



Une nouvelle ère pour la recherche clinique en Europe : le règlement européen n° 536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain, analyse comparative et prospective

Edlyne Pamphile

► To cite this version:

Edlyne Pamphile. Une nouvelle ère pour la recherche clinique en Europe : le règlement européen n° 536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain, analyse comparative et prospective. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-02021125

HAL Id: dumas-02021125

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02021125>

Submitted on 15 Feb 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2018

N° 98

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par **Edlyne PAMPHILE**

Née le 11 Mars 1988 à Fort de France (972)

Le 28 Septembre 2018 à Bordeaux

**Une nouvelle ère pour la Recherche Clinique en Europe
LE REGLEMENT EUROPEEN N° 536/2014 RELATIF AUX ESSAIS
CLINIQUES DE MEDICAMENTS A USAGE HUMAIN :
ANALYSE COMPARATIVE ET PROSPECTIVE**

Directeur de THESE

Monsieur Pierre TCHORELOFF

Jury

Mr Pierre TCHORELOFF

Professeur et Docteur en Pharmacie

Président de thèse

Mlle Amandine GORCE

Docteur en Pharmacie

Juge

Mme Laetitia TEYTAUD

Ingénieur Qualité

Juge

REMERCIEMENTS

A mon Directeur et Président de thèse.

Monsieur Pierre TCHORELOFF,

Professeur Laboratoire de Galénique et Biopharmacie,

Responsable adjoint du département MPI Matériaux, Procédés, Interactions, Centre national de la recherche scientifique,

Responsable du Master Responsabilités et management de la qualité dans les industries de santé,

UFR de Pharmacie de Bordeaux, Bordeaux

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse et de présider ce jury,

Pour votre enseignement et le savoir que vous m'avez transmis au cours de mes études,

Pour m'avoir fait découvrir la qualité sous un autre angle et accroître mon gout pour cette discipline,

Pour votre humanité,

Veuillez trouver l'expression de ma gratitude et le témoignage de mon profond respect.

A mes Juges.

Mademoiselle Amandine GORCE,

Affiliate Process, Training and Compliance Manager,

Madame Laetitia TEYTAUD,

Local Quality Project Manager,

Laboratoire Roche, Boulogne-Billancourt

Pour l'honneur que vous me faites de siéger dans ce jury,

Pour l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail,

Pour votre aide précieuse, vos conseils avisés, votre disponibilité et votre gentillesse,

Recevez mes sincères remerciements et soyez assuré de toute mon estime.

A mes parents,

Pour avoir cru en moi, m'avoir toujours soutenue et encouragée dans mes choix,

Pour l'affection, la tendresse et l'écoute que je trouve auprès de vous,

Cette réussite universitaire et professionnelle est aussi la vôtre,

Les mots me manquent pour vous dire à quel point je vous suis reconnaissante,

Recevez cette thèse en guise de remerciements avec tout mon amour.

A ma sœur,

Pour ton aide, ton soutien moral, ton écoute et la patience dont tu as fait preuve à mon égard,

Pour tes conseils avisés, ta disponibilité en toutes circonstances et pour tous ces bons moments partagés,

Merci petite sœur. Je t'aime.

A ma grand-mère et ma marraine,

Pour votre bienveillance, vos attentions et votre présence,

Merci pour vos encouragements à mon égard et votre accompagnement constant,

Pour votre soutien sans faille dans les instants difficiles,

Puisse cette thèse être le témoignage de ma reconnaissance.

A mes amis de Pharma, Bordeaux, Paris, Martinique et ailleurs

Pour votre sympathie, votre humour et votre amitié,

Pour toutes ces soirées et tous ces bons moments partagés et à venir,

Vos encouragements ont toujours été une bouffée d'oxygène pendant mes heures de travail,

Recevez par cet ouvrage mon amitié la plus sincère.

A mon Dieu,

Pour avoir été mon refuge dans les moments de doutes, de relâches, de découragements,

Reçoit ce travail accompli en synonyme de toute ma gratitude et de ma foi en toi.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABBREVIATIONS	9
LISTE DES FIGURES	11
LISTE DES TABLEAUX	12
INTRODUCTION	13
1 CONDUITE D'UN ESSAI CLINIQUE ET REGLEMENTATION	15
1.1 Généralités sur les essais cliniques	15
1.1.1 Qu'est-ce qu'un essai clinique ?	15
1.1.2 Développement d'un médicament	16
1.1.2.1 Les différentes étapes	17
1.1.2.1.1 Phase de recherche	17
1.1.2.1.2 Phase de développement clinique	19
1.2 Cadre réglementaire de la Recherche Clinique : de 1947 à aujourd'hui	22
1.2.1 Textes Ethiques	22
1.2.1.1 Code de Nuremberg	22
1.2.1.2 Déclaration d'Helsinki	23
1.2.2 Référentiels internationaux	24
1.2.2.1 Ligne directrice des Bonnes Pratiques Cliniques	24
1.2.2.2 Ligne directrice des Bonnes Pratiques de Fabrication	25
1.2.3 Référentiels européens	26
1.2.3.1 Directive Européenne 2001/20/CE	26
1.2.3.2 Directive 2003/94/CE	26
1.2.3.3 Directive 2005/28/CE	27
1.2.4 Loi Française	27
1.2.4.1 Loi Huriet- Sérusclat	27
1.2.4.2 Loi de Santé Publique	28
1.2.4.3 Loi Jardé	29
1.3 Les Acteurs de la Recherche Clinique	33
1.3.1 Promoteur	33
1.3.2 Investigateur	35
1.3.3 Participant	37
1.3.4 Société de Recherche sous contrat ou Contract Research Organisation (CRO)	38
1.3.5 Autorité Compétente	39
1.3.6 Comité d'Ethique	39
1.4 Les documents essentiels liés à la Recherche Clinique	40
1.4.1 Protocole	40
1.4.2 Brochure investigateur	42
1.4.3 Consentement du participant	42

1.4.4	Cahier d'observation ou Case Report Form (CRF)	43
1.4.5	Rapport final de l'essai clinique	43

2 PROPOSITION DU NOUVEAU REGLEMENT EUROPEEN N° 536/2014 : VERS UNE HARMONISATION DES ETATS MEMBRES _____ 46

2.1 Contexte d'application _____ 46

2.2 Qu'est-ce que le portail de l'Union ? _____ 49

2.3 Focus sur les principales dispositions du Règlement Européen n°536/2014 au regard de l'actuelle Directive Européenne 2001/20/CE _____ 50

2.3.1	Forme juridique	50
2.3.2	Champ d'application (article 1)	51
2.3.3	Organisation générale	53
2.3.4	Définitions (article 2)	53
2.3.5	Procédure d'autorisation de l'essai clinique (Chapitre II articles 4 à 14)	58
2.3.5.1	Etapes de la procédure selon la Directive 2001/20/CE	58
2.3.5.1.1	Soumission de la demande	58
2.3.5.1.2	Contenu du dossier de demande d'autorisation	59
2.3.5.1.3	Evaluation de la demande	59
2.3.5.2	Etapes de la procédure selon le Règlement Européen n° 536/2014	60
2.3.5.2.1	Soumission de la demande (article 5)	61
2.3.5.2.2	Contenu du dossier de demande d'autorisation (Chapitre IV article 25, annexe I)	62
2.3.5.2.3	Rapport d'évaluation (articles 6, 7, 8)	63
2.3.5.2.4	Décision finale	66
2.3.5.2.5	Particularités (articles 8, 10, 12, 13 et 14)	68
2.3.6	Procédure d'autorisation d'une modification substantielle (Chapitre III articles 15 à 24)	71
2.3.6.1	Etapes de la procédure via le Règlement Européen n° 536/2014 :	71
2.3.6.1.1	Validation de la demande (article 17)	72
2.3.6.1.2	Évaluation de la demande (article 18)	72
2.3.6.1.3	Décision de la demande (article 19)	73
2.3.6.1.4	Validation de la modification (article 20)	73
2.3.6.1.5	Evaluation et Décision de la modification (article 20)	74
2.3.7	Protection des participants et consentement éclairé (chapitre V)	76
2.3.7.1	Règles générales (article 28)	76
2.3.7.2	Consentement éclairé (article 29)	77
2.3.7.3	Consentement lors des essais par grappes (article 30)	78
2.3.7.4	Essais cliniques sur les personnes vulnérables : personnes incapables, mineurs et femmes enceintes ou allaitantes (articles 31, 32, 33)	79
2.3.7.5	Mesures nationales additionnelles (article 34)	81
2.3.7.6	Essais cliniques en situation d'urgence (article 35)	81
2.3.7.7	Compensation de dommages (article 76)	82
2.3.8	Notifications de sécurité dans le cadre d'un essai clinique (chapitre VII)	82
2.3.8.1	Gestion des événements indésirables (articles 40,41,42)	82
2.3.8.2	Rédaction de rapports de sécurité (article 43)	85
2.3.8.3	Evaluation constante de la balance bénéfice/risque (article 44)	85
2.3.9	Fabrication et importation de médicaments expérimentaux et auxiliaires (chapitre IX)	86
2.3.9.1	Définitions (article 2)	86

2.3.9.2	Personne qualifiée (article 62)	86
2.3.9.3	Autorisation de fabrication et d'importation (article 63)	87
2.3.9.4	Étiquetage (chapitre X, articles 66 à 70)	87
2.3.10	Surveillance par les Etats membres, Inspections et Contrôle de l'Union Européenne (chapitre XIII)	88
2.3.10.1	Mesures correctrices (article 77)	88
2.3.10.2	Inspection par les Etats Membres (article 78)	88
2.3.10.3	Contrôle des Etats Membres par l'Union Européenne (article 79)	90
2.4	Avantages et difficultés rencontrées avec le Règlement	91
2.5	Loi Jardé : application du décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016	93
2.5.1	Contexte	93
2.5.2	Changements majeurs apportés	94
2.5.3	Préparation au Règlement Européen ?	97
2.6	Phase pilote de l'ANSM	99
2.6.1	Contexte	99
2.6.2	Champ d'application de la phase pilote	100
2.6.3	Rôles et responsabilités de l'ANSM et du CPP	101
2.6.4	Bilan et analyse	103
3	TRANSPARENCE DANS LES ESSAIS CLINIQUES	107
3.1	La naissance de la Transparence dans les essais cliniques : de 2004 à aujourd'hui	107
3.2	Les registres européens	112
3.2.1	EudraCT et EU-CTR	112
3.3	Protection des données personnelles et des informations à caractère commercial	113
3.3.1	Protection des données personnelles	114
3.3.2	Protection des informations confidentielles à caractère commercial	115
3.4	Principe pour le partage responsable des données : le « Data sharing agreement »	116
3.5	Transparence des essais cliniques selon le Règlement Européen	117
3.5.1	Transmission des données	117
3.5.2	Accès au public	119
3.5.3	Protection des données à caractère personnel	120
3.5.3.1	Cas des données sur les investigateurs	120
3.5.3.2	Cas des données sur les participants à l'essai clinique	121
3.5.3.3	Règlement Général Européen pour la Protection des Données	121
3.5.3.4	Méthodes de référence MR-001 et MR-003 : Traitement des données en France	122
3.5.3.4.1	MR-001	122
3.5.3.4.2	MR-003	123
3.5.4	Protection des informations confidentielles à caractère commercial	124
3.5.5	Surveillance par les Etats Membres : Inspections et mesures correctives	125
3.5.5.1	Inspections	125
3.5.5.2	Mesures correctrices	126
3.6	Conclusion sur la Transparence des essais cliniques	127

CONCLUSION	128
ANNEXES	130
ANNEXE 1 : LE PARCOURS DU MEDICAMENT	130
ANNEXE 2 : ASPECT DU DOSSIER D’AUTORISATION D’ESSAI CLINIQUE EVALUE DANS LA PARTIE I OU LA PARTIE II DU RAPPORT D’EVALUATION SELON LE REGLEMENT EUROPEEN	131
ANNEXE 3 : DOCUMENTS A FOURNIR POUR LA CONSTITUTION DU DOSSIER DE DEMANDE D’AUTORISATION D’ESSAI CLINIQUE SELON LE REGLEMENT EUROPEEN	132
ANNEXE 4 : COMPARAISON DES LIGNES DIRECTRICES DE LA LOI JARDE ET DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE	133
ANNEXE 5 : DOCUMENTS REQUIS POUR LE DOSSIER DE DEMANDE D’AUTORISATION D’ESSAI CLINIQUE DANS LE CADRE DE LA PHASE PILOTE DE L’ANSM	135
BIBLIOGRAPHIE	136

LISTE DES ABBREVIATIONS

AC	Autorité Compétente
AEC	Autorisation d'Essai Clinique
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
ARS	Agence Régionale de Santé
BI	Brochure Investigateur
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CE	Comité d'Ethique
CIM	Courriers Intermédiaires Multiples
CNIL	Commission Nationale Informatique et Libertés
CNRIPH	Commission Nationale des Recherches Impliquant la Personne Humaine
CCPPRB	Comités Consultatifs de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale
CPP	Comité de Protection des Personnes
CRF	Case Report Form
CRO	Clinical Research Organization (société de recherche sous contrat)
CTR	Clinical Trial Regulation
CV	Curriculum Vitae
DSUR	Development Safety Update Report
EC	Essai Clinique
EFPIA	European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations
EIG	Effet Indésirable Grave
ELI	Effet Indésirable Grave et Inattendu
EMA	European Medicines Agency (Agence Européenne du Médicament)
EM	Etat Membre

EMC	Etat Membre Concerné
EMR	Etat Membre Rapporteur
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FDA	Food and Drugs Administration
FDAAA	Food and Drugs Administration Amendments Act
GCEC	Groupe de Consultation et de Coordination des Essais Cliniques
GCP	Good Clinical Practices
ICC	Informations confidentielles à Caractère Commercial
IFPMA	Fédération Internationale de l'Industrie du Médicament
ICH	Internantional Conference Harmonisation (Conférence internationale sur l'harmonisation)
ICMJE	International Committee of Medical Journal Editors
JOFR	Journal Officiel de la République Française
JOUE	Journal Officiel de l'Union Européenne
MA	Médicament Auxiliaire
ME	Médicament Expérimental
MS	Modification Substantielle
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PIP	Plan d'Investigation Pédiatrique
PhMA	Pharmaceutical Research and Manufacturers of America
PV	Pharmacovigilance
RBM	Recherche Biomédicale
RCP	Résumé des Caractéristiques des produits
R&D	Recherche et Développement
RGPD	Règlement Général Européen pour la Protection des Données
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
UE	Union Européenne
VHP	Voluntary Harmonisation Procedure

LISTE DES FIGURES

Figure I : Classification des types d'Essai Clinique	16
Figure II : Recherche et Développement d'un médicament	17
Figure IIIa : Nouvelle typologie selon la Loi Jardé	30
Figure IIIb : Obligations réglementaires en fonction des typologies de recherche selon la Loi Jardé	31
Figure IV : Les principaux intervenants de la Recherche Clinique	33
Figure V : Catégorisation des études : Comparaison Directive versus Règlement Européen (Source : Extrait du webinaire de l'European CRO Federation).....	55
Figure VI : Procédure d'Autorisation d'Essai Clinique en France selon la Directive 2001/20/CE	59
Figure VII : Procédure initiale d'évaluation d'un Essai Clinique selon le Règlement Européen	60
Figure VIII : Frise chronologique du process de recevabilité d'un dossier d'Autorisation d'Essai Clinique selon le Règlement Européen	62
Figure IX : Dossier d'Autorisation d'Essai Clinique : Évaluation parallèle des aspects relevant la partie I et de la partie II	70
Figure X : Récapitulatif des modalités de la Loi Jardé	97
Figure XI : Répartition des activités entre l'ANSM et le CPP au sein de la Phase Pilote	102
Figure XII : Flux d'informations sur la publication des données et des résultats d'essais cliniques entre les parties prenantes	111
Figure XIII: Synthèse des données et informations archivées sur la base de données de l'Union	118
Figure XIV : Flux d'informations pour la publication des données et informations sur les essais cliniques	119

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Chapitres indispensables d'un protocole de recherche clinique	41
Tableau II : Contenu du dossier de demande d'Autorisation d'Essai Clinique selon la Directive Européenne	59
Tableau III : Contenu du dossier de demande d'Autorisation d'Essai Clinique selon le Règlement	63
Tableau IV : Récapitulatif des délais imposés par le Règlement Européen	75
Tableau V : Analyse des bilans de la Phase pilote.....	103
Tableau VI : Comparaison des délais Règlement Européen versus Phase pilote de l'ANSM	104
Tableau VII : Correspondance entre les enregistrements et publications sur les registres européens.....	110
Tableau VIII : Catégorie pour la publication des informations sur les essais cliniques	124

INTRODUCTION

Le développement de nouveaux médicaments permettant de déterminer l'efficacité, la tolérance, ou de nouvelles voies d'administration pour les produits déjà commercialisés passe par une étape cruciale qu'est l'essai clinique (1).

Cette étape est obligatoire avant la mise sur un marché d'un médicament et peut permettre à certains patients d'accéder précocement à un médicament innovant tout en ayant un suivi médicalisé.

Au sein de l'Union Européenne, la conduite des essais cliniques portant sur un médicament est actuellement sous l'égide de la Directive 2001/20/CE du Parlement et du Conseil du 4 Avril 2001 (2). Cette directive applicable à l'ensemble des Etats Membres a été initiée afin de procéder à un rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats Membres relatives à l'application des bonnes pratiques cliniques dans la conduites d'essais cliniques de médicament à usage humain.

Néanmoins, l'harmonisation n'a été que partielle et des divergences demeurent encore entre les Etats Membres, or, il est nécessaire de privilégier des essais cliniques multinationaux en simplifiant les procédures de dépôt et en favorisant la coopération entre les Etats Membres dans l'évaluation des demandes d'autorisation d'essais cliniques.

Ainsi, dans ce contexte d'harmonisation et de favorisation de l'attractivité de l'Union Européenne est né le Règlement Européen n° 536/2014 relatif aux essais cliniques au sein de l'Union Européenne. Il est adopté par le Parlement Européen le 02 avril 2014 et par la Commission Européenne le 14 avril 2014 (3), et a pour objectif de renforcer les capacités d'innovation sur le territoire européen et de faciliter l'accès aux traitements innovants à l'ensemble des patients européens tout en garantissant leur sécurité.

Après un rappel des bases sur la conduite d'un essai clinique et de la réglementation en vigueur, nous effectuerons une analyse comparative visant à mettre en exergue les principales modifications apportées par le Règlement Européen vis-à-vis de la Directive 2001/20/CE. Nous enchaînerons par une analyse synthétique du décret d'application de la Loi Jardé paru en novembre 2016 ; puis nous irons voir les prémices de la mise en application du règlement par la phase pilote initiée par l'ANSM, et enfin, nous finirons par l'étude de l'évolution de la transparence dans les essais cliniques.

Sans essais cliniques, la mise au point de nouveaux médicaments, le perfectionnement des médicaments existants et l'amélioration scientifiquement fondée des traitements à base de médicaments seraient impossibles.

1 Conduite d'un Essai Clinique et réglementation

1.1 Généralités sur les essais cliniques

1.1.1 Qu'est-ce qu'un essai clinique ?

Au sens de la Directive Européenne 2001/20/CE (2), un essai clinique consiste en une investigation menée chez l'homme sur les effets d'un médicament ; il est réalisé en administrant ce médicament en dehors de la pratique clinique courante et en vertu d'un protocole de recherche. Les demandes d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et les articles publiés dans les revues médicales s'appuient sur les données obtenues lors de tels essais. Ils sont par conséquent essentiels pour l'élaboration des médicaments et l'amélioration des traitements.

