

## LES ESSAIS CLINIQUES

Pour garantir la sécurité des patients qui seront amenés à utiliser un nouveau produit de santé ou d'une nouvelle stratégie de traitements, il est nécessaire d'évaluer son efficacité et sa tolérance sur un groupe limité de personnes avant qu'il ne soit rendu disponible plus largement. Ces études sont appelées essais cliniques. Ils permettent de déterminer les meilleures conditions d'utilisation des produits de santé. Ils peuvent également être réalisés afin d'évaluer une nouvelle façon d'utiliser un traitement connu. L'ANSM est l'autorité compétente en France pour évaluer et autoriser les essais cliniques.

L'Agence a ainsi été en première ligne lors de la mise en service le 31 janvier 2022 du portail européen sur les essais cliniques (CTIS) marquant l'entrée en application du règlement européen relatif aux essais cliniques sur les médicaments, mais également pour déployer de nouveaux processus de gestion des essais sur les dispositifs médicaux.

### Pour en savoir plus sur les essais cliniques :

<https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/faciliter-lacces-a-linnovation-therapeutique/p/encadrer-les-essais-cliniques#title>

### L'ANSM accompagne la mise en application des nouveaux règlements européens

Le règlement européen pour l'autorisation et le suivi des essais cliniques **portant sur les médicaments** est entré en vigueur le 31 janvier 2022.

L'évaluation de ces essais cliniques est désormais conduite dans un cadre commun permettant aux États membres de se concerter pour avoir une approche harmonisée pour l'autorisation et la vigilance des essais cliniques. Il s'agit d'une opportunité inédite pour favoriser la recherche clinique en Europe en permettant aux patients d'accéder aux essais cliniques dans des conditions de sécurité optimales, partagées entre les autorités des États membres concernés, tout en offrant aux promoteurs un cadre réglementaire unique avec les mêmes délais d'évaluation<sup>52</sup>.

Pendant l'année 2022, l'ANSM a conduit plusieurs actions pour accompagner cette transition des procédures nationales vers l'évaluation coordonnée européenne :

- L'organisation d'un webinaire, dédié aux promoteurs, pour présenter les dispositions du Règlement, ses impacts et un premier retour d'expérience, en présence également de la DGS et des CPP ;
- Le pilotage d'un groupe de travail « Essais Cliniques », conduit avec les représentants des promoteurs dont le Leem, afin d'échanger sur la mise en œuvre du Règlement ;
- La mise à jour des avis aux promoteurs pour faciliter la mise en place des requis du Règlement et fournir des informations pratiques en termes de procédure, format, contenu et modalités de soumission des dossiers ;
- La promotion des événements et des actions menées par l'EMA et la publication d'une foire aux questions sur le site de l'ANSM ;
- Un accompagnement des promoteurs par le guichet usager, avec une équipe dédiée, spécialement formée à la prise en charge de leurs demandes.

**Concernant les dispositifs médicaux (DM)**, l'Agence a également accompagné l'entrée en application le 26 mai 2022 du nouveau règlement européen 2017/746 relatif aux études des performances (EP) des dispositifs de diagnostic *in vitro* (DMDIV), un an après le nouveau règlement européen 2017/745 relatif aux investigations cliniques (IC) des dispositifs médicaux. En 2022, l'ANSM a poursuivi la mise en place du nouveau processus de gestion de ces IC et EP initié en 2021.

---

<sup>52</sup> Lire aussi « Regards sur... Nouveau règlement européen sur les essais cliniques : un an après, un premier bilan positif » page 119.

De plus, dans le cadre de ces trois nouveaux règlements (médicaments, DM et DMDIV), des essais dits « mixtes », faisant intervenir un médicament et un DM ou DMDIV, sont réalisés. Une phase pilote a été mise en place, en collaboration avec la DGS, pour définir un nouveau processus de gestion.

