

LA LETTRE DE L'ACCOMPAGNEMENT DE L'INNOVATION

sommaire

focus sur...

**Rapports d'activités :
une mine d'information** 2

actualités

Essais cliniques 3

**Dernières publications du Groupe
de travail Innovation Non Clinique** 4

**Dispositifs médicaux et nouvelles
obligations liées à la directive
2007-47-CE : des documents
pour vous aider** 4

L'Europe et l'innovation

► **Côté médicament** 5

► **Côté dispositif médical** 6

éclairage

**PCRD, IMI et PHRC :
Dernières actualités** 8

vos avis
nous intéressent !

**Vous avez des commentaires,
des suggestions, des informations
à partager, n'hésitez pas à nous les
faire parvenir :**
stephane.palies@afssaps.sante.fr

Les liens internet listés dans cette lettre sont susceptibles
d'être modifiés indépendamment de notre volonté.

DIRECTEUR DE PUBLICATION :

JEAN MARIMBERT

RÉDACTEUR EN CHEF :

STÉPHANE PALIÈS

COMITÉ DE RÉDACTION :

OLIVIER BALLAND

CHANTAL BELORGEY

LAURENT CORTEEL

SOPHIE FORNAIRON

PASCALE MAISONNEUVE

DOMINIQUE MASSET

MIRA PAVLOVIC

PIERRETTE ZORZI

SECRÉTAIRE DE RÉDACTION :

ISABELLE VERNHES

Éditorial

L troisième numéro du bulletin initiatives innovation, avec toujours la même direction : vous alerter sur les derniers textes réglementaires et guidances/guidelines, potentiellement en lien avec le développement de vos produits innovants, mais aussi, mettre en avant certaines initiatives pour faciliter la compréhension de votre environnement ou des attentes des autorités sanitaires.

Ce bulletin n'est qu'un vecteur d'alerte, mais d'après vos nombreux retours, il semble très complémentaire de l'ensemble des actions que l'Agence peut mettre en place pour favoriser ses interactions avec les chercheurs ou firmes qui développent des produits de santé. Ses publications (tel que les avis promoteurs ou aux demandeurs régulièrement mis à jour afin de prendre en compte les évolutions réglementaires) ou sa participation à de nombreux événements tel que ceux organisés avec l'Ifs en juin sur le rôle d'une agence nationale ou en septembre sur les essais cliniques en sont l'illustration.

Nous sommes en effet conscients que discuter avec vous est un élément essentiel pour permettre des développements qui répondent à nos attentes. La création des avis scientifiques en 1995 et l'organisation de nos journées avec les PME innovant dans le domaine de la santé vont, notamment, dans ce sens.

Pour rappel, les prochaines auront lieu le 16 novembre sur les médicaments et le 14 décembre sur les dispositifs médicaux *... Venez nombreux !

Pascale Maisonneuve

Responsable du CIVRASP

(Service de coordination de l'Information, des Vigilances,
des Risques et des Actions de Santé Publique)

agenda

- **13 / 15 octobre** : 19^e Journées nationales sur les dispositifs médicaux (EUROPHARMAT) à Strasbourg (stand Afssaps)
- **23 octobre** : EMEA 4th SME workshop for micro, small and medium sized enterprises (SMEs), «Paediatric Medicines» (<http://www.emea.europa.eu/meetings/conference.htm>)
- **3 novembre 2009** : Journée d'information HAS dédiée aux fabricants (http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_831858/journee-d-information-des-fabricants-3-novembre-2009)
- **4 / 6 novembre** : Journées Internationales de Biologie (JIB) au CNIT Paris La Défense (Stand Afssaps)
- **16 novembre** : 3^{ème} journée Afssaps PME médicament
- **14 décembre** : 3^{ème} journée Afssaps PME Dispositifs médicaux

* Pour recevoir le programme et l'invitation, envoyez un mail à inscriptions@afssaps.sante.fr

FOCUS SUR...



