

La directive 2001/20/CE. Historique Evolution Perspectives

*Agence française
de sécurité sanitaire
des produits de santé*



Dr P.H. Bertoye
Dr Chantal Bélorgey

4 septembre 2008

Situation antérieure à la directive 2001/20



DIRECTIVES

AMM

NORMES et PROTOCOLES
... CLINIQUES

75/318/CEE modifiée

4ème partie

DOCUMENTATION

CLINIQUE

Renseignements cliniques
joint

à la demande d'AMM :
essais selon les
BPC

Conduite d'essais

- Application des BPC (et des BPF)
- Suivi des essais par les E.M.
- Contrôle de la conformité aux bonnes pratiques
- Echanges d'information

↑
NOTES EXPLICATIVES

**Guide BPC (III/3978/88),
juillet 1991**

Contexte de l'élaboration de la directive



Commission : Discussion Paper III/3044/91

Points pris en considération pour une réglementation sur les BPC

- Déséquilibre entre dispositions : AMM / E.C. conduits en Europe
- Importance des BPC pour prévenir la fraude
- Nécessité de suivre les essais cliniques par les autorités
 - Essais conduits dans le pays considéré
 - Essais conduits en Europe
- Protection des personnes par des prérequis précliniques
- Fabrication des médicaments selon des BPF – étiquetage
- Archivage des données
- Vérification de la conformité aux BPC
- Acceptation des essais conduits dans l'UE par des autorités étrangères

Contexte de l'élaboration de la directive



Commission : Discussion Paper III/3044/91

Consultation



Projet reporté :

- Expérience des BPC trop récente
 - Textes sur l'AMM en cours

Mais contexte international :

- Guide BPC / OMS
- Guide BPC / ICH
- acceptabilité des essais européens

Contexte de l'élaboration de la directive



Commission : Concept paper III/5608/95 (1/2)

Situation européenne défavorable :

- Délais de démarrage des essais
- Standards de fabrication des médicaments expérimentaux
- BPC et leur contrôle
- Accords de reco. mutuelle avec pays tiers sur BPC
- Comités d'éthique

Contexte de l'élaboration de la directive



Commission : Concept paper III/5608/95 (2/2)

Proposition : cadre réglementaire pour

- 1. Déclaration des essais aux A.C. :
 - Système identique dans les différents pays
 - Exigences techniques identiques
 - Informations partagées entre les pays
 - Système de reconnaissance mutuelle pour les essais internationaux
- 2. Fabrication des médicaments expérimentaux : BP
- 3. Conservation des données d'essais
- 4. Inspection et reconnaissance mutuelle

Cahier des charges de la directive



Cadre réglementaire pour les essais . médicaments à usage humain . interventionnels

Directive de normes :

pour :

- les BPC
- les BPF des médicaments destinés aux essais

Directive de procédures et de délais :

pour :

- les étapes
- les événements **principaux de l'essai**

Directive d'échange d'information et de reconnaissance mutuelle

Calendrier de l'élaboration



- **03.09.1997** **Commission**
1ère proposition COM (97) 369 final
- **28.01.1998** **Comité Economique et Social**

- **17.11.1998** **Parlement Européen** **Conseil**
(70) 27 Amendements



Proposition modifiée ; 2ème lecture

Calendrier de l'élaboration



- **29.04.1999**

Commission

Proposition modifiée (1999) 193 final

- **20.07.2000**

Conseil

Position commune du n°44/2000 (art. 251 du traité)

- **21.11.2000**

Parlement Européen

24 Amendements à la position commune

=> Personnes incapables de donner leur consentement
(# 1,2,7,12,13,15) ; (mais pas sur situations d'urgence)

=> Essais institutionnels (# 4,22)

=> Information et consentement éclairé (# 6, 9, 10)

Calendrier de l'élaboration



- 12.12.00

Vote du P.E. (2ème lecture)

- 14.12.00

Adoption Conseil Santé

- 01.05.01

Publication au JOCE

COMMISSION EUR.