Autrement dit, un essai clinique (EC) est une recherche biomédicale, et peut se définir comme une situation expérimentale au cours de laquelle est testé chez l'homme la véracité ou non d'une hypothèse. En effet, il n'y a pas de recherche scientifique sans hypothèse ; la formulation d'une hypothèse est essentielle car elle fonde la question de recherche (4) (5) (6).

On distingue deux types d'essais cliniques (7) :

- Les essais cliniques interventionnels

Dans une recherche interventionnelle, l'intervention est définie comme tout acte de diagnostic ou de surveillance, qui est non justifié dans la prise en charge médicale de la personne. Les stratégies thérapeutiques et les procédures supplémentaires de diagnostic ou de surveillance sont déterminées à l'avance par un protocole de recherche.

Dans ce cas de figure, deux types de recherche sont concernées :

- les **recherches biomédicales** qui sont organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales, comme par exemple les essais thérapeutiques, les études physiopathologiques, etc.

Dans ce cadre on retrouve toutes les recherches qui impliquent une action sur le participant à l'étude et qui modifient la prise en charge habituelle.

- les **recherches soins courants** qui visent essentiellement à comparer des actes, des combinaisons d'actes ou des stratégies de prise en charge du patient, déjà validé et

d'utilisation courante, c'est-à-dire faisant l'objet d'un consensus professionnel dans le respect de leurs indications. Les modalités particulières mise en œuvre dans les recherches de soins courants ne comportent que des risques et des contraintes négligeables pour la personne qui se prête à la recherche.

- Les essais cliniques non interventionnels

Les recherches non interventionnelles sont des recherches au cours desquelles les actes médicaux pratiqués et les produits utilisés se font de **manière habituelle, conformément aux conditions fixées lors de l'AMM**, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance.

Ce sont des recherches pour lesquelles la stratégie médicale destinée à une personne qui se prête à la recherche n'est pas fixée à l'avance par un protocole d'essai, au contraire, elle relève de la **pratique courante** et la décision de prescrire le médicament est clairement dissociée de celle d'inclure le patient dans l'étude.

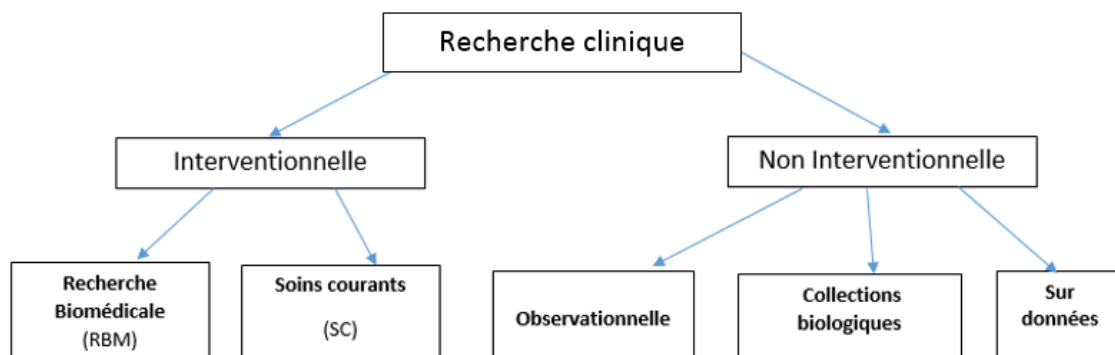


Figure I : Classification des types d'Essai Clinique

1.1.2 Développement d'un médicament

Classiquement, le processus de Recherche et Développement (R&D) aboutissant à la commercialisation d'un médicament se déroule sur une période d'une quinzaine d'années (8).

Une seule molécule sur dix mille criblées passera toutes les étapes du processus de R&D jusqu'à sa mise sur le marché.

La mise au point d'un nouveau médicament nécessite des investissements de plus en plus importants : On estime à près d'un milliard d'euros le coût de recherche et développement permettant la mise au point d'un nouveau médicament.

C'est à la suite d'un long, complexe et coûteux parcours de tests et d'essais cliniques qu'un médicament peut obtenir de l'Agence Nationale de Santé du Médicament (ANSM) ou de l'European Medicines Agency (EMA), une AMM en France (annexe 1).

1.1.2.1 Les différentes étapes

Avant l'administration d'un nouveau médicament chez l'homme, il est essentiel de connaître suffisamment ses avantages et ses inconvénients.

L'évaluation d'un médicament se fonde sur une stratégie cohérente de développement en plusieurs étapes (9).

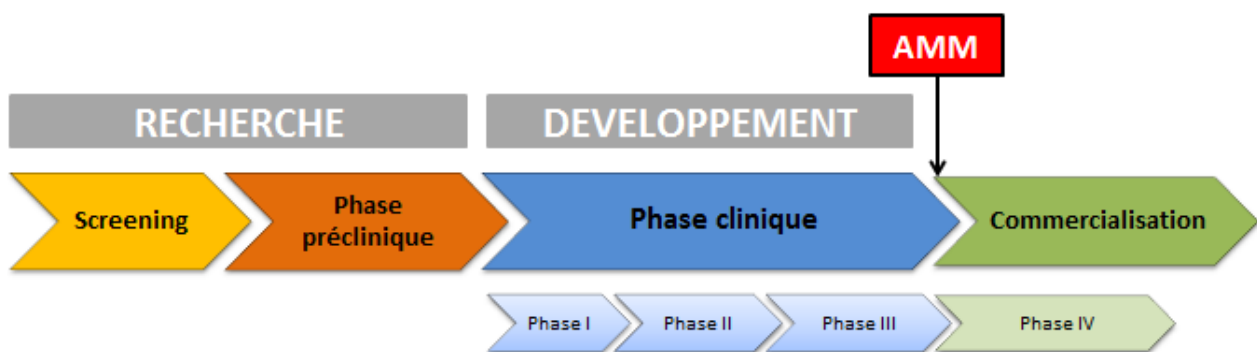


Figure II : Recherche et Développement d'un médicament

On distingue d'une part la phase de recherche pendant laquelle aucune administration à l'homme n'a lieu et d'autre part la phase de développement qui correspond aux essais cliniques réalisés chez l'être humain (7).

1.1.2.1.1 Phase de recherche

La recherche précède le développement et dure en moyenne de 3 à 5 ans (Figure II). Au cours de cette phase de recherche, plusieurs étapes se succèdent.

a) Identification de la cible thérapeutique

L'enjeu est d'identifier des cibles thérapeutiques en rapport avec une pathologie donnée. En général, ce sont des récepteurs ou des enzymes sur lesquels se fixent les médicaments étudiés afin d'en modifier les fonctions cellulaires. Une fois la cible déterminée, il faut ensuite décrypter son fonctionnement biologique.

b) Identification des composés prometteurs

La cible thérapeutique est soumise à l'action de différentes molécules de façon à isoler les composants les plus prometteurs, c'est-à-dire ceux induisant un effet thérapeutique désirable au niveau de la cible. Cette étape est appelée le « screening ». De 5000 à 50000 composés sont examinés et à peine 1% se qualifient pour être soumis à des analyses plus approfondies.

Les molécules sélectionnées subiront ensuite des tests in vitro avant d'être administrées à l'animal. A cette étape, nous vérifions que les molécules manifestent bien l'effet thérapeutique désiré sur la cible et nous testons leur toxicité relative sur des systèmes cellulaires.

c) Optimisation des composés prometteurs

Cette étape a pour but d'optimiser les propriétés physico-chimiques et le comportement pharmacocinétique des composés sélectionnés. Sur les 100 à 200 composés prometteurs, environ 20 sont retenus afin d'être testés sur les animaux en essais précliniques : on parle de « médicaments candidats ».

d) Essais précliniques

Les « médicaments candidats » sont évalués dans des systèmes in vitro et in vivo chez l'animal. Seuls 1 à 5 composés sur 20 seront ensuite soumis aux essais cliniques de phase I. Toutefois, un essai clinique de phase I ne pourra être mené que s'il existe suffisamment de données permettant de garantir la sécurité d'utilisation du médicament expérimental pour les personnes se prêtant à la recherche.

Les essais toxicologiques chez l'animal sont très réglementés. Un certain nombre de tests doivent être mis en œuvre et achevés avant le début des essais cliniques. Ils constituent le prérequis (préalable scientifique et éthique à toute administration à l'homme).

Il s'agit des essais de toxicité aiguë, de toxicité subaiguë et des tests de mutagenèse.

Ces essais ont pour objectif de déterminer la dose maximale tolérée et de mettre en évidence les organes, tissus, cellules ou fonctions physiologiques pouvant être altérés.

Lors des essais chez l'animal, différents dosages et formulations pharmaceutiques sont mis au point, en tenant compte des propriétés physico-chimiques et métaboliques de la molécule. Ces essais comprennent également des études de pharmacodynamie et de pharmacocinétique.

1.1.2.1.2 Phase de développement clinique

Le développement clinique correspond à l'étape d'administration du nouveau médicament à l'homme. Les essais cliniques se déroulent en quatre phases successives (Figure II) (8) (9).

- **Phase I**

Elle fait suite à l'expérimentation chez l'animal et correspond à la première administration à l'homme.

Ces essais débuteront si les données précliniques précédentes ont permis de valider les prédictions du mode d'action et de la sécurité d'utilisation du nouveau médicament chez l'homme.

Les essais sont effectués sur un petit nombre (10 à 20) de volontaires sains, autrement dit des personnes en bonne santé afin qu'il n'y ait aucune pathologie sous-jacente, et de ce fait aucun autre traitement conjointement administré, qui interférerait sur l'étude de la molécule, ce qui risquerait de produire des résultats erronés.

Dans certains cas précis tel que les études menées en cancérologie, les médicaments sont administrés d'emblée chez le malade.

Les objectifs sont nombreux, mais en premier lieu il s'agit d'étudier la tolérance de la substance chez l'homme.

Cette phase permet aussi de déterminer l'étendue des doses utilisables ainsi que les schémas d'administration appropriée.

Elle permet également de connaître la posologie entraînant les premiers effets indésirables et de préciser le type de toxicité.

Ainsi, les organes qui ont été des cibles en toxicité animale sont particulièrement surveillés.

C'est aussi la phase des premières études pharmacocinétiques du produit telles que la caractérisation préliminaire des mécanismes d'absorption, de distribution et d'élimination.

Grâce à cela, nous pouvons éventuellement prévoir une possible accumulation du produit ou de ses métabolites dans un organe ainsi que d'éventuelles interactions médicamenteuses.

- **Phase II**

Les essais de phase II sont réalisés sur un nombre limité (10 à 40) et homogène de patients présentant la maladie que la molécule en développement est censée traiter (quelques centaines).

L'objectif principal de cette phase est de mettre en évidence une activité thérapeutique suffisante pour initier la phase III. La phase II est l'étape critique qui permet de convaincre, soit de l'inefficacité du médicament avant d'arrêter l'essai, soit au contraire de son efficacité suffisante pour passer en phase III. Le but est de rejeter le plus rapidement possible une molécule inefficace sans pour autant passer à côté d'une substance active.

En outre, à ce stade, nous établissons le dosage optimal, c'est-à-dire le dosage offrant le rapport le plus favorable entre les effets souhaités et les effets secondaires.

Cette phase permet également d'observer les premiers effets indésirables les plus fréquents et leurs circonstances de survenue chez le patient. De plus, cela permet d'évaluer plus précisément les interactions médicamenteuses déjà recherchées en phase I.

- **Phase III**

L'objectif principal de cette phase est de confirmer l'efficacité thérapeutique avec un profil de sécurité acceptable, nous pouvons ainsi parler d'un rapport bénéfice/risque favorable ainsi que la tolérance du médicament étudié au cours des essais cliniques précédents, dans les conditions d'administration définies chez un grand nombre de patients (plusieurs centaines à plusieurs milliers).

Ces patients seront suivis pendant une période de temps suffisante, parfois plusieurs années, pour valider l'efficacité du médicament et étudier sa tolérance à moyen et long terme.

Ces essais sont multicentriques et souvent internationaux.

A l'issue de cette phase, un dossier de demande d'AMM est constitué pour être soumis aux autorités de santé.

- **Phase IV**

Ces essais commencent avec la commercialisation du médicament et se terminent avec le retrait du produit sur le marché. Il s'agit de la période de vie « publique » du médicament.

La phase IV consiste essentiellement à recueillir des données sur les effets indésirables plus rares et/ou tardifs des thérapeutiques, qui ne sont souvent pas mis en évidence au cours des essais précédents. Cet aspect entre dans le cadre de la pharmacovigilance.

C'est une phase qui permet d'obtenir de nombreuses informations concernant les effets indésirables et l'estimation de leur incidence. Comme le médicament est utilisé à grande échelle, en phase IV, il est possible de détecter des effets rares de l'ordre de 1 pour 20 000.

Cette phase permet aussi de préciser les conditions d'utilisation chez certaines populations de patients spécifiques, et d'affiner par conséquent, l'estimation du rapport bénéfice/risque dans les conditions réelles d'utilisation du médicament.

D'autre part, l'emploi du médicament à grande échelle pendant cette phase peut être à l'origine de modifications dans l'utilisation du nouveau médicament, comme la découverte de nouvelles actions et l'extension des indications.

Il est important de notifier que ce découpage en quatre phases chronologiques est théorique, en effet, il y a fréquemment des superpositions de phases.

Ainsi, les premiers essais chez l'homme peuvent débuter alors que ceux chez l'animal ne sont pas terminés, et ce seulement à condition que les tests toxicologiques constituant le prérequis soient achevés.

De même, les essais de phase I peuvent ne pas être complètement terminés avant de commencer la phase II et les premiers essais de phase IV peuvent débuter avant la fin de la phase III.

1.2 Cadre réglementaire de la Recherche Clinique : de 1947 à aujourd'hui

Les essais cliniques se déroulent dans un contexte réglementaire conséquent et complexe, dont la finalité est d'assurer la protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale et l'intégrité des données collectées lors de la réalisation des essais.

Les dispositions de la proposition du nouveau Règlement Européen n°536 /2014 s'appuient sur de nombreux textes antérieurs. Parmi tous ces textes, il est important de remarquer que certains présentent des principes reconnus à l'échelon international pour la conduite des essais cliniques, mais que la majorité d'entre eux sont des textes communautaires, permettant d'intégrer ce nouveau règlement dans l'actuel cadre réglementaire de l'Union Européenne (UE).

1.2.1 Textes Ethiques

1.2.1.1 Code de Nuremberg

La révélation de l'horreur des expériences pratiquées dans les camps de concentration nazis durant la seconde Guerre Mondiale a conduit, en 1947, à la rédaction d'un document, le Code de Nuremberg qui n'autorise l'expérimentation humaine qu'assortie de dix conditions fortes énumérées ci-dessous :

- L'obtention du consentement volontaire du malade ;
- L'obtention de résultats importants pour le bien de la société, qu'aucune autre méthode ne pourrait donner ;
- Conception de l'essai tel que toute contrainte physique ou morale soit évitée ;
- Aucun essai n'est entrepris s'il comporte un risque de mort ou d'infirmité sauf dans le cas où les médecins participent eux-mêmes à l'essai ;
- Le niveau de risque ne doit pas excéder celui qui correspond à l'importance humanitaire du problème posé ;
- L'essai est dirigé par des personnes compétentes, le plus haut niveau de soins et de compétences doit être exigé ;
- Liberté pour le malade de décider d'arrêter l'essai ;
- L'expérimentateur doit se préparer à arrêter l'essai à tout moment si sa continuation risque d'entraîner la mort ou une infirmité.

Adopté au niveau international, le Code de Nuremberg fut le premier document majeur à fournir des directives concernant l'éthique de la recherche.

Il a fait du consentement éclairé une exigence dans le cadre de la recherche clinique, en insistant sur le fait que le consentement n'est volontaire que :

- Si les participants ont la capacité de consentir ;
- S'ils sont libres de toute contrainte (par exemple d'une pression extérieure) et s'ils comprennent les risques et les bénéfices que cela implique.

Le code stipule également que les chercheurs doivent minimiser les risques et les dommages, s'assurer que les risques ne l'emportent pas significativement sur les bénéfices potentiels, utiliser des schémas d'étude appropriés et garantir que les patients ont bien la liberté de se retirer à tout moment.

Il fut adopté par l'Assemblée Générale des Nations-Unies en 1948 (10) (11) (12).

1.2.1.2 Déclaration d'Helsinki

La persistance de graves manquements éthiques conduira à la déclaration d'Helsinki adoptée en 1964 par l'Association Médicale Mondiale, qui introduit par ce fait, la notion de Comité d'Ethique.

Elle est constituée de 12 principes éthiques dont l'objectif est de fournir des recommandations aux médecins et autres participants à la recherche médicale sur les êtres humains. Elle met l'accent sur la distinction qui existe entre les soins médicaux qui profitent directement aux patients et la recherche qui peut ou non leur procurer un bénéfice direct.

Les médecins doivent tenir compte des normes et standards éthiques, légaux et réglementaires applicables dans leur propre pays ainsi que les normes et standards internationaux.

Elle est conçue comme un tout indissociable, en effet, aucun paragraphe ne peut être appliqué sans tenir compte de tous les autres paragraphes pertinents.

Elle a été amendée plusieurs fois en Octobre 1975 (Tokyo), Octobre 1983 (Venise), Septembre 1989 (Hong Kong), Octobre 1996 (Somerset West), Octobre 2000 (Edinbourg), Octobre

2002 (Washington DC), Octobre 2004 (Tokyo), Octobre 2008 (Séoul) et Octobre 2013 (Fortaleza), mais sans que le fond en soit modifié.

La déclaration d'Helsinki représente toujours à l'heure actuelle un texte de référence dans le domaine de la protection éthique des essais cliniques (13) (14) (15).

1.2.2 Référentiels internationaux

1.2.2.1 Ligne directrice des Bonnes Pratiques Cliniques

A l'initiative conjointe de l'industrie pharmaceutique et des autorités réglementaires de l'Europe, du Japon et des Etats-Unis, la Conférence Internationale sur l'Harmonisation des Exigences Techniques pour l'Enregistrement des Médicaments à Usage Humain (ICH) travaille à l'harmonisation des procédures d'enregistrement du médicament. Ses groupes de travail ont établi différentes recommandations, dont les bonnes pratiques cliniques « E6 : Good Clinical Practice consolidated Guideline (GCP) » internationalement reconnues. GCP est le synonyme anglais de Bonnes Pratiques Cliniques (BPC).

En effet, en 1996, la note explicative ICH E6 relative aux Bonnes Pratiques Cliniques est adoptée et constitue le standard international éthique et scientifique relatif à la conduite des essais cliniques, permettant de garantir des résultats de qualité, ainsi que l'harmonisation de l'ensemble de la documentation relative à la recherche (16).

Le respect d'une telle norme garantit au public que les droits, l'innocuité et le bien-être des sujets participant à l'essai sont protégés, conformément aux principes découlant de la Déclaration d'Helsinki, et que les données sur les essais cliniques sont fiables.

Ce référentiel permet d'inscrire les règles à adopter à chaque étape de la mise en œuvre d'une recherche biomédicale ; en effet, les BPC, sont l'ensemble des procédures à mettre en place dans les essais cliniques pour assurer l'authenticité et la qualité des données scientifiques ainsi que le respect des règles éthiques.

Les BPC s'appliquent à tous les essais cliniques de médicaments, y compris les essais portant sur les volontaires sains.

De plus, le texte des BPC définit le rôle et les responsabilités des différents intervenants (investigateur, promoteur, moniteur, ...) et décrit notamment le contenu d'un protocole et la liste des documents essentiels de la recherche (17).

