

## Promoteurs d'essais cliniques en 2004

---

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

II – Le déroulement de l'essai

III – La fin de l'essai

IV – L'après 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



## Le déroulement de l'essai



## L'information des autorités compétentes



## Les modifications substantielles

---

- Apportées par le promoteur après le commencement de la recherche
- Modifications substantielles de nature à
  - Avoir des incidences sur la sécurité des participants ou
  - Changer l'interprétation des pièces scientifiques ou
  - Être significatives de quelque autre point de vue que ce soit
- Nécessité d'obtenir préalablement
  - Avis favorable du CPP, délai déterminé par décret. La directive prévoit un délai maximal de 35 jours à compter de la réception
  - Autorisation de l'autorité compétente
  - À défaut, la modification ne peut être mise en œuvre

## Les faits nouveaux

---

- Déroulement de la recherche ou développement du médicament expérimental
- Susceptibles de porter atteinte à la sécurité des participants
  - Le promoteur et l'investigateur doivent prendre les mesures de sécurité urgentes appropriées
  - Le promoteur informe sans délai l'AC et le CPP de ces faits nouveaux et, le cas échéant, des mesures prises

# Demandes d'informations

---

- AC peut demander à tout moment au promoteur
  - Des informations complémentaires
- Si elle l'estime justifiée (risque pour la santé publique, absence de réponse du promoteur, etc.), l'AC peut demander
  - Que des modifications soient apportées
  - La suspension ou l'interdiction de la recherche
- Sauf cas de risques imminents, la suspension ou l'interdiction de la recherche ne peut intervenir qu'après la présentation par le promoteur de ses observations

## L'information du Comité de protection des personnes

---





## Les amendements au protocole

---

- Comme précédemment, le Comité donne son avis sur les amendements au protocole, tels que
  - ▣ Nouvel investigateur, promoteur, site...
  - ▣ Modification des critères de recrutement
  - ▣ Modification dans le déroulement de l'étude
  - ▣ Prolongation de la durée des inclusions...

# Les informations relatives à la protection des personnes

---

- Le Comité est informé
  - De l'ensemble des événements indésirables attendus (rapport annuel) et inattendus (au cas par cas)
  - De leurs conséquences sur la qualité et la sécurité du produit
- **Toute information pertinente modifiant les conditions de protection des personnes devra conduire à un nouveau formulaire d'information qui devra être validé par le comité**

## L'information et le consentement des personnes



## L'information et le consentement pendant l'essai

---

- Modification substantielle du protocole
  - Nouvelle information et recueil d'un nouveau consentement des personnes participant à la recherche
  - Contrôle par le CPP
- Effets indésirables
  - Si nécessaire, information des volontaires et confirmation de leur consentement

## La pharmacovigilance



## Textes de référence

---

- **Directive européenne 2001/20/CE** : articles 16-17-18
- **Loi du 09/08/2004** (Code de la santé publique)
- **Detailed guidance** on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials – avril 2004 (Commission européenne)
- **Note for clinical safety data management** : CPMP/ICH/377/287/95

# Définitions

---

- Produit: tout médicament à usage humain utilisé dans un essai clinique au sein de la Communauté européenne
- Médicament expérimental : **ME**  
= Investigational Medicinal Product : **IMP**

**ME / IMP = Médicament testé + comparateur**

# Définitions

---

- Événement indésirable

- Toute manifestation nocive chez un patient ou un participant à un essai clinique traité par un médicament et qui n'est pas nécessairement liée au traitement

- Effet indésirable

- Toute réaction nocive et non désirée à un médicament expérimental, quelle que soit la dose administrée
- événement considéré par l'investigateur ou le promoteur comme raisonnablement lié



# Définitions

---

- Effet indésirable inattendu

- Dont la nature ou la sévérité ne concorde pas avec les informations relatives au produit contenues dans:

- La brochure investigateur (si pas d'AMM)

- Le résumé des caractéristiques du produit (si AMM)

