

**Ministère de la Santé -Colloque CNCP
20 ans de recherche biomédicale
en France
Bilan et Perspectives
Jeudi 4 septembre 2008
De l'Agence du Médicament au
guichet unique**

*Agence française
de sécurité sanitaire
des produits de santé*



**Jean MARIMBERT, Directeur Général
de l'Agence Française de Sécurité
Sanitaire des Produits de Santé**

La continuité des principes de sécurité sanitaire



- Principe d'évaluation,
- Principe d'indépendance ou d'impartialité,
- Principe de transparence,
- Principe de précaution.

Le rapport bénéfice / risque au cœur de la mission de régulation sanitaire de l'Agence



- Pas de risque 0 car le risque est consubstantiel à l'acte thérapeutique consistant à administrer des produits ou à appliquer des techniques de diagnostic, et son évaluation est tributaire de l'état des connaissances,
- Donc minimisation du risque,
- Minimisation du risque au regard des bénéfices attendus et non pas dans l'absolu.

Une préoccupation permanente d'accès des patients aux produits



- L'Agence est un maillon d'une chaîne de mise à disposition des produits et notamment des médicaments, qu'ils soient ou pas innovants,
- Elle est confrontée en permanence à des problématiques de continuité de l'approvisionnement : en cas de retrait définitif ou d'indisponibilité d'un produit, mais aussi dans le cadre de ses nombreuses décisions où le risque associé à certains produits ou lots est mis en regard de l'existence et de la disponibilité immédiate d'alternatives thérapeutiques,
- Elle doit faire face à une forte demande d'accès anticipé à des produits non autorisés, de la part des soignants, des malades ou de leur entourage.

Un rapport à la fois naturel et complexe avec l'innovation thérapeutique



- L'Agence est naturellement en contact avec l'innovation thérapeutique et peut contribuer à en faciliter le déploiement,
- Mais sa vocation de sécurité sanitaire l'oblige à peser soigneusement le rapport bénéfice / risque de l'usage des produits sans faire l'impasse sur des questions essentielles pour la maîtrise du risque,
- Il s'agit donc d'optimiser le rapport bénéfice / risque sans brider ni retarder indument l'innovation.

Les points de contacts de l'Agence avec l'innovation thérapeutique



- **Veille scientifique interne,**
- **Conseil scientifique à des stades divers du développement,**
- **Autorisation et inspection des essais cliniques,**
- **Evaluation des nombreuses demandes d'autorisation temporaire d'utilisation,**
- **Evaluation de certains produits innovants, en vue de la mise sur le marché,**
- **Réflexion récente de l'Agence sur l'innovation, qui a déjà débouché récemment sur la création d'une fonction de référent-innovation.**

L'enjeu spécifique des essais cliniques



- Une étape clé pour fournir les bases de l'évaluation des produits avant leur mise sur le marché ou suivre leurs effets dans la vraie vie,
- Des gains de chance potentiels pour les patients inclus et un impératif de protection pour l'ensemble des participants, qu'ils soient malades ou volontaires sains,
- Un enjeu d'attractivité et de rayonnement sanitaire, académique et industriel pour notre pays,
- Une source d'expérience et de maintien de la compétence scientifique pour l'Agence et ses experts comme pour tous les scientifiques et professionnels de santé qui participent aux essais cliniques.

Un investissement de l'Agence depuis son origine



- 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 1^{er} juillet 1998,
- Participation active à l'élaboration des guidelines européens et internationaux en matière d'essais cliniques.