Les rapports annuels d'activité... une mine d'information

Connaitre son environnement est aujourd'hui indispensable pour assurer la réussite de ses projets. Pourtant, il est parfois difficile de suivre l'évolution de toutes les structures avec lesquelles vous devez, à un moment ou à un autre du développement ou de la mise sur le marché, interagir.

Il existe cependant des moyens simples de se tenir informé des évolutions, comme par exemple, une consultation régulière des sites internet ou une inscription aux diverses newsletters que ces institutions éditent.

Une des sources d'information incontournables reste celle issue des rapports annuels publiés par ces structures.

Une lecture rapide de ces documents peut vous permettre de mieux comprendre et d'anticiper les évolutions à venir, par une mise en perspective des missions assurées, des moments forts de l'année passée, des données chiffrées sur l'ensemble des activités tout en expliquant les orientations stratégiques définies.

Savez-vous, par exemple :

- ▶ Quelles sont les missions de l'Afssaps, de la HAS, de l'EMEA ?
- ▶ Comment ces structures assurent-elles leurs missions ?
- ▶ Leurs liens avec l'innovation dans le domaine de la santé ?
- ▶ Le nombre d'enregistrement de Dispositifs Médicaux de classe IIb/III et de DM implantables actifs recus par l'Afssaps en 2008 ?
- ▶ Combien d'avis scientifiques ont été rendus par l'EMEA en 2008? Quels domaines thérapeutiques sont les plus concernés ?
- ▶ Combien d'avis ont été rendu en 2008 par la Commission de la transparence ou la Commission d'évaluation des produits et prestations ?

Toutes ces réponses et bien d'autres se trouvent dans ces rapports annuels, consultez-les !

Rapport de l'Afssaps

Le rapport annuel 2008 de l'Afssaps est disponible depuis le mois de juillet 2009. C'est un rapport original construit sur les orientations du Projet d'établissement de l'Afssaps. Il rend ainsi compte des progrès accomplis par l'Agence tout en fournissant des données très détaillées de son activité annuelle.

Il contient tout un chapitre sur la politique de soutien à l'innovation de l'Afssaps, au travers des actions mises en place dans le cadre de sa démarche d'accompagnement qu'elle a lancée en 2006, et de l'activité qu'elle mène en parallèle sur les essais cliniques.



Ce rapport est assorti d'un CD-ROM qui renseigne encore davantage sur l'ensemble des données d'activités de l'Afssaps. Disponible sur demande auprès du Département Communication & Internet ou accessible en ligne sur www.afssaps.fr, nous vous invitons vivement à le consulter.

- http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/f01bce41e1ecd463d6ac273a69e687d2.pdf
- http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/03715bfb69cd03bb2e9f9dafa4a320b8.pdf

Rapport de la HAS

- http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_818484/rapport-annuel-d-activite-2008-de-la-has

Rapport de l'EMEA

- <http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/emeaar/AnnualReport2008.pdf>
- <http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/emeaar/SummaryAnnualReport2008.pdf>



Actualités

Essais Cliniques

En vue d'harmoniser les exigences des diverses agences nationales et de simplifier les procédures pour les promoteurs, le Clinical Trial Facilitation Group (CTFG) a élaboré un guide relatif au contenu du dossier du médicament non expérimental (MNE). Ce document, mis en ligne sur le site de l'Afssaps le 30 juillet dernier, était soumis à consultation publique jusqu'au 3 septembre 2009.

Cette initiative entre dans le cadre du plan de travail 2008-2009 que s'est donné ce groupe pour, au cours des deux prochaines années, harmoniser les pratiques européenne dans le cadre des évaluations et procédures d'autorisation des essais cliniques par les autorités compétentes en Europe.

