

10 avril 2009

Les essais cliniques : l'Afssaps dans un contexte national, européen et international en évolution

Chantal Bélorgey

*Chef du Département de l'évaluation des essais cliniques et des médicaments à statut particulier
Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques.*

Pierre Henri Bertoye

*Adjoint au directeur chargé des essais, des dispositifs et de la pharmacovigilance
Direction de l'inspection et des établissements*

L'Afssaps est chargée de la sécurité des essais cliniques portant sur les produits de santé et plus récemment des essais cliniques hors produits de santé.

Dans un contexte national, européen et international en forte évolution, l'Afssaps dresse aujourd'hui un bilan de son activité d'évaluation et d'inspection.

L'Afssaps continue à très fortement s'impliquer dans de nombreux groupes de travail européens sur les recherches biomédicales. Cette activité lui permet notamment, avant toute autorisation de mise sur le marché, d'être au cœur des nouveaux traitements et thérapies en développement.

Les essais cliniques sont plus que jamais un enjeu majeur. Il s'agit d'un domaine très sensible à toute évolution, qu'il s'agisse du développement de nouveaux types de médicaments, de l'intensification des recherches sur des tranches d'âge particulières de la population en réponse à des préoccupations de santé publique, ou encore de mondialisation des essais présentés dans les demandes d'autorisation de mise sur le marché.

L'Afssaps est l'autorité compétente sur les essais cliniques, en charge de l'évaluation des essais, de leur inspection, du contrôle et de l'information sur ces essais.

Enjeux nationaux et internationaux

L'Afssaps doit conserver son ancrage national dans de nombreuses activités et responsabilités en santé publique mais elle doit également consolider sa position européenne, notamment en matière d'innovation thérapeutique. En 2008, cela s'est traduit par la mise en place d'une procédure européenne de coordination de l'évaluation des essais de médicaments, sous Présidence française. De même, dans le domaine des dispositifs médicaux, la France a piloté un groupe d'évaluation clinique européen. Dans le domaine de l'inspection, l'agence poursuit une forte activité d'harmonisation des pratiques notamment dans la conduite des essais de bioéquivalence, avec une participation active dans l'élaboration de deux guides européens.

La **mondialisation des essais cliniques** rend plus complexe la maîtrise de la qualité et des données cliniques transmises aux autorités dans les dossiers de demandes d'autorisation de mise sur le marché. Ces autorités, dont l'Afssaps, doivent adapter leurs modes opératoires, en travaillant conjointement avec les homologues des autres pays.

Dans ce contexte européen et international où l'émulation scientifique et la diffusion des essais cliniques s'intensifient, la France garde un **niveau d'activité comparable à celui de 2007 pour les essais de médicaments**. Le nombre d'essais de dispositifs médicaux a quant à lui augmenté de plus de 30%. L'attractivité du territoire français repose d'abord sur la présence de nombreuses structures de soins de qualité et d'activités thérapeutiques de pointes. Mais l'Afssaps y contribue par une maîtrise des délais d'autorisations qui se situent largement au dessous du délai maximum fixé par les textes européens et par une interaction satisfaisante avec les comités de protection des personnes. D'autres facteurs concourent à l'attractivité de la France tels que la capacité de l'Agence de peser avec ses experts externes sur l'élaboration des guidelines sensibles (exemple du document sur les phases I première administration à l'homme) ainsi que des domaines d'excellence identifiés (phases précoces, oncologie...).

L'évaluation des essais cliniques

Préalablement à leur mise en place, l'Afssaps évalue les recherches biomédicales portant sur les produits de santé réalisés en France. Quel que soit le produit de santé, elle s'appuie sur sa propre expertise mais fait également appel à des experts externes dans le cadre de groupes d'expert compétent en matière de recherche biomédicale.

Son évaluation porte sur la sécurité et la qualité des produits utilisés au cours de l'essai clinique, ainsi que la sécurité des personnes vis-à-vis des actes pratiqués et des méthodes utilisées. Cette activité recouvre la demande d'autorisation initiale de l'essai et des modifications substantielles. L'Afssaps évalue également les effets indésirables graves et

inattendus survenant au cours des essais cliniques ainsi que les faits nouveaux, cliniques ou non cliniques, susceptibles de porter atteinte à la sécurité des personnes se prêtant à la recherche. Enfin, elle examine les rapports annuels de sécurité.

