
24ème Journée d'éthique médicale Maurice Rapin

Le nouveau règlement européen: que devient la loi Jardé?

Evaluation méthodologique des projets : Le rôle de l'ANSM

Brigitte Marchenay - 6 Février 2015



Agenda

1. Rappel : champ d'application du règlement européen versus Loi Jardé
2. Composition et évaluation du dossier de demande d'autorisation
3. Evaluation méthodologique par l'ANSM: pour et contre
4. Conclusion

1. Rappel : champ d'application du règlement européen versus Loi Jardé

Champ d'application du règlement européen

- **Essais cliniques interventionnels** nationaux et multinationaux **portant sur des médicaments** conduits en Europe y compris les essais dits « faiblement interventionnels »
- Promoteurs académiques et industriels

Les études non-interventionnelles sont toujours hors scope

3 catégories d'essais sur le médicament

Approche fondée sur le risque dans le règlement

1) Essai à faible intervention dit « essai clinique faiblement interventionnel » correspond à un essai mené avec :

des médicaments expérimentaux autorisés

- ✓ utilisés conformément à leur AMM

- ✓ utilisés selon un consensus scientifique validé

présentant un risque minimal par rapport à la pratique courante dans l'Etat membre concerné

2) Essai non à faible intervention

3) Essai de médicament de thérapie innovante (MTI)

3 catégories d'essai dans la Loi Jardé

Approche fondée sur le risque

Contraintes selon trois niveaux de risque

1° Les ***recherches interventionnelles*** qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle ;

2° Les ***recherches interventionnelles qui ne portent pas sur des médicaments et ne comportent que des risques et des contraintes minimales***, dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé, après avis du directeur général de l'ANSM ;

3° Les ***recherches non-interventionnelles dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle...***

2. Composition et évaluation du dossier de demande d'autorisation dans le règlement

Dossier unique

Partie I – « scientifique »

- Lettre de couverture
- EU Application Form
- **Protocole**
- **Brochure Investigateur**
- Documentation compliance BPF
- Dossier du produit expérimental
- Etiquetage du produit expérimental
- Avis scientifique & PIP etc.....

Partie II – « éthique »

- Procédure de recrutement
- Information & consentement patient
- Qualification investigateur
- Adéquation du site d'investigation
- Assurance
- Arrangements financiers
- Preuve de paiement
- Collections biologiques

Partie I – « Scientifique »

L'Etat membre rapporteur (EMr) coordonne la revue conjointe avec les Etats membres concernés (EMc)

- ✓ Evaluation initiale par l'EMr
- ✓ Examen coordonné impliquant tous les EMc
- ✓ Consolidation par l'EMr et rédaction d'un projet de rapport d'évaluation diffusé aux EMc

Partie II – « Ethique »

Chaque Etat membre impliqué dans l'essai évalue les aspects éthiques nationaux/locaux

Considérant 18 du Règlement

« Il convient de laisser aux États membres concernés le soin :

- de désigner l'organe ou les organes appropriés participant à l'évaluation de la demande de conduite d'un essai clinique
- d'organiser la participation de comités d'éthique dans les délais fixés par le présent règlement pour l'autorisation d'un essai clinique. **De telles décisions relèvent de l'organisation interne de chaque État membre »**

Article 4 Autorisation préalable

« Un essai clinique est soumis à un examen scientifique et éthique et est autorisé conformément au présent règlement

L'examen éthique est réalisé par un comité d'éthique conformément au droit de l'EM concerné. L'examen par le comité d'éthique **peut englober des aspects mentionnés dans la partie I** du rapport d'évaluation ...

Les EM veillent à ce que les délais et les procédures pour l'examen par les comités d'éthique soient compatibles avec les délais et procédures établis dans le présent règlement en ce qui concerne l'évaluation de la demande d'autorisation d'un essai clinique ».

3. Evaluation méthodologique par l'ANSM: pour et contre

Arguments de l'ANSM

- Possibilité d'assumer cette responsabilité, car même si aujourd'hui l'évaluation de la méthodologie des essais est effectuée par le CPP, l'ANSM procède déjà à l'évaluation
 - ✓ des Autorisations Temporaires d'Utilisation et
 - ✓ des nouveaux médicaments dans le cadre de l'autorisation de la mise sur le marché
- Eviter les doublons
- La diversité et l'hétérogénéité des CPPs est un frein aux respects des délais