- Disponible sur le site de la HMA (Head of Medicine Agency) : <http://www.hma.eu/78.html>

A noter aussi :

- ▶ Mise en ligne en juillet par la Commission européenne d'une actualisation de la FAQ sur les essais cliniques
 - http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol10_en.htm
- ▶ Organisation par l'Afssaps le 22 septembre dernier, en partenariat avec l'IFIS, d'une journée dédiée aux actualités réglementaires en France et en Europe sur les autorisations d'essais cliniques portant sur le médicament. Cette journée a été l'occasion de partager l'expérience des dossiers traités, préciser les attentes et exposer les problèmes soulevés. En effet, au delà des chiffres et des délais, quelques exemples de difficultés, rencontrées lors des évaluations des demandes d'autorisation, ont été présentés :
 - Les principaux motifs de non recevabilité des demandes initiales et des modifications
 - Les principaux motifs de demandes complémentaires, pouvant aboutir au retrait de la demande sur l'ensemble des aspects de l'évaluation : qualité pharmaceutique, sécurité virale, données non-cliniques, données cliniques et protocole.

Aussi, prendre en compte l'ensemble des points identifiés vous permettra non seulement de mieux préparer vos dossiers mais aussi et surtout d'optimiser vos « chances » d'autorisation tout en réduisant le temps nécessaire à l'évaluation.

L'ensemble des présentations sont disponibles sur le site de l'Agence :

- <http://www.afssaps.fr/Afssaps-media/Publications/Interventions-publiques>
- ▶ Mise en ligne du répertoire des essais cliniques sur le médicament (REPEC) le 18 septembre 2009
 - <http://www.afssaps.fr/Services/Repertoire-public-des-essais-cliniques-de-medicaments>

Dernières publications du groupe de travail «innovation non clinique» de Afssaps

Le Groupe de travail « Innovation Non Clinique » (GTINC) a été créé par décision du Directeur Général de l'Afssaps le 21 mars 2008. Il remplace le Groupe de réflexion sur les nouvelles orientations en matière d'évaluation non clinique de la sécurité des produits de santé (GRENORSENOG) créée en 2004.

Ce groupe de réflexion est plus spécifiquement chargé d'étudier et d'évaluer les aspects méthodologiques et techniques des nouvelles approches utilisées en toxicologie en vue de les valider et de définir leurs règles de bon usage pour leur éventuelle utilisation dans le cadre de l'évaluation des dossiers de demande d'AMM.

Dans ce cadre, ce groupe a publié, au cours des derniers mois, divers documents sur la protéomique, les nanoparticules, l'imagerie...

Ces documents d'intérêt général donnent un éclairage particulièrement utile aux industriels sur la problématique traitée.

- [http://www.afssaps.fr/Activites/Accompagnement-de-l-innovation/Afssaps-et-innovation/\(offset\)/0](http://www.afssaps.fr/Activites/Accompagnement-de-l-innovation/Afssaps-et-innovation/(offset)/0)



Dispositifs médicaux et nouvelles obligations liées à la directive 2007-47-CE : des documents pour vous aider

La Directive 2007/47/CE est parue en septembre 2007. Elle entrera en vigueur le 21 mars 2010. Elle amende les Directives 90/385/CEE (Dispositifs Médicaux Implantables Actifs), 93/42/CEE (Directive sur les Dispositifs Médicaux), et 98/8/CE (produits Biocides).

A compter du 21 mars 2010, les fabricants de dispositifs médicaux ne pourront continuer à mettre sur le marché leurs dispositifs marqués CE que s'ils se sont conformés aux exigences de la directive 2007/47/CE. Aussi, il est donc essentiel de bien connaître l'impact des changements apportés par cette directive, afin d'être prêts à temps.

Pour vous aider, de nombreux documents sont peu à peu révisés afin de les prendre en compte, vous trouverez cette information dans la partie « **Côté dispositif médical ...** » du bulletin Initiative Innovation.

A noter, par exemple, les mises en ligne en juillet/août de la guideline MEDDEV 2. 1/3, de deux documents d'interprétation, sans oublier la publication au journal officiel le 30 avril 2009 du décret 2009-482 du 28 avril 2009 relatif aux conditions de mise sur le marché des dispositifs médicaux

- <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020563829&dateTexte=&categorieLien=id>

L'EUROPE ET L'INNOVATION

Côté médicament...

Au 8 aout 2009

Cette rubrique ne se veut pas exhaustive mais tente de mettre en avant certains nouveaux documents à connaître dans le cadre du développement de nouveaux médicaments.