Depuis le 1^{er} juin 2008, elle est également compétente en matière de recherches biomédicales ne portant pas sur des produits de santé, compétence dévolue jusqu'alors au Ministre chargé de la Santé. L'Afssaps est donc désormais la seule autorité compétente en matière de recherches biomédicales. Dans tous les cas, ces recherches doivent également, pour pouvoir débiter, disposer de l'avis favorable des comités de protection des personnes au titre des questions relevant de leur compétence.

En outre, cette évaluation nationale s'inscrit dans un contexte européen, notamment parce que les éléments relatifs aux essais sont répertoriés dans deux bases de données européennes sur les essais cliniques et sur les données de vigilance.

Les essais cliniques portant sur les médicaments

1000 demandes d'autorisation d'essais cliniques ont été déposées en 2008. 25% d'entre eux étaient des essais de phase 1, 27% de phase 2, 37% de phase 3 et 10% de phase 4. 74% des recherches sont promues par l'industrie pharmaceutique, il est néanmoins à noter que le premier promoteur est en 2008 un promoteur public (AP-HP). Enfin, le délai moyen d'autorisation est de 42 jours, sachant que le délai réglementaire est de 60 jours et qu'aucun essai n'a fait l'objet d'une autorisation tacite depuis la mise en œuvre de la Directive de 2006.

Dans le cadre de l'accompagnement des promoteurs d'essais de médicaments, l'Afssaps a publié en 2008 un document qui vient compléter l'avis aux promoteurs d'essais cliniques de médicaments publié en 2006. Cette fiche technique apporte des exemples de modifications substantielles et non substantielles du protocole des essais pour l'Afssaps.

Les essais cliniques portant sur des produits biologiques

Les essais cliniques portant sur les produits biologiques regroupent les essais sur des produits de **thérapie cellulaire**, sur les produits de **thérapie géniques** et sur les **tissus**. En 2008, l'Afssaps a reçu 27 demandes d'autorisation pour des essais sur des produits de thérapie cellulaire, 7 sur des essais en thérapie génique et 2 demandes d'autorisation d'essais cliniques sur les tissus.

Concernant la **thérapie cellulaire**, 59% sont des essais de phase I/II et 41% de phase III ; 63% des essais sont des essais « institutionnels ». Concernant la **thérapie génique** la répartition est de l'ordre de 71,5% de phase I/II contre 28,5% de phase III ; 71% sont des demandes déposées en thérapie génique par des promoteurs industriels.

Hormis la thérapie cellulaire et la thérapie génique, les demandes d'autorisation d'essais cliniques de produits biologiques se développent sur des **champs nouveaux** : tissus humains, gamètes, greffes multi-tissus et greffes d'organes. Les essais cliniques déposés dans ce domaine sont peu nombreux mais très novateurs et nécessitent une évaluation complexe et adaptée.

Les essais cliniques portant sur des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro

301 demandes d'autorisation d'essais cliniques ont été déposées en 2008, la plupart promues par la recherche académique (52,5%). Le délai moyen d'autorisation par l'Afssaps est de 28 jours pour les dispositifs médicaux ayant un potentiel de risque plus élevé pour la santé (Dispositif médical de type DMIIIB, DM III, DMIA et DMDIV) pour lesquels le délai maximum d'instruction est de 60 jours, et de 14 jours pour les autres dispositifs médicaux (le délai réglementaire maximum d'instruction est de 30 jours).

Les essais cliniques portant sur des produits cosmétiques

En 2008, 17 demandes d'autorisations d'essais cliniques sur des produits cosmétiques ont été déposées auprès de l'Agence. Le délai moyen d'évaluation a été de 32 jours, sachant que le délai réglementaire est de 60 jours. Ces demandes ont été dans la quasi-totalité déposées par des industriels (94%). Enfin, aucune suspicion d'effet indésirable grave, imputable aux produits étudiés dans le cadre de ces recherches biomédicales, n'a été déclarée.

