défavorable du CPP
 - Possibilité de **demander au ministre de la Santé un second examen par un autre CPP (l'autorité compétente n'a aucune obligation de surseoir à statuer dans l'attente du second examen)**
- Donner un avis consultatif sur les protocoles portant sur des **recherches visant à évaluer des soins courants**
- **Donner un avis sur les banques d'échantillon biologique et l'information délivrée aux patients sur l'utilisation des échantillons**

L'information et le consentement des personnes



L'information des participants

- Information adéquate, exhaustive et intelligible
 - Par qui ?
 - **L'investigateur ou le médecin qui le représente**
 - Quand ?
 - **Avant** (les conditions de la recherche)
 - **Pendant** (en cas de modifications substantielles, effets indésirables graves)
 - **Après** (possibilité d'être informé des résultats globaux de la recherche)

L'information des participants (suite)

- ▣ À qui ?
 - ▣ **La personne qui participe à la recherche**
 - ▣ **Et le représentant légal ou le juge en cas d'incapacité (mineur, majeur protégé, urgence)**
- ▣ Comment ?
 - ▣ **Oralement et résumée dans un document écrit remis au volontaire**
- ▣ Exceptions
 - ▣ **Situations d'urgence : art. L 1122-1-2 CSP***
 - ▣ **Personnes protégées : art. L 1122-2 CSP***

L'information des participants

- Porte sur l'objectif, la méthodologie et la durée de la recherche
- Comporte l'ensemble des informations sur les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles, y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme
- Donne les alternatives médicales si elles existent
- Précise les modalités de prise en charge à la fin de l'essai en cas d'arrêt prématuré de celui-ci ou en cas d'exclusion de la recherche
- Informe le participant sur
 - Le droit d'avoir communication des informations sur sa santé détenues par l'investigateur, au cours ou à l'issue de la recherche
 - Le droit d'être informé, à sa demande, des résultats globaux de la recherche

L'information des participants (suite)

- Rappelle la possibilité pour le sujet d'interrompre sa participation sans risque pour son suivi médical
- Précise l'interdiction de participer simultanément à une autre recherche ou la période d'exclusion, si nécessaire
- Précise les modalités d'indemnisation s'il y a lieu
- Précise l'inscription éventuelle au fichier national des volontaires
- Atteste des conditions d'assurance du promoteur
- Fait état des deux avis du CPP et de l'AC
- Est obligatoirement rédigée en français

Le consentement

- Le CPP détermine si un délai de réflexion est nécessaire entre l'information et la signature du consentement

Recueil du consentement des volontaires

Cas particulier des volontaires protégés

- Condition de participation des personnes protégées à une recherche biomédicale
 - Femmes enceintes, parturientes et mères qui allaitent
 - Mineurs
 - Personnes majeures faisant l'objet d'une mesure de protection légale ou hors d'état d'exprimer leur consentement
- Priorité : réaliser ces essais sur des personnes non protégées
- À défaut, recherche possible si
 - Importance du bénéfice escompté pour la personne protégée de nature à justifier le risque prévisible encouru
 - ou
 - Justifiée au regard du bénéfice escompté pour d'autres personnes se trouvant dans la même situation. Les risques et contraintes doivent présenter un caractère minimal

Recueil du consentement des personnes protégées

- Recherche du consentement des personnes protégées
- Impossible de passer outre leur refus

Recueil du consentement des personnes protégées

Les mineurs non émancipés

- Les titulaires de l'autorité parentale

ou

- **Seulement le parent présent** si la recherche est réalisée à l'occasion d'actes de soin, qu'elle ne comporte pas de risque prévisible sérieux et que l'autre titulaire ne peut pas donner son accord dans un délai satisfaisant

Recueil du consentement des personnes protégées

Le mineur ou majeur sous tutelle

- Le représentant légal
- Si risque sérieux d'atteinte au respect de la vie privée ou à l'intégrité du corps humain :
 - autorisation du conseil de famille (si est constitué) ou autorisation du juge des tutelles

Recueil du consentement des personnes protégées

Le majeur sous curatelle

- L'intéressé assisté de son curateur
- Si risque sérieux d'atteinte au respect de la vie privée ou à l'intégrité du corps humain : autorisation du juge des tutelles sur l'aptitude à consentir du majeur
- Si inaptitude, décision revient au juge des tutelles

Recueil du consentement des personnes protégées

Les personnes hors d'état d'exprimer leur consentement

- La personne de confiance

ou à défaut

- La famille

ou à défaut

- Personnes entretenant avec l'intéressé des liens étroits et stables
- Si risque sérieux d'atteinte au respect de la vie privée ou à l'intégrité du corps humain : autorisation du juge des tutelles

Recueil du consentement des personnes protégées

Les personnes décédées ou en état de mort cérébrale

- **La personne doit avoir consenti de son vivant**

ou

- **Consentement donné par le témoignage de la famille**
- **Si mineur : consentement donné par chacun des titulaires de l'autorité parentale**
- **Si impossibilité, uniquement l'un des titulaires**

Recueil du consentement des personnes protégées

En cas d'urgence

- Un membre de la famille
- ou
- La personne de confiance
- s'ils sont présents



La mise en place de l'essai

Synthèse des nouveautés

- Dimension européenne : base de données EUDRACT
- Nouvelle procédure soumise à autorisation
- Uniformisation et standardisation des modalités de demande d'avis et d'autorisation
- Maintien d'une protection accrue des personnes protégées