### En 2022, la France est le 1<sup>er</sup> rapporteur sécurité (saMS) parmi les 21 États membres

**À l'échelle nationale**, l'ANSM exerce, en lien avec les promoteurs des essais cliniques, une surveillance de toutes les déclarations d'effets indésirables graves survenus lors d'un essai mené sur des volontaires sains ou malades, c'est-à-dire sans facteurs de risque connus, susceptibles de remettre en cause la poursuite d'un essai clinique ou exigeant la mise en place de précautions supplémentaires. L'Agence a pris des mesures quand la sécurité des participants était menacée, a réévalué le rapport bénéfice/risque attendu pour les participants, voire a suspendu des essais cliniques.

Dans le cadre des essais cliniques autorisés avant le règlement, sous les dispositions de la loi Jardé, l'ANSM a reçu en 2022 un total de 131 440 déclarations initiales et de suivi d'effets indésirables graves inattendus (SUSAR), dont 11 656 déclarations initiales et de suivi concernant la France et 1 220 Rapports annuels de sécurité (RAS).

**À l'échelle européenne**, l'ANSM s'est mobilisée afin d'assurer une surveillance globale des essais cliniques portant sur les traitements et les vaccins évalués dans le traitement du Covid-19. L'ANSM a reçu 952 déclarations initiales et de suivi d'effets indésirables graves inattendus au cours des essais cliniques (Covid), cas volontaires sains et suivis dont 482 (environ 50 %) survenus en France (dont 162 cas initiaux). Les déclarations ont été évaluées en continu. Aucun signal issu de la vigilance des essais cliniques n'a été identifié pour l'année 2022.

Le nouveau règlement européen sur les essais cliniques de médicaments introduit de nombreuses évolutions dont la désignation d'un État membre « rapporteur de l'autorisation d'un essai clinique » (*Reporting Member State* ou RMS) et un État membre « rapporteur sécurité » (*safety Member State* ou saMS) pour les données de sécurité pour chaque substance active.

En 2022, la France a reçu 88 sollicitations pour être rapporteur sécurité, elle a été désignée pour 13 substances actives et elle agit en tant que rapporteur pour 22 substances actives (autorisées dans un essai mené uniquement en France selon le règlement européen).

Ainsi la France a été le 1<sup>er</sup> rapporteur sécurité (saMS) parmi les 21 États membres en 2022.

## Demandes d'autorisations d'essais cliniques

Essais cliniques tous médicaments	2018	2019	2020	2021	2022
Nombre de demandes soumises	940	938	1 011	1 056	824
Nombre d'autorisations	830	813	809	855	738
Nombre de refus	19	12	18	28	25
<b>Dont les essais cliniques phase précoce</b>					
Nombre de demandes soumises	144	145	152	156	162
Nombre d'autorisations	125	124	127	145	153
Nombre de refus	11	8	7	7	10
<b>Dont les essais cliniques médicaments de thérapie innovante (MTI)</b>					
Nombre de demandes soumises	40	40	41	34	36
Nombre d'autorisations	36	26	36	20	40
Nombre de refus	0	0	0	1	0

- Délai moyen pour les Fast-Track (hors MTI) : **38 jours**
- Délai moyen pour l'ensemble des essais médicaments : **54 jours** (hors MTI)
  - Essais autorisés en un tour : **37 jours** (sur 161 dossiers)
  - Essais faisant l'objet d'un courrier intermédiaire : **58 jours** (sur 679 dossiers)

Essais cliniques « Organes tissus cellules » et « Préparation de thérapies cellulaires » (OTC/PTC)	2022
Nombre de demandes soumises	8
Nombre d'autorisations	4
Nombre de refus	0
Essais cliniques « Produits sanguins labiles » (PSL)	2022
Nombre de demandes soumises	1
Nombre d'autorisations	1
Nombre de refus	0

Essais cliniques Médicaments/MTI Règlement	2022
Nombre de demandes soumises	214
Nombre d'autorisations	64
Nombre de refus	2

Essais cliniques « Hors produits de santé » (HPS)	2018	2019	2020	2021	2022
Nombre de demandes soumises	240	203	172	209	167
Nombre d'autorisations	201	168	156	183	163
Nombre de refus	1	1	6	5	0