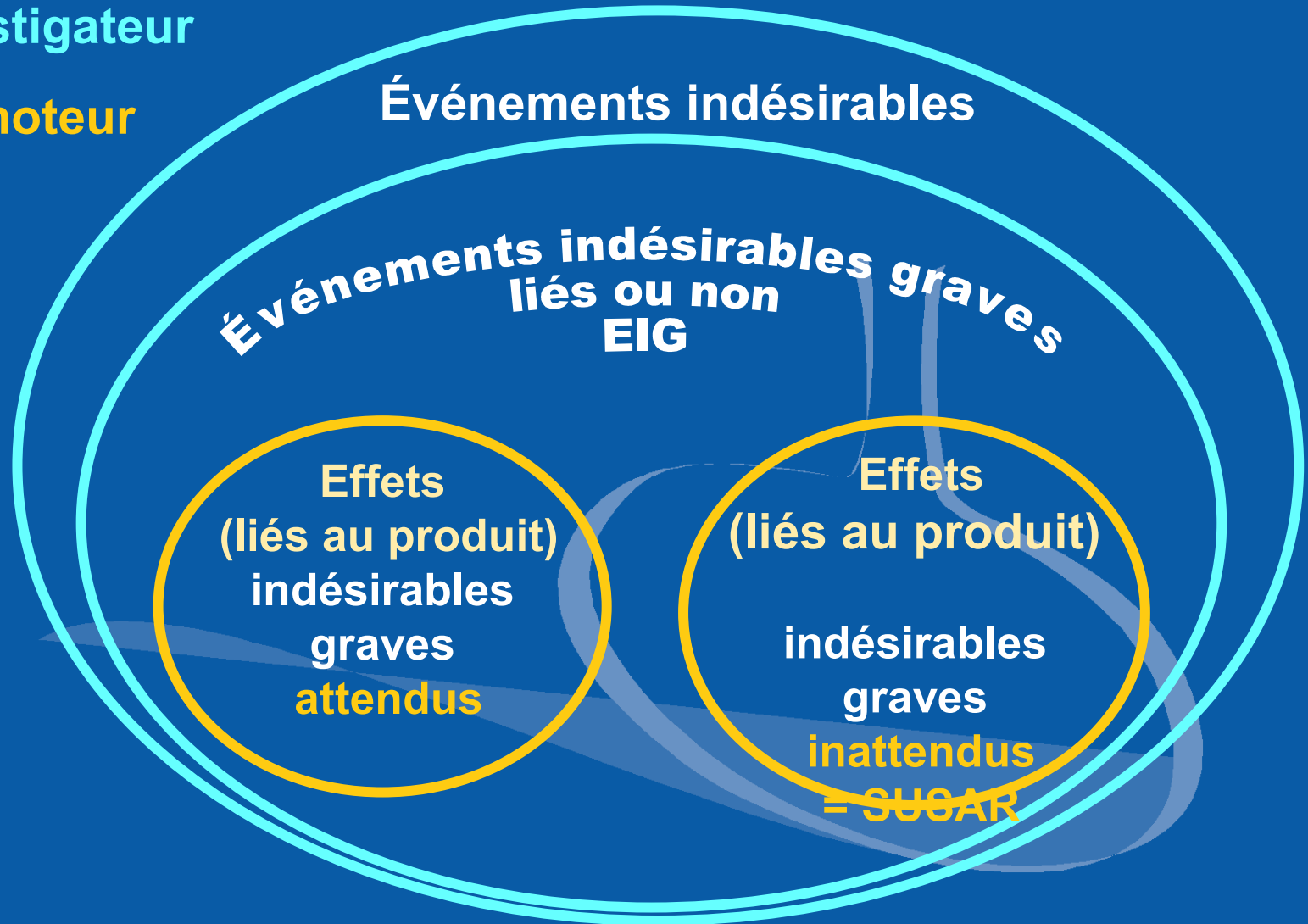
# Définitions

---

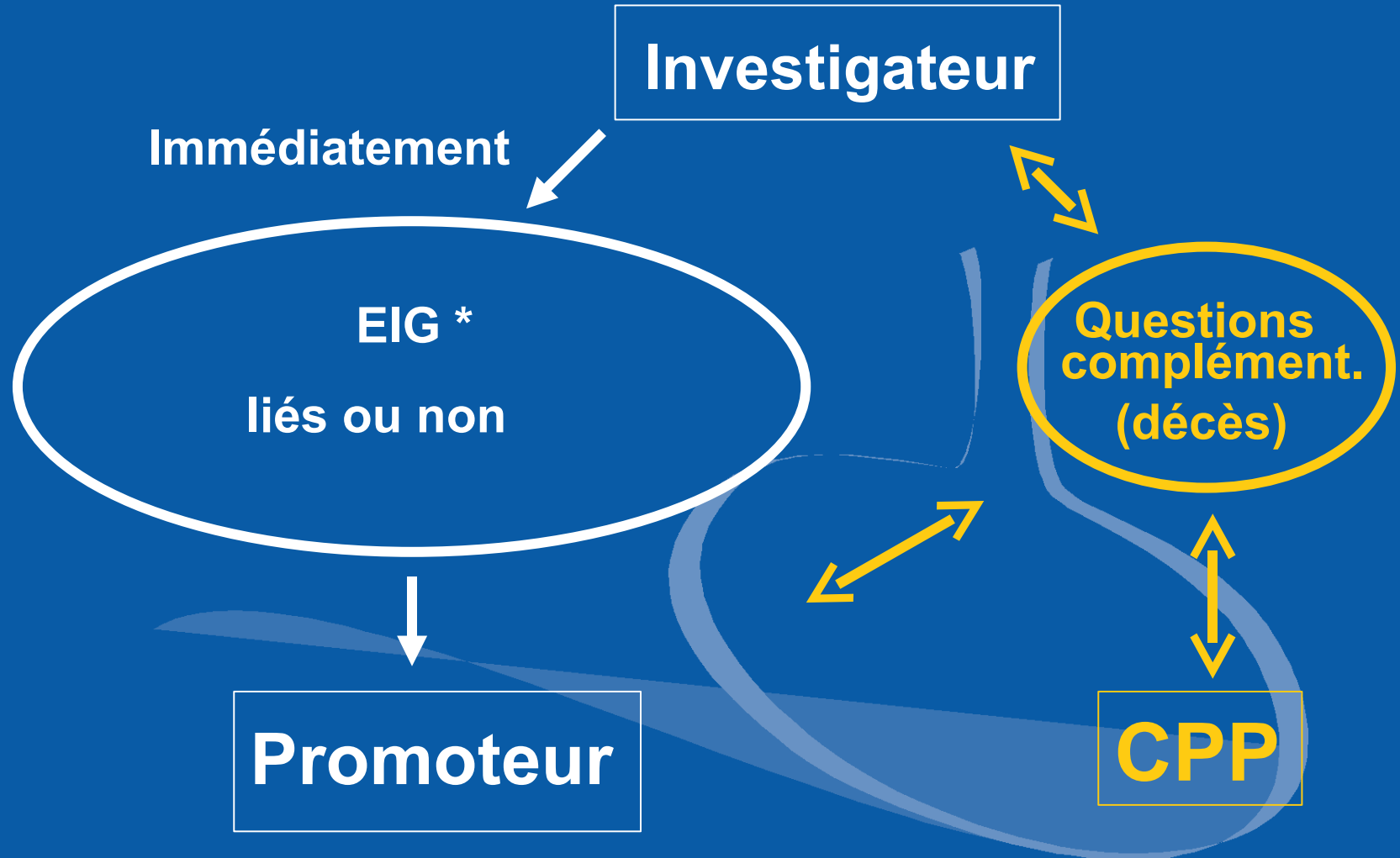
- Événement indésirable grave (EIG) ou effet indésirable grave
  - qui, quelle que soit la dose
    1. entraîne la mort
    2. met en danger la vie du participant
    3. nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation
    4. provoque un handicap ou une incapacité important ou durable
    5. se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale  
*(médicalement significatif)*

# Que retenir de ces définitions?

- Investigateur
- Promoteur



# Responsabilités de l'investigateur



\* Sauf exception précisée dans le protocole ou la brochure investigateur

## Responsabilités de l'investigateur

---

- Recueillir, suivre et documenter tous les événements et effets indésirables survenant au cours de la recherche
- Notifier immédiatement tous les événements/effets graves au promoteur
- Compléter ses notifications par des rapports écrits détaillés
- Répondre aux demandes d'informations complémentaires de l'autorité compétente, du CPP ou du promoteur

## Responsabilité du promoteur : enregistrement/évaluation

---

**EIG déclaré par l'investigateur**

Evaluation par le Promoteur :  
Gravité  
Causalité  
Attendu ou non

**Effets indésirables graves inattendus**

=

**Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction  
(SUSAR)**

# Responsabilités du promoteur : déclarations

---

## ■ Déclarer les SUSAR

- Déclarer après codification (Medra\*) et par voie électronique les effets indésirables graves et inattendus à l'autorité compétente et au CPP dans un délai de
  - 7 jours si décès ou mise en jeu du pronostic vital
  - 15 jours pour tous les autres cas
- Transmettre ces informations à EUDRAVIGILANCE (base de données européenne de pharmacovigilance)
- Informer les autres investigateurs de ces effets indésirables graves et inattendus