1.2.2.2 Ligne directrice des Bonnes Pratiques de Fabrication

L'industrie pharmaceutique des Etats Membres de l'UE se situe à un haut niveau de gestion de la qualité dans le développement, la fabrication et le contrôle des médicaments. Un système d'autorisation de mise sur le marché garantit que tous les médicaments ont été évalués par une Autorité Compétente (AC) et ce, afin de s'assurer de leur conformité aux exigences actuelles de sécurité, de qualité et d'efficacité. Un système d'autorisation de fabrication garantit par ailleurs que l'ensemble des médicaments autorisés sur le marché européen ne sont fabriqués/ importés que par des fabricants autorisés dont les activités font l'objet d'inspections régulières de la part des AC qui mettent en œuvre des principes de gestion du risque qualité.

Tous les fabricants de médicaments de l'UE doivent être titulaires d'une autorisation de fabrication, que les médicaments soient destinés au marché européen ou à l'exportation.

La Commission Européenne a adopté les lignes directrices des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). Ce guide est scindé en trois parties et complété par une série d'annexe (18) (19). La Partie I présente les principes BPF applicables à la fabrication des médicaments tandis que la Partie II s'applique aux substances actives utilisées comme matières premières. La Partie III, quant à elle, regroupe des documents relatifs aux BPF qui clarifient certaines attentes réglementaires.

Tout au long du guide, il est mentionné que les exigences de l'AMM relatives à la sécurité, la qualité et l'efficacité des médicaments sont systématiquement intégrées dans toutes les dispositions prises en matière de production, de contrôle et de libération dans le cadre de la commercialisation par le titulaire de l'autorisation de fabrication. Depuis de nombreuses années, la fabrication des médicaments se déroule conformément aux lignes directrices des BPF et n'est pas régie par les normes CEN / ISO

Normes : « Document établi par consensus et approuvé par un organisme reconnu, qui fournit, pour des usages communs et répétés, des règles, des lignes directrices ou des caractéristiques, pour des activités ou leurs résultats garantissant un niveau d'ordre optimal dans un contexte donné. »

CEN : Comité Européen de Normalisation a été créé afin d'harmoniser les normes élaborées en Europe.
ISO : International Organization for Standardization.

L'annexe 13 des BPF constitue la ligne directrice de référence quant aux médicaments expérimentaux (produits à l'essai, comparateur, placebo, ...) utilisés dans le cadre des essais cliniques.

1.2.3 Référentiels européens

1.2.3.1 Directive Européenne 2001/20/CE

Dans le but d'harmoniser, de simplifier la législation des pays de l'UE et de maintenir l'attractivité européenne de la recherche clinique, la directive Européenne 2001/20/CE est adoptée par le Parlement Européen et le Conseil de l'UE le 04 Avril 2001 (2).

Cette directive fixe des dispositions spécifiques concernant la conduite des essais cliniques, y compris des essais multicentriques, effectués sur des êtres humains et portants sur les médicaments expérimentaux.

Elle concerne le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques.

Avec cette directive, intervient la notion d'un avis unique, en effet, la formulation d'un avis unique pour chaque Etat Membre concerné réduit le délai jusqu'au commencement d'un essai sans compromettre le bien être des participants à l'essai, ni exclure la possibilité d'un refus de l'essai dans certains sites.

Ces dispositions sont transposées dans les textes législatifs de tous les Etats Membres (20) (21).

1.2.3.2 Directive 2003/94/CE

Cette directive établit les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain.

Tous les médicaments à usage humain fabriqués ou importés dans la Communauté, y compris les médicaments destinés à l'exportation, doivent être fabriqués conformément aux principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication.

De ce fait, tous les fabricants doivent mettre en œuvre un système efficace de gestion de la qualité de leurs opérations de fabrication, ce qui exige l'application d'un système d'assurance de la qualité pharmaceutique.

Les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication doivent être définis en ce qui concerne la gestion de la qualité, le personnel, les locaux et les équipements, la documentation, la production, le contrôle de la qualité, les contrats d'entreprise, les réclamations, le rappel des produits, et l'auto-inspection.

Pour protéger les êtres humains associés à des essais cliniques et garantir la traçabilité des médicaments expérimentaux, des dispositions spécifiques relatives à l'étiquetage de ces médicaments sont nécessaires (22).

1.2.3.3 Directive 2005/28/CE

Adoptée le 08 Avril 2005, cette directive fixe des principes et des lignes directrices détaillées relatifs à l'application de bonnes pratiques cliniques en ce qui concerne les médicaments expérimentaux à usage humain, ainsi que les exigences pour l'octroi de l'autorisation de fabriquer ou d'importer ces médicaments (23) (21).

1.2.4 Loi Française

1.2.4.1 Loi Huriet- Sérusclat

Première loi à encadrer la recherche clinique en France, la loi n°88-1138 dite Huriet-Sérusclat est parue au Journal Officiel de la République Française (JOFR) du 22 décembre 1988 et s'intégrera dans le Code de la Santé publique en tant que livre II bis intitulé « Protection des personnes qui se prêtent à la Recherche biomédicale ».

Les recherches biomédicales visées par cette loi sont les essais, études et expérimentations sur les êtres humains dont le but est de « développer les connaissances biologiques ou médicales ». Une distinction est faite entre les recherches à finalité thérapeutique directe et celles sans finalité thérapeutique directe. Autrement dit, la loi distingue les recherches menées chez des volontaires sains et celles chez des sujets malades.

La loi apporte une première définition du promoteur et de l'investigateur.

Nous retrouvons dans cette loi les principes éthiques suivants : les essais cliniques ne peuvent pas avoir lieu :

- Si des expériences précliniques suffisantes n'ont pas déjà été menées ;
- Si le risque prévisible pour la sécurité des patients est hors de proportion par rapport au bénéfice escompté ;
- S'ils n'ont pas pour objectif d'étendre les connaissances scientifiques.

La principale avancée de ce texte concerne la création de Comités Consultatifs de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale, appelés CCPPRB.

La Loi Huriot-Sérusclat pose ainsi en France les bases de la réglementation des essais cliniques en matière de protection des personnes, reprenant implicitement les aspects éthiques de la Déclaration d'Helsinki.

1.2.4.2 Loi de Santé Publique

La mise en place d'une réglementation en France était devenue indispensable mais la Loi Huriot-Sérusclat s'est avérée être un frein pour la réalisation de certains types de recherche. D'autre part, la Directive 2001/20/CE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats Membres relatives à l'application des BPC dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain (2) devait être transposée dans le droit français.

C'est ainsi que la Loi de Santé Publique n°2004-806 du 09 août 2004, qui constitue une refonte totale de la réglementation des essais cliniques en France, est celle actuellement applicable pour les recherches biomédicales sur l'homme en France. Elle apporte de nombreux et profonds changements qui demandent aux entreprises du médicament des modifications très importantes de leur fonctionnement, mais permet également d'amorcer une certaine harmonisation des aspects administratifs de la recherche.

Cette loi est intégrée dans la première partie du Code de la Santé Publique intitulée Protection générale de la santé (30).

La loi distingue deux types de recherches : les recherches interventionnelles qui sont constituées des recherches biomédicales et des recherches visant à évaluer les soins courants, et les recherches non interventionnelles pour lesquelles la stratégie thérapeutique n'est pas définie à l'avance par un protocole, et relève de la pratique courante. Les recherches non interventionnelles

ainsi que les recherches évaluant les soins courants qui ne portent pas sur des médicaments ne font pas partie du champ d'application de la loi. Par ailleurs, Il n'y a plus de distinction faite entre les recherches avec ou sans finalité thérapeutique directe qui était source d'ambiguïté pour les médecins.

Cette modification implique une protection renforcée de toutes les personnes susceptibles de participer à une recherche, car la loi n'est plus focalisée principalement sur les volontaires sains. De plus, certaines catégories de personnes sont précisées et font l'objet d'une protection supplémentaire (ex : les femmes enceintes et allaitantes, les patients mineurs, ...).

1.2.4.3 Loi Jardé

En étendant le champ de la loi aux recherches non interventionnelles, la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (24), dite « loi Jardé », du nom du député de la Somme à l'origine du projet, unifie dans un but de simplification les recherches impliquant la personne humaine.

Après plus de trois ans, la loi a été promulguée et elle est parue au JOFR le 06 mars 2012. Cette loi va dans le sens d'une simplification, d'une recherche de cohérence des règles existantes tout en conservant la protection des patients comme une priorité incontournable. Ce nouveau socle réglementaire commun impose la soumission de tous les projets de recherche à un CPP désigné de façon aléatoire.

Cette loi concerne des dispositions relatives aux recherches cliniques interventionnelles et non interventionnelles.

Elle fait référence à toutes les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques et médicales.

La loi définit un nouveau classement de recherches impliquant l'être humain fondé sur une approche basée sur les risques des recherches pour les participants (Figure IIIa).

Elle distingue trois catégories de recherches impliquant la personne humaine en fonction de la nature des recherches, du risque encouru par la personne et de la contrainte ajoutée par la recherche (25).

- La catégorie 1 répertorie les Recherches Biomédicales (RBM) qui correspondent aux recherches interventionnelles incluant des risques.

Ce sont des recherches qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par une prise en charge habituelle avec des risques et des contraintes supérieures.

- La catégorie 2 rassemble les recherches visant à évaluer les soins courants qui sont transformées en recherches interventionnelles à risques minimes.

Ce sont des recherches qui ne portent pas sur des médicaments et ne comportent que des risques et des contraintes minimes, et non plus négligeables, et dont la liste est fixée par arrêté.

- Dans la catégorie 3, les recherches non interventionnelles restent les recherches non interventionnelles ou observationnelles dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance.

Typologie de la recherche Selon la loi n°2004-806 du 9 août 2004 (loi de santé publique)		Typologie de la recherche Selon la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 (loi Jardé)
Recherches biomédicales	Risques majeurs	Recherches interventionnelles qui comportent des risques et des contraintes supérieurs aux risques et aux contraintes minimes
	Risques minimes	Recherches interventionnelles qui comportent des risques et des contraintes minimes
Recherches visant à évaluer les soins courants (hors médicaments)		Recherches non interventionnelles
Recherches non interventionnelles		Recherches non interventionnelles

Figure IIIa : Nouvelle typologie selon la Loi Jardé

La loi Jardé modifie très sérieusement l'esprit des CPP en leur conférant officiellement une nature publique et en les rattachant à la Commission Nationale des Recherches Impliquant la Personne Humaine (CNRIPH) instituée auprès du Ministre chargé de la santé. Ces derniers voient donc leurs rôles diversifiés et amplifiés de façon notable. Ils sont désignés de manière aléatoire par la CNRIPH.

Cette loi présente les obligations légales et réglementaires spécifiques pour chaque catégorie de recherche. Ainsi, les trois catégories de recherches sont soumises à l'obtention préalable de l'avis favorable d'un CPP.

En pratique, le promoteur doit informer le CPP du début et de la fin des études et, si applicable, fournir les raisons d'une fin d'étude anticipée. Les participants quant à eux, bénéficient d'une information complète et individuelle préalable avec la possibilité de s'opposer aux recherches.

Cette loi apporte comme requis, une information du patient, et notamment son consentement exprès (éventuellement oral, l'important sera alors la traçabilité de ce consentement) dans le cadre des recherches interventionnelles à faible risque ainsi qu'un renforcement des compétences de l'équipe de recherche. Pour cette catégorie de recherche, les CPP doivent s'assurer auprès de l'ANSM que l'utilisation des produits de santé sur lesquels porte la recherche ne présente que des risques minimes. Ces recherches seront aussi soumises à l'autorisation des CPP.

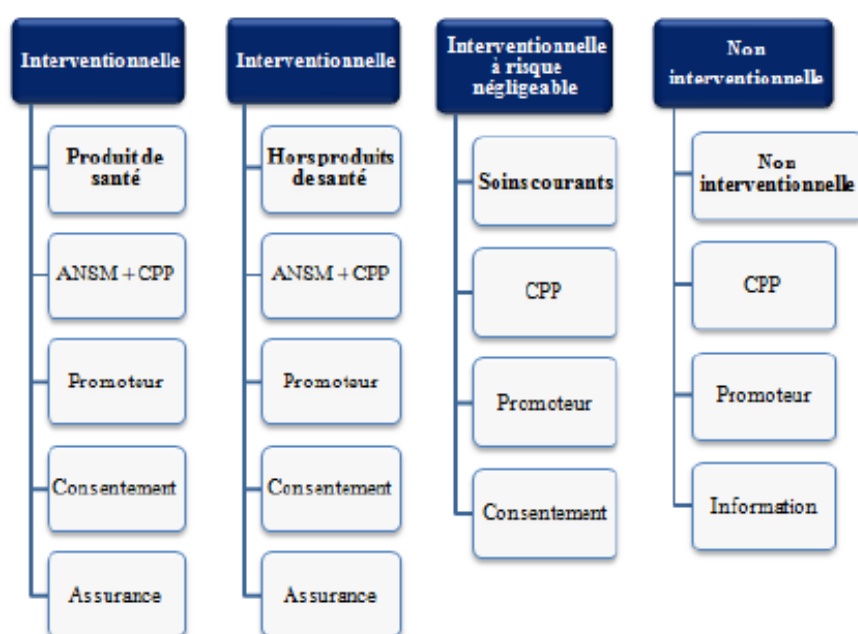


Figure IIIb : Obligations réglementaires en fonction des typologies de recherche selon la Loi

Jardé

C'est en novembre 2016 que le décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine paraît au Journal Officiel de l'UE (JOUE) et rend par voie de conséquence la Loi Jardé effective en France (26).

Nous reviendrons sur les modifications apportées par ce décret et notamment les impacts vis-à-vis du Règlement Européen dans un chapitre ultérieur.

En dépit d'un environnement réglementaire très vaste tant au niveau européen par les directives, qu'au niveau international par les textes issus d'ICH, il demeure à l'échelon national de

grandes disparités en matière de réglementation des essais cliniques, et ce y compris entre les pays de l'UE.

De telles disparités notamment entre les Etats Membres européens, ont rendu nécessaire la mise en place d'un Règlement Européen visant à harmoniser la conduite des essais en Europe, harmonisation d'autant plus indispensable avec la baisse de l'attractivité de l'Europe et l'ascension des pays émergents en matière d'essais cliniques.

1.3 Les Acteurs de la Recherche Clinique

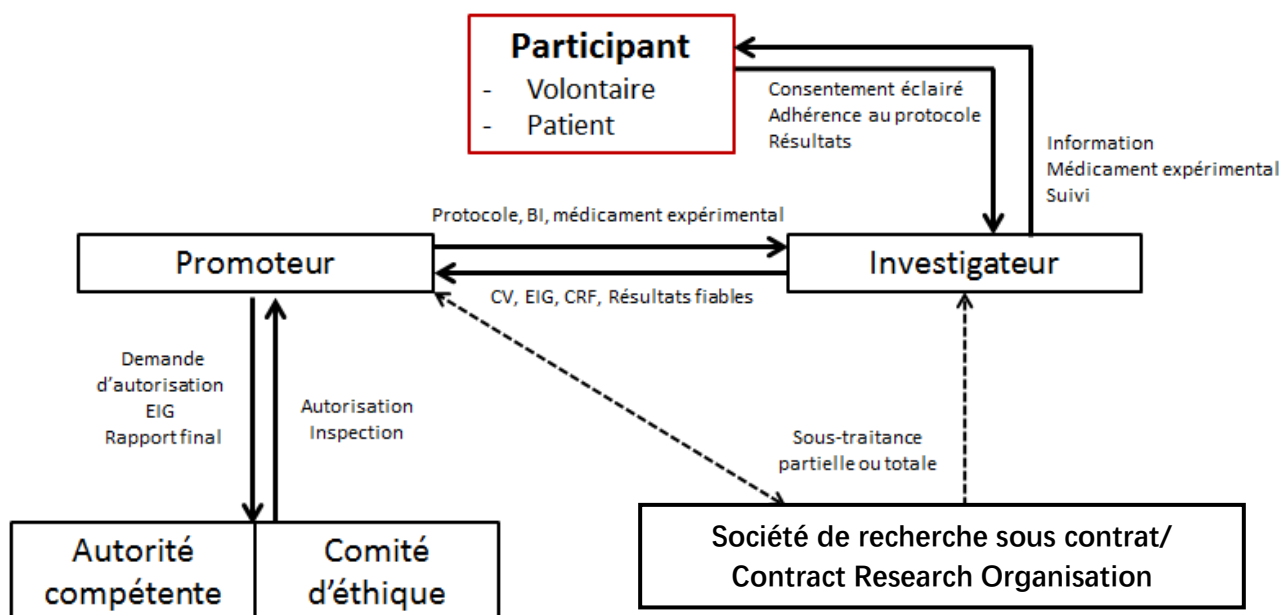


Figure IV : Les principaux intervenants de la Recherche Clinique

De nombreux acteurs sont indispensables pour le bon déroulement d'un essai clinique (4) (27) (28).

1.3.1 Promoteur

Selon la Directive européenne 2001/20/CE (2), le promoteur est « la personne, l'entreprise, l'institut ou l'organisme responsable du lancement, de la gestion et/ou du financement d'un essai clinique ».

Il peut s'agir d'un laboratoire pharmaceutique, d'une société prestataire de service, d'une association, d'un établissement de soin ou d'une personne physique comme par exemple un médecin (4).

Dans le cas où plusieurs personnes prennent l'initiative d'une même recherche biomédicale, elles désignent une personne physique ou morale qui aura la qualité de promoteur et assumera les obligations correspondantes.

Quelle que soit sa nature, le promoteur doit répondre à certaines exigences telles que :

- Assurer l'évaluation scientifique d'un essai clinique,
- Faire appel à des personnes présentant les compétences appropriées pour mener à bien l'essai,
- Avant de démarrer l'essai, souscrire à un contrat d'assurance responsabilité civile qui le protégera en cas de conséquences dommageables de la recherche sur la personne qui s'y prête,
- Rédiger les documents préalables à un essai (exemple : protocole, cahier d'observation, dossier de demande d'autorisation aux instances réglementaires, consentements...),
- Soumettre le dossier de demande d'autorisation à l'autorité compétence et le dossier de demande d'avis au comité d'éthique concerné et obtenir l'accord de mener l'essai,
- Sélectionner les investigateurs : s'assurer de leurs compétences, et vérifier que les moyens humains et matériels dont ils disposent sont adaptés à la recherche,
- Mettre gratuitement les médicaments expérimentaux à la disposition des investigateurs, et suivre leur conditionnement et étiquetage,
- Suivre l'évolution de l'essai,
- Mettre en place un système qualité,
- Assumer les frais liés à l'essai,
- Assurer la vigilance de l'essai : par la déclaration des événements indésirables graves et des faits nouveaux à l'autorité compétente et au comité d'éthique,
- Informer le comité d'éthique et l'autorité compétente de la fin de l'essai.

Le Promoteur est ainsi responsable de toutes les phases de l'essai (rédaction du protocole, demande d'autorisation, recueil et saisie des données, analyse des résultats, diffusion des résultats...) (29).

Aussi, dans un délai d'un an suivant la fin de la recherche, le promoteur établit et signe, avec le (ou les) investigateur(s) (en cas d'essai multicentrique) un rapport final. Pour les études pédiatriques, le délai est ramené à six mois. Tous les investigateurs sont informés par le promoteur des résultats de l'essai.

Par conséquent, les responsabilités qui incombent au promoteur sont lourdes et demande une expertise et des moyens importants.

