

Conduite des essais cliniques de médicaments au niveau européen depuis la directive européenne essais cliniques. Revue des aspects réglementaires et pratiques dans différents pays

*Claude Dubray¹, Patricia Maillere², Alain Spriet³ et les participants de la table ronde n° 1 de Giens XXII**

1 Pharmacologie Clinique, CHU Clermont Ferrand, Clermont Ferrand, France

2 IRIS, Groupe Servier, Courbevoie, France

3 Spriet Conseil, Paris, France

Mots clés :

Comité de Protection des Personnes (CPP);
essai clinique;
pharmacovigilance;
Afssaps

Résumé – La directive essais cliniques avait pour but une harmonisation des législations afin de favoriser la cohérence du système européen et par la même l'attractivité de l'Europe en matière de recherche clinique tout en maintenant ou renforçant la protection des personnes qui acceptent d'y participer.

La situation française en matière administrative était jusqu'à présent relativement favorable (étude à notifier avec déjà un seul comité d'éthique par étude), il est donc important de maintenir la compétitivité sur ces points sachant que sur d'autres points (délais de mise en place des conventions, recrutement, ...) la situation n'est pas à l'avantage de la France.

À l'heure actuelle, la transposition de cette directive n'est pas encore totalement finalisée en droit français. La période pilote qui a été mise en place par l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) a permis d'établir sans délais les modalités de mise en place.

Pour les CPP (Comités de Protection des Personnes), la situation est plus critique dans la mesure où beaucoup de points restent à établir (choix des membres, règlement intérieur, rapport CA/CE [autorités compétentes/comités d'éthique]...). L'atelier de Giens a permis de faire naître un certain nombre de propositions et souhaite par le biais du groupe de pilotage Afssaps / DGS (Direction Générale de la Santé) / LEEM (Les Entreprises du Médicament) continuer à contribuer à la mise en place d'un système efficace et protecteur pour les patients.

1. Introduction

Chaque pays européen a mis en place de manière indépendante sa propre législation en matière d'essais cliniques. Certains pays demandaient une autorisation préalable des autorités de santé pour tout essai, d'autres ne l'exigeaient qu'à partir des essais chez le patient, d'autres demandaient une notification. Certains pays avaient mis en place un processus d'accord par le biais d'un seul comité d'éthique par étude, d'autres exigeaient l'accord d'un comité par centre. Les éléments nécessaires à la soumission étaient différents d'un pays à l'autre, ainsi que les demandes en matière de mise à jour et d'information en cours d'essai.

À partir des années 90, la Commission européenne a émis le souhait d'une harmonisation des législations afin de favoriser la cohérence du système européen et par la même l'attractivité de l'Europe en matière de recherche clinique tout en maintenant ou renforçant la protection des personnes qui acceptent d'y participer.

La directive européenne a été publiée en version finale le 28 novembre 2001 et la transposition dans les différents pays est en cours d'achèvement. Lors des travaux de la table-ronde, un certain nombre de décrets d'application étaient encore manquants notamment ceux concernant le fonctionnement des comités d'éthiques.

Les différentes enquêtes menées notamment par le LEEM ont montré que, par le passé, le système administratif français était relativement clément dans la mesure où les études donnaient lieu à notification et pas à autorisation et que la loi Huriet avait

* Pour la liste des participants, voir en fin d'article.

permis l'instauration d'un système simple avec une autorisation d'un CCP par étude.

L'objectif défini était d'examiner la situation française par rapport à celles des autres principaux pays européens et d'élaborer des propositions pour maintenir ou améliorer son attractivité.

Les réflexions ont été menées en parallèle dans le cadre de 5 sous-groupes :

- états des lieux ;
- les Comités de Protection des Personnes ;
- les conditions financières ;
- la pharmacovigilance ;
- les registres des essais cliniques.

2. États des lieux

Ce sous-groupe « État des lieux » était animé par Christine Marey et a élaboré des tableaux comparant les modalités de transposition de la directive dans 10 pays : Allemagne, Danemark, Espagne, Finlande, France, Italie, Norvège, Pologne, République tchèque et Suède sur la base des textes existants sans tenir compte d'autres dispositions réglementaires éventuelles ni des habitudes culturelles, mais en tenant compte de la pratique des participants au sous-groupe.