Rôle de l'ANSM : avant la mise sur le marché



- Proposer un **accès rapide aux innovations et sécuriser les produits de santé tout au long de leur cycle de vie.**
- Assure **la gestion et l'évaluation des recherches biomédicales** portant sur les produits de santé et hors produits de santé.
- Évalue la **sécurité et la qualité des produits** utilisés au cours de la recherche, **avec l'objectif de s'assurer que la sécurité des personnes se prêtant à la recherche biomédicale est garantie.**

Rôle de l'ANSM : avant la mise sur le marché (2)



- Son évaluation repose sur une **expertise interne rigoureuse**, complétée par **une expertise externe** soumise à des règles déontologiques strictes.
- Surveille les effets indésirables graves, les faits nouveaux, susceptibles de porter atteinte à la **sécurité des personnes**.
- ***Le CPP évalue la pertinence de la recherche, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus et le bien-fondé des conclusions***

Rôle de l'ANSM : la mise sur le marché

Essais cliniques



- Elle **délivre les autorisations de mise sur le marché des médicaments dans un cadre national ou européen**, à l'issue d'une procédure d'**évaluation** qui comprend notamment
 - l'examen des volets technico-réglementaire et scientifique (*chimique, biologique, pharmaceutique, préclinique, clinique*),
 - l'information du patient et des professionnels de santé (*résumé des caractéristiques du produit, notice et étiquetage*).

Rôle de l'ANSM : la mise sur le marché (2)

Les ATU

- Concerne **des médicaments dont le rapport efficacité/sécurité est présumé favorable pour ces patients au vu des données disponibles.**
- Le PUT est établi entre l'ANSM et le titulaire des droits d'exploitation du médicament.
- Il permet de fixer :
 - les **modalités de suivi** des patients traités
 - le **recueil de données** portant sur l'efficacité, les effets indésirables, les conditions réelles d'utilisation
 - les **caractéristiques de la population** bénéficiant du médicament autorisé.

Evolution nécessaire de l'ANSM pour évaluer la méthodologie

- **Des ressources**... aujourd'hui, elles font cruellement défaut et il ne semble pas qu'elles augmentent dans un avenir proche
- **Des méthodologistes dans chaque unité d'évaluation** focalisés sur la méthodologie des essais et non pas l'évaluation du "bénéfice /risque", ce qui n'est pas strictement identique
- Une **formation adaptée** reposant peut-être sur l'expérience des CPP?

4. CONCLUSION

Conclusion

Quelle que soit la décision des pouvoirs publics de confier cette responsabilité à l'une ou l'autre des instances, il sera de leur devoir de veiller à donner les ressources (*méthodologistes à l'ANSM*) ou les moyens (*au CPP pour qu'ils puissent assurer leur travail sereinement et gagnent en organisation et harmonisation*) pour que la France continue à rester dans la course de la recherche clinique et des pays choisis pour la conduite des essais cliniques.

BACK-UP

- A ce jour l'ANSM trouve déjà les moyens de contraindre les industriels à retirer leurs dossiers, lorsqu'elle n'est pas en mesure de terminer son évaluation dans les temps. Il est à craindre qu'elle fera de même lors de l'application du règlement puisque toute évaluation non terminée dans les délais sera équivalente à un "accord tacite".

Difficultés à envisager : adaptation de la législation française notamment la Loi Jardé

- 1) Abrogation dans la réglementation nationale de tout ce qui est contraire ou équivalent
- 2) Adoption des dispositions requises par le règlement
- 3) Interface entre les autorités de tutelle (ANSM, CPP)

En conséquence, il faudrait faire évoluer la réglementation française de manière à faire le lien entre le règlement européen et Loi Jardé (périmètre, notion de risque...)

Principaux points de la Loi Jardé et des décrets d 'application

- **Tirage au sort** du CPP
- **Harmonisation et simplification** pour le recueil du consentement
- Recherche « **à finalité non commerciale** »
- **Droits d'accès** aux données sources
- Collections **d'échantillons biologiques**
- Caractéristiques **génétiques**
- Au travers du décret d'application les **nouvelles dispositions de vigilance notamment celles de la CT3**, etc...

Partie I

Chaque EM concerné accepte la conclusion de l'EMr ou exprime son désaccord avec les conclusions seulement selon les situations définies

- *Traitement de qualité inférieure à la pratique clinique*
- *Violation du droit national*
- *Observations sur la sécurité des participants, fiabilité et robustesse des données*

Partie II

Absence de notification de la décision par l'EMc dans la période définie équivaut à un accord tacite sur la conclusion de la Partie I et donc la décision globale sur l'essai

Un décision unique par EMc

Chaque EMc autorise (avec d'éventuelles conditions) ou refuse l'autorisation via le portail → Notification du promoteur

*Doing now what patients need next**

*Pour les patients, agir aujourd'hui et pour demain