Après la fin de l'étude, investigateur(s) et promoteur doivent conserver l'ensemble des données et archiver tous les documents de l'essai pendant une période de quinze ans.

1.3.2 Investigateur

Conformément à l'article L. 1121-1 du code de la santé publique (30) le (ou les) investigateur(s) est (sont) la (ou les) personne(s) physique(s) qui dirige(nt) et surveille(nt) la réalisation de la recherche.

Le lieu sur lequel l'investigateur inclut et suit les participants de l'essai correspond à son lieu d'exercice, et est appelé **centre investigateur**. Il peut s'agir d'un service hospitalier, d'un service d'établissement privé ou d'un cabinet privé.

La fonction de l'investigateur peut être de trois types (4) :

- *Investigateur coordinateur* : en cas d'essai réalisé sur plusieurs centres, dit essai multicentrique, un investigateur est nommé parmi tous les investigateurs participants. Il s'agit du médecin qui dirige et surveille l'essai, coordonne les autres investigateurs, et participe aux comités de pilotage.

L'investigateur coordinateur d'un essai est aussi investigateur d'un centre.

- *Investigateur principal* : médecin responsable d'un centre investigateur. Il inclut et suit des participants dans l'essai.

Il s'agit également de la personne de référence pour d'autres investigateurs travaillant dans le même centre.

- *Co-investigateur* : médecin menant la recherche thérapeutique dans le même centre qu'un investigateur principal.

Comme le promoteur, un investigateur doit répondre à certaines exigences puisque c'est lui qui encadre et informe les personnes se prêtant à la recherche (31) (32).

Ainsi, avant le début de l'essai, les investigateurs s'engagent à :

- Justifier d'une expérience appropriée et des connaissances approfondies sur les dispositions réglementaires et les Bonnes Pratiques Cliniques (33) : ils fournissent leur CV daté et signé au promoteur,
- Prendre connaissance du protocole et de la brochure investigateur (BI) décrivant les caractéristiques de la molécule étudiée,
- Donner leur accord écrit de la participation à l'essai clinique,
- S'assurer que leur centre dispose des ressources requises pour le bon déroulement de l'essai à savoir personnel qualifié et en nombre suffisant, disponibilité et matériel adapté à l'essai,
- Former et diriger les collaborateurs éventuels (co-investigateurs, infirmières, secrétaires...),
- Informer les participants et recueillir leur consentement éclairé,
- Accepter les visites périodiques du promoteur de l'essai,
- Respecter les BPC et les réglementations en vigueur dans leur pays,
- Renseigner le fichier national des volontaires sains pour les essais de phase I. Ce fichier a pour but de vérifier que les sujets ne participent pas à plusieurs recherches en même temps et qu'ils ne dépassent pas le plafond des indemnités annuelles.

Pendant l'essai les investigateurs sont soumis à différentes obligations :

- Ils doivent assurer la protection, le bien-être et le respect de dignité de la personne qui se prête à la recherche,
- Ils doivent respecter le protocole et les modalités de recueil des données,
- Ils s'assurent que les données recueillies et transmises au promoteur sont exactes, complètes et lisibles,
- En cas d'absence de pharmacie à usage intérieur dans le centre, les investigateurs doivent respecter les procédures de gestion des médicaments de l'essai,
- Ils doivent déclarer immédiatement au promoteur tout événement ou effet indésirable grave, inattendu ou non et tout fait nouveau pouvant modifier la balance bénéfice/risque.

En plus des responsabilités listées ci-dessus, l'investigateur coordinateur :

- Participe à la rédaction du protocole,
- Assure l'animation scientifique et le suivi du déroulement de l'essai,
- Evaluate le rapport bénéfice-risque en début d'essai et le surveille en cours d'essai,
- Suit la rédaction du rapport final de l'essai.

Après l'essai, les documents de l'étude doivent être archivés dans le centre investigateur, et conservés pendant quinze ans.

1.3.3 Participant

Selon la Directive européenne 2001/20/CE (2), un participant est considéré comme la personne qui participe à un essai clinique, qu'il reçoive le médicament expérimental (ME) ou qu'il serve de témoin.

Il peut être un volontaire sain dans le cas d'essai de phase I (exception faite pour les EC pratiqués en oncologie) ou un patient (volontaire malade).

Avant sa participation à l'essai, il doit suivre un examen médical. Ce prérequis s'accompagne de la signature du consentement libre et éclairé avant le déroulement de l'essai.

La loi protège les personnes participantes aux essais cliniques en leur donnant plusieurs droits tels que (34) (4) :

- Droit d'être informé de façon loyale et complète,
- Droit de refuser de participer à une recherche ou d'interrompre leur participation en cours d'essai,
- Droit de connaître, au cours ou à l'issue de l'essai les informations concernant leur santé,
- Droit d'être informé des résultats globaux de l'essai après qu'il soit terminé,
- Droit de confidentialité des informations, d'opposition, d'accès et de rectification.

Certaines personnes, plus « vulnérables » que d'autres, bénéficient d'une protection renforcée dans la conduite d'un essai clinique telle que les mineurs, les femmes enceintes, et certains adultes qui, du fait de difficultés mentales ou physiques, ne peuvent exercer eux-mêmes leurs droits en totalité.

1.3.4 Société de Recherche sous contrat ou Contract Research Organisation (CRO)

Lorsqu'un promoteur initie un essai clinique, il peut confier certains aspects tels que la conception méthodologique, la planification, la réalisation de l'essai, la gestion et l'analyse des prélèvements, ou encore l'analyse des résultats à une société de recherche sous contrat ou CRO qui dispose des compétences et moyens nécessaires en matière de personnel, d'infrastructure, de locaux, d'outils pour mettre en place et assurer la logistique d'un essai (35).

On peut définir une CRO, comme une organisation commerciale ou académique ou une unité de recherche avec laquelle le promoteur signe un contrat en vue de mettre en place, conduire et analyser l'essai.

Dans l'industrie pharmaceutique, l'heure est plus que jamais à l'externalisation. En effet, la recherche d'économies et la volonté de transformer certains coûts fixes en coûts variables poussent les laboratoires à se recentrer sur les activités jugées stratégiques. Cela constitue le principal moteur du développement des CROs.

De plus, le temps gagné est non négligeable, comme le montre l'étude *"Tufts Center for the Study & Drug Development"*, les essais cliniques sous-traités seraient menés en moyenne 30% plus vite que les essais non sous-traités.

En outre, la CRO intervient comme une aide au promoteur et peut apporter :

- Une expertise quant à la méthode : aide à la rédaction des documents de l'essai (protocole, CRF, rapport final...), choix méthodologiques et design de l'essai,
- Une expertise analytique : analyser les données et participer à l'interprétation des résultats,
- Un système qualité performant : assurer le recueil et la gestion des données dans le respect des principes d'assurance qualité, mais aussi la réalisation d'audits et contrôle qualité,
- Un site d'investigation adapté : réaliser l'essai auprès des participants dans les meilleures conditions d'efficacité et de sécurité.

En clair, la sous-traitance peut être totale ou partielle, c'est-à-dire limitée à certaines tâches.

1.3.5 Autorité Compétente

De manière générale, les essais cliniques doivent être déclarés à une autorité dite compétente, car habilitée à donner l'autorisation de son démarrage ; on parle ainsi d'encadrement légal de l'EC.

La directive 2001/20/CE précise « qu'avant le commencement de tout essai clinique, le promoteur est tenu de présenter à l'Autorité Compétente (AC) de l'Etat Membre dans lequel il envisage de conduire un essai une demande d'autorisation en bonne et due forme » (2).

S'appuyant sur sa propre expertise et sur celle d'experts externes, l'AC délivre l'autorisation d'essai clinique. Tous les paramètres de l'essai sont étudiés à savoir, son objectif, les conditions de réalisation et de déroulement de l'essai, les modalités d'inclusion, d'informations, de traitement et de surveillance des personnes participant à l'essai, les procédures de recueil des informations sur l'efficacité et la tolérance des médicaments, etc.

Au cours de l'étude, le protocole peut être amendé. Selon les différents cas, les amendements aux protocoles peuvent à leur tour faire l'objet d'une demande d'autorisation, ou être transmis pour information. Ceci dépend du statut de la modification : substantielle ou non substantielle.

La définition de la substantialité est spécifique à chaque corps réglementaire, autorité compétente *versus* comité d'éthique. Par exemple, une modification possédant un impact direct sur le sujet de l'étude sera substantielle et à référer obligatoirement aux instances nationales ainsi qu'aux comités d'éthique (36).

1.3.6 Comité d'Ethique

Le rôle du Comité d'Ethique (CE) est d'assurer la protection des droits et du bien-être des sujets humains qui participent à des essais cliniques, et de rassurer le public, notamment par un examen préalable des protocoles d'essai clinique.

Les règles de constitution et de fonctionnement du CE doivent être telles qu'il puisse s'acquitter de tâche en toute impartialité et indépendance à l'égard des responsables de la conduite de l'essai (37).

Dans ses activités, le CE doit s'appuyer sur une politique et des procédures écrites pouvant être consultées par le public. Ces documents doivent préciser l'autorité en vertu de laquelle le comité est

établi, le nombre et la qualification de ses membres, la définition de son champ de compétence, ses pouvoirs d'intervention et les conditions dans lesquelles il enregistre ses activités. La fréquence des réunions et la façon dont le comité interagit avec l'investigateur et/ou le promoteur doivent également être indiquées.

Le promoteur doit demander l'avis du ou des comités d'éthique compétents sur le protocole d'essai clinique proposé (y compris ses annexes et amendements) et les méthodes et matériels utilisés pour obtenir et enregistrer le consentement éclairé des sujets.

Le CE doit s'assurer que la recherche se déroule constamment dans le respect des règles éthiques. Il doit donc être informé de tous les amendements apportés ultérieurement au protocole et doit être consulté si une réévaluation des aspects éthiques de l'essai paraît nécessaire, ou en cas de doute sur l'importance d'une modification du protocole ou d'un élément nouveau (38) (39) (40).

Autorité compétente et comité d'éthique doivent être informés de tous les événements indésirables graves survenus durant l'essai ou d'autres éléments nouveaux susceptibles d'avoir une incidence sur la sécurité des sujets ou sur la conduite de l'essai.

1.4 Les documents essentiels liés à la Recherche Clinique

1.4.1 Protocole

Le protocole correspond au document de référence d'un essai clinique. Celui-ci y est décrit précisément, de manière à éviter toute ambiguïté d'interprétation et toute improvisation ultérieure. Ce document essentiel doit suivre un plan rigoureux et doit apporter une réponse claire à toutes les questions que chaque acteur de la recherche biomédicale pourrait se poser.

La qualité scientifique de l'essai est garantie dans un premier temps par son protocole. Le promoteur doit détailler autant que possible le projet de recherche.

La conception d'un essai correspond aux choix méthodologiques et son exécution aux aspects pratiques. Selon les recommandations des BPC de l'ICH (16), le protocole doit décrire :

- L'état des connaissances, la justification de mener une telle recherche et l'hypothèse formulée,

- L'objectif de l'étude,
- Le schéma de l'étude,
- La méthode,
- Les aspects statistiques,
- Et, l'organisation de l'étude.

Le protocole suit un plan standardisé dans les recommandations des BPC de l'ICH E6 et est détaillé comme suit dans le tableau ci-dessous (41).

Sections / Chapitres	Contenu
Titre et résumé de l'étude	Synthèse des différents points du protocole de l'EC
Rationnel de l'étude	Justification de la nécessité de l'EC appuyé par des références bibliographiques
Objectifs de l'EC	Objectifs primaires Objectifs secondaires
Méthodologie de l'étude	Nombre de groupes de traitement et plan expérimental : les groupes peuvent suivre les traitements en parallèle ou de manière croisée Recrutement des participants et disposition en cas d'arrêt prématuré pour tout ou partie des participants Nombre de centres de recherche impliqués Mode d'attribution des traitements : système de randomisation et mise en aveugle Description des écarts au protocole
Critères définissant l'éligibilité des sujets	Critères d'inclusion Critères d'exclusion Toute clause d'ambivalence ¹ doit être proscrite
Traitement expérimental	Composition du traitement, schéma d'administration, fabrication, étiquetage, etc.
Évaluation de l'efficacité	Définition des critères de jugement (si applicable)
Évaluation de la sécurité	Caractérisation des EI et EIGI Procédures de notification de ces événements et contacts
Statistiques	Justification du nombre de sujets Analyse des données : tests utilisés, analyse intermédiaire, analyse en sous-groupe
Accès aux données et aux documents	Confidentialité Condition d'anonymat garantie
Contrôle qualité et assurance qualité	Détail des contacts pour le déroulement de l'essai : responsable, coordinateur, secrétariat, délais, etc.
Dispositions éthiques	Comité(s) d'éthique consulté(s)
Enregistrement et stockage des données	Cahier d'observation : type de données recueillies, format, ... Durée de stockage des données
Financement et assurance	Assurance de responsabilité civile du promoteur Financement, rémunération des investigateurs
Publication des résultats	Rapport de fin d'étude, condition d'anonymat
Annexes	Documents divers appuyant le rationnel de l'EC Compléments et aides au recrutement des patients

Tableau I: Chapitres indispensables d'un protocole de recherche clinique

1.4.2 Brochure investigateur

La brochure investigateur (BI) est un document non promotionnel, regroupant l'ensemble des informations connues d'un médicament expérimental : des données structurelles chimiques, au mécanisme d'action en passant par les résultats des études précliniques et cliniques déjà effectuées.

Elle est à destination de chaque investigateur participant à l'étude afin de leur fournir l'information nécessaire pour comprendre la recherche dans le contexte global du développement du produit (42).

Chaque BI est datée et possède un numéro de version, ces références sont à reporter sur tous les documents les mentionnant. Une mise à jour annuelle de ce document est obligatoire, ainsi qu'en cas de nouveaux résultats impliquant la sécurité des personnes.

Dans le cas où le médicament expérimental dispose d'une AMM dans un Etat Membre (EM), le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) peut être utilisé en lieu et place de la BI (43) (41).

1.4.3 Consentement du participant

Le consentement est le document sans lequel un participant ne peut être inclus dans un EC (43). Il est accompagné d'une note d'information reprenant les points-clés de l'essai. Il est obligatoire que le formulaire de consentement et la note d'information soient imprimés sur papier ; cela permet de s'assurer de leur pérennité dans le temps et est la preuve du respect de cette obligation légale.

La législation exige que le consentement soit exprès, libre et éclairé. Cela signifie que le consentement ne peut pas être accordé sous la contrainte, que le participant doit être pleinement informé du déroulement de l'essai et des conséquences éventuelles (44).

Ce consentement est imprimé, daté et signé en dupliqué :

- Un exemplaire est conservé par l'investigateur pendant la durée imposée par la réglementation en vigueur, dans un lieu sûr non accessible par une tierce personne,
- Un exemplaire est remis au participant.

1.4.4 Cahier d'observation ou Case Report Form (CRF)

Le cahier d'observation regroupe toutes les données recueillies dans le cadre de la recherche clinique. Il existe deux formats : papier ou électronique, à ce moment, on parle d'électronic Case Report Form ou eCRF (43). Cette dernière forme a tendance à remplacer les CRF papier en raison de sa praticité notamment logistique.

Les informations collectées doivent être strictement suffisantes pour tirer les conclusions de l'essai. Sa rédaction doit donc se faire en se basant attentivement sur le protocole, le contenu, la présentation et l'ordre des questions doivent permettre un recueil complet et lisible des données, tout en facilitant le plus possible le travail des personnes qui vont le remplir. De la qualité du cahier d'observation dépend la qualité des données recueillies.

Les données recueillies doivent être anonymes, afin de garantir la protection de la confidentialité des données recueillies.

L'anonymisation d'un document consiste à supprimer toute trace du nom et prénom du participant et à le remplacer par un identifiant unique, attribué spécifiquement au participant pour l'essai. L'attribution d'un identifiant unique doit être standardisée, selon des modalités fixées avant le début de l'essai. Cet identifiant doit être reporté sur chaque page du cahier d'observation et sur tout autre document joint (45).

Le centre investigateur doit tenir à jour une liste de correspondance entre les nom-prénom et les identifiants des participants inclus dans l'essai. Cette liste doit être conservée par l'investigateur, dans les mêmes conditions de sécurité que les formulaires de consentement.

1.4.5 Rapport final de l'essai clinique

Le rapport final de l'essai clinique, est un document écrit qui comporte une description de l'essai, des médicaments expérimentaux, du matériel et des méthodes prévues et mises en œuvre comprenant notamment les méthodes statistiques, une présentation et une évaluation des résultats cliniques, les analyses statistiques de ces résultats ainsi qu'une évaluation critique statistique et clinique.

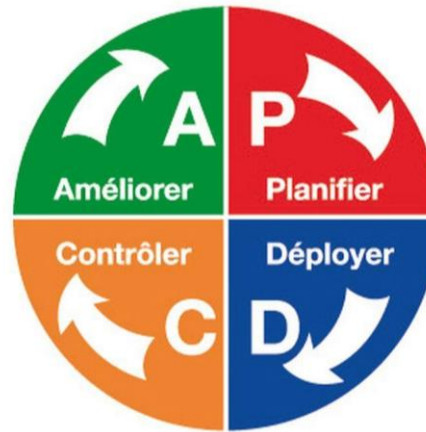
Ce rapport est suffisamment détaillé pour permettre à l'AC de comprendre le déroulement de l'essai et d'émettre un jugement objectif sur la qualité des données de l'essai (41) (46) (47).

Données d'entrée :

- Exigence réglementaire (BPL, BPC, BPF, BPD, lois : Code de la santé publique, CNIL, DMOS)
- Exigence client
- Etude de marché
- Données de recherches

Suppliers :

- Autorités
- Professionnels de santé
- Patients
- Industriels

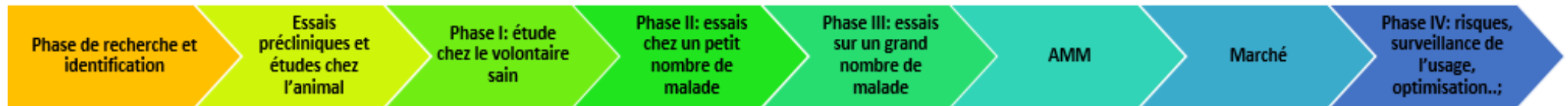


Données de sortie :

- Résultats d'études (analyse statistique)
- Rapports d'études cliniques ; publications
- Qualité et authenticité des données
- Confiance, éthique et transparence

Consumers :

- Autorités
- Professionnels de santé
- Patients, associations de patients
- Industriels



Système documentaire

Compliance / indicateurs qualités

Ressources Humaines : personnel suffisant et qualifié

Sous-traitance

Formation

Contrôle qualité / Monitoring

Systèmes informatisés

Audit / Inspection

Gestion des risques

Pharmacovigilance

Communication

Processus : Différentes étapes d'un Essai Clinique

*Le secret du changement consiste à concentrer son énergie pour créer du nouveau,
et non pas pour se battre contre l'ancien.*

Dan Millman, artiste, écrivain

2 Proposition du nouveau Règlement Européen n° 536/2014 : vers une harmonisation des Etats Membres

Les décisions prise dans le cadre de l'Union Européenne se basent sur l'équilibre du triangle institutionnel comprenant la Commission Européenne, le Conseil de l'Union Européenne, et la participation du Parlement Européen en tant que co-législateur.

2.1 Contexte d'application

Quelque 4400 demandes d'autorisation relatives à des essais cliniques sont déposées chaque année au sein de l'Union Européenne (UE) et de l'Espace Economique Européen.

