

Colloque « Recherche biomédicale et protection des personnes- La première des lois de bioéthique a 20 ans »

Palais du Luxembourg – 11 décembre 2008

Table ronde : « La recherche biomédicale en France »

*Agence française
de sécurité sanitaire
des produits de santé*



**Intervention de Jean Marimbert,
Directeur Général de l'Afssaps**

Les essais cliniques sont plus que jamais un enjeu majeur



- Pour la qualité de l'évaluation avant comme après la mise sur le marché,
- Pour le progrès thérapeutique,
- Pour l'attractivité et le rayonnement scientifique et sanitaire de notre pays,
- Pour l'entretien et le développement du professionnalisme des acteurs de la chaîne, dont l'Afssaps.

Les essais cliniques sont de longue date au cœur des missions de l'Afssaps



- Gestion des déclarations d'essais cliniques dans le cadre de la loi Huriet,
- Inspection des essais cliniques et des essais pré-cliniques,
- Décisions de suspension fondées sur des constats d'inspection ou des effets indésirables,
- Evaluation et autorisation préalable des essais cliniques de thérapies cellulaires et géniques sur la base des lois du 28 mai 1996 et du 1er juillet 1998,
- Participation active à l'élaboration des guidelines européens et internationaux en matière d'essais cliniques.

Une implication de l'Agence amplifiée par les évolutions récente du cadre de régulation des essais cliniques : le nouveau régime d'autorisation des essais cliniques



- Une autorisation préalable requise depuis fin août 2006 pour les essais de médicament mais aussi, spécificité française, pour les essais de dispositifs médicaux et de cosmétiques, en application de la loi de santé publique du 9 août 2004,
- La nécessité d'évaluer de façon fiable les points majeurs qui conditionnent la qualité et la sécurité des médicaments et la sécurité des personnes participant à l'essai,
- ...tout en maîtrisant les délais, plafonnés à 60 jours pour le cas le plus fréquent sans possibilité d'arrêt de l'horloge en cours d'évaluation,

Le nouveau régime d'autorisation des essais cliniques : un défi en passe d'être relevé



- Un fonctionnement reconnu à ce stade comme globalement fiable et fluide,
- Des délais moyens, sensiblement inférieurs aux plafonds réglementaires : de l'ordre de 42 jours pour les médicaments, 22 jours pour les dispositifs médicaux, 32 jours pour les cosmétiques (3^{ème} trimestres 2008),
- Une attention renforcée aux essais présentant des enjeux forts d'anticipation et de maîtrise du risque, notamment parmi les essais de phase I avec première administration à l'Homme,
- Un fonctionnement facilité par un processus d'évaluation interne très structurée et, s'agissant du médicament par l'expérience de la phase pilote conduite auparavant avec les promoteurs volontaires, pour préfigurer le passage à l'autorisation.

Un nouveau défi récent : l'extension de la compétence de l'Afssaps aux essais cliniques ne portant pas sur les produits de santé



- Transfert du Ministère de la Santé vers l'Afssaps de la compétence d'autorisation de ces essais « hors produits de santé (loi du 15 avril 2008 ratifiant l'ordonnance du 26 avril 2007),
- Enjeu quantitatif (plus de 600 essais supplémentaires à autoriser et le cas échéant inspecter) et qualitatif (application des méthodologies d'évaluation de l'Agence à des essais touchant à des disciplines variées) ; en pratique, un délai moyen de 14 jours depuis l'entrée de vigueur du dispositif le 1^{er} juin 2008,
- Institution d'un «guichet unique» pour l'ensemble des essais de médicaments et des essais «hors produits de santé», au sein du département de l'Agence qui était en charge d'évaluer les essais de médicaments.

Un tassement de l'activité d'essais cliniques soumis à autorisation



- Environ 1000 essais autorisés en 2007 contre 1200 à 1300 essais de médicaments déclarés par an au début des années 2000,
- Un mouvement amorcé avant la mise en œuvre effective du régime issu de la directive de 2001,
- Un volume global d'essais autorisés qui reste d'un ordre de grandeur proche des chiffres allemands et britanniques.
- Le phénomène marquant est l'augmentation des essais dans la partie orientale de l'Europe élargie,
- Mais en tendance, certains pays d'Europe occidentale tirent un peu mieux leur épingle du jeu (Belgique, Espagne, Italie et, depuis peu, Royaume-Uni)

Quelques données sur la structure des essais de médicament soumis à autorisation en 2008



- Une dominante de phase 3 : 26 % phase 1, 26 % phase 2; 37 % phase 3, 11 % phase 4,
- Un atout sur les phases précoces (Phase 1++),
- L'onco-hématologie arrive en tête, ainsi en 2007 :
 - 25 % d'essais étaient menés en oncologie et onco-hématologie,
 - 19 % des essais menés en psychiatrie et neurologie,
 - 9 % des essais menés en infectiologie,
 - 9 % également en cardiologie.
- $\frac{3}{4}$ d'essais à promotion industrielle, $\frac{1}{4}$ académiques (49 %/51 % pour les DM, 93 %/7 % pour les cosmétiques)