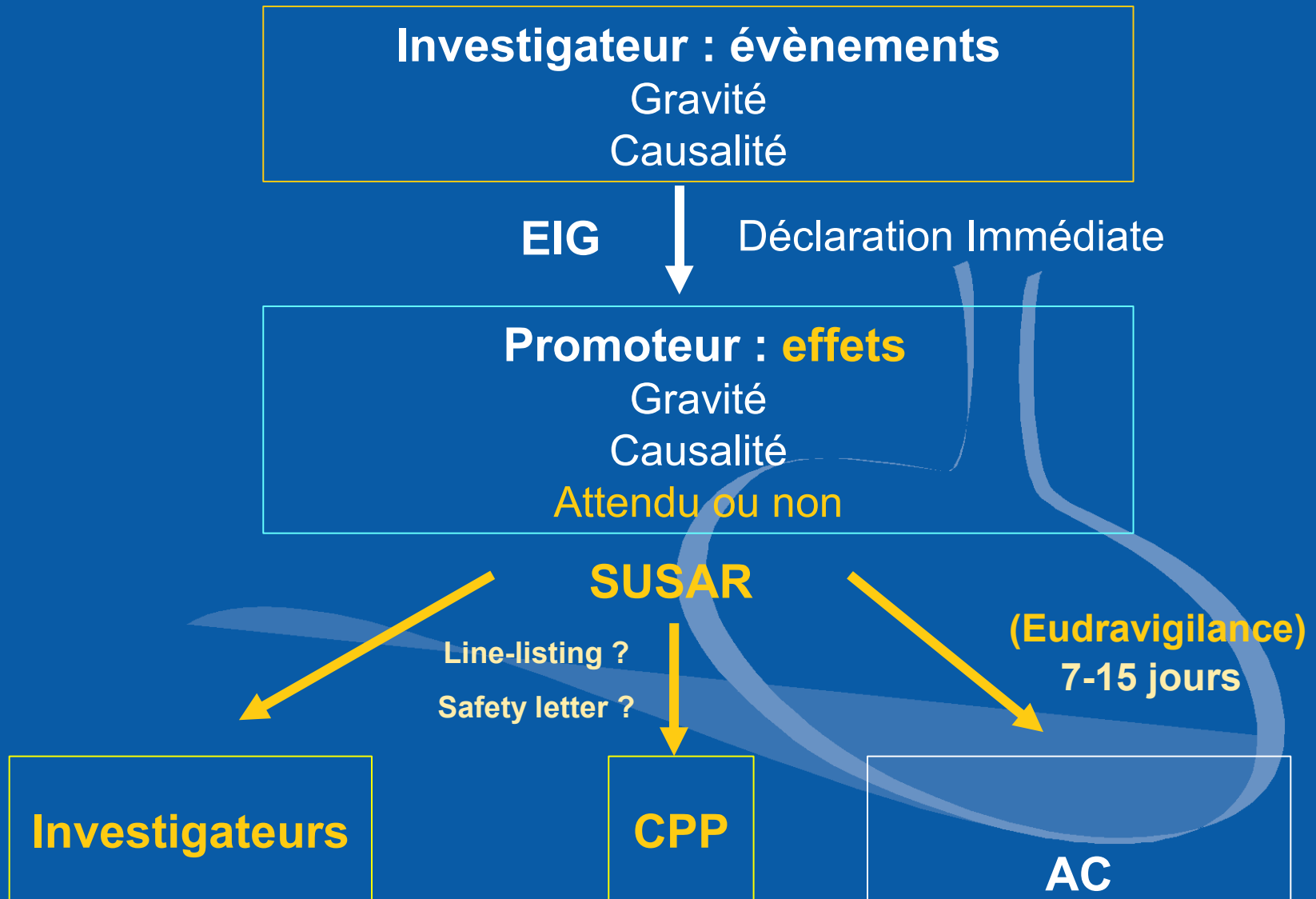
## Responsabilité du promoteur : déclarations

---

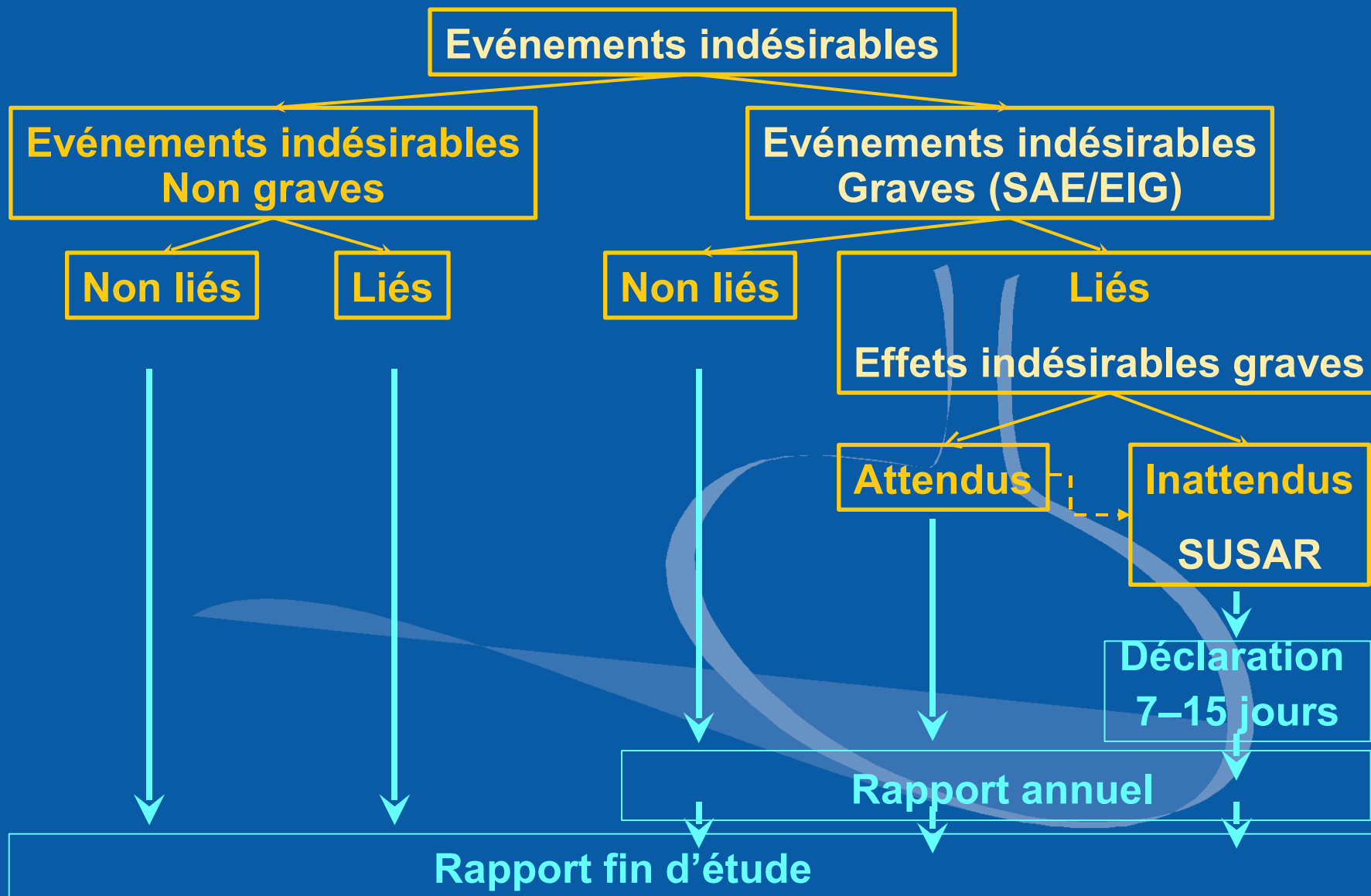
- Evaluer et déclarer les variations de la balance bénéfices / risques
  - Évolution jamais signalée d'EIG attendus (ex: décès)
  - Fréquence accrue d'EIG attendus
  - SUSAR post-étude
- Evaluer et déclarer les faits nouveaux affectant la sécurité des patients
  - EIG associés aux procédures de l'essai
  - Absence d'efficacité
  - Nouvelles données sur le produit: (ex: résultats d'études animales)
- Rédiger un rapport annuel de sécurité et le transmettre à l'autorité compétente et au Comité de protection des personnes