L'Afssaps se prononce d'une part sur la sécurité et la qualité des produits utilisés au cours des essais cliniques au travers de l'évaluation de leur composition et de leur qualité microbiologique (propreté et absence de risques de contamination microbienne), conformément à l'utilisation décrite dans le protocole, et d'autre part sur la sécurité des sujets vis à vis de la méthodologie mise en œuvre et des actes pratiqués.

Les essais cliniques hors produits de santé

L'Afssaps a reçu depuis le 1^{er} juin 2008, 333 demandes d'autorisation, sachant que pour 36 d'entre eux, une requalification en essai de médicament (9 dossiers) ou en essai de dispositif médical (27 dossiers) a été formulée par l'Afssaps. Le délai moyen d'octroi de l'autorisation est de 14 jours.

Il s'agit d'essais interventionnels de physiologie ou de physiopathologie, de stratégies thérapeutiques et préventives, de stratégies diagnostiques, d'essais interventionnels portant sur des produits à visée nutritionnelle, et d'essais menés en génétiques ou dans les sciences du comportement.

L'inspection des essais cliniques

L'inspection des essais cliniques vise d'une part à s'assurer, sur site, que les mesures de protection des personnes qui participent aux essais sont mises en place conformément à la réglementation. Ces inspections permettent d'autre part de vérifier que les données générées au cours des essais sont authentiques et crédibles.

Deux programmes d'inspection coexistent. L'un est dédié au contrôle du respect des dispositions législatives et réglementaires des essais se déroulant en France, qui a pour objectif principal la protection des personnes. Ces inspections portent sur les **systèmes** mis en œuvre par les opérateurs d'essais et sur les **données**. Le deuxième programme, qui porte exclusivement sur les médicaments, consiste en la vérification de la **qualité de réalisation des essais** présentés dans les dossiers de demande d'autorisation de médicaments. Les inspections s'effectuent pour ce programme sur des essais cliniques soit conduits en France, soit à l'étranger, en fonction des résultats présentés dans les dossiers de demande d'autorisation.

Dans ce deuxième programme, des inspections spécifiques concernent les **essais cliniques de bioéquivalence** soutenant les demandes d'autorisation des médicaments génériques, la plupart de ces essais étant réalisés en dehors de l'Union européenne, et pour un pourcentage important dans les pays en voie de développement.

43 inspections ont été conduites en 2008, dont 25 en France et 18 en dehors de l'Union européenne. 7 inspections ont été conduites dans le cadre de suspicion de déviations majeures et répétées aux bonnes pratiques cliniques (BPC) et/ou de suspicion de fraude et à ce jour 2 dossiers sont en cours de transmission au Tribunal de Grande Instance.

Au stade de l'évaluation pour l'AMM, il est noté une augmentation nette des essais conduits dans les pays émergents, notamment en Asie du Sud Est et en Amérique latine, dans lesquels les systèmes de surveillance locaux sont parfois insuffisants et les relations de travail avec l'Europe non établies ce qui justifie les démarches engagées récemment pour intensifier à la fois la coopération internationale entre agences et la coopération bilatérale avec les agences locales. Ces essais doivent faire l'objet d'un examen particulier ; les inspections des essais de bioéquivalence conduites dans les pays en voie de développement montrent notamment qu'il est nécessaire de maintenir un contrôle renforcé du fait de l'émergence régulière de nouveaux acteurs dont le niveau de qualité est incertain.

Transparence sur les essais cliniques : le répertoire des essais autorisés

L'Afssaps va mettre à disposition sur son site Internet un répertoire des essais cliniques de médicaments autorisés en France. Ainsi, tout essai ayant fait l'objet d'une demande d'autorisation déposée auprès de l'Agence à partir du 22 mai 2009, (c'est-à-dire quatre mois après la date de parution du décret précisant les modalités de mise en œuvre de ce répertoire), sera inscrit au répertoire.

Ce répertoire a pour objectif d'informer le public, notamment les patients, les associations de patients et les professionnels de santé (médecins traitants et chercheurs) de tout essai clinique mené en France, hormis les essais cliniques de première administration à l'homme et de toute d'étude de concept et de pharmacocinétique menés chez le volontaire sain adulte.