Délais moyens d'instruction : **28 jours**

- Essais autorisés en un tour : **20 jours** (sur 131 dossiers)
- Essais faisant l'objet d'un courrier intermédiaire : **41 jours** (sur 61 dossiers)

Investigations cliniques (IC) de dispositifs médicaux (DM) depuis le 26 mai 2021	2021	2022
Nombre d'IC soumises	214	403
Nombre d'IC validées	160	286
Nombre d'IC rejetées	6	8
Nombre d'IC retirées par le promoteur	25	66
Nombre d'IC autorisées	23	69
Nombre de refus	0	2
Avis favorables DM dans les EC médicaments	/	25
Avis défavorables DM dans les EC médicaments	/	0

Délais moyens de validation d'IC : **20 jours**<sup>53</sup>

Délais moyens d'évaluation d'IC : **49 jours**

**69** autorisations d'investigations cliniques de dispositifs médicaux délivrées.

- 53 % sont des promoteurs industriels
- 47 % sont des promoteurs institutionnels

Répartition des essais cliniques de dispositifs médicaux par domaine thérapeutique	%
Autres	18,3
Cardiologie	15,9
Cancérologie	7,2
Orthopédie	7,2
Anesthésie/Réanimation	5,8
Imagerie/Diagnostic	4,3
Ophtalmologie	4,3
Gastro-entérologie	4,3
Dermatologie	4,3
Gynécologie	4,3
Neurologie	2,9
Urologie/Néphrologie	2,9
Endocrinologie/Diabétologie	2,9
ORL	1,4
Hépatologie	1,4

<sup>53</sup> Changement des délais d'évaluation avec l'entrée en application du règlement européen 2017/745 relatif aux DM.

### Modifications substantielles d'essais cliniques pour autorisation (MSA)

Modifications substantielles d'essais tous médicaments	2018	2019	2020	2021	2022
<b>Nombre de demandes soumises</b>	3 022	3 863	4 085	3 941 <sup>54</sup>	<b>3 953</b>
<b>Nombre de demandes accordées</b>	2 885	3 700	4 017	3 778	<b>3 837</b>
<b>Nombre de demandes refusées</b>	6	13	13	9	<b>14</b>

Délai moyen de traitement : **23 jours**

- Essais autorisés en un tour : **17 jours** (sur 3 212 dossiers)
- Essais autorisés faisant l'objet d'un courrier intermédiaire : **50 jours** (sur 625 dossiers)

Modifications substantielles d'essais « Organes tissus cellules » et « Préparation de thérapies cellulaires » (OTC/PTC)	2022
<b>Nombre de demandes soumises</b>	<b>15</b>
<b>Nombre d'autorisations</b>	<b>14</b>
<b>Nombre de refus</b>	<b>0</b>
Modifications substantielles d'essais « Produits sanguins labiles » (PSL)	2022
<b>Nombre de demandes soumises</b>	<b>1</b>
<b>Nombre d'autorisations</b>	<b>1</b>
<b>Nombre de refus</b>	<b>0</b>

Modifications substantielles d'essais Médicaments/MTI Règlement	2022
<b>Nombre de demandes soumises</b>	<b>20</b>
<b>Nombre d'autorisations</b>	<b>4</b>
<b>Nombre de refus</b>	<b>0</b>

Modifications substantielles d'essais HPS	2018	2019	2020	2021	2022
<b>Nombre de demandes soumises</b>	495	384	317	306	<b>292</b>
<b>Nombre de demandes accordées</b>	475	371	307	300	<b>291</b>
<b>Nombre de demandes refusées</b>	5	2	2	2	<b>0</b>

Délai moyen de traitement : **9 jours**

- Essais autorisés en un tour : **8 jours** (sur 285 dossiers)
- Essais faisant l'objet d'un courrier intermédiaire : **27 jours** (sur 6 dossiers)