# Circuits : que retenir ?



# Déclaration des événements indésirables



## Des points à bien connaître

---

- Pharmacovigilance : responsabilités accrues de promoteur (art. 17 de la directive)
  - Distinction des effets indésirables graves attendus/inattendus
  - Définition des effets attendus pour chaque protocole avant sa mise en œuvre
  - Notification des effets inattendus aux « autorités compétentes » : AFSSAPS\*, DGS\* (?), future Agence de biomédecine et au CPP, après codification (MedDRA\*) et par voie électronique
  - Transmission obligatoire des EIG\* à l'EMA\* : institution d'une base de données « Eudravigilance » déjà fonctionnelle actuellement pour les études post AMM

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

\*DGS : Direction générale de la santé

\*MedDRA : Medical dictionary for regulatory activities

\*EIG : Événements indésirables graves

\*EMA : European medicines agency

## Des points à bien connaître (suite)

---

- ▣ Obligation d'un rapport annuel, par essai clinique, concernant l'interprétation des événements indésirables graves (déclarés/non déclarés) et la sécurité des patients
- ▣ Création en cours d'un module « essai clinique » au sein de cette base
- ▣ Déclaration obligatoire en format électronique (format CIOMS-41) avec codage par le thésaurus Meddra, sous délai de 7 jours (décès et mise en jeu du pronostic vital) et 15 jours calendaires (autres effets et faits nouveaux)
- Nécessité pour les promoteurs institutionnels de créer une fonction transversale de pharmacovigilance, positionnée au centre dans les organigrammes

# Rapport annuel de sécurité

---

- Rapport annuel de sécurité en 3 parties
  1. Un rapport sur la sécurité des participants
    - Texte d'analyse « bénéfique/risque » de tous les EIG\* (reliés ou non reliés à 1 méd. de l'essai)
    - Fréquence, gravité, évolution et recommandations nécessaires
    - Argumentaires : amendement au protocole, modification de la BI\* ou notice patient etc.
  2. Un « line listing » des EIG\* (reliés à 1 méd. de l'essai)
    - classés par patient (n° identification unique patient)
    - +
    - système organe (l'événement le plus grave étant cité en 1<sup>er</sup>)
  3. Un « tableau récapitulatif global » des EIG\* (reliés à 1 méd. de l'essai) classés par système organe, diagnostic, grade et bras de traitement

## ► Soumis à l'AC et au CPP

\*EIG : Événements indésirables graves

# Comité indépendant

---

- Mise en place d'un comité indépendant (IDMC\*) fortement conseillée
  - Surveillance des données de tolérance
  - Recommandations d'arrêt de l'essai ou d'amendement
  - Décodage essais en double aveugle pour rapport sécurité
- Rôle de l'IDMC doit être décrit dans le protocole
- Recommandations de l'IDMC doivent être rapportées à l'autorité compétente et au CPP