Les essais cliniques répertoriés sont ceux portant sur les médicaments et autorisés par l'Afssaps et disposant d'un avis favorable du comité de protection des personnes concerné. Ce répertoire comportera notamment un descriptif de l'essai clinique (notamment le titre de l'essai, le nom du promoteur, le nom des médicaments expérimentaux, les principaux critères d'inclusion) ainsi que son état d'avancement et, à l'issue de la recherche, le résumé des résultats de l'essai clinique tel que transmis par les promoteurs à l'Afssaps.

Les fonctionnalités de ce répertoire permettent de faire des recherches par thème(s) (maladie, traitement, promoteur) ou d'avoir accès à la liste complète des essais cliniques répertoriés.

Ce répertoire sera régulièrement actualisé. Afin d'être tenu informé des mises à jour, il sera possible de s'inscrire à la liste de diffusion de l'Afssaps. Par ailleurs, toute information complémentaire pourra être sollicitée auprès du contact du promoteur mentionné pour chacun des essais diffusés.

L'engagement européen de l'Afssaps

En 2008, l'Afssaps a présidé le Clinical trial facilitation group (**CTFG**), groupe opérationnel du réseau européen des chefs d'agence, avec pour objectif principal d'harmoniser les décisions des Etats membres concernés sur un même essai par la mise en place de modalités d'une coordination et d'une harmonisation de l'évaluation des autorisations d'essais cliniques de médicaments multi-états (60% des essais en Europe). Dans ce contexte, le CTFG a proposé en 2008 la mise en place d'une phase pilote d'évaluation coordonnée de certains types d'essais (voluntary harmonized procedure - VHP). Sous l'égide du CTFG et de la Présidence française, courant 2008 et 2009, plusieurs réunions ont été organisées par l'Afssaps regroupant les évaluateurs de tous les états membres compétents. Ces réunions ont porté sur l'évaluation pré-clinique, la qualité pharmaceutique, les phases précoces et enfin les thérapies innovantes.

Par ailleurs, l'Afssaps est aussi impliquée dans un autre groupe européen sur les médicaments de thérapies innovantes (**Committee for Advanced Therapy - CAT**). Ce comité, qui vient d'être mis en place, est composé d'un panel multidisciplinaire d'experts scientifiques issus de l'ensemble des Etats membres ainsi que de représentants des associations de patients et des professionnels de santé cliniciens concernés. Ce comité sera désormais en charge de l'évaluation de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité des demandes d'autorisation de mise sur le marché des médicaments de thérapie innovante. Son avis sera transmis au CHMP (Comité des Médicaments Humains) pour

approbation finale. Il est également en charge du suivi du bon déroulement du développement de ces produits, sur les aspects liés à leur qualité et leur sécurité.

De plus, l'Afssaps poursuit sa participation à la mise en place des textes d'harmonisation de la directive des essais cliniques, dans le cadre du **Groupe européen d'élaboration des guides d'application** de la Directive européenne. Le dernier guide européen publié, portant sur la définition du médicament expérimental, a été coordonné par l'Afssaps.

Le groupe de travail des inspecteurs européens (**Good Clinical practice Inspectors Working Group - GC PIWG**), qui regroupe les représentants des inspecteurs européens est hébergé et, pour les demandes d'autorisation en procédure européenne centralisée, coordonné par l'EMA. Ce groupe a pour objectifs l'harmonisation des méthodes de travail des inspecteurs, l'élaboration de guides d'interprétation des bonnes pratiques cliniques et l'échange d'information notamment sur les centres de recherche et les inspections planifiées, en cours et terminées.

Le groupe de travail des inspecteurs européens a publié la quasi-totalité de ses procédures d'inspection, sur le site Internet de l'EMA et de la Commission Européenne. Un document sur les attentes des inspecteurs sur les systèmes informatisés utilisés dans les essais cliniques est en cours de finalisation ; ce document a en effet mis en consultation publique en 2008 et les retours des inspecteurs sont en cours.

Pour les essais de bioéquivalence qui documentent l'équivalence des médicaments génériques, l'inspection de l'Afssaps pilote ou participe de façon active à cinq guides ou documents : l'un présente les exigences générales sur les spécificités de ces essais, le deuxième porte sur les médicaments expérimentaux, une procédure traite de la coordination entre évaluateurs et inspecteurs. Deux guides majeurs sont en cours, soit de révision (Guideline on the Investigation of Bioequivalence - including Biowaivers (CHMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1)), soit d'élaboration (Guideline on validation of Bioanalytical methods).