Pour plus d'information, consultez :

- ▶ la section « what's new » sur le site de l'EMA :
 - <http://www.emea.europa.eu/whatsnewp.htm>
- ▶ la newsletter mensuelle de l'EMA sur la médecine humaine :
 - <http://www.emea.europa.eu/whatsnew/newsletters/highlights/index.htm>

Documents adoptés

- ▶ Guideline on clinical evaluation of *diagnostic agents* and appendix 1
- ▶ Guideline on the conduct of pharmacovigilance for *vaccines* for pre- and post-exposure prophylaxis against infectious diseases
- ▶ Guideline on the investigation of *medicinal products in the term and preterm neonates* and overview of comments
- ▶ Guidance to applicants on qualification of *novel methodologies* for drug development
- ▶ Reflection paper on non-clinical and clinical development of similar medicinal products containing *recombinant interferon alpha*
- ▶ ICH considerations on general principles to address *virus and vector shedding*
- ▶ ICH M3 (R2) *Non-clinical safety studies* for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals
- ▶ ICH Q4B Annex 5 to Note for evaluation and recommendation of pharmacopoeial texts for use in the ICH regions on disintegration test general chapter
- ▶ ICH Q4B Annex 8 to Note for evaluation and recommendation of pharmacopoeial texts for use in the ICH regions on sterility test general chapter

Documents en consultation

- ▶ Guideline on the clinical investigation of *recombinant and human plasma-derived factor IX* products
- ▶ Guideline on the clinical investigation of *recombinant and human plasma-derived factor VIII* products
- ▶ Guideline on the minimum quality and non-clinical data for certification of *Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP)*
- ▶ Guideline on quality, non-clinical, and clinical aspects of live *recombinant viral vectored vaccines*
- ▶ Guideline on epidemiological data on *blood transmissible infections* Rev. 1 and appendices to this guideline
- ▶ Guideline on selection of test material for genotoxicity testing for *traditional herbal medicinal products/herbal* medicinal products
- ▶ Guideline on the clinical evaluation of *anti-fungal agents* for the treatment and prophylaxis of invasive fungal disease
- ▶ Concept paper on the need to update the note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of *lipid disorders* (CPMP/EWP/3020/03) and the note for guidance on the clinical investigation on medicinal products in the treatment of *hypertension* (CPMP/EWP/238/95 rev. 2) to discuss the need for outcome studies basis on safety data at the time of MAA
- ▶ Concept paper on the need to revise the guideline on the use of *transgenic animals* in the manufacture of biological medicinal products for human use





- ▶ Concept paper on a revision of the guideline on pharmaceutical aspects of the product information for *human vaccines*
- ▶ Concept paper on the need for a guideline on the clinical investigation of specific *immunoglobulins*
- ▶ Concept paper on the need to update the position statement on *CJD and plasma-derived and urine-derived medicinal*
- ▶ ICH E16 Note for guidance on *genomic biomarkers related to drug response*: context, structure and format of qualification submissions
- ▶ ICH Q4B Annex 9 Step 3 Tablet friability general chapter
- ▶ ICH Q4B Annex 10 Step 3 Polyacrylamide gel electrophoresis

Mise à jour des questions et réponses

- ▶ ICH M2 Questions and answers Common technical documents for the registration of pharmaceuticals for human use
- ▶ ICH Q8, Q9 and Q10 Questions and answers Note for guidance on pharmaceutical development quality risk management pharmaceutical quality system
- ▶ Questions and answers - positions on specific questions addressed to the EWP therapeutic subgroup on pharmacokinetics

Côté dispositif médical ...

Guidelines MEDDEV

En ligne sur le site : http://ec.europa.eu/enterprise/medical_devices/meddev/meddev_index_en.htm

Depuis le précédent bulletin, une importante guideline a été révisée en relation avec la directive 2007/47/CE. Il s'agit de la guideline MEDDEV 2. 1/3 révision 3 sur les produits frontières.