Environ 24% des essais cliniques faisant l'objet d'une demande d'autorisation dans l'UE sont multinationaux, c'est-à-dire destinés à être menés dans au moins deux Etats Membres (EM). Ce pourcentage peut sembler relativement faible ; cependant, ces 24% mobilisent environ 67% du nombre total de participants à des essais cliniques. Autrement dit, les essais cliniques portant sur plus de 40 participants se déroulent en moyenne dans au moins deux EM (2) (48) (49).

Les essais limités à un seul pays ne concernent eux, que les études de faible envergure qui visent un objectif de recrutement modeste.

Depuis 2001, l'UE s'est dotée d'une législation encadrant les essais cliniques, la Directive 2001/20/CE, dont le but principal est de préserver les droits des personnes se prêtant à la recherche clinique (2).

Selon la Commission Européenne, le bilan de la directive de 2001 est plutôt bon, en effet, la sécurité et la validité éthique des essais cliniques se sont nettement améliorées dans l'UE, ainsi que la fiabilité des données obtenues.

Toutefois, les entreprises du secteur du médicament, les chercheurs universitaires, et même les patients, considèrent que le cadre législatif mis en place par cette directive est trop lourd et surtout que sa transposition par les différents EM, trop disparate, a érigé des obstacles à la tenue des essais cliniques multinationaux.

Aussi, pour justifier la nécessité de réviser la réglementation européenne sur les essais cliniques, la Commission Européenne affirme qu'entre 2007 et 2011, le nombre de demande d'autorisation d'essai clinique a baissé de 25% dans l'UE (on passe ainsi de 5028 à 3500), et la Directive 2001/20/CE en serait en partie responsable (2) (49).

Cette tendance entraîne une forte érosion de la compétitivité de l'Europe dans le secteur de la recherche clinique et présente une incidence négative sur la mise au point de traitements et de médicaments nouveaux et innovants.

En effet, depuis son application, on observe une difficulté croissante à mener des essais cliniques faute d'exigences réglementaires en phase avec les réalités et les besoins pratiques.

Lors de la mise en œuvre d'un essai clinique, il est essentiel de tenir compte des éventuelles autorisations dont peut bénéficier le médicament faisant l'objet de l'essai, appelé médicament expérimental (ME) dans l'UE ou ailleurs. En effet, les risques sont extrêmement variables pour la sécurité des patients, en fonction, notamment, des connaissances et des expériences préalables en lien avec le ME. Cependant, la Directive Européenne actuelle n'aborde pas ces différences de risques de manière satisfaisante et ne les prend pas suffisamment en considération.

Au contraire, la plupart des obligations et restrictions qu'elle prévoit s'appliquent quel que soit le risque encouru pour la sécurité des participants et ne s'accompagnent ni des dispositions, ni des exigences pratiques correspondantes.

On note également que le retard moyen enregistré à l'initiation d'un essai clinique a augmenté de 90% pour atteindre environ 152 jours contrairement aux 60 jours annoncés.

D'autres facteurs tels que les coûts administratifs et la nécessité de mener des études dans plusieurs pays (notamment quand les études se basent sur des critères génomiques) pour atteindre les objectifs de recrutement se sont en outre trouvés aggravés par les prescriptions réglementaires de la Directive 2001/20/CE.

En clair, cette Directive présente de nombreux effets directs sur les coûts et la faisabilité des essais cliniques provoquant par ce fait, un déclin d'activité dans le domaine des essais cliniques au sein de l'UE.

Dans ce contexte, depuis 2009, la Commission Européenne a organisé deux consultations publiques ainsi qu'une analyse d'impact puis, plusieurs réunions avec les parties intéressées afin de recueillir leur opinion au sujet du fonctionnement de la Directive sur les EC et de débattre de l'incidence des différentes options stratégiques envisageable.

Ainsi, le 17 Juillet 2012, la Commission Européenne a présenté une proposition d'un nouveau règlement sur les EC. Ce texte vise à renforcer l'attractivité de l'UE en matière de recherche clinique, afin de consolider la compétitivité de la recherche clinique européenne face à la concurrence asiatique ou américaine, et ce, en facilitant le travail des entreprises du médicament ainsi que celui des chercheurs qui souhaiteraient mener des essais multinationaux.

Il permettrait également de renforcer la transparence dans le cadre de la conduite d'essais cliniques sur le territoire européen, et ce, depuis leur autorisation jusqu'à la publication de leurs résultats.

Le 27 Mai 2014, ce Règlement a été publié au JOUE. Il s'appliquera aux essais cliniques portant sur des médicaments conduits dans l'UE y compris les médicaments de thérapie innovante (MTI) et ne s'appliquera pas aux études non interventionnelles, aux essais cliniques portant sur des produits autres que les médicaments (dispositifs médicaux, produits cosmétiques) ni aux essais « hors produit de santé » (3).

Il entrera en vigueur après la publication au JOUE d'un avis de la Commission Européenne certifiant que les systèmes informatisés de l'Union permettant la pleine effectivité du règlement sont opérationnels et répondent aux spécifications fonctionnelles définies par le Règlement.

L'entrée en application de ce Règlement dans les différents Etats Membres de l'UE initialement prévue le 28 Mai 2016, ne sera effective qu'avec la mise à disposition du portail européen unique et de la base de données européenne et abrogera la Directive européenne 2001/20/CE (50).

Après son entrée en vigueur, et pour permettre une transition fluide entre les dispositions de la Directive 2001/20/CE et celles du Règlement Européen n°536/2014, les deux séries de règles s'appliqueront pendant trois ans notamment pour les essais qui auront été autorisés avant la date de mise en application du règlement.

De plus, il sera applicable directement dans tous les EM sans nécessité de transposition nationale dans chaque pays.

2.2 Qu'est-ce que le portail de l'Union ?

D'après la proposition du Règlement Européen n° 536/2014 (3), l'European Medicine Agency (EMA) en collaboration avec les EM et la Commission Européenne, mettra en place et maintiendra un système de guichet unique instauré par un portail informatique.

Ce portail appelé « portail de l'Union » sera le seul point d'entrée pour la soumission des informations et des données relatives aux essais cliniques.

Ainsi, il permettra :

- Aux promoteurs de déposer en un point unique leur dossier de demande d'autorisation préalable à la conduite d'un essai clinique, qu'il souhaite mener dans un ou plusieurs EM.
- Il servira également aux EM, d'outil d'échange et de collaboration lors de l'examen des demandes d'autorisation, mais également d'outil de communication avec le promoteur tout au long de l'essai clinique.
- Au public d'accéder plus facilement à certaines informations concernant les essais cliniques en général, mais également ceux en cours ou pour lesquels des résultats sont disponibles.

De plus, les données transmises via le portail seront stockées dans la base de données de l'UE et seront accessibles au public sous certaines conditions relatives à la confidentialité et au respect de la vie privée des participants aux essais cliniques (51) (52) (53) (54).

2.3 Focus sur les principales dispositions du Règlement Européen n°536/2014 au regard de l'actuelle Directive Européenne 2001/20/CE

D'après le constat dressé par la Commission Européenne, la Directive Européenne 2001/20/CE a été unanimement critiquée par toutes les parties impliquées à savoir, médecins investigateurs, industriels pharmaceutiques, organes de recherche, patients.

Cela a permis de mettre en évidence les difficultés rencontrées en pratique et d'identifier les freins réglementaires.

Une proposition de règlement a donc été élaborée pour répondre aux difficultés identifiées.

Dans les paragraphes suivants, nous effectuerons une analyse comparative entre la Directive Européenne 2001/20/CE et la proposition de Règlement Européen n°536/2014 quant aux points essentiels incontournables lors de la mise en œuvre et de la conduite d'un essai clinique.

Commençons cette analyse par le choix du cadre réglementaire (2) (3) (55) (56).

2.3.1 *Forme juridique*

<u>Directive Européenne 2001/20/CE</u>	<u>Règlement Européen n°536/2014</u>
Directive	Règlement

Le choix de la forme juridique n'est pas anodin en ce qu'il permettra, notamment de conduire plus aisément sur le territoire européen, des recherches cliniques paneuropéennes.

En effet, l'acte proposé prend la forme d'un règlement et remplace la directive.

La différence de contrainte est ici majeure, car, une directive est un acte juridique européen non contraignant qui lie les Etats Membres destinataires quant à l'objectif à atteindre, mais leur laisse le choix des moyens et de la forme pour atteindre cet objectif dans des délais fixés. Les Etats Membres transposent ainsi la directive dans leur droit national respectif.

Le règlement quant à lui est un acte juridique européen contraignant, dans la mesure où il est obligatoire dans toutes ses dispositions ; de ce fait, les Etats Membres sont tenus de les appliquer

telles qu'elles sont définies dans le règlement. Ce dernier est donc directement applicable dans l'ordre juridique des EM.

Seule cette forme juridique permettra aux EM de s'appuyer sur un seul et même texte pour l'ensemble du processus d'autorisation d'un essai clinique, mais aussi pour tous les autres aspects abordés dans le règlement, tels que les notifications relatives à la sécurité au cours des essais cliniques et les contraintes d'étiquetage des médicaments expérimentaux. L'expérience montre en effet que les EM s'exposent à des difficultés de coopération lorsqu'ils fondent leurs travaux sur des textes de transposition nationaux « similaires mais différents ». Aussi, les EM tendent à se servir à mauvais escient du processus de transposition pour instaurer des obligations procédurales supplémentaires ou préserver des pratiques antérieures à la transposition de la Directive 2001/20/CE.

Enfin, la forme juridique du règlement constitue une importante source de simplification. En se substituant aux mesures de transposition adoptées à l'échelon national, ce texte permettra aux acteurs concernés de planifier et de réaliser des essais cliniques (y compris multinationaux) sur la base d'un seul cadre réglementaire, au lieu d'un « méli-mélo » de 27 cadres nationaux définis par les lois de transpositions des différents EM.

Malgré cette forme juridique, toutefois, le cadre réglementaire européen continuera d'être complété par des textes nationaux dans certains domaines, tels que par exemple les règles permettant de déterminer le représentant légal d'un participant qui ne serait pas en mesure de donner son consentement éclairé, ainsi que les règles définissant la portée et les conditions préalables d'application du régime de responsabilité pour les dommages subis par un participant ; ces règles étant fortement liées au droit civil national en matière de responsabilité médicale.

2.3.2 Champ d'application (article 1)

<u>Directive Européenne 2001/20/CE</u>	<u>Règlement Européen n°536/2014</u>
Concerne la conduite des EC, y compris les essais multicentriques, effectués sur des êtres humains.	S'applique à tous les EC conduits dans l'Union.
Ne s'applique pas aux essais non interventionnels	Ne s'applique pas aux études non interventionnelles

Autrement dit, le champ d'application de la proposition du Règlement Européen est en substance identique à celui de la Directive Européenne 2001/20/CE. Bien qu'il se limite à la recherche

clinique sur les médicaments, il reste néanmoins très vaste dans la mesure où il n'exclut que les études cliniques n'impliquant pas une « intervention » sur un participant (2) (3) (55).

En effet, ces dernières sont réglementées par la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (57).

<u>Directive Européenne 2001/20/CE</u>	<u>Règlement Européen n°536/2014</u>
24 articles : - Article 1 : champ d'application - Article 2 : définitions - Article 3 : protection des participants aux EC - Article 4 : EC sur les mineurs - Article 5 : EC sur les incapables majeurs non en mesure de donner leur consentement éclairé légal - Article 6 : comité d'éthique - Article 7 : avis unique - Article 8 : indications détaillées - Article 9 : commencement d'un EC - Article 10 : conduite d'un EC - Article 11 : échange d'informations - Article 12 : suspension de l'essai ou infractions - Article 13 : fabrication et importation des médicaments expérimentaux (ME) - Article 14 : étiquetage - Article 15 : vérification de la conformité avec les BP cliniques et de fabrication des médicaments expérimentaux - Article 16 : notification des événements indésirables - Article 17 : notification des effets indésirables graves - Article 18 : indications concernant les rapports - Article 19 : dispositions générales - Article 20 : adaptation au progrès scientifique et technique - Article 21 : comité - Article 22 : mise en application - Article 23 : entrée en vigueur - Article 24 : destinataires	19 Chapitres dont 99 articles et 7 annexes : - Chapitre 1 : dispositions légales - Chapitre 2 : procédure d'autorisation d'EC (autorisation préalable, dépôt d'une demande, rapport d'évaluation, décision, retrait...) - Chapitre 3 : procédures d'autorisation de modification substantielle d'un EC - Chapitre 4 : dossier de demande - Chapitre 5 : protection des participants et consentement éclairé - Chapitre 6 : début, fin, arrêt temporaire et arrêt anticipé d'un EC - Chapitre 7 : notifications de sécurité dans le cadre d'un EC - Chapitre 8 : conduite d'un EC, surveillance par le promoteur, formation et expérience, médicaments auxiliaires (MA) - Chapitre 9 : fabrication et importation de ME et de MA - Chapitre 10 : étiquetage - Chapitre 11 : promoteur et investigateur - Chapitre 12 : compensation de dommages - Chapitre 13 : surveillance des Etats membres, inspection et contrôles de l'Union - Chapitre 14 : infrastructure informatique - Chapitre 15 : coopération entre Etats membres - Chapitre 16 : redevances - Chapitre 17 : actes d'exécution et actes délégués - Chapitre 18 : disposition diverses - Chapitre 19 : dispositions finales, attestant l'abrogation de la Directive 2001/20/CE à compter du 28 mai 2016

2.3.3 Organisation générale

Les annexes sont incluses dans le règlement et sont relatives aux dossiers de demande initiale, de demande de modification substantielle, aux notifications ayant trait à la sécurité et au contenu du résumé des résultats de l'EC, à l'étiquetage des médicaments expérimentaux et des médicaments auxiliaires. L'annexe 7 quant à elle, récapitule les correspondances entre les articles de la Directive Européenne et ceux du Règlement Européen (2) (3).

2.3.4 Définitions (article 2)

<u>Directive Européenne 2001/20/CE</u>	<u>Règlement Européen n°536/2014</u>
16 définitions	35 définitions

Parmi ces trente-cinq définitions que compte le nouveau règlement, certaines définitions sont nouvelles (dans le sens où elles ne sont pas définies à juste titre dans la directive), d'autres sont modifiées et d'autres sont pas ou peu modifiées (3) (55).

Nouvelles définitions	Définitions modifiées	Définitions peu ou pas modifiées
- Etude clinique - Essai clinique à faible niveau d'intervention - Pratique clinique normale - Médicament auxiliaire - Médicament expérimental autorisé - Médicament auxiliaire autorisé - Etat membre concerné - Représentant désigné légalement - Début d'un essai clinique - Fin d'un EC - Arrêt temporaire d'un essai - Suspension d'un essai - Rapport d'étude clinique	- Essai clinique - Promoteur - Comité d'éthique - Investigateur principal - Etude non interventionnelle - Arrêt anticipé d'un EC - Modification substantielle - Mineur - Participant incapable	- Médicament expérimental de thérapie innovante - Médicament expérimental - Bonne pratique clinique - Participant - Investigateur - Protocole - Consentement éclairé - Brochure investigateur - Inspection - Evènement indésirable - Evènement indésirable grave - Effet indésirable grave et inattendu - Fabrication

Nous allons maintenant voir l'impact de ces nouvelles définitions ou des modifications des définitions actuelles sur la conduite des essais cliniques.

En ce qui concerne la catégorisation des études, le terme d'**étude clinique** fait son apparition dans ce règlement avec une définition quasiment similaire à celle d'un « essai clinique » dans la Directive 2001/20/CE ; en effet, désormais est considérée comme une étude clinique, toute investigation en rapport avec l'homme et destinée à :

- mettre en évidence ou à vérifier les effets cliniques, pharmacologiques ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs médicaments,
- identifier tout effet indésirable d'un ou de plusieurs médicaments,
- étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion d'un ou de plusieurs médicaments,

dans le but de s'assurer de la sécurité et/ou de l'efficacité de ces médicaments.

Par conséquent, la notion d'**essai clinique** prend une toute autre envergure, et correspond à une étude clinique remplissant l'un des conditions suivantes :

- l'affectation du participant à une stratégie thérapeutique en particulier est fixée à l'avance et ne relève pas de la pratique clinique normale de l'Etat Membre concerné,
- la décision de prescrire les médicaments expérimentaux est prise en même temps que la décision d'intégrer le participant à l'essai clinique ou,
- outre la pratique clinique normale, des procédures de diagnostic ou de surveillance s'appliquent aux participants.

Dans une tentative pour mieux différencier les obligations selon le profil de risque de l'essai (58), une nouvelle sous-catégorie d'essai clinique voit le jour, il s'agit de **l'essai clinique à faible niveau d'intervention** qui est un essai clinique obéissant à l'ensemble des conditions suivantes :

- les médicaments expérimentaux, à l'exclusion des placebos sont autorisés,
- selon le protocole de l'étude clinique :
 - ✓ les médicaments expérimentaux sont utilisés conformément aux conditions de l'autorisation de mise sur le marché, ou
 - ✓ l'utilisation des médicaments expérimentaux est fondée sur des données probantes et étayée par des publications scientifiques concernant la sécurité et l'efficacité de ces médicaments expérimentaux dans l'un des Etats Membres concernés, et

- les procédures supplémentaires de diagnostic ou de surveillance impliquent au plus un risque ou une contrainte supplémentaire minimale pour la sécurité des participants par rapport à la pratique clinique normale dans tout Etat Membre concerné.

La Règlement européen introduit cette distinction qui se fonde sur le caractère novateur ou non d'un essai par rapport à la pratique clinique normale. Cette approche introduit un lien entre les risques et les obligations du promoteur.

Quant aux **études non interventionnelles**, elles sont restreintes à être des études cliniques autre qu'un essai clinique.

En définition, l'étude clinique inclut :

- les essais cliniques dont les essais cliniques à faible niveau d'intervention
- les études cliniques non interventionnelles

Ci-dessous, un schéma récapitulatif de la divergence en termes de catégorisation des études entre la Directive 2001/20/CE et la proposition de Règlement Européen n° 536/2014.

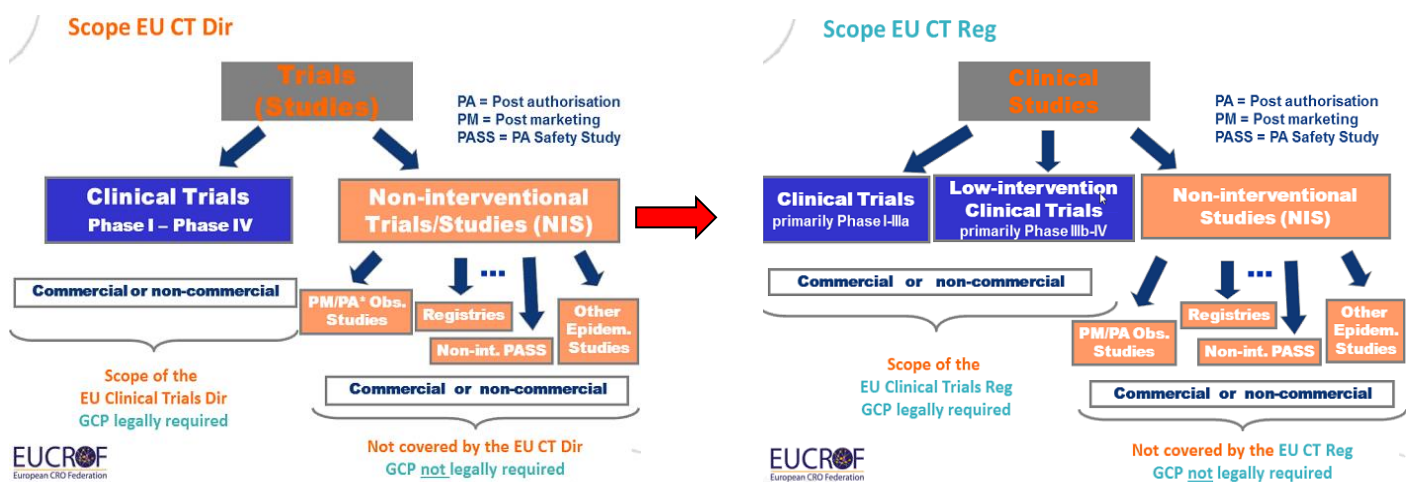


Figure V : Catégorisation des études : Comparaison Directive versus Règlement Européen

(Source : Extrait du webinaire de l'European CRO Federation)

Dans la catégorie des acteurs d'une étude clinique, des modifications et de nouveaux termes s'imposent également.