\*IDCM : Independant data monitoring committee

# Faits nouveaux

---

- Faits nouveaux susceptibles de porter atteinte à la sécurité des personnes
  - ▣ **Investigateur et promoteur prennent les mesures de sécurité urgentes appropriées**
  - ▣ **Le promoteur informe sans délai les autres investigateurs, l'autorité compétente et le CPP de ces faits nouveaux et des mesures prises**

## Intervention de l'autorité compétente

---

- AC peut demander de modifier la réalisation de la recherche, la suspendre ou l'interdire si
  - Risque pour la santé publique
  - Absence de réponse du promoteur
  - Conditions de la recherche différentes des conditions initiales ou contraires aux exigences législatives et réglementaires
- Avant, promoteur doit présenter ses observations sauf si risques imminents



# Eudravigilance

---

- ➔ Base de données européenne accessible aux autorités compétentes des états membres, à l'EMA, à la Commission européenne
- Introduction des informations par le promoteur
- Informations relatives
  - À la pharmacovigilance
  - Aux modifications intervenues pendant l'essai
  - Aux inspections qui ont eu lieu

# Pharmacovigilance

## Synthèse des nouveautés

---

- Déclaration des SUSAR à l'Autorité compétente
- Information des CPP et des investigateurs
- Rapport annuel de pharmacovigilance
- Base de donnée européenne Eudravigilance

## Les inspections



# Objectifs des inspections

---

- Vérifier le respect des BPC\* et des BPF\* par des inspecteurs désignés par États membres
- Inspections réalisées au nom de la Commission = résultats opposables à tous les États membres
- Pour en savoir plus :  
<http://www.emea.eu.int/Inspections/GCPgeneral.html>

\*BPC : Bonnes pratiques cliniques

\*BPF : Bonnes pratiques de fabrication

\*EMA : European medicines agency

# Portée des inspections

---

- Documentation, locaux, matériels et plus généralement tout élément pouvant être en lien avec un essai clinique
- Sites où se déroule l'essai, site de fabrication du ME\*, laboratoire d'analyse, locaux du promoteur, *etc.*

\*ME : Médicament expérimental

## Suite des inspections

---

- Établissement d'un rapport d'inspection
- Rapport mis à la disposition du promoteur et de l'EMA\*, États membres et CE sur demande motivée
- Observations les plus fréquentes :
  - médicament expérimental,
  - éthique et réglementaire,
  - gestion d'essai
  - documentation

\*EMA : European medicines agency

# Le déroulement de l'essai Synthèse des nouveautés

---

- Conséquences de la procédure d'autorisation au cours de l'essai clinique (modifications substantielles)
  - Autorisation de l'autorité compétente
  - Avis du Comité de protection des personnes
  - Information et consentement des personnes se prêtant aux recherches
- Renforcement et uniformisation de la pharmacovigilance
- Élargissement de la portée des inspections



## La fin de l'essai





# L'information des autorités compétentes et du Comité de protection des personnes

---



# En cas d'arrêt anticipé de l'essai

---

- Fin anticipée

- Information de l'AC et du CPP

- Arrêt prématuré de la recherche

- Motivations de l'arrêt anticipé de la recherche

- Modalités et conditions d'arrêt de l'essai

- Par le promoteur

- Délai à déterminer par décret

- La directive prévoit un délai maximal de 15 jours à compter de la fin de l'essai

## À la fin prévue de l'essai

---

- Fin normale
  - Information de l'AC et du CPP
  - Par le promoteur
  - Délai à déterminer par décret
  - La directive prévoit un délai maximal de 90 jours à compter de la fin de l'essai

# Formulaire de déclaration de fin d'essai à l'AFSSAPS (annexe 4)

## ANNEXE 4 : FORMULAIRE DE DECLARATION DE FIN D'ESSAI

### DECLARATION DE FIN D'ESSAI CLINIQUE

Partie réservée à l'autorité compétente / au « comité d'éthique »

Date de réception de la déclaration :  Numéro d'enregistrement par l'autorité compétente / le « comité d'éthique » :

Partie du formulaire à compléter par le demandeur :

Etat membre dans lequel la déclaration est faite : FRANCE

#### IDENTIFICATION DE L'ESSAI CLINIQUE

Numéro EudraCT :   
 Numéro de code du protocole de l'essai attribué par le promoteur :   
 Titre complet de l'essai clinique :