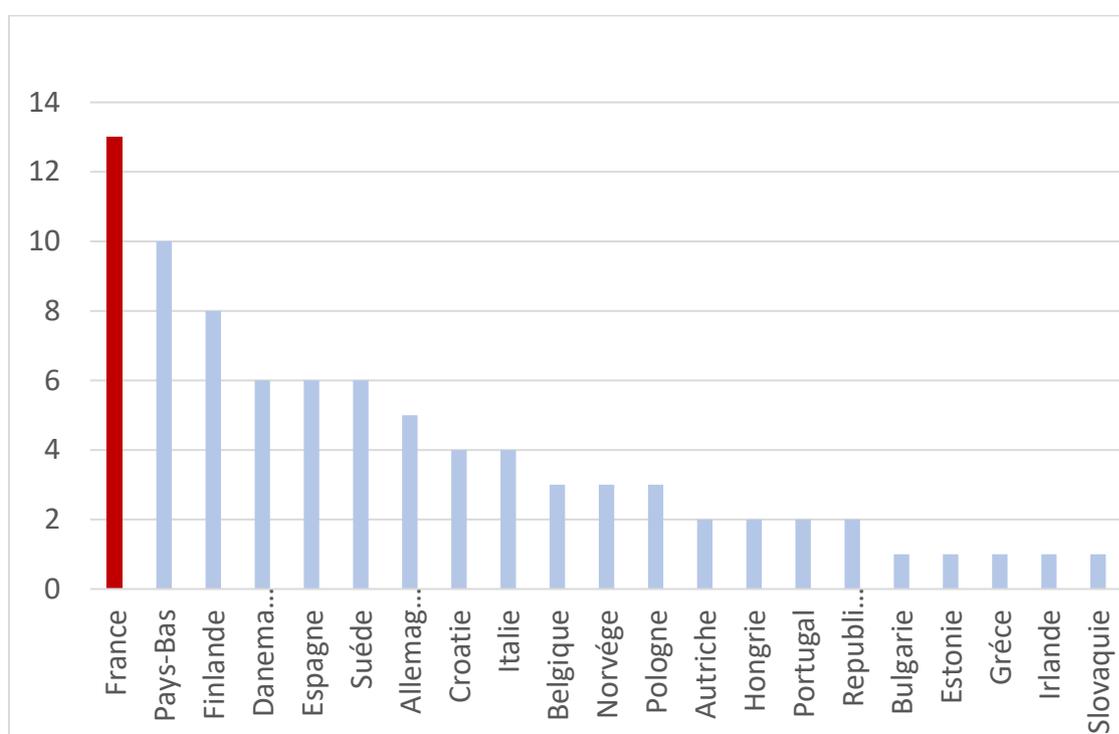
---

<sup>54</sup> Dont 172 concernaient des MTI.

Modifications substantielles d'investigations cliniques (IC) DM depuis le 26 mai 2021	2021	2022
Nombre d'IC soumises	4	44
Nombre d'IC validées	1	38
Nombre d'IC rejetées	0	2
Nombre d'IC autorisées	1	35
Nombre de refus	0	0

Délai moyen de validation d'IC : **17 jours**  
Délai moyen d'autorisation d'IC : **17 jours**

#### Nombre de saMS désigné par MSC<sup>55</sup>



Depuis la première désignation saMS de la France en juin 2022, l'ANSM a reçu au total **4 405** déclarations d'effets indésirables graves inattendus dont **315** déclarations initiales et **8 ASR<sup>56</sup> FR** destinataire.