De nombreux items ont été étudiés : rôle et responsabilité des autorités compétentes et comité d'éthique, composition, procédures administratives, autorisation de lieux, registres, compensations...

Des tableaux sont disponibles sur le site des ateliers de Giens.^[1]

Concrètement, pendant la phase pilote pour l'Afssaps, alors que les évaluations par les comités d'éthique étaient encore régies par la loi Huriet, la France a gardé des délais compétitifs en matière d'autorisation des essais. Le délai d'inclusion du premier patient est en moyenne de 110 à 115 jours, le point crucial étant souvent le délai de négociation du contrat avec l'hôpital.

La première recommandation du groupe adressée aux directeurs d'hôpitaux est donc d'accepter de commencer la préparation des conventions hospitalières sans attendre l'accord du CCP, ce qui est encore souvent le cas.

En matière de délai, l'Afssaps se positionne de façon compétitive en incluant la période de validation dans le délai de 60 jours, sans prévoir de clock-stop en cas de questions. Si l'industriel ne peut répondre dans le délai imparti, le dossier doit être redéposé. La deuxième recommandation du groupe est dans ce cas de ne pas demander que les redevances soient de nouveau payées pour éviter toute perte de temps inutile. En matière de transparence du délai, il faut noter que l'Afssaps donne un accusé de réception

avec la date du J60. Les efforts déjà notés pour rendre les évaluateurs internes plus accessibles pour tout éclaircissement demandé par les promoteurs doivent être encouragés. C'est le cas pour des pays majeurs (Grande Bretagne, Suède, ...) et permet réellement d'accélérer la fin de procédure.

Un certain nombre d'idées en provenance d'autres pays pourraient être mises en place en France, comme par exemple : (i) procédures d'appel comme il en existe en Grande Bretagne, tant au niveau de l'autorité compétente que du comité d'éthique ; (ii) la notion de « co-sponsor » : les responsabilités en matière de gestion du dossier d'autorisation d'études, de conduite de l'essai ou de gestion de la pharmacovigilance peuvent être attribuées à des entités différentes ; (iii) accord avec remarques (pratiqué par la Grande Bretagne, l'Allemagne, la Suède, la Finlande, la Pologne).

La fourniture des médicaments expérimentaux a fait l'objet d'une discussion particulière car c'est un frein important dans les recherches académiques. Actuellement, la recherche non commerciale est 5 fois plus importante aux USA (États-Unis) qu'en Europe et ce rapporté au nombre d'habitants. Un projet de « guideline » européen prévoit une aide possible de l'industriel sans qu'il ne soit promoteur. Si l'on veut que cela puisse se faire en réalité, il faut que celui-ci ne risque pas d'être requalifié promoteur en cas de problème autre que celui dû à un problème de qualité au niveau des produits.

Certains pays européens dont la France prévoient la possibilité d'une prise en charge par les organismes de santé avec des modalités différentes en fonction des systèmes. En France, les caisses peuvent prendre en charge à titre dérogatoire les médicaments faisant l'objet d'une recherche biomédicale si le produit est utilisé dans son indication remboursée ou si le ministre le décide après avis de l'UNCAM (Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie) et de la HAS (Haute Autorité de Santé) sur un critère d'intérêt de santé publique.

Il est important que cette opportunité existe. Malgré tout, le délai nécessaire à cette procédure reste un obstacle.

Une solution plus rapide pourrait venir du texte actuellement en discussion au Parlement et qui prévoit d'inclure le médicament dans les études sur les soins courants. Le sujet reste à suivre de manière précise.

3. Les CPP

Ce deuxième sous-groupe a été animé par Philippe Rusch.

La directive européenne prévoit un unique accord de comité d'éthique par étude. En réalité, dans beaucoup de pays, l'accord se fait toujours par le comité de chaque hôpital (ex Grande Bretagne) ou province (Allemagne ou Espagne). La France, en matière de simplification de procédure, se positionne donc toujours de façon favorable.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2579587>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2579587>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)