#### IDENTIFICATION DU DECLARANT (cochez les cases appropriées)

☐ Déclaration à l'autorité compétente	☐ Déclaration au comité d'éthique
<input type="checkbox"/> Promoteur <input type="checkbox"/> Représentant légal du promoteur <input type="checkbox"/> Personne ou organisme délégué par le promoteur pour soumettre la déclaration Dans ce cas, complétez ci-après : - Organisme : <input type="text"/> - Nom de la personne à contacter : <input type="text"/> - Adresse : <input type="text"/> - Numéro de téléphone : <input type="text"/> - Numéro de télécopie : <input type="text"/> - Mél : <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Promoteur <input type="checkbox"/> Représentant légal du promoteur <input type="checkbox"/> Personne ou organisme délégué par le promoteur pour soumettre la déclaration Dans ce cas, complétez ci-après : - Organisme : <input type="text"/> - Nom de la personne à contacter : <input type="text"/> - Adresse : <input type="text"/> - Numéro de téléphone : <input type="text"/> - Numéro de télécopie : <input type="text"/> - Mél : <input type="text"/>  <input type="checkbox"/> Investigateur chargé de la déclaration : <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Investigateur coordonnateur (si essai multicentrique)</li> <li><input type="checkbox"/> Investigateur principal (si essai monocentrique)</li> </ul> S'il s'agit de l'investigateur, complétez ci-après : - Nom : <input type="text"/> - Adresse : <input type="text"/> - Téléphone : <input type="text"/> - Télécopie : <input type="text"/> - Mél : <input type="text"/>

#### FIN DE L'ESSAI

		Si oui, date de la fin de l'essai (JJMM/AAAA)
S'agit-il de la fin de l'essai en France?	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
S'agit-il de la fin de l'essai dans tous les pays concernés?	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> S'agit-il d'un arrêt anticipé de l'essai ?</li> <li><input type="checkbox"/> S'agit-il d'un arrêt temporaire ?</li> </ul> Si la réponse est oui, précisez les informations suivantes :	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quels sont les motifs de l'arrêt (anticipé ou temporaire) ?</li> <li>- Sécurité : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non</li> <li>- Manque d'efficacité : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non</li> <li>- Essai non débuté : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non</li> <li>- Autre cas : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non</li> <li>Si oui, précisez : <input type="text"/></li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nombre de patients en France recevant encore le traitement au moment de l'arrêt anticipé ou temporaire de l'essai : <input type="text"/></li> <li>• Indiquez brièvement en pièce jointe à ce formulaire (texte libre) :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- la justification de l'arrêt anticipé ou temporaire de l'essai ;</li> <li>- les propositions de prise en charge des patients recevant le traitement au moment de l'arrêt anticipé ou temporaire de l'essai ;</li> <li>- les conséquences de l'arrêt de l'essai pour l'évaluation des résultats et pour l'évaluation du rapport bénéfice / risque du médicament expérimental.</li> </ul> </li> </ul>		

Par la présente, j'atteste / j'atteste au nom du promoteur \* :  
 - que les informations fournies à l'appui de cette déclaration sont exactes ;  
 - qu'un résumé du rapport final de l'essai sera transmis à l'autorité compétente et au « comité d'éthique » dès que possible et au plus tard 1 an après la fin de l'essai dans tous les pays concernés.

DECLARANT auprès de l'autorité compétente (tel que mentionné plus haut) :	DECLARANT auprès du « comité d'éthique » (tel que mentionné plus haut) :
Date : <input type="text"/>	Date : <input type="text"/>
Signature : <input type="text"/>	Signature : <input type="text"/>
Nom : <input type="text"/>	Nom : <input type="text"/>

\* Rayez la mention inutile.