En 2008, 50 inspections ont été demandées par l'Agence européenne, dont 13 pour répondre à une question précise de l'évaluation (sur l'efficacité, la tolérance ou la protection des personnes participant aux essais). La plupart des inspections ont été conduites chez des investigateurs. Si 40% des inspections sont conduites en Europe, 40% également se déroulent désormais dans les pays de l'Asie du Sud Est ou de l'Amérique latine. La France a participé à 12 de ces inspections.

Le CTFG et le GCP IWG ont de nombreuses relations avec les autres groupes de travail européens tel que le CHMP pour les Procédures centralisées, le CMDh pour les autres Procédures européennes d'enregistrement (procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées), avec notamment la mise en place d'un sous groupe évaluation-inspection, le groupe BPF (Bonnes pratiques de fabrication), le PedCo (médicaments pédiatriques), les groupes de travail sur les Thérapies innovantes. Par ailleurs le CTFG et le GCP IWG ont à l'initiative de l'Afssaps sous Présidence Française, mis en place récemment des réunions conjointes régulières.

Ouverture et perspectives

Echanges d'information et coopération entre autorités dans le domaine des essais cliniques

Si les essais cliniques se déroulaient principalement jusqu'à ces dernières années en Europe et en Amérique du Nord, on assiste depuis quelques années à une augmentation nette des essais dans les pays émergents, notamment en Asie du Sud Est et en Amérique latine. Cette mondialisation a conduit l'Afssaps à mettre en place plusieurs plans d'actions qui concourent à accroître l'échange d'information entre autorités. En effet, l'établissement de relations de travail entre autorités de contrôle des producteurs de données d'essais est devenu une nécessité, et l'Afssaps a établi ou est en cours d'établissement de relations bilatérales avec certaines autorités (Etats-Unis d'Amérique, Chine, Brésil et Inde plus récemment), ou multilatérales par le biais d'organisations internationales telles l'OMS ou la Commission européenne.

L'Afssaps a été dans ce contexte, dès 2006, l'un des principaux acteurs prônant l'**ouverture à des pays tiers et à des organisations internationales, de certaines manifestations du groupe de travail des inspecteurs européens compétents en matière de bonnes pratiques cliniques**. Ainsi des représentants de l'OMS, de la FDA, du Brésil, de l'Argentine, de l'Afrique du Sud, et du Ghana ont participé à cette manifestation en 2008. Ces relations s'intensifieront dans le futur.

De la même manière, dans le domaine des essais de bioéquivalence, l'Afssaps a organisé en juin 2008 deux sessions de formations à l'inspection des essais de bioéquivalence, auxquelles ont participé, à côté des inspecteurs et des évaluateurs européens, des représentants des autorités du Brésil, du Mexique, de la Nouvelle Zélande et de Singapour. La France renouvellera cette formation en 2009 sous un format différent, à Singapour et en collaboration avec l'agence nationale de ce pays, en vue de permettre la formation d'un nombre important d'inspecteurs et d'évaluateurs d'Asie du Sud Est.

Devant le nombre grandissant d'essais réalisés hors Union européenne et notamment dans des pays en voie de développement, l'Agence européenne a établi en fin d'année 2008 un **plan stratégique sur les conditions d'acceptation des données d'essais de pays en voie de développement**. L'Afssaps est rapporteur de deux groupes de travail de ce plan stratégique : le premier porte sur les conseils et recommandations aux promoteurs désirant développer des médicaments dans les pays tiers, le deuxième a pour objectif la mise en place d'actions de coopération avec des pays tiers à l'Union européenne en vue d'établir un système de confiance vis-à-vis des essais conduits dans ces pays.

Projet de modification de la loi relative aux recherches biomédicales en France

Ce projet introduit la notion de recherche sur la personne et en fait une priorité nationale. Il couvre toutes les recherches interventionnelles et non interventionnelles et classe les recherches en trois catégories, la recherche interventionnelle, recherche interventionnelle à risques et contraintes négligeables et la recherche non interventionnelle.

Ce texte qui prévoit un cadre législatif et des procédures adaptées au risque, a déjà été examiné par l'Assemblée Nationale et doit faire l'objet d'une lecture au Sénat.