La recherche clinique française conserve de réels atouts



- Existence de structure de soins de qualité et d'activités thérapeutiques de pointe,
- Des délais d'autorisations par l'Afssaps maîtrisés (environ 40 jours en moyenne en 2007), et supportant la comparaison au sein de l'Europe,
- Un couple régulateur Afssaps/ CPP globalement fonctionnel,
- Une capacité de l'Agence de peser avec ses experts externes sur l'élaboration des guide-lines sensibles (exemple du document sur les phase I première administration à l'homme après l'accident de TGN 14-12),
- Un investissement fort de la France dans le développement de l'évaluation pédiatrique (France en tête avec l'Allemagne depuis l'été 2007 comme contributrice aux travaux du comité pédiatrique européen).

Des points de faiblesse



- **Parfois insuffisante professionnalisation des investigateurs,**
- **Absence de masse critique de moyens dans certains centres,**
- **Parfois difficulté d'intégration de la recherche clinique dans l'activité générale des établissements et complexité des montages administratifs et financiers,**
- **Les paramètres opérationnels de réalisation des essais progressent moins vite que chez nos voisins européens (nombre moyens de patients recrutés pour étude et par centre actif, vitesse d'inclusion),**
- **Conscience insuffisante de l'importance des essais cliniques parmi le grand public,**
- **Relative faiblesse de la France pour l'accès à des bases de données épidémiologiques, malgré quelques progrès récents.**

Jouer la carte de la qualité et de la recherche d'excellence est une nécessité



- D'autres sites ou zones géographiques auront toujours un avantage comparatif en terme quantitatif (moins coût, vitesse d'inclusion facilitée par l'appétence des personnes pour des essais cliniques perçus comme la voie privilégiée et parfois la seule pour accéder au soins,...),
- Les grands opérateurs privés tendent à développer une démarche sélective d'identification des sites potentiels sur la base d'un cahier des charges exigeant (compétence des investigateurs, qualité du monitoring, fluidité des systèmes d'informations ...),
- Les agences réglementaires prennent en compte de plus en plus, dans l'évaluation des essais versés dans le dossier d'AMM, la crédibilité de l'encadrement réglementaire (éthique, qualité) des essais par les autorités locales,
- Pas question bien entendu de dégrader le niveau de protection des personnes pour tenter de façon illusoire de revitaliser la recherche clinique.

Les voies de progrès à l'échelle européenne



- Identifiées largement à l'occasion de la conférence européenne du 3 octobre 2007,
- Certaines peuvent voir le jour de façon opérationnelle sans modification des textes,
- D'autres appelleront des aménagements du cadre juridique communautaire.

Les avancées en cours de la coordination intra-européenne entre les agences



- Nouveau mandat du CTFG en 2008 et redynamisation de ses activités en 2008,
- Plan d'actions approuvé par les chefs d'agence en 2008 pour : partager l'évaluation des EC multi-Etats en commençant par des cibles prioritaires ; harmoniser le processus et les pratiques d'évaluation initiale comme les exigences de notification pour la vigilance ; développer le partage d'information et ses outils informatiques; communiquer d'avantage et mieux,
- Etape majeur du premier trimestre 2009 : démarrage d'une phase pilote de procédure coordonnée sur base volontaire.

Les aménagements envisageables du cadre communautaire



- **Consolider dans les textes les pratiques de coordination qui émergent actuellement,**
- **Développer les exigences de transparence via notamment les répertoires,**
- **Simplifier et renforcer la vigilance,**
- **Aménager un régime modulé mais offrant des garanties robustes pour les essais faiblement interventionnels,**
- **Résoudre quelques problèmes épineux notamment pour la recherche académique, comme l'organisation de la fonction de promoteur pour les essais multi-Etats, et apporter certaines clarifications (définition du médicament expérimental).**

La nécessité d'un renforcement de la coopération des activités réglementaires à l'échelon national



- La mondialisation de l'activité d'essais cliniques soulève de nombreux enjeux pour la surveillance des essais cliniques : qualité de la réalisation des essais cliniques sur les sites distants notamment d'Asie et d'Amérique du Sud (y compris les essais de bioéquivalence) – fiabilité de leurs résultats – garanties des règles éthiques,
- Ces défis ne pourraient être relevés que moyennant une coopération renforcée : échange d'information sur les constats, harmonisation des pratiques d'évaluation et d'inspection, formations communes, partage programmé du travail de contrôle,
- Cette coopération interinstitutionnelle monte en régime, avec une participation active de l'Afssaps.

Conclusion



- La France est à la croisée des chemins dans le domaine des essais cliniques : la capacité de rester un acteur significatif dans le concert des essais cliniques se joue aujourd'hui,
- Le seul positionnement concevable pour la France, ici comme ailleurs, est celui du « haut de gamme » fondé sur la qualité, l'innovation et le respect des personnes,
- Il faut remédier vite aux points de faiblesses mais aussi savoir mieux valoriser ensemble les réels atouts de la chaîne.