# La fin de l'essai

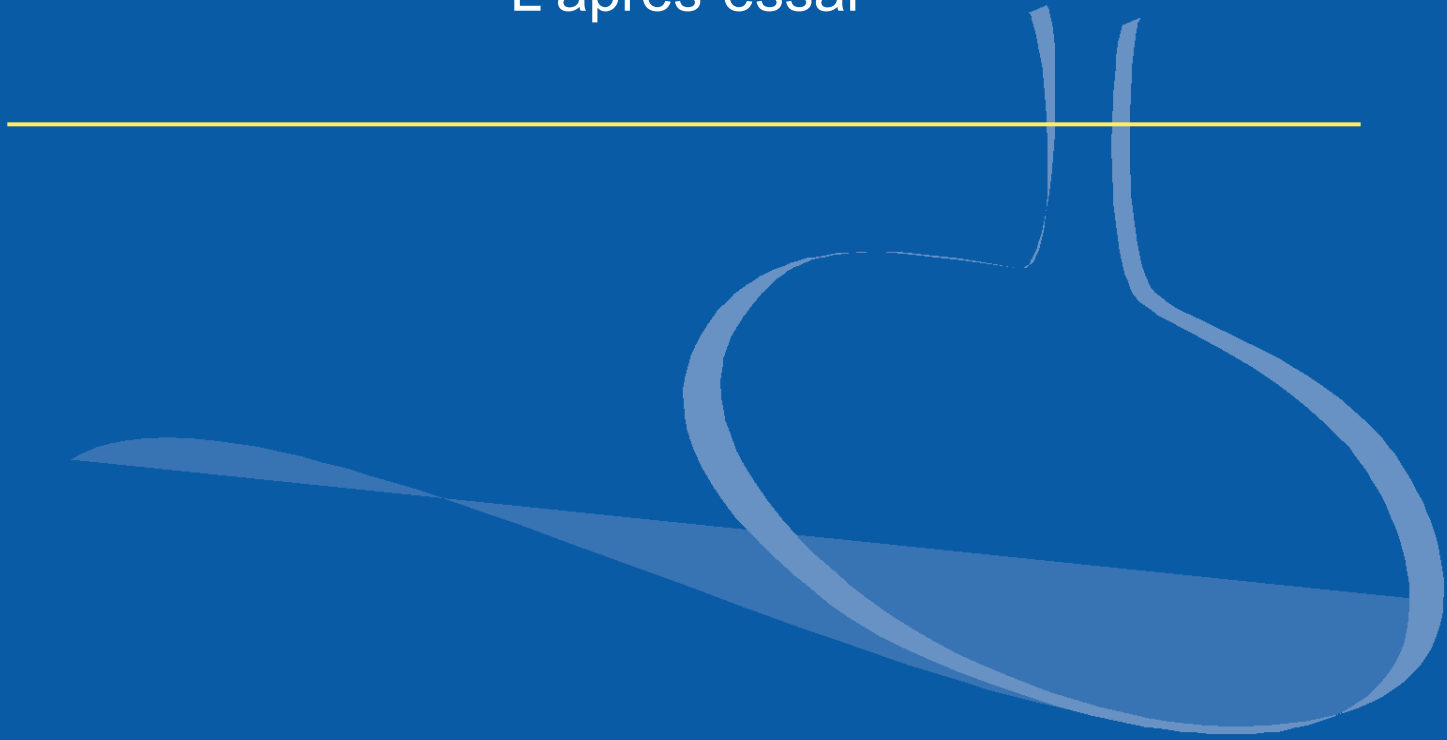
## Synthèse des nouveautés

---

- Nécessité de tenir informé le CPP et l'AC de l'arrêt prématuré et/ou de la fin de l'essai

# IV

## L'après-essai



## Le rapport résumé des résultats



## Le rapport résumé des résultats

---

- Établi dans l'année suivant l'arrêt ou la fin de la recherche (délai maximum prévu par la directive)
- Transmission à l'AC et au CPP
- Délai à déterminer par décret
- Modèle selon l'annexe 1 de l'ICH E3 (modèle revu et traduit dans l'annexe 7 de la phase pilote de l'AFSSAPS)



# Formulaire de résumé des résultats de l'essai (annexe 7)

## ANNEXE 7 : FORMULAIRE DE RESUME DES RESULTATS DE L'ESSAI

### SYNOPSIS

Name of Sponsor/Company : █	Individual Study Table Referring to Part of the Dossier █	(For National Authority Use only) █
Name of Finished Product : █	Volume : █	
Name of Active Ingredient : █	Page : █	
Title of Study : █		
Investigators : █		
Study centre(s) : █		
Publication (reference) : █		
Studied period (years) : (date of first enrolment) (date of last completed)	█	
Objectives : █		
Methodology : █		
Number of patients (planned and analysed) : █		
Diagnosis and main criteria for inclusion : █		
Test product, dose and mole of administration, batch number : █		
Duration of treatment : █		
Reference therapy, dose and mole of administration, batch number : █		

Name of Sponsor/Company : █	Individual Study Table Referring to Part of the Dossier █	(For National Authority Use only) █
Name of Finished Product : █	Volume : █	
Name of Active Ingredient : █	Page : █	
Criteria for evaluation : █		
Efficacy █		
Safety █		
Statistical methods : █		
<b>Summary – Conclusions</b> █		
<b>Efficacy Results :</b> █		
<b>Safety Results :</b> █		
<b>Conclusion</b> █		
Date of report █		

## L'information et le suivi des personnes



## Les résultats globaux de la recherche

---

- Droit pour les personnes d'être informées des résultats globaux de la recherche selon les modalités précisées lors de leur information
- Impossibilité pour les personnes d'être informées des résultats individuels

## Le suivi du participant

---

- Pas de protection spécifique du volontaire sauf suivi médical prévu à l'issue de la recherche
- En cas de préjudice : couverture d'assurance pendant 10 ans
- Déclaration de faits nouveaux

## Les faits nouveaux après la fin de l'essai



## Faits nouveaux après la fin de l'essai

---

- Déclaration (suivant guidance avril 2004 EMEA)
  - Après la fin de l'essai en Europe
  - Tous faits nouveaux
  - Susceptibles de changer l'évaluation du rapport bénéfice/risque et ayant un impact sur la sécurité des personnes ayant participé à l'essai
  - Dès que possible
  - Aux autorités compétentes concernées
  - En précisant les actions proposées

# L'après essai

## Synthèse des nouveautés

---

- Standardisation du rapport de fin d'essai devant être communiqué à l'AC et au CPP
- Possibilité de communiquer les résultats globaux aux personnes ayant participé à la recherche et les informations concernant leur santé