ETATS MEMBRES

- Textes dérivés

- Transposition : 24 mois
- Application des dispositions : 36 mois

Les éléments de la directive



**Médicaments
(+ thérapies cellulaire
et génique)**

**Essais cliniques
interventionnels**

**Harmonisation dans
les 27 Etats membres
(EM)**

- Protection
des sujets
Enfants
Incapables M

**Qualité des
produits et des
données**
- BPF
- BPC

- Procédures,
délais,
documents

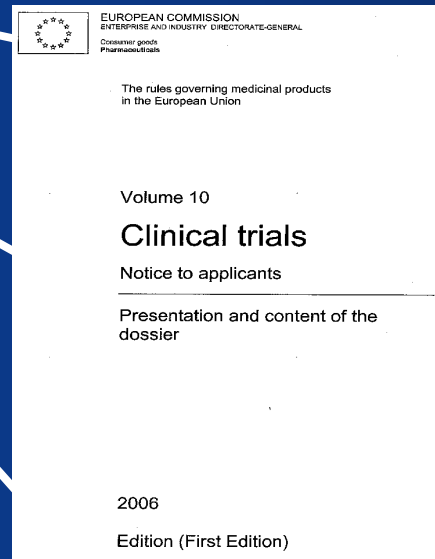
- Echanges
d'information
entre les EM
(2 bases de
données)


Eudract

EV-CTM

Les textes dérivés

Directive 2001/20/EC
Essais cliniques
effectués en Europe



 Méd. exp.
BPF

 BPC et
Inspections

Echanges
d'information

Démarrage
de l'essai

Suivi /
tolérance

- . Essais non commerciaux
- . Documentation de l'essai
 - . Pédiatrie
 - . BPC ICH
 - . FAQ

Travaux sur la directive 2001/20/CE

Groupes de travail



Bruxelles / Commission

Groupe d'experts EC de la Commission

Heads of Medicines Agencies Clinical Trial Facilitation Group

(Présidence Française)

Londres / EMEA

Tel. Imp. group

GCP Inspector Working Group

GMP Inspector Working Group

Quality W.P.

Analyse par thème

*Agence française
de sécurité sanitaire
des produits de santé*



- **Comitologie**

- Règlement / directive ?
- Textes dérivés : directives et guides
- Changement des règles de comitologie en 1999

- **Champ d'application**

- Essais interventionnels de médicaments
 - Interventionnel : système binaire
 - Médicaments : tous médicaments ou ceux / AMM ?
- Essais conduits dans l'Union européenne

- **Autorisation des essais**

- Séquence Comité d'éthique et Autorité compétente
- Comité d'éthique
 - Avis unique / pays
- Autorité compétente : procédure
 - Harmonisation
 - Reconnaissance mutuelle / unification
 - partielle ou totale
 - Partielle : catégories d'essais / produits ; composantes de l'essai
 - Évolution
 - déclaration ou autorisation implicite
 - ↓
 - autorisation implicite ou autorisation expresse

- **Echanges d'information**

- Base de données entre Etats membres
 - Autorités compétentes
 - Comités d'éthique ?
- Registres d'essais accessibles au public

- **Bonnes pratiques**

- Fabrication des médicaments expérimentaux
- Cliniques : ICH E6 ?