Le **promoteur** se voit attribuer plus de responsabilités, en effet, il est désigné comme étant une personne, une entreprise, un institut ou une organisation responsable du lancement, de la gestion et de l'organisation du financement de l'étude. Dans l'actuelle directive 2001/20/CE, cette notion d'organisation de financement de l'étude n'est pas identifiée comme une obligation stricte.

De plus, dès lors, un essai clinique peut avoir un ou plusieurs promoteurs, en effet, un promoteur peut déléguer dans un contrat écrit, l'une quelconque ou l'ensemble de ses tâches à une personne, une entreprise, une institution ou une organisation. Une telle délégation ne préjuge pas de la responsabilité du promoteur, eu égard notamment à la sécurité des participants ainsi qu'à la robustesse des données obtenues dans le cadre d'un essai clinique : on parle ainsi de **copromotion**. Dans ces conditions, tous les promoteurs sont solidairement responsables.

Ainsi, la proposition de règlement ne prévoit pas de différence selon le caractère commercial ou non des promoteurs, mais elle autorise l'organisation d'un essai par des co-promoteurs, ce qui vise à faciliter les partenariats.

Cette notion de copromotion est nouvelle puisqu'inexistante dans la Directive 2001/20/CE.

Par ailleurs, la notion de « collaborateur de l'investigateur » ou « co-investigateur » a été remplacée par celle d'**investigateur**.

Ainsi, le terme d'**investigateur principal** sera utilisé pour désigner la personne responsable de l'équipe (composée de plusieurs investigateurs) sur un site.

La notion d'**Etat Membre concerné** (EMC) voit le jour dans cette proposition de règlement et correspond à l'Etat Membre dans lequel une demande d'autorisation d'essai clinique ou de modification substantielle a été introduite.

Avec ces définitions de copromotion et d'Etat Membre concerné, intervient le terme de **représentant légal**. En effet, si le promoteur d'un essai clinique n'est pas établi dans l'Union, il s'assure qu'une personne physique ou morale est établie dans l'Union en tant que son représentant légal. Celui-ci est chargé de garantir le respect des obligations incombant au promoteur au titre du présent règlement et est le destinataire de toutes les communications adressées au promoteur. Toute communication avec le représentant légal vaut communication avec le promoteur.

Le **comité d'éthique** quant à lui correspond à un organisme indépendant instauré dans un Etat Membre conformément au droit dudit EM et habilité à émettre des avis, en tenant compte de l'avis de personnes profanes, notamment des patients ou des associations de patients.

Dans la catégorie des médicaments faisant l'objet d'un EC, la terminologie actuelle est modifiée.

En effet, le « médicament non expérimental » devient **médicament auxiliaire** et correspond au médicament utilisé pour les besoins d'un EC conformément au protocole, mais non comme un médicament expérimental.

Dans la catégorie conduite d'un essai clinique, des clarifications sont apportées.

Le **début d'un essai clinique** coïncide avec le premier acte de recrutement d'un participant potentiel en vue d'un essai clinique donné, sauf si le protocole en donne une autre définition.

De même, la **fin d'un essai clinique** coïncide avec la dernière visite du dernier participant, ou un moment ultérieur défini par le protocole.

Aussi, **l'arrêt temporaire d'un essai clinique** est sous la responsabilité du promoteur, en effet, l'arrêt temporaire correspondant à l'interruption non prévue par le protocole de la conduite d'un essai clinique par le promoteur dans l'intention de le reprendre ; contrairement à la **suspension d'un essai clinique** qui est sous la responsabilité désormais de l'EM.

2.3.5 Procédure d'autorisation de l'essai clinique (Chapitre II articles 4 à 14)

<u>Directive Européenne 2001/20/CE</u>	<u>Règlement Européen n°536/2014</u>
Evaluation par : - Une Autorité Compétente - Un ou plusieurs comité(s) d'éthique(s) Délai : 60 jours	Evaluation en deux parties : - une évaluation scientifique - une évaluation éthique réalisée par un comité d'éthique conformément aux modalités de chaque Etat Membre Délai : 45 jours

2.3.5.1 Etapes de la procédure selon la Directive 2001/20/CE

La transposition dans les 27 Etats Membres de la Directive conduit à des procédures similaires mais pouvant cependant être différentes selon le pays dans lequel l'essai clinique est conduit. Pour illustrer cela, nous prendrons l'exemple d'une demande d'Autorisation d'Essai Clinique (AEC) en France (2) (55).

2.3.5.1.1 Soumission de la demande

De manière générale, dans chaque Etat Membre, le promoteur de l'essai clinique soumet un dossier de demande d'AEC à deux instances nationales indépendantes afin d'expliquer le but et le protocole de la recherche :

- Une Autorité Compétente (AC) en matière de médicament, notamment l'ANSM pour la France, qui évalue la sécurité des participants inclus dans l'essai en étudiant la qualité et la sécurité des médicaments administrés pendant l'essai clinique, appelés dès lors « médicaments expérimentaux », le protocole de l'essai clinique et les brochures investigateurs. L'AC possède également un pouvoir de police sanitaire, à savoir qu'elle peut suspendre ou interdire un essai ou demander à ce que des modifications soient apportées à la recherche.

- Un ou plusieurs comité(s) d'éthique(s) (CE), par exemple le Comité de Protection des Personnes (CPP) pour la France, qui s'assure de la protection des participants inclus dans l'essai clinique en étudiant lui aussi le protocole de l'EC et le document de consentement éclairé remis à toute personne s'engageant dans l'essai.

2.3.5.1.2 Contenu du dossier de demande d'autorisation

Le dossier de demande d'autorisation est constitué de trois parties comme suit :

Documents du dossier de demande d'autorisation		
Dossier Administratif	Dossier de l'essai clinique	Dossier Médicament expérimental (DME)
✓ Lettre de demande d'autorisation ✓ Formulaire de demande ✓ L'attestation d'assurance	✓ Protocole (format ICH) ✓ Résumé du protocole ✓ Le consentement et la note d'information au patient ✓ Brochure investigateur	✓ Données portant sur la qualité chimique ou biologique et pharmaceutique ✓ Les données non cliniques et toxicologiques ✓ Les données cliniques

Tableau II : Contenu du dossier de demande d'AEC selon la Directive Européenne

2.3.5.1.3 Evaluation de la demande

Les deux autorités émettent un avis, en **60 jours** maximum, sur l'essai clinique en se basant sur la réglementation en vigueur et le respect des bonnes pratiques cliniques par le promoteur. Si l'AC et le CE émettent un avis favorable, l'essai clinique référencé sous un numéro d'identification peut commencer (2) (59).

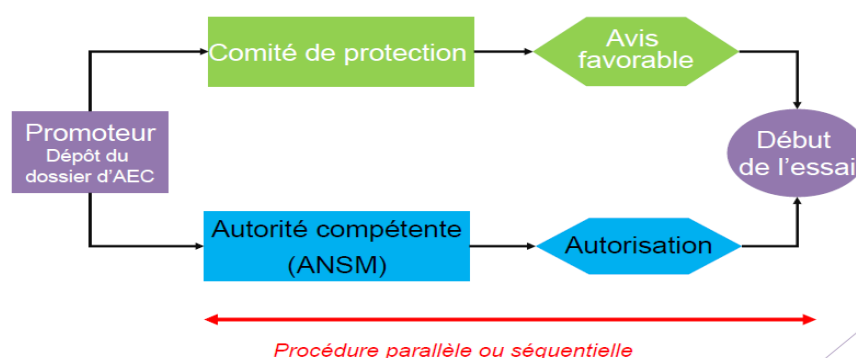


Figure VI : Procédure d'AEC en France selon la Directive 2001/20/CE

2.3.5.2 Etapes de la procédure selon le Règlement Européen n° 536/2014

Selon la proposition du Règlement Européen n°536/2014, chaque demande d'AEC fera l'objet d'une évaluation en deux parties (3) :

- La partie I correspondant à une évaluation scientifique et technique
- La partie II correspondant à une évaluation éthique réalisée par un comité d'éthique conformément aux modalités de chaque Etat Membre (annexe 2).

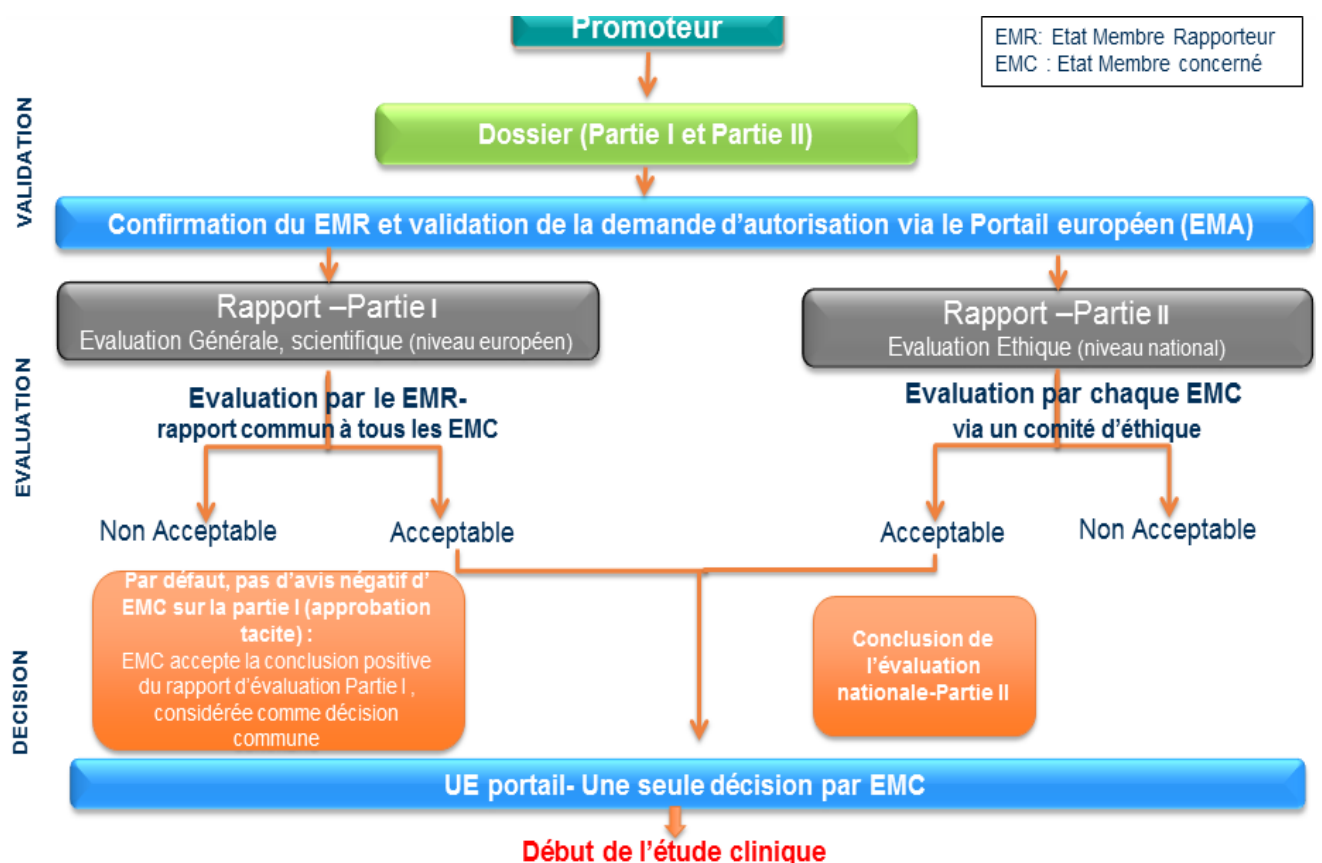


Figure VII : Procédure initiale d'évaluation d'un Essai Clinique selon le Règlement Européen

2.3.5.2.1 Soumission de la demande (article 5)

En vue de la simplification des procédures de dépôt de dossier de demande d'AEC (annexe 3), souvent lourdes et répétées pour chaque EM, la proposition de Règlement Européen précise qu'un seul dossier de demande d'AEC sera nécessaire et qu'il sera transmis à l'ensemble des EMC par l'essai clinique via le portail de l'Union.

Lors du dépôt du dossier, le promoteur devra proposer parmi les EMC par son EC, un Etat Membre rapporteur (EMR).

L'une des principales mesures du Règlement Européen est ici la création du concept « **d'Etat Membre Rapporteur** ». L'EM désigné rapporteur aura pour rôle de coordonner l'évaluation de la demande d'AEC pour l'ensemble des EM concernés par l'EC.

Ainsi, trois cas de figure sont alors envisageables :

- L'EMR désigné accepte le choix du promoteur et aucun autre EM n'est disposé à devenir le rapporteur.
- L'EMR proposé refuse d'évaluer le dossier de soumission et le notifie aux autres parties (dans un délai de 3 jours) : dans ces conditions, un autre EM peut se proposer et être désigné comme rapporteur.
- Aucun EM n'est disposé à devenir rapporteur ou au contraire, plusieurs EM souhaitent le devenir, dans ce cas un accord est alors conclu entre les différents EMC pour désigner le rapporteur ; si aucun accord n'est conclu, l'EMR est par défaut, celui proposé par le promoteur.

Via le portail de l'Union, l'EMR aura 6 jours à partir du dépôt du dossier pour faire savoir au promoteur et aux autres EMC par l'EC, qu'il est l'EMR.

Toutefois, les autres EMC par l'EC pourront communiquer à l'EMR toutes leurs observations sur le dossier de soumission dans un délai de 7 jours suivant le dépôt de la demande.

De ce fait, l'EMR disposera de 10 jours pour valider le dossier de demande d'AEC.

Au-delà de cette période, une notification de validation sera transmise au promoteur pour attester du début de la phase d'évaluation. En effet, sans réponse de la part de l'EMR, le dossier sera réputé complet et la validation du dossier tacite.

Dans le cas où le dossier serait incomplet, le promoteur aura à sa disposition 10 jours pour communiquer les pièces ou les informations manquantes à l'EMR ; passé ce délai, la demande d'autorisation du dossier d'EC, sera annulée dans tous les EMC.

Dans le cas contraire, L'EMR aura alors 5 jours pour affirmer ou non la validation du dossier.

L'évaluation du dossier se fait en plusieurs phases, laissant à chaque étape un droit un regard par l'ensemble des EMC, mais la communication avec le promoteur se fait seulement avec l'EMR.

Au final, selon la proposition du Règlement n° 536 /2014, un délai minimal de 10 jours et un délai maximal de **25 jours** est accordé à l'EMR pour la validation du dossier d'AEC (55).

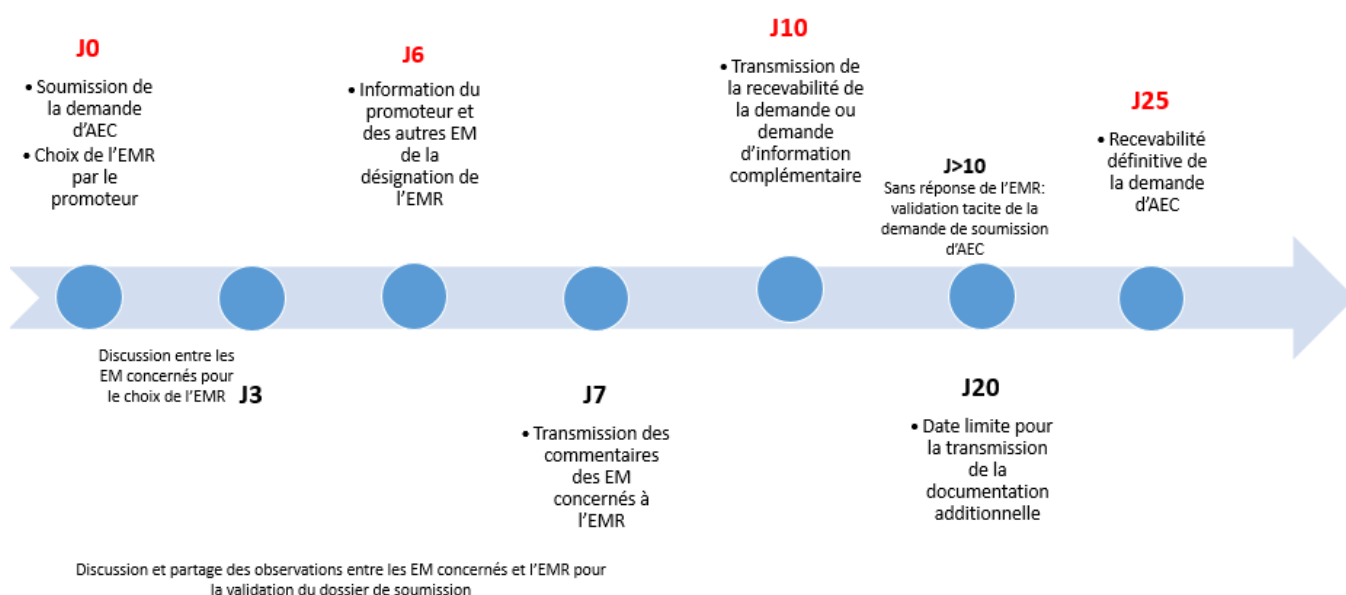


Figure VIII : Frise chronologique du process de recevabilité d'un dossier d'AEC selon le Règlement Européen

2.3.5.2.2 Contenu du dossier de demande d'autorisation (Chapitre IV article 25, annexe I)

Le contenu du dossier de demande initiale d'AEC est défini par la Commission Européenne. Ce dossier comprend l'ensemble de la documentation et des informations nécessaires à la validation et l'évaluation de la demande relative à :

- La conduite de l'essai clinique, incluant le contexte scientifique et les modalités choisies,
- Le promoteur, les investigateurs, les participants potentiels, les sites d'EC,
- Les médicaments expérimentaux et le cas échéant, les médicaments auxiliaires (propriétés, étiquetage, fabrication et contrôle),
- Les mesures pour protéger les participants.

Documents du dossier de demande d'autorisation	
Relatifs à la partie I	Relatifs à la partie II
- Lettre d'accompagnement - Formulaire de demande de l'Union - Protocole - Brochure Investigateur - Documents relatifs au respect des BPF pour le ME - Dossier du ME (DME) - Dossier du médicament auxiliaire (DMA) - Avis scientifique et plan d'investigation pédiatrique (PIP) - Contenu de l'étiquetage pour les ME	- Modalités de recrutement - Informations des participants, formulaire de consentement éclairé et procédure de consentement éclairé - Aptitude de l'investigateur - Adéquation des équipements - Preuve d'affiliation à une assurance ou à un mécanisme d'indemnisation - Dispositions financières et autres - Preuve du paiement de droit - Preuve de la conformité du traitement des données avec la législation européenne en vigueur sur la protection des données

Tableau III : Contenu du dossier de demande d'Autorisation d'Essai Clinique selon le Règlement

En outre, le contenu du dossier de demande d'AEC ne divergera pas du contenu actuel si ce n'est que le formulaire d'AEC demandé sous l'égide de la Directive 2001/20/CE prendra le nom de formulaire de demande de l'Union.