Cette guideline intitulée « Borderline products, drug-delivery products and medical devices incorporating, as integral part, an ancillary medicinal substance or an ancillary human blood derivative » est disponible sur : http://ec.europa.eu/enterprise/medical_devices/meddev/meddev_2_1_3_rev_3_072009.pdf

Si vous avez des produits associant dispositifs médicaux et médicaments, il est vivement conseillé d'en prendre connaissance.

Les guides de consensus

- http://ec.europa.eu/enterprise/medical_devices/ca/consensus_statements_en.htm

Pas de nouveau document depuis le bulletin précédent.

Les documents d'interprétations

Depuis le précédent bulletin, deux documents ont fait l'objet d'une révision anticipant l'entrée en application en mars 2010 de la directive 2007/47/CE:

- ▶ Interpretation of the relation between the revised directives 90/385/EEC and 93/42/EEC and 93/42/EEC concerning (active implantable) medical devices and directive 2006/42/EC on machinery.
- ▶ Interpretation of the relation between the revised directive 93/42/EEC concerning medical devices and directive 86/686/EEC on personal protective equipment.
- http://ec.europa.eu/enterprise/medical_devices/guide-stds-directives/interpretative_documents_en.htm

Document GHTF

Trois nouveaux documents depuis la précédente newsletter :

- Study Group 1 (SG1) - Premarket Evaluation (<http://www.ghtf.org/sg1/>)

| | | | | |
|------------------|--------------|--|---|--|
| Document proposé | SG1(PD)/N063 | Summary Technical Documentation (STED) for Demonstrating Conformity to the Essential Principles of Safety and Performance of In Vitro Diagnostic Medical Devices | Date de mise en ligne : 7 Juillet 2009 | Date limite des commentaires : 7 Janvier 2010 |
| Document final | SG1-N55:2009 | Definition of the Terms Manufacturer, Authorised Representative, Distributor and Importer | Date de mise en ligne : 7 Juillet 2009 | |

- Study Group 2 (SG2) - Post-Market Surveillance/Vigilance (<http://www.ghtf.org/sg2/>)

| | | | |
|----------------|-----------------|---|---|
| Document final | SG2-N79R11:2009 | Medical Devices: Post Market Surveillance: National Competent Authority Report Exchange Criteria and Report | Date de mise en ligne 7 Juillet 2009 |
|----------------|-----------------|---|---|

Quid des normes ?

Trop de normes sont publiées pour être listées ici ; nous vous invitons à rechercher les informations auprès :