- **Dispositions adaptées à certaines recherches**

Perspectives

*Agence française
de sécurité sanitaire
des produits de santé*



EC de médicaments en Europe: quelques chiffres



1er mai 2004 → 1 juin 2008

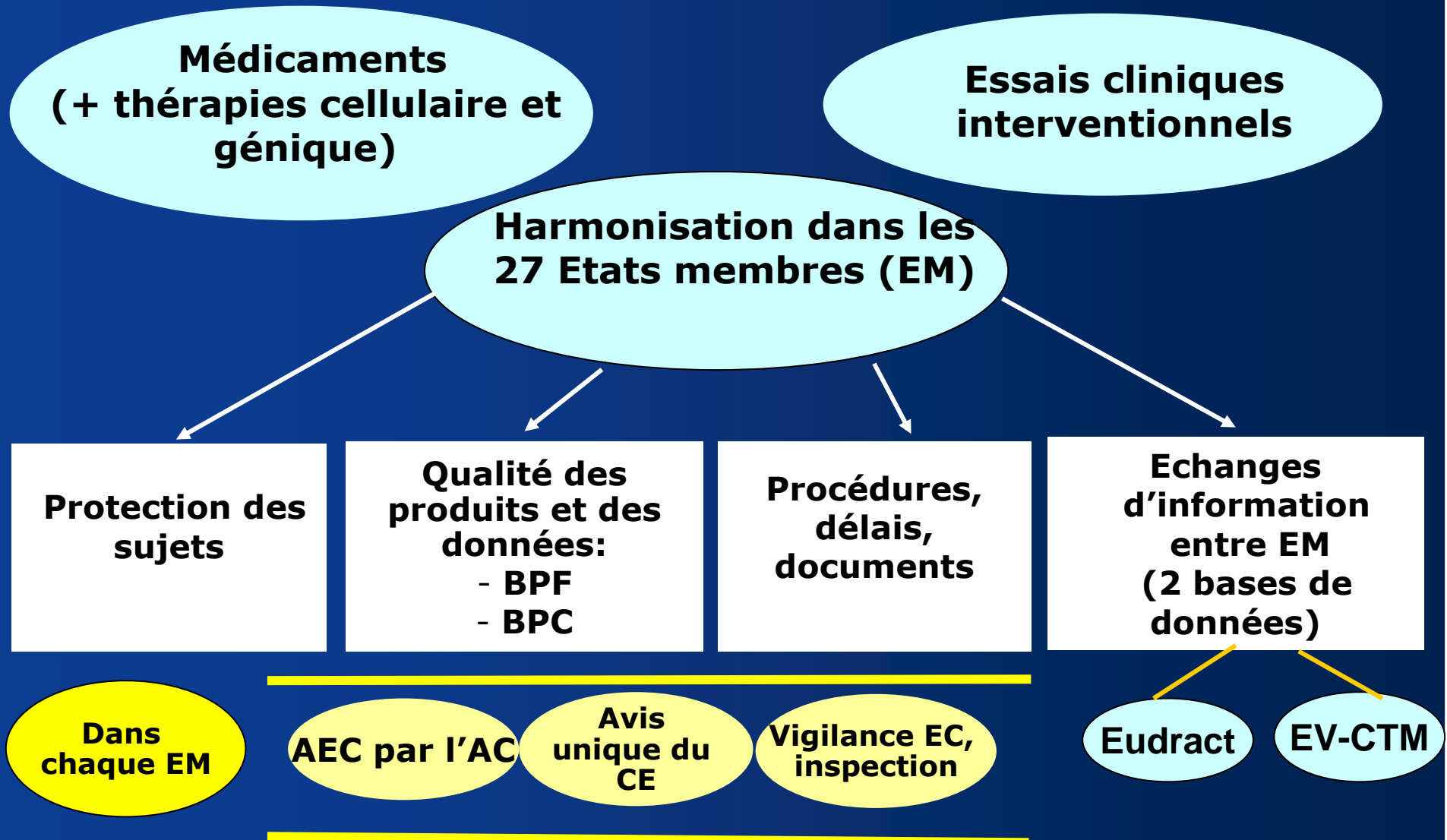
- 16 129 ECs de médicaments enregistrés dans Eudract
- Numéros Eudract attribués :
 - 2005 : 7 194
 - 2006 : 8 422
 - 2007 : 9 688
 - <June 2008 : 3 037
- ~ 80% de promotion industrielle ,
- 60% EC multi-Etats

Pas à pas, l'harmonisation des essais cliniques en Europe



- La directive sur les EC (2001)

Les éléments de la directive



Pas à pas, l'harmonisation des essais cliniques en Europe



- La directive sur les EC (2001)
- Le séminaire de la Commission Européenne sur les EC (3 oct. 2007)

Les principaux constats du point d'étape du 3 Octobre 2007



Ce qui marche bien

- *Amélioration des standards de :*
 - Protection des personnes ;
 - Qualité des EC et des médicaments ;
 - Exigences techniques pour mener l'EC (opinion unique CE, format des dossiers, IMPD, définitions...)
 - Echanges d'informations entre EM (bases de données).

Ce qui marche moins bien

- **Besoin de facilitation :**
 - Une seule porte d'entrée + soumission électronique standardisée;
 - Harmonisation des évaluations nationales + processus//;
 - Harmonisation des processus (dossier, amend.,vigilance);
- **Besoin de transparence** (répertoire)
- **Simplification/vigilance des EC.**
- **Champ de la directive** (Autres recherches, modulation adaptée au risque)
- **Référentiel détaillé de BPC (ICH)**

- **Besoin de meilleure harmonisation et de simplification**
- **Revoir le champ d'application ?**

Pas à pas, l'harmonisation des essais cliniques en Europe



- La directive sur les EC (2001)
- Le séminaire de la Commission Européenne sur les EC (3 oct. 2007)
- Révision de la législation européenne (> 2009)
- Entre temps : même contexte réglementaire
 - Renforcement des travaux d'harmonisation
 - des évaluateurs : **plan d'action du CTFG**
 - du groupe d'experts EC de la Commission
 - des inspecteurs (GCP IWG)
 - Autres actions : ICREL, ECRIN...

**En attendant une révision de la
législation : rôle du CTFG**

Le Clinical Trials Facilitation Group (CTFG)



- Groupe opérationnel
- Etabli par les 'Heads of Medicines Agencies' (HMA)
- Représentation
 - 27 Autorités Compétentes Nationales (NCAs), Commission Européenne, EMEA
 - Présidé par France, coprésidé par Allemagne.
- Objectifs
 - Améliorer les interactions entre EM, plus de coordination
 - Promouvoir l'harmonisation des décisions, éviter les avis divergents
 - Avoir une interprétation commune réglementaire.
- Des chefs de projets, des sous-groupes de travail
- Réunions tous les 2 mois + téléconférences mensuelles + plusieurs réunions spécifiques par an.