2.3.5.2.3 Rapport d'évaluation (articles 6, 7, 8)

Partie I :

L'EMR devra évaluer la demande en tenant compte des aspects suivants :

- La catégorie de l'essai clinique et notamment l'évaluation du risque,
- Le respect lié à la protection des personnes en se basant sur les bénéfices attendus en thérapeutique mais aussi en santé publique, ainsi que les risques et les inconvénients pour le participant à l'étude,

- Le respect des BPF et la conformité des exigences liées à l'importation des médicaments expérimentaux et à l'étiquetage,
- Le caractère exhaustif de la brochure investigateur.

Après l'analyse de tous ces aspects, l'EMR rédige un rapport d'évaluation intégrant ses conclusions.

Dans les 45 jours suivant la date de validation du dossier de soumission, l'EMR soumettra via le portail de l'Union le rapport final d'évaluation ainsi que sa conclusion pour l'AEC au promoteur et aux autres Etats Membres concernés.

L'EMR peut aboutir à trois conclusions différentes suivant les commentaires tirés de l'analyse du dossier d'AEC :

- la conduite de l'essai clinique est acceptable,
- la conduite de l'essai clinique est acceptable sous réserve du respect de conditions spécifiques,
- la conduite de l'essai clinique n'est pas acceptable.

Ce délai pourra être prolongé à 95 jours en cas d'EC portant sur des thérapies innovantes afin de permettre aux AC de consulter les experts nécessaires en cas de besoin.

Lorsque plusieurs états européens sont concernés par l'essai clinique, le processus d'évaluation se déroule suivant trois phases :

- Une phase d'évaluation initiale d'une durée de 26 jours à compter de la date de validation du dossier d'AEC. Elle correspond à l'élaboration du rapport de la partie I. Cette phase ne concerne que l'EMR.
- Une phase d'examen coordonné, effectuée sous 12 jours à compter de la fin de la phase d'évaluation initiale. A ce stade, tous les EMC par l'EC, examinent conjointement le rapport fourni par l'EMR en émettant leurs commentaires.
- Et enfin, une phase de consolidation s'étalant sur 7 jours. Cette étape est consacrée à la correction du rapport de la partie I en tenant compte des commentaires et observations des autres EM et s'achève par la diffusion de la partie I finale du rapport au promoteur et aux autres Etats membres concernés.

Entre la date de validation du dossier et la date du rapport de la partie I, si des informations complémentaires de la part du promoteur sont nécessaires, seul l'EMR est en droit de demander ces informations. Par conséquent, le délai avant l'émission de la partie I du rapport d'évaluation sera alors prolongé de 31 jours au maximum.

Pour répondre aux questions de l'EMR, le promoteur disposera d'un délai n'excédant pas 12 jours.

Après réception des informations complémentaires, l'examen coordonné puis la phase de consolidation a lieu.

En outre, l'EMR devra répondre dans les 19 jours suivants, après consultation des autres EMC.

Néanmoins, un EMC peut désapprouver la conclusion de la partie I rendue par l'EMR, uniquement s'il considère que la participation d'un patient à l'EC implique une prise en charge de qualité inférieure à celle normalement existante dans l'EMC, ou que l'EC constitue une violation de son droit national (comme par exemple la restriction de l'utilisation de certains types de médicaments), ou encore s'il émet des observations liées à la sécurité des participants à la recherche ou à la fiabilité et à la robustesse des données justifiant la recherche.

Par voie de conséquence, le désaccord de l'EMC sera notifié aux autres EM (concernés ou non), au promoteur ainsi qu'à la Commission Européenne.

Partie II :

Pour cette partie, chaque EMC par l'essai clinique évalue, pour son propre territoire, la demande en prenant en compte les aspects suivants :

- Les exigences relatives au consentement éclairé,
- Les modalités de rétribution, d'indemnisation des participants et des investigateurs,
- Le respect des modalités relatives au recrutement des participants,
- Le respect de la réglementation européenne relative à la protection des données personnelles,
- La vérification de la qualification/compétence des investigateurs et autres personnes impliquées pour conduire l'essai clinique,
- La vérification d'une assurance permettant d'indemniser les participants en cas de dommages lié à l'essai clinique,
- L'adéquation entre le choix des participants, les sites d'EC et les objectifs de la recherche,

- La réglementation applicable en matière de collecte, conservation et utilisation future des échantillons biologiques des participants.

Comme pour la partie I du rapport d'évaluation, chaque EMC disposera de 45 jours à compter de la date de validation du dossier d'AEC pour soumettre via le portail de l'Union au promoteur la partie II du rapport d'évaluation et ses conclusions en matière d'éthique.

Dans le cas où un EM exigerait des informations complémentaires au promoteur, le délai de réponse pourra être prolongé de 31 jours ; ainsi, pour répondre aux questions, le promoteur disposera alors d'un délai n'excédant pas 12 jours.

Dans tous les cas, les EMC ne peuvent demander d'informations complémentaires au promoteur après la date du rapport de la partie I établi par l'EMR (3) (55).

2.3.5.2.4 Décision finale

Chaque EM notifie via le portail si l'EC est autorisé, autorisé sous conditions ou fait l'objet d'un refus d'autorisation.

Cette décision finale unique sera publiée dans un délai de 5 jours suivant la date d'émission du rapport d'évaluation final ou du dernier jour de l'évaluation. On parle alors de « **date de notification** ».

Si un EM concerné n'a pas notifié au promoteur sa décision pour l'évaluation de la partie II dans les délais impartis, la conclusion rendue par l'EMR sur la partie I sera réputée être celle de l'EMC. Intervient ici la notion de **date de notification tacite**.

Un EM peut refuser d'autoriser un EC dans les conditions suivantes :

- S'il est en désaccord avec la partie I, possible uniquement dans les cas suivants :
 - o Lorsque l'EM considère que la participation d'un individu à l'essai entraînerait un traitement de qualité inférieur au traitement de référence dans son pays,
 - o Lorsque qu'il y a violation du droit national concernant l'utilisation de cellules humaines ou animales, de médicament abortifs, et de produits stupéfiants.
- Ou, s'il estime que les éléments de la partie II ne sont pas satisfaisants,

- Ou, si un comité d'éthique a donné un avis négatif valable dans tout l'EMC.

Dans le cas d'un refus d'autorisation dû à la partie II du rapport d'évaluation, une procédure d'appel pourra être engagée par le promoteur spécifiquement dans l'EM en question.

Dans tous les cas, si la conclusion de la partie I rendue par l'EMR est la non-autorisation de l'EC, celle-ci sera alors admise comme celle de tous les EMC.

Suite à un refus, le promoteur pourra choisir de présenter une nouvelle demande d'AEC suivant la même procédure d'évaluation.

En résumé, si nous prenons comme exemple la France :

- Un EC peut être autorisé (ou autorisé sous conditions) si :
 - Ni l'ANSM, ni le CPP ne conteste l'évaluation de l'EMR sur la partie I et que l'évaluation de la partie II par le CPP est favorable à l'autorisation de l'EC.
- Un EC peut être refusé si :
 - Soit l'EMR conclut sur la partie I que l'EC n'est pas acceptable,
 - Soit le CPP rend un avis défavorable sur la partie II
 - Soit l'ANSM et/ou le CPP conteste l'évaluation de la partie I, pour l'une des raisons définies précédemment, et uniquement dans ce cas.

En d'autres termes, la révision de la Directive Européenne 2001/20/CE impliquera une réorganisation du traitement des dossiers au sein des Etats Membres. En effet, le délai, qui est actuellement de 60 jours, est porté à 45 jours avec le nouveau règlement, sauf en cas de demande d'informations complémentaires, auquel cas le délai sera allongé.

Le nouveau processus d'évaluation, tel qu'il est décrit, met en jeu de nombreux acteurs. Les équipes d'évaluation des différents EM devront donc travailler en étroite collaboration, contrairement à aujourd'hui où les communications entre eux se limitent aux notifications des différentes autorisations afin de compléter les dossiers de demande d'AEC.

Le portail de l'Union jouera ici un rôle essentiel dans les communications inter-Etats Membres.

Un point de contact national sera désigné par chaque EM afin de faciliter toutes les procédures. L'ensemble de ces points de contact constituera le **Groupe de Consultation et de Coordination des Essais Cliniques** (GCEC), présidé par un représentant de la Commission Européenne (3) (55).

2.3.5.2.5 Particularités (articles 8, 10, 12, 13 et 14)

- Caducité de l'autorisation (article 8)

Si aucun participant n'a été inclus dans l'Etat Membre concerné dans les deux ans à compter de la date de notification de l'autorisation, cette dernière devient caduque.

Cependant, le promoteur peut demander un prolongement du délai conformément à la procédure de « modification substantielle » que nous verrons dans le prochain paragraphe (3).

- Considérations spécifiques pour les populations vulnérables (article 10)

Lors des EC impliquant des mineurs, une expertise pédiatrique sera recommandée lors de l'évaluation.

Lorsque les participants sont des personnes incapables ou si les participantes sont des femmes enceintes ou allaitantes, l'évaluation se basera sur une expertise dans la pathologie et la population concernée.

Enfin, pour les EC effectués en situation d'urgence, une attention particulière sera accordée aux conditions dans lesquelles l'EC est appliqué (3).

- Soumission et évaluation des demandes limitées aux aspects de la partie I ou la partie II (article 11)

Si le promoteur le demande, la demande d'autorisation et son évaluation peuvent être limitées aux aspects couverts par la partie I.

Après la notification de la conclusion sur cette partie I, le promoteur peut, dans les deux ans suivant, déposer une demande d'autorisation limitée à la partie II. Lors de cette demande, il devra déclarer qu'aucune modification substantielle qui aurait un impact sur l'évaluation de la partie I du rapport n'a été relevée. Si le délai de deux ans est dépassé, la demande liée à la partie I est considérée comme caduque (3).

- Retrait de la demande (article 12)

Le promoteur peut retirer sa demande à tout moment jusqu'à la date du rapport final de la partie I. Elle est alors considérée comme retirée pour tous les EMC. De plus, les raisons du retrait devront être communiquées via le portail de l'Union (3).

- Re-soumission de la demande (article 13)

Le promoteur aura la possibilité de resoumettre sa demande, soit après un refus, soit après un retrait. La demande sera alors considérée comme une nouvelle demande d'un autre EC (3).

- Ajout d'un pays participant (article 14)

Si le promoteur souhaite étendre un essai clinique autorisé à un autre EM, il devra déposer un dossier de demande auprès dudit EM par l'intermédiaire du portail de l'Union.

Ce dossier ne pourra être déposé qu'après la date de notification de la décision d'autorisation initiale. Le nouvel EM concerné notifie au promoteur, sous la forme d'une décision unique, sa conclusion quant à l'autorisation de l'EC, dans un délai de 52 jours à compter de la date de dépôt de demande.

Le processus d'évaluation de la demande est identique à celui de la demande initiale d'AEC expliquée précédemment (3).

On remarque ainsi que l'ajout a posteriori d'un EM au sein d'un EC est pratiquement équivalent en termes de délai à une soumission initiale d'autorisation d'EC.

L'enjeu majeur est donc de bien planifier en amont l'EC afin d'éviter au maximum l'ajout a posteriori d'EM ce qui entraînerait des retards conséquents dans le déroulement de l'EC.

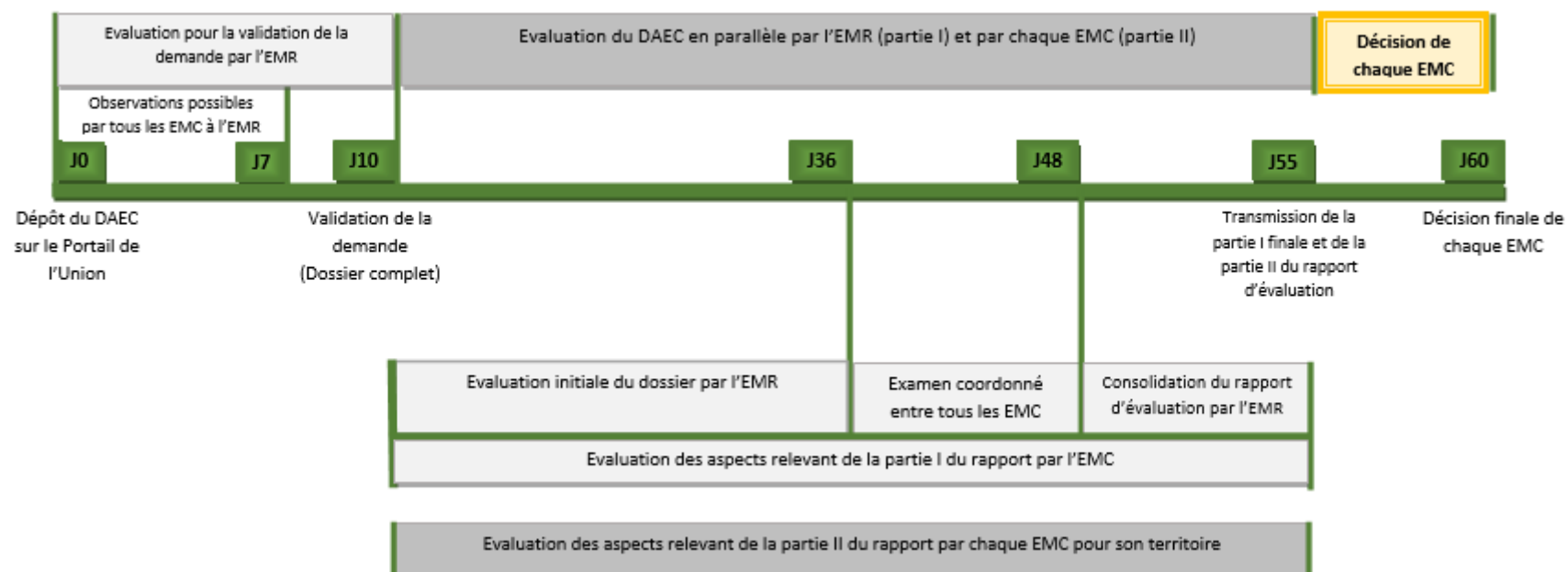


Figure IX : Dossier d'Autorisation d'Essai Clinique :
Évaluation parallèle des aspects relevant la partie I et de la partie II

2.3.6 Procédure d'autorisation d'une modification substantielle (Chapitre III articles 15 à 24)

<u>Directive Européenne 2001/20/CE</u>	<u>Règlement Européen n°536/2014</u>
Evaluation par : - Les Autorités compétentes - Le comité d'éthique Délai : 60 jours	Délais raccourcis pour l'autorisation de modification substantielle Trois possibilités de demandes en fonction des parties I et II Evaluation possible par EMR et/ou EMC Délai : 44/ 49 jours minimum

2.3.6.1 Etapes de la procédure via le Règlement Européen n° 536/2014 :

Selon le nouveau règlement, une **Modification Substantielle** (MS) correspond à tout changement apporté à n'importe quel aspect de l'essai clinique après notification de la décision, susceptible d'avoir une incidence substantielle sur la sécurité ou le droit des participants ou sur la fiabilité et la robustesse des données obtenues lors de l'essai clinique.

Cette procédure d'autorisation de MS suit les mêmes modalités que l'autorisation initiale de l'EC, à savoir, dépôt d'un dossier de demande d'autorisation de MS, validation de la demande par l'EMR ou l'EMC, évaluation de la demande par l'EMR et/ou l'EMC, et décision de chaque EMC.

Trois cas de figure se présentent (3) (55) :

- Modification impactant uniquement la partie I du dossier
- Modification impactant uniquement la partie II du dossier
- Modification impactant la partie I et II du dossier

Impact sur la partie I du dossier :

L'EMR reste le même par rapport à l'évaluation initiale de la demande d'AEC.

2.3.6.1.1 Validation de la demande (article 17)

Chaque EMC peut transmettre ses observations sur la validation de la demande de MS dans un délai de 5 jours, au lieu des 7 jours accordés dans l'autorisation initiale. L'EMR dispose quant à lui, de 6 jours pour valider ou non la demande à compter du dépôt du dossier et en prenant connaissance des observations formulées par les autres EM ; passé ce délai, la demande est considérée comme validée.

Dans le cas où l'EMR ne valide pas la demande, le promoteur dispose de 10 jours pour commenter ou compléter ses informations ; passé ce délai, la demande est considérée comme retirée dans tous les EM. Suite à la réception des observations et/ ou du dossier complet, l'EMR dispose de 5 jours pour notifier au promoteur s'il valide ou non la demande. De même, passé ce délai, la demande est réputée se rapporter à un aspect relevant de la partie I et est considérée comme validée.

Le délai de validation est donc de 6 jours minimum et de 21 jours maximum.

2.3.6.1.2 Évaluation de la demande (article 18)

L'EMR évalue la demande concernant un aspect relevant de la partie I et élabore un rapport d'évaluation. Il transmet ce rapport ainsi que sa décision au promoteur et aux autres EMC.

Pour les EC impliquant plus d'un EM, les étapes d'évaluation de la demande de MS sur les aspects de la partie I du rapport sont les mêmes que pour la demande d'AEC initiale :

- Evaluation initiale par l'EMR, dans un délai de 19 jours,
- Evaluation coordonnée entre tous les EMC, dans un délai de 12 jours,
- Consolidation de l'évaluation par l'EM, dans un délai de 7 jours

L'EMR dispose donc de 38 jours minimum à compter de la date de validation pour soumettre son rapport final d'évaluation dans lequel il se prononce sur l'acceptabilité de la MS.

Pour des raisons particulières, le délai peut être allongé de :

- 50 jours dans le cadre de médicaments de thérapie innovante. Dans ces conditions, le délai maximal est de 88 jours,
- 31 jours si l'EMR demande au promoteur des informations complémentaires. Dans ces conditions le délai maximal est de 69 jours. Ces 31 jours sont dans ce cas subdivisés en :
 - o 12 jours de réponse accordés au promoteur. Si ce délai est dépassé, la demande est considérée comme retirée dans tous les EM.
 - o 19 jours accordés au EMR pour finaliser l'évaluation.

Au bout de cette évaluation, on détermine la date de transmission du rapport d'évaluation.

2.3.6.1.3 Décision de la demande (article 19)

Chaque EMC notifie sa décision (autorisation de la MS, autorisation sous condition, rejet de l'autorisation) au promoteur dans les 5 jours suivant la date de transmission du rapport d'évaluation. Passé ce délai, la décision de l'EMR est réputée être la décision de l'EMC.

Dans le cas où l'EMR conclut que la modification substantielle :

- N'est pas acceptable, il s'agit de la décision pour tous les EMC,
- Est acceptable, les EM prononcent leur avis sur cette décision.

Ainsi, la décision d'autorisation ou de refus d'une MS sur la partie I uniquement est obtenue dans un délai minimum de 49 jours et maximum de 95 jours.

Impact sur la partie II du dossier :

2.3.6.1.4 Validation de la modification (article 20)

L'Etat membre concerné dispose de 6 jours pour valider ou non la demande à compter du dépôt du dossier ; passé ce délai, la demande est considérée comme validée.