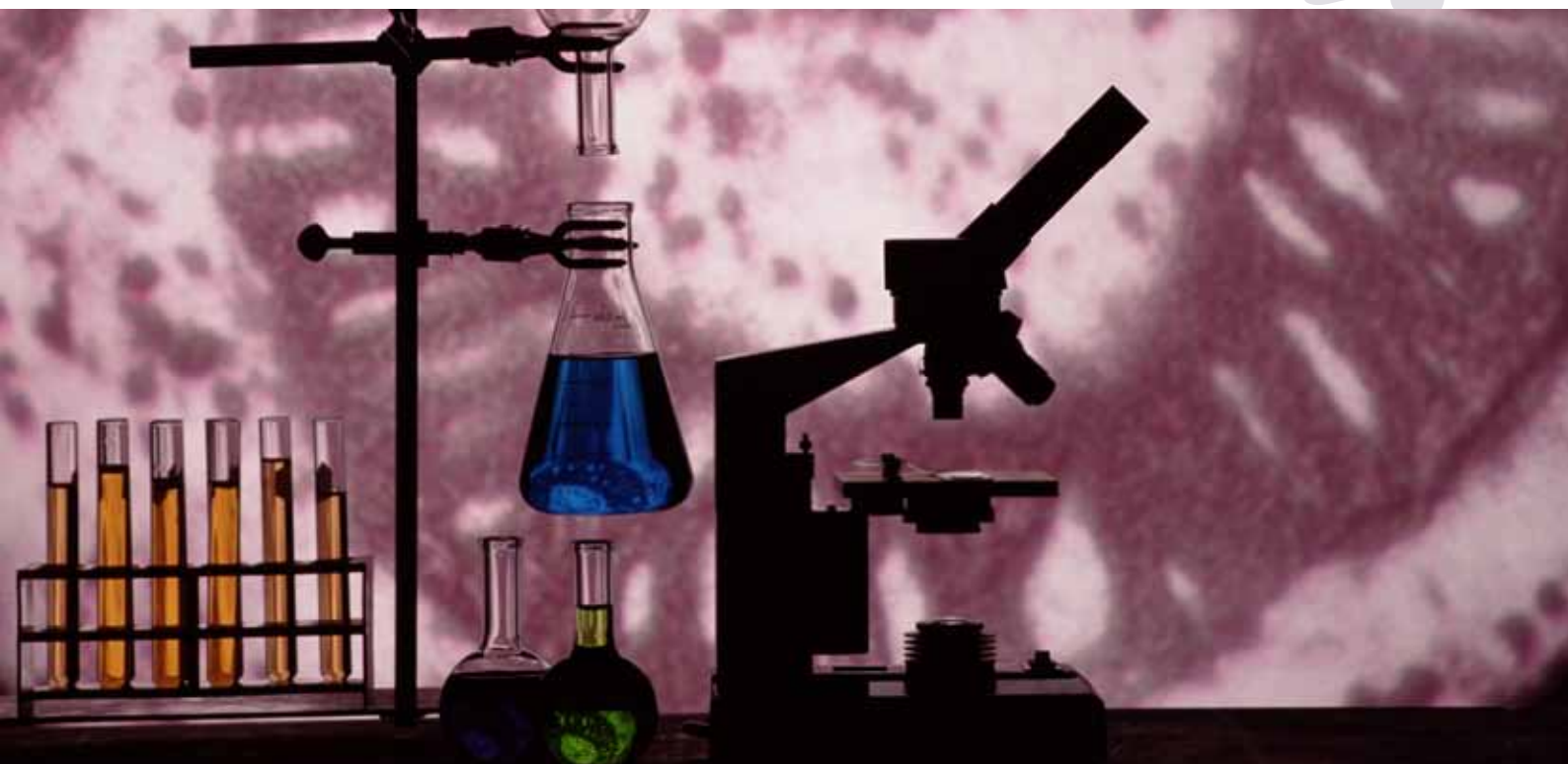
- ▶ du CEN (www.cen.eu)
- ▶ du CENELEC (www.cenelec.eu)
- ▶ de l'AFNOR (<http://www.afnor.fr/secteurs/activite/sante-et-medico-social>).

A noter que le CEN publie régulièrement un « snapshot » qui regroupe dans un même document les normes en élaboration et les normes publiées dans les 6 derniers mois : <http://www.cen.eu/cenorm/sectors/sectors/healthcare/index.asp>

A noter aussi

La mise à jour du FAQ sur le site de l'Afssaps : « Qualification et positionnement réglementaire des dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic in vitro » :

- http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/3ba0c96cb8f3204e5347334165823cd0.pdf



ÉCLAIRAGE

Côté médicament...

Focus sur...

le PCRD (Programme cadre de recherche et développement technologique)

La Commission Européenne a publié, le 30 juillet dernier, les appels à projets de recherche correspondant au programme de travail 2010 de mise en œuvre du PCRD (programme cadre de recherche et développement technologique).

La thématique «Santé» est concernée par plusieurs de ces appels: ceux propres à la priorité Santé, mais aussi ceux inclus dans le cadre d'appels à projets conjoints avec d'autres priorités tel que l'agriculture et l'environnement.

A noter que les aspects Santé-Environnement, Nutrition, Nanomédecine et risques liés aux nanotechnologies, e-santé et sécurité sont traités, pour chacun d'entre eux, dans la thématique correspondante.

