

# Les essais cliniques : un pas dans l'accès aux nouvelles thérapeutiques

## Bilans et perspectives

Valérie Nadjarian

Référent Essais Cliniques / Direction de l'Évaluation ANSM

Rencontres avec l'ANSM : « Favoriser l'accès aux  
médicaments et à l'innovation thérapeutique »

20 juin 2014

# Contexte

## Définition(s)

Recherche biomédicale :

*« Essai clinique de médicaments visant à déterminer ou à confirmer leurs **effets cliniques**, pharmacologiques et pharmacodynamiques ou à mettre en évidence tout **effet indésirable**, ou à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination, dans le but de s'assurer de leur **innocuité** ou de leur **efficacité** »*

## Les missions de l'ANSM

« L'autorité compétente se prononce **au regard de la sécurité des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale**, en considérant notamment la sécurité et la qualité des produits utilisés au cours de la recherche conformément, le cas échéant, aux référentiels en vigueur, leur condition d'utilisation et la sécurité des personnes au regard des actes pratiqués et des méthodes utilisées ainsi que les modalités prévues pour le suivi des personnes ». *(Article R1123-29 du Code de la Santé Publique)*

# Contexte réglementaire

- ◆ **Directive 2001/20/CE** du Parlement et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain
  - **Applicable en France depuis août 2006**
  - Concerne les **Recherches Interventionnelles** menées sur les produits de santé (médicament, PTC, PTG, tissus, organes, DM, DMDIV, produits cosmétiques) ou hors produits de santé
  
- ◆ **Axes majeurs de la réglementation des recherches biomédicales**
  - **Protection renforcée des personnes se prêtant à la recherche**
    - ❖ ***L'intérêt des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale prime toujours sur les seuls intérêts de la science et de la société (Art L. 1121-2 du CSP)***
  
  - **Encadrement administratif continu des recherches biomédicales**
    - ❖ **Deux instances indépendantes pour évaluer les recherches biomédicales**  
Le comité de protection des personnes - L'ANSM
    - ❖ **Encadrement continu de la recherche**



# Evaluation des essais - ANSM / CPP : qui fait quoi ?

## ◆ ANSM

### EVALUATION SCIENTIFIQUE

(notamment qualité et sécurité des produits testés)

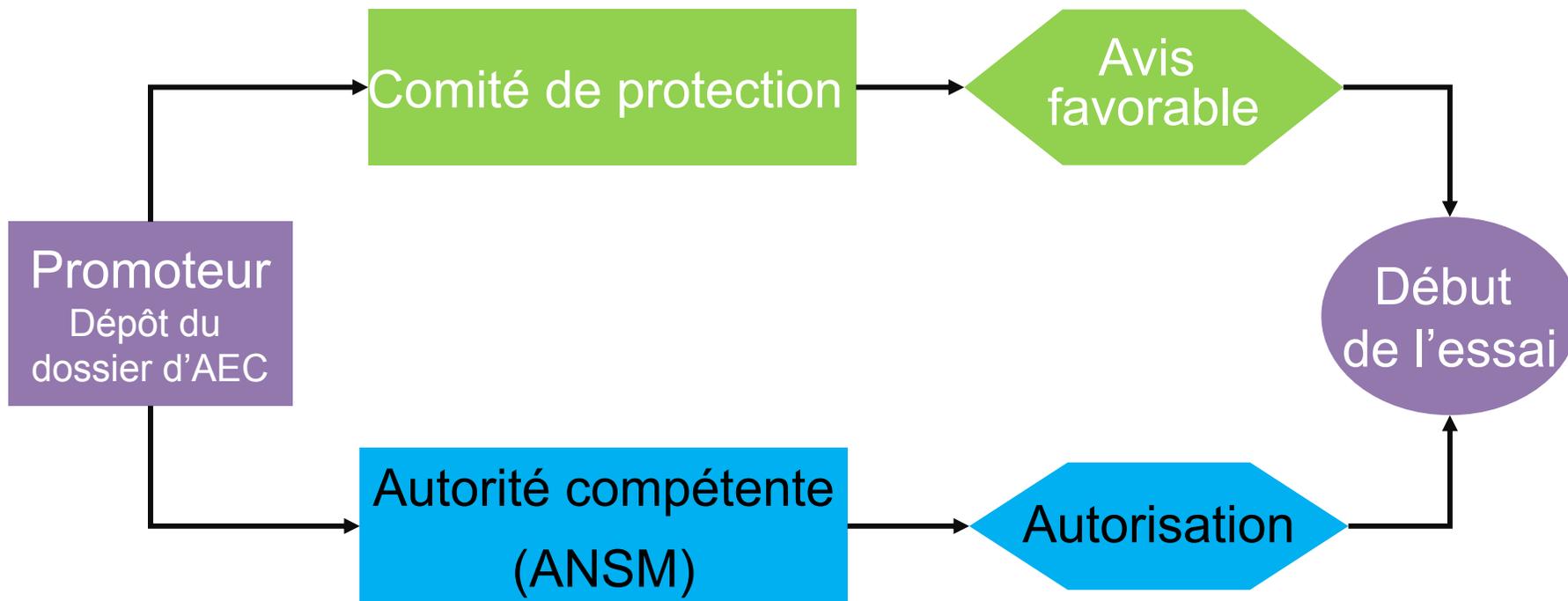
**Objectif : Sécurité des participants inclus dans l'essai**

- **Seule autorité compétente** pour autoriser toutes les RBM en France
- **Pouvoir de police sanitaire : Seule l'ANSM peut suspendre** ou **interdire** un essai ou demander à ce que des **modifications** soient apportées à la recherche