Le nouveau régime d'autorisation des essais cliniques : un défi en passe d'être relevé (1/2)



- Une autorisation préalable requise pour les essais de médicament mais aussi, spécificité française, pour les essais de dispositifs médicaux et de cosmétiques,
- 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 (2/2)



- **Un fonctionnement reconnu à ce stade comme globalement fiable et fluide,**
- **Des délais moyens de l'ordre de 40 jours, sensiblement inférieurs au plafond réglementaire,**
- **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 structuré et 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 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),**
- **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.**

Les progrès de la transparence en matière d'accès aux données concernant les essais cliniques (1/2)



- Des premières initiatives de l'Afssaps au début des années 2000 pour certaines catégories d'essais (maladies rares, hépatites), en l'absence de disposition contraignante pour les promoteurs,
- L'apport de la loi de santé publique de 2004 : « l'autorité compétente (Agence) met en place et diffuse des répertoires de recherches biomédicales autorisées, sauf si le promoteur s'y oppose pour des motifs légitimes » (article L 1121-15 du CSP),

Les progrès de la transparence en matière d'accès aux données concernant les essais cliniques (2/2)



- Publication à compter du 1^{er} janvier 2009 sur le répertoire des essais sauf première administration à l'homme d'un médicament, études de preuves du concept ou de pharmacocinétique, réalisées chez l'adulte sain; publication des résultats au plus tard un an après la fin de la recherche, ou immédiatement s'ils font l'objet d'une publication ou d'une communication publique,
- Contexte général de développement de l'accès aux données sur les essais cliniques ces dernières années : initiatives volontaires de quelques firmes ; position commune des principaux journaux médicaux ; démarche (non contraignante pour les promoteurs) de l'OMS ; communication récente de la Commission Européenne sur l'accès du public aux données de la base Eudra CT (pas pour les données de phase I).

Une perception globalement positive du « couple » régulateur Afssaps / CPP en France



- Une complémentarité dans l'évaluation, même si certains points de recoupement sont inévitables et sans doute bénéfiques pour la protection des personnes,
- Des flux d'information réciproques en cours et à l'issue d'évaluation,
- Globalement, en comparaison avec l'ensemble des pays européens, le fonctionnement du système est perçu comme plutôt satisfaisant par les promoteurs,
- Les difficultés françaises majeures en matière d'essais cliniques sont ailleurs : notamment la vitesse d'inclusion, la difficulté de nombreux CRC à atteindre la masse critique de ressources et de compétence pour satisfaire des standards internationaux de plus en plus exigeants, et parfois la complexité des démarches administratives et financières entre les promoteurs et les hôpitaux.

Rester en mouvement pour peser sur les évolutions européennes qui s'engagent ou se dessinent (1/2)



- Un investissement délibéré de l'Afssaps dans la mise en œuvre du nouveau règlement pédiatrique, notamment pour l'évaluation des plans d'investigation pédiatrique au sein du nouveau comité pédiatrique européen (la France au premier rang avec l'Allemagne à ce jour),
- Une impulsion forte de l'Afssaps en vue de faire avancer dès 2008 la coordination inter-agences pour l'évaluation des essais multicentriques : adoption à la première réunion des chefs d'agences sous présidence française des propositions du clinical trials facilitation group, présidé en 2008 par Chantal Bélorgey, en vue de la mise en place d'ici début 2009 d'une procédure ad hoc d'examen coordonné des demandes dans le cadre d'une pré-soumission volontaire du promoteur, avec priorité pour les essais de phase I à risque.

Rester en mouvement pour peser sur les évolutions européennes qui s'engagent ou se dessinent (2/2)



La perspective d'une révision de la directive à partir de fin 2009-2010, avec quelques thèmes possibles :

- **Prise en compte des acquis de la coordination renforcée inter-agences,**
- **Mise en place d'un régime intermédiaire pour les essais de médicaments peu interventionnels,**
- **Rationalisation et amélioration de la vigilance,**
- **Renforcement de la transparence sur les données relatives aux essais cliniques,**
- **Autres mesures, sur la base notamment des débats de la conférence européenne sur les essais cliniques du 3 octobre 2007.**

Conclusion



- L'esprit et les principes gouvernant la régulation des recherches biomédicales restent intangibles,
- Ils sont partagés par l'Afssaps et les CPP dont la collaboration est bonne et peut encore certainement s'améliorer,
- Nous devons à la fois régler les difficultés propres à la France pour sauvegarder la vitalité de sa recherche clinique et maintenir notre forte implication dans les travaux et débats européens et internationaux.