Ses ambitions pour 2008-2009



- **Nouveau mandat Jan. 2008 et plan d'actions pour 2008 – 2009;**
- **Dans le contexte réglementaire actuel,**
 - 4 ambitions :
 - Partager l'évaluation des EC multi Etats
 - Harmoniser les processus et pratiques : AEC, Am. subst., vigilance
 - Développer le partage d'information et les outils informatiques
 - Communiquer.
- **Préparer/proposer des nouvelles règles ?**

Evaluation partagée des AEC multi-états : pourquoi ?



- **60% des essais européens sont multi-états (ME)**
- **Objectifs :**
 - Assurer le même niveau de sécurité en Europe
 - Tout en proposant des délais appropriés
 - Préserver l'attractivité européenne
- **2 types de situations:**
 - Les grands EC-ME : le promoteur souhaite une évaluation harmonisée dans les meilleurs délais (facilitation) ;
 - Les EC critiques ME de 1^e administration : les AC ont besoin d'une position harmonisée (sécurité).
- **L'AEC est toujours une décision nationale.**

DIFFICULTES

- Soumission des demandes à des moments différents
- Soumission de dossiers en partie différents
- Champs de l'évaluation par les AC/CE différents
- Délai court

→ Outils à développer:

- des objectifs communs : sécurité des sujets ; qualité et sécurité des médicaments ; délais appropriés,
- un dossier commun à évaluer et une soumission électronique,
- des critères d'évaluation et des principes généraux communs,
- des procédures.

→ Processus incrémental.

Evaluation partagée des AEC multi-états : ce que fait le CTFG



- 1^e étape : un forum pour discussion scientifique entre NCAs
 - Création de réseaux d'évaluateurs d'EC
 - Échanges scientifiques réguliers (mails, téléconférences...)
 - Des réunions spécifiques (qualité pharma., données non cliniques, cliniques, exploratory trials...) → *doctrines communes*
 - Partage de données/informations :
 - alertes électroniques (refus, retraits...),
 - rapports d'évaluation (Eudract),
 - données de sécurité (Eudravigilance/EV-CTM)
- 2^e étape : une procédure standardisée
 - Voluntary harmonised procedure (VHP)
 - Phase pilote fin 2008-début 2009

Harmonisation et simplification des processus et des pratiques/AEC.AMS *afssaps*



- **AEC :**
 - Qualification des essais
 - Développement d'un dossier commun
 - Soumission électronique des dossiers
- **Amendements substantiels (AMS) :**
 - Exemples d'AMS/AM non S (cf liste Afssaps).

Harmonisation de la vigilance



- But : évaluation partagée
 - Harmonisation des exigences de chaque EM pour la notification
 - Exigences/notification des Susars
 - Règles pour saisir les Susars dans EV-CTM
 - Format du RAS/DSUR (ICH – development safety update report)
 - Harmonisation de l'évaluation des données de vigilance
 - Format et outils adaptés pour générer des rapports de EV-CTM
 - Procédures pour faciliter le monitoring de la vigilance par les NCAs
 - Développement de téléconférences et de meetings dédiés à la vigilance
- *Mise en place d'évaluation partagée des RAS/DSUR en 2009*

Concept
paper à
paraître

- **Amélioration des bases de données**
 - Contenu
 - Ex: rapports d'évaluation à partager
 - Edition de rapports (EV CTM)
 - Edition de statistiques
 - Alertes...
- **Partage des bases de données?**
- **Répertoires d'EC**
 - Reflexion avec le groupe d'experts EC de la commission

- **Groupe d'experts EC de la Commission**
 - Nouveau formulaire de demande d'AEC
 - Règlement pédiatrique
 - Règlement thérapies innovantes
 - Guide sur les essais académiques
 - Répertoire Européen des EC
 - Eudrapharm
 - Pédiatrie
- } 2009
- **Groupe européen d'inspecteurs EC**
 - Guides : BPC essais de thérapies innovantes, essais de bioéquivalence
 - Harmonisation des pratiques : procédures, formations, inspections conjointes
 - Coopération : programmes nationaux, AMM

Merci pour votre attention

*Agence française
de sécurité sanitaire
des produits de santé*



Dr P.H. Bertoye
Dr Chantal Bélorgey

4 septembre 2008