## ◆ CPP

- **Protection des personnes**
  - ❖ Information et consentement
  - ❖ Modalités de recrutement / Périodes d'exclusion / Indemnités
- **Protocole**
  - ❖ Méthodologie Statistiques
- **Moyens**
  - ❖ Qualification des investigateurs / Lieux de recherche

# La procédure d'autorisation (globale)



*Procédure parallèle ou séquentielle*



# Evaluation des demandes d'AEC

## Domaines concernés

### ◆ Evaluation qualité (pharmaceutique / biologique)

- Substance active / produit fini
- Sécurité virale (matières premières / processus de fabrication / contrôles)

Détection signal qualité → informer les évaluateurs non clinique

### ◆ Evaluation non clinique

Détection signal non clinique → informer les évaluateurs cliniques

### ◆ Evaluation clinique

**Interactions : pharmaceutique ↔ préclinique ↔ clinique**



# Vigilance des essais cliniques médicaments

## ◆ Déclaration immédiate en 2 temps :

- Notification par l'investigateur au promoteur de tous événements indésirables graves.
- Notification par le promoteur à l'autorité compétente et au CPP :
  - des effets indésirables graves inattendus (pour l'ANSM)
  - des effets indésirables graves inattendus survenus en France (pour le CPP)
  - des faits nouveaux

## ◆ Rapport annuel de sécurité (1 fois par an) :

- transmis à l'ANSM & CPP : 60 jours après la date de clôture
- 3 parties :
  - ❖ une analyse de la sécurité des personnes participant à la recherche
  - ❖ la liste de toutes les suspicions d'EIG
  - ❖ Les tableaux de synthèse des EIG survenus depuis le début de la recherche



## Quelques chiffres

Nombre d'essais cliniques autorisés à l'ANSM	2011	2012	2013
Médicaments	704	705	899
Hors Produits de Santé	641	640	733
DM/DMDIV	306	296	301
Cosmétologie	nc <sup>[1]</sup>	nc <sup>[1]</sup>	5
Thérapie cellulaire	17	29	18
Thérapie génique	6	11	8
Autres (PSL <sup>[2]</sup> , tissus, organes)	4	7	2

[1] nc = non communiqué

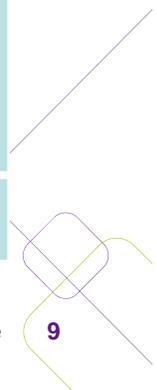
[2] PSL = produit sanguin labile



# EC Médicaments

## Répartition par domaine thérapeutique – en 2013

Répartition des essais cliniques par domaine thérapeutique	2013
Médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie	379
Médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie et urologie	110
Médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants	262
Médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie et maladies rares	125
Vaccins	24





## EC Médicaments

### Répartition des essais de phases 1 par domaine thérapeutique – en 2013

Répartition des essais cliniques de phase 1 par domaine thérapeutique	2013
Médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie	71
Médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie et urologie	8
Médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants	34
Médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie et maladies rares	16
Vaccins	1
<b>Total</b>	<b>130</b>



## EC Médicaments

# Répartition des essais en onco et hémato-oncologie – en 2013

### ◆ En 2013 :

- 899 essais autorisés
- dont 337 en oncologie et hémato-oncologie **soit 37.5%**

### ◆ Répartition par promoteur :

- 68% promoteurs industriels
- 32 % promoteurs académiques dont 24 % centres hospitaliers

# EC Médicaments

## Evolution des phases 1 entre 2011 et 2013

	2011	2012	2013
nombre EC autorisés	704	705	899
nombre de phase 1	<b>25%</b>	<b>23%</b>	<b>15%</b>
répartition par domaine			
Oncologie et onco hématologie	34%	51%	<b>53%</b>
Autre domaine thérapeutique	66%	49%	47%
répartition par type de promoteurs			
industriel	79%	87%	79%
académique	21%	13%	21%
répartition des « phases 1 Oncologie et onco hématologie » par type de promoteur			
Oncologie et onco hématologie / industriel	78%	80%	85%
Oncologie et onco hématologie / académique	22%	20%	15%
répartition des « phases 1 Autre domaine thérapeutique » par type de promoteur			
Autre domaine thérapeutique / Industriel	79%	94%	73%
Autre domaine thérapeutique / Académique	21%	6%	27%



# Règlement européen 536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive européenne 2001/20/CE

- ◆ **Directive 2001/20/CE** : Applicable en **France depuis août 2006**
  - **Très critiquée** par les industriels et les académiques
  - **Problème d'homogénéité** dans son application par les EM.
- ◆ **Proposition de règlement** élaborée par la Commission Européenne
  - Soumise le 17 juillet 2012 au Conseil de l'UE et au Parlement européen
- ◆ Publication au Journal Officiel de l'UE : **27 mai 2014**
- ⇒ **ce règlement s'appliquera au plus tôt le 28 mai 2016** (pas de transposition nécessaire)
  
- ◆ Contenu du règlement EC
  - Concerne tous les essais médicament avec **au moins 1 site en Europe**
  - **1 Portail unique** (promoteurs, AC, Com d'éthique)
  - Possibilité de **Co promotion** pour un même EC
  - Apparition de la notion de « **Cluster trials** » (type d'EC où des groupes entiers de sujets sont alloués de façon aléatoire dans les bras de l'essai (à opposer à des sujets répartis un par un) )
  - **Second tour** : Possibilité pour le promoteur **d'ajouter des EM** après la procédure initiale



**Merci de votre attention**