Pour découvrir tous ces appels à projets et bien plus, **un site clé : CORDIS**, le portail de la recherche et du développement européens (http://cordis.europa.eu/home_fr.html)

Sur ce site :

- ▶ la thématique santé: http://cordis.europa.eu/fp7/health/abouthealth_en.html#health2010
- ▶ Le programme de travail 2010 sur le theme 1 (santé) ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/fp7/docs/wp/cooperation/health/a_wp_201001_en.pdf

Dans le cadre de ce nouvel appel à projets, l'impact majeur que peuvent représenter l'implication dans ces programmes des PME est a nouveau souligné et encouragé tout comme la participation des PME prestataires de service, que ce soit en terme de management ou de recherche non clinique, par exemple.

Des opportunités à ne pas rater ?

Pour plus d'info : http://cordis.europa.eu/fp7/health/sme_en.html

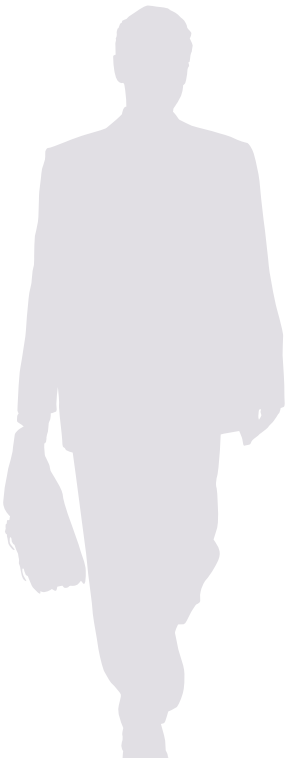
Focus sur...

l'IMI (l'Initiative médicament innovant)

L'initiative médicament innovant (IMI), évoqué dans un bulletin précédent, a publié le 14 septembre la liste des 9 thèmes du 2^e appel à propositions qui sera lancé le 30 octobre 2009 :

- ▶ Biomarqueurs d'imagerie pour la mise au point de médicaments contre le cancer.
- ▶ Nouveaux outils de validation des cibles en vue d'améliorer l'efficacité des médicaments (oncologie).
- ▶ Biomarqueurs moléculaires: accélération de la mise au point de thérapies contre le cancer et amélioration des soins aux patients.
- ▶ Définition et mise au point de tests de diagnostic d'urgence sur le lieu des soins en matière de diagnostic bactérien en vue de faciliter les essais cliniques et la pratique clinique.
- ▶ Compréhension des mécanismes de l'immunité adaptative aberrante.
- ▶ Recherche translationnelle sur les maladies chroniques à médiation immunitaire: passerelles entre les modèles animaux et l'être humain.
- ▶ Modélisation des interactions médicaments/maladies: bibliothèque & cadre.
- ▶ Espace pharmacologique ouvert.
- ▶ Dossiers médicaux électroniques.

La liste complète des « topics » est disponible sur le site : http://imi.europa.eu/calls-02_en.html



L'objectif de cette communication de l'IMI est de permettre aux équipes, institutions, PME intéressées par ces projets de se préparer à la présentation des dossiers dont la date limite devrait être autour de janvier 2010.

Pour plus d'informations :

- ▶ Le site de l'IMI : http://imi.europa.eu/calls-02_en.html
- ▶ Le communiqué de presse : http://imi.europa.eu/docs/imi-press-release140909_fr.pdf

Focus sur... le PHRC

Le programme PHRC 2010 vient d'être publié. Au niveau national, celui-ci, est dans la continuité des programmes précédents et vise à favoriser les projets de recherche portant sur des thématiques prioritaires :

- ▶ Grippe
- ▶ Maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées
- ▶ Cancer
- ▶ Santé mentale et autisme
- ▶ Pédiatrie
- ▶ Maladies chroniques
- ▶ Maladies rares
- ▶ Recherche sur la prise en charge de la fin de vie et le développement des soins palliatifs
- ▶ Recherche sur les accidents vasculaires cérébraux

En complément de ces thématiques, il reste possible de proposer des projets de recherche clinique laissés à l'initiative des chercheurs (programme blanc)

- ▶ Pour plus d'informations : http://www.sante-sports.gouv.fr/rubrique-technique/hopital/textes/circulaires/2009/circulaire-nodhos-moprc-2009-290.html?var_recherche=PHRC