<sup>55</sup> Member state concerned

<sup>56</sup> Annual safety report

## Indicateurs COP 2019-2023

#	Titre de l'indicateur	Socle 2022	Cible 2022	Réalisé
14a*	Essais cliniques de médicaments ou hors produits de santé (hors MTI) selon loi Jardé : délai moyen entre la date de soumission complète de la demande d'AEC et la décision, en incluant le(s) délai(s) de réponse des promoteurs	≤ 55 jours (≤ 60 jours dans la réglementation)	≤ 45 jours	49
14b*	Essais cliniques de médicaments de thérapie innovante selon loi Jardé : délai moyen entre la date de soumission complète de la demande d'AEC et la décision, en incluant le(s) délai(s) de réponse des promoteurs	≤ 140 jours (≤ 180 jours dans la réglementation)	≤ 110 jours	192
14c*	Essais cliniques de médicaments régis par le règlement EU 2014/536 (CTR)– Mononationaux hors MTI : délai moyen entre la validation de la demande d'AEC dans le CTIS et la soumission de l'avis sur la partie I par l'ANSM dans le CTIS en incluant le(s) délai(s) de réponse des promoteurs	≤ 60 jours	≤ 50 jours	61
14d*	Essais cliniques de médicaments régis par le CTR multinationaux : part d'essais où la France est État rapporteur, par rapport à l'année précédente (année de référence : 2022)	Augmentation de 1 %	Augmentation de 3 %	Non applicable
18a*	Investigations cliniques DM : taux de respect des délais réglementaires pour les dossiers faisant l'objet de validation uniquement	≥ 90 %	100 %	97 %
18b*	Investigations cliniques DM : taux de respect des délais réglementaires d'évaluation pour les dossiers faisant l'objet d'une évaluation de l'ANSM	≥ 90 %	100 %	90 %
18c*	Investigations cliniques DM : taux de demandes validées en un seul tour	≥ 25 %	50 %	16 %

### Explications qualitatives :

L'adaptation aux nouveaux règlements européens a conduit à faire évoluer :

- **L'indicateur 14** (Ecart entre les délais de gestion infra-réglementaires et les délais réglementaires d'autorisation pour les essais cliniques de médicaments, dispositifs médicaux ou hors produits de santé et pour les essais cliniques de médicaments de thérapie innovante - MTI)  
En effet, avec l'entrée en vigueur du nouveau règlement européen 2014/536 portant sur les essais cliniques de médicaments (CTR), il convient de différencier les essais cliniques de médicament et les recherches impliquant la personne humaine qui continuent à suivre la loi Jardé.

Par ailleurs, pour plus de lisibilité, les critères de délai porteront désormais sur le délai moyen d'évaluation des demandes d'autorisation d'essais cliniques (AEC) et non plus sur l'écart entre les délais de gestion et les délais réglementaires.

- **L'indicateur 18** (Taux de réalisation du plan d'actions de la mise en place de la phase pilote européenne des essais cliniques pour les dispositifs médicaux - DM)

Le guichet dédié aux investigations cliniques sur les DM étant désormais pleinement opérationnel, cet indicateur a été transformé en 3 sous indicateurs relatifs aux délais réglementaires en vigueur et au taux de demandes validées en un seul tour.

**Pour l'indicateur 14a** : 1 014 demandes AEC terminées. Un effort tout particulier, tant de pilotage que d'évaluation, a été porté par les équipes sur ces essais pour améliorer les délais, atteindre ces résultats satisfaisants et cette progression importante par rapport à l'année 2022.

**Pour l'indicateur 14b** : 45 demandes AEC terminées.

**Pour l'indicateur 14c** : les 34 dossiers France mononationaux (monoNAT) terminés ont été traités dans les délais réglementaires (aucune décision 'tacite'). L'écart moyen entre la soumission de l'avis sur la partie I par l'ANSM et la "due date" CTIS est de 21,9 jours. C'est un résultat positif, malgré la non-atteinte de l'objectif COP, car ils ont été traités dans les délais imposés par le portail européen (CTIS) et les recommandations de l'EMA.

**Pour l'indicateur 14d** : 2022 est l'année de référence. 19 demandes pour lesquelles la France a été désignée Etat-membre de référence.

**Pour l'indicateur 18a** : 401 demandes traitées.

**Pour l'indicateur 18b** : 84 demandes traitées.

**Pour l'indicateur 18c** : l'Agence poursuit ses actions d'accompagnement auprès des porteurs de projet pour améliorer la qualité des dossiers pour ce processus récent. L'objectif principal sur cet indicateur sera d'avoir une tendance positive dans les prochaines années, suite à cette année qui est plutôt une année de référence.