Si l'EMC ne valide pas la demande, le promoteur dispose de 10 jours pour commenter ou compléter ses informations. Passé ce délai, la demande est considérée comme retirée dans l'EMC. Ce dernier dispose ensuite de 5 jours à compter de la réception des observations ou dossier complet pour notifier au promoteur s'il valide ou non la demande ; passé ce délai, la demande est considérée comme validée.

Dans ces conditions le délai de validation est donc de 6 jours minimum et au maximum de 21 jours.

2.3.6.1.5 Evaluation et Décision de la modification (article 20)

L'EMC dispose de 38 jours à partir de la date de validation pour soumettre son rapport d'évaluation dans lequel il se prononce sur l'acceptabilité de la MS et sa décision (autorisation, autorisation sous conditions, rejet de l'autorisation).

Passé ce délai, la MS est réputée autorisée dans l'EMC.

Pour des raisons particulières, le délai peut être allongé de 31 jours si l'EMC demande au promoteur des informations complémentaires. Dans ces conditions le délai maximal est de 69 jours. Ces 31 jours sont dans ce cas subdivisés en :

- 12 jours de réponse accordés au promoteur. Si ce délai est dépassé, la demande est considérée comme retirée dans l'EMC.
- 19 jours accordés à l'EMC pour finaliser l'évaluation. Si ce délai est dépassé, la MS est réputée autorisée dans l'EMC.

Ainsi, la décision d'autorisation ou de refus d'une MS sur la partie II uniquement est obtenue dans un délai de minimum 44 jours et maximum de 90 jours.

Impact sur les parties I et II du dossier :

Dans ce cas la validation de la demande (article 21) se reporte à la validation de la partie I, l'évaluation de la MS (articles 21 et 22) se reporte quant à elle aux parties I et II respectives comme détaillées précédemment.

En ce qui concerne la décision (article 23), chaque EMC notifie sa décision (partie I et II confondues) au promoteur dans les 5 jours suivants la date de transmission du rapport d'évaluation ou du dernier jour de la période d'évaluation de la partie II.

Passé ce délai, la décision de l'EMR sur la partie I est réputée être la décision de l'EMC.

Si l'EMR conclut sur la partie I que la modification substantielle (60) (61) :

- n'est pas acceptable, cette conclusion est réputée être la conclusion de tous les EMC.
- est acceptable, les Etats Membres prononcent leur avis sur cette décision.

Recevabilité	Evaluation de la partie I	Evaluation de la partie II	Décision finale	Total (maximum)
<u>Demande initiale d'autorisation d'essai clinique</u>				
10 – 25 jours	45 – 76 jours	Idem que la partie I	5 jours	60 – 106 jours
<u>Ajout d'un Etat Membre</u>				
NA	52 – 83 jours	Idem que la partie I	NA	52 – 83 jours
<u>Modification substantielle</u>				
6 – 21 jours	38 – 69 jours	Idem que la partie I	5 jours (partie I) NA (partie II)	I : 49 – 95 jours II : 44 – 90 jours

Tableau IV : Récapitulatif des délais imposés par le Règlement Européen

2.3.7 Protection des participants et consentement éclairé (chapitre V)

<u>Directive Européenne 2001/20/CE</u>	<u>Règlement Européen n°536/2014</u>
Cadre mis en place sur les dispositions des essais cliniques sur les mineurs et les incapables majeurs non en mesure de donner leur consentement éclairé légal.	Plus de transparence vis-à-vis des informations diffusées aux patients. Protection des mineurs renforcées avec la participation du mineur à la procédure de consentement éclairé. Apport de précision sur les essais cliniques sur des femmes enceintes ou allaitantes. Apparition du terme « essai clinique en grappes » et encadrement des essais cliniques en « situation d'urgence ».

2.3.7.1 Règles générales (article 28)

Depuis la déclaration d'Helsinki (13), la protection des participants et l'obtention d'un consentement éclairé est un prérequis à la mise en œuvre d'un essai clinique. Cela se perpétue dans cette proposition de règlement, en effet, un essai clinique ne peut être conduit que si un certain nombre de conditions sont réunies (conditions listées dans l'article, telles que bénéfices justifiant les risques, consentement des personnes, minimisation de la douleur etc.)

Le promoteur peut prévoir de demander au participant s'il accepte que ses données soient utilisées en dehors du protocole de l'EC en question, uniquement pour des objectifs scientifiques. Ce consentement peut être retiré à tout moment par le participant (ou son représentant légal). Une étude future avec de telles données sera alors conduite conformément à la réglementation relative à la protection des données.

Tout participant peut retirer son consentement à sa participation à l'EC sans justification. Cependant, ce retrait n'a pas d'incidence sur les activités déjà conduites et sur l'utilisation des données du participant préalablement collectées avant ce retrait (3) (55).

2.3.7.2 Consentement éclairé (article 29)

Le consentement doit être écrit, daté et signé par :

- la personne ayant donné l'information au préalable et,
- la personne participant à la recherche (ou son représentant le cas échéant) après que l'information lui ait été délivrée, ou
- un témoin impartial attestant le consentement du participant lorsque ce dernier n'est pas en mesure d'écrire et que des moyens spécifiques ont été mis en œuvre pour recueillir son consentement.

Une copie du document signé (ou de tout autre moyen d'enregistrement du consentement) doit être fournie au participant (ou à son représentant légal).

Le consentement éclairé doit être documenté.

Le participant (ou son représentant légal) doit disposer d'un temps de réflexion suffisant avant de donner son consentement et disposer d'informations :

➤ lui permettant de comprendre :

- la nature, les objectifs, les bénéfices, les implications, les risques et les inconvénients de l'essai,
- ses droits et ses garanties concernant sa protection (droit de refuser de participer, de se retirer sans subir préjudice et sans justification...),
- les conditions dans lesquelles l'essai sera mené,
- les traitements alternatifs et les conditions de son suivi s'il se retire,

➤ exhaustives, concises, claires, pertinentes et compréhensibles par une personne non initiée,

➤ qui lui auront été fournies auparavant lors d'un entretien par un membre qualifié de l'équipe de l'investigateur,

➤ concernant les indemnités en cas de dommages subis,

➤ sur le numéro UE de l'essai et sur la disponibilité des résultats de l'EC.

Un document écrit doit reprendre l'ensemble des informations citées ci-dessus et doit être mis à la disposition du participant (ou de son représentant légal).

Le contenu des informations ainsi que le discours employé lors de l'entretien préalable doivent être adaptés aux caractéristiques de la population concernée ainsi qu'aux particularités individuelles de chaque participant.

La personne ayant donné l'information doit s'assurer que le participant (ou son représentant légal) les a bien compris.

Le participant doit être informé que le résumé des résultats de l'essai ainsi qu'un résumé compréhensible par une personne non initiée seront disponibles sur la base de données de l'UE quelque soit les conclusions de l'essai, et si possible lorsque ces résumés sont disponibles.

Si le droit national le requiert, les signatures du participant incapable ET de son représentant légal doivent être recueillies.

Si le droit national le requiert, le participant mineur qui est en mesure de donner son opinion et d'évaluer l'information qui lui est donnée, doit également consentir à participer à l'essai (3).

2.3.7.3 Consentement lors des essais par grappes (article 30)

Lorsqu'un essai clinique est conduit exclusivement dans un EM, celui-ci peut autoriser l'investigateur à obtenir le consentement éclairé selon des modalités simplifiées à condition que certaines conditions soient réunies (3) :

- Conditions cumulatives
 - les modalités simplifiées pour obtenir le consentement ne contredisent pas la loi nationale de l'EMC,
 - la méthodologie de l'essai clinique implique que des groupes de participants, au lieu de participants individuels, reçoivent différents médicaments expérimentaux dans l'essai clinique,
 - l'essai clinique est un EC à faible niveau d'intervention et les médicaments expérimentaux sont utilisés conformément à leur AMM,

- il n'y a pas d'intervention autre que le traitement standard des participants,
- le protocole justifie les raisons de l'obtention d'un consentement simplifié, et décrit le champ de l'information fournie aux participants et les moyens de fournir cette information.

- Modalités simplifiées de consentement

Le consentement éclairé sera considéré comme ayant été obtenu si le participant :

- est clairement informé sur l'essai clinique (nature, objectifs, bénéfices, risques etc.), sur ses droits (retrait, refus...) et sur la disponibilité des résultats ET,
- n'émet pas d'objection à participer à l'essai clinique.

Il est ainsi souligné le fait que le consentement écrit n'est pas obligatoire pour ce type d'essai.

- L'Investigateur aura pour devoir de documenter tous les refus et les retraits et de s'assurer qu'aucune donnée relative à l'essai clinique ne soit collectée postérieurement dans ces cas.

2.3.7.4 Essais cliniques sur les personnes vulnérables : personnes incapables, mineurs et femmes enceintes ou allaitantes (articles 31, 32, 33)

Les médicaments, lorsqu'ils sont destinés à l'enfant ou l'adolescent, ne peuvent être testés uniquement chez l'adulte. Il faut donc faire des EC chez l'enfant car (3) :

- leurs organes ne réagissent pas aux médicaments de la même façon que ceux d'un adulte ; un enfant n'éliminant pas un médicament comme un adulte,
- certaines maladies ne concernent que les enfants,
- il faut adapter les doses à leur âge et à leur poids,
- il est nécessaire d'adapter les formes galéniques aux enfants ; des formes liquides ou en granules sont préférables,
- il faut autant que possible, trouver des goûts, des saveurs qui conviennent aux enfants.

Pour toutes ces raisons, on ne peut se contenter des résultats obtenus dans les EC chez l'adulte. Il est donc nécessaire, pour une meilleure efficacité et sécurité, de tester sur les enfants et les adolescents, les médicaments qui leur sont destinés avant la généralisation de leur usage.

La réglementation relative aux EC prévoit de manière générale, la mise en place de dispositions particulières pour la protection de la population mineure.

Le Règlement Européen des EC renforce une fois de plus la protection des mineurs lors d'un EC en imposant que le mineur soit intégré à la procédure de consentement éclairé d'une façon adaptée compte tenu de son âge et de sa maturité mentale.

Il en va de même pour la protection des populations de personnes incapables qui sont incités à prendre part à la procédure de consentement éclairé dans la mesure du possible.

Dans ce même optique de protection des populations vulnérables, le Règlement Européen apporte un cadre aux EC pratiqués sur les femmes enceintes ou allaitantes (62). Ainsi, pour qu'un EC soit réalisé sur une femme enceinte ou allaitante, les conditions suivantes devront être respectées :

- l'EC devra avoir le potentiel de produire un bénéfice direct pour la femme enceinte ou allaitante ou pour son embryon, son fœtus ou l'enfant après sa naissance, supérieur aux risques et aux contraintes en jeu ;
- si l'EC ne produit pas de bénéfice direct, il ne pourra avoir lieu que si :
 - un EC d'une efficacité comparable ne peut être menée sur des femmes qui ne sont ni enceintes ni allaitantes,
 - l'EC contribue à atteindre des résultats qui peuvent être profitables aux femmes enceintes ou allaitantes ou à d'autres femmes pour ce qui touche à la reproduction, ou à d'autres embryons, fœtus ou enfants,
 - l'EC ne présente qu'un risque minime et une contrainte minime pour la femme enceinte ou allaitante ou pour son embryon, son fœtus ou l'enfant à la naissance,
- tout effet néfaste sur la santé de l'enfant soient écartés,
- aucun encouragement ni avantages financiers ne soient accordés hormis une compensation pour les frais et pertes de revenus directement liés à la participation dans l'EC.

2.3.7.5 Mesures nationales additionnelles (article 34)

Les EM peuvent conserver des mesures spécifiques concernant (3) :

- les personnes réalisant leur service militaire, ou
- les personnes privées de liberté, ou
- les personnes, qui, du fait d'une décision de justice, ne peuvent participer à un EC, ou
- les personnes placées dans des établissements d'hébergement et de soins.

2.3.7.6 Essais cliniques en situation d'urgence (article 35)

Le consentement éclairé pour la participation à un EC pourra être obtenu après la décision d'inclure le participant dans l'EC, à condition que cette décision soit prise au moment de la première intervention sur le participant, conformément au protocole et si l'ensemble des conditions suivantes sont réunies (3) :

- en raison de l'urgence de la situation, causée par une condition médicale soudaine mettant la vie en danger ou grave, le participant ne peut recevoir l'information et donner son consentement avant l'EC,
- il existe des raisons scientifiques permettant de prévoir que le sujet en tirera un bénéfice,
- la fenêtre thérapeutique ne permet pas d'obtenir son consentement éclairé,
- l'investigateur certifie qu'il n'a pas connaissance que le participant a préalablement émis des objections à participer à l'essai,
- l'EC ne peut être conduit exclusivement qu'en situation d'urgence.

Le consentement doit être recherché par l'investigateur auprès du participant (ou son représentant légal) dès que possible.

Si le participant (ou son représentant légal) ne donne pas son consentement à l'EC, il doit être informé de son droit d'opposition à l'utilisation des données obtenues dans l'EC.

2.3.7.7 Compensation de dommages (article 76)

Les EM veilleront à ce que des systèmes de compensation de tout dommage que subirait un participant en raison de sa participation à un EC conduit sur le territoire soient en place sous la forme d'une assurance, d'une garantie ou de dispositions similaires, qui sont équivalentes pour ce qui est de leur finalité et adaptées à la nature et à l'ampleur du risque.

Les EM n'exigeront pas un recours supplémentaire de la part du promoteur pour les EC à faible niveau d'intervention si d'éventuels dommages qui pourraient être subis par un participant en raison de l'utilisation du médicament expérimental conformément au protocole de l'EC sont couverts par un système de compensation déjà en place (3) (55).

2.3.8 Notifications de sécurité dans le cadre d'un essai clinique (chapitre VII)

<u>Directive Européenne 2001/20/CE</u>	<u>Règlement Européen n°536/2014</u>
Ne développe pas ce sujet de manière détaillé	Apport de clarifications et identification des responsabilités Ajout d'une annexe (III) définissant le contenu des informations de sécurité à rapporter aux Autorités

Les responsabilités de la Pharmacovigilance (PV) correspondent aux obligations du promoteur en termes de sécurité d'utilisation du médicament expérimental.

Ainsi, selon les BPC, certaines activités font parties des obligations réglementaires des promoteurs en terme de vigilance (44). On compte parmi ces activités (3) :

2.3.8.1 Gestion des évènements indésirables (articles 40,41,42)

Lors de la réception d'évènements indésirables par le promoteur, la PV va s'assurer de leur bonne prise en charge, à savoir leur enregistrement dans le dossier de l'étude et de leur saisie dans la base de vigilance du promoteur en conformité avec la déclaration initiale.

La collecte des événements indésirables évolue avec cette proposition de Règlement, en effet, les responsabilités de l'investigateur sont définies. Ainsi, alors que dans la directive, son rôle consistait juste à notifier les EI au promoteur, dans le règlement il devra à la fois documenter et notifier ces EI au promoteur. Par ce fait, la notion de traçabilité apparaît.

Aussi, la proposition de Règlement renforce le cadre de la notification par l'investigateur des événements indésirables et des événements indésirables graves au promoteur, en statuant sur un délai maximum de 24 heures, dans le but d'harmoniser les pratiques suivant les recommandations des promoteurs et des investigateurs. En effet, certains investigateurs considéraient qu'ils devaient transmettre l'événement « immédiatement » à partir du moment où ils détenaient des informations suffisamment pertinentes ; alors que d'autres considéraient qu'ils devaient envoyer l'événement même si le cas était peu documenté.

De plus, désormais l'investigateur devra envoyer des rapports de suivi afin de permettre au promoteur de réévaluer la balance bénéfice/risque en continu.

Aussi, il devra notifier les événements survenant après l'arrêt de l'EC ; cette exigence absente dans la présente directive met l'accent sur la sécurité du patient pendant l'étude et même après la fin de l'étude.

Dans le cadre de la notification par le promoteur aux AC des suspicions d'effets indésirables graves et inattendus (EIGI) ou SUSAR, encore une fois la proposition de Règlement marque son caractère renforçant en précisant le type d'EIGI qui devront être notifié.

Le champ de notification est élargi, en effet, le promoteur d'un EC conduit dans au moins un EM notifie par voie électronique et sans délai à la base de données européenne (EudraVigilance), toutes les informations pertinentes sur des suspicions d'EIGI suivants :

- Toutes les suspicions d'EIGI de médicaments expérimentaux survenant dans le cadre dudit essai clinique, qu'elles soient survenues sur un site d'EC dans l'Union ou dans un pays tiers,
- Toutes les suspicions d'EIGI liés à la même substance active, quel que soit sa forme pharmaceutique et son dosage ou l'indication étudiée, dans des médicaments expérimentaux utilisés dans l'EC, survenues au cours d'un essai clinique conduit exclusivement dans un pays tiers, si ledit EC est promu par le promoteur ou par un autre,

- Toutes les suspicions d'EIGI liées à des médicaments expérimentaux, se produisant chez tout participant à l'EC qui sont identifiées par le promoteur ou qui sont portées à son attention après la fin de l'EC.

Autrement dit, alors que la Directive 2001/20/CE apporte peu de précision ; avec le Règlement Européen, le champ de notification est élargi à tous les EIGI peu importe le pays d'origine, et notamment ceux liés à la même substance active que le médicament ainsi qu'aux EIGI survenant après l'arrêt de l'EC.

Quant aux délais de notification, aucune modification n'est apportée par cette proposition de règlement ; de ce fait le délai de 15 jours est maintenu.

Cependant, le nouveau règlement précise les modalités de déclarations des EIGI dont la gravité a été modifiée, c'est-à-dire que lorsque l'EIGI a finalement entraîné la mort du patient ou mis en jeu son pronostic vital ; la mise à jour de l'EIGI doit être transmise dans un délai maximum de 7 jours après la prise de connaissance de cette nouvelle information.

En ce qui concerne le support de la transmission des informations, la déclaration systématique des EIGI se fera sur la base de donnée européenne.

La nouvelle réglementation prévoit la mise en place d'un formulaire électronique unique pour permettre aux promoteurs de notifier directement les EIGI dans la base de donnée Eudragilance, ce qui n'est actuellement pas possible sous l'égide de la Directive 2001/20/CE. La saisie se fait par connexion directe à la base, ou par transmission de fichier XML répondant aux standards de l'E2B.

Il est à savoir que l'accès à la base de donnée est en pleine révision, en effet, elle est actuellement accessible aux autorités, aux détenteurs d'AMM ainsi qu'aux promoteurs pour leurs produits. La discussion porte sur l'ouverture à un public plus large de chercheurs et de sociétés civiles par exemple.

L'évaluation de toutes les données de sécurité citées ci-dessus sera réalisée en coopération avec tous les EM concernés. Le Règlement ne prévoit donc pas que les comités d'éthiques soient notifiés de tous ces événements, cependant, ils peuvent participer à leur évaluation lorsque le droit national le prévoit.

2.3.8.2 Rédaction de rapports de sécurité (article 43)

La PV a pour obligation de fournir annuellement un rapport de sécurité concernant le médicament expérimental. Le format normal est le Development Safety Update Report (DSUR). Il a pour objectif de fournir une revue cumulative des données de sécurité depuis le début de la recherche tout en apportant une analyse des données de sécurité sur la période couverte par le rapport. Il contient le détail de tous les événements, sans distinction de critère de gravité, de causalité et de leur caractère attendu ou inattendu. Dans ce rapport sont aussi mentionnés les décès survenus au cours de l'étude et leur cause. Il contient uniquement des données agrégées et anonymisées.

Ce document représente un outil indispensable permettant au promoteur la réévaluation annuelle de la balance bénéfice/risque au cours d'une étude.

Actuellement, pour les essais multicentriques internationaux, les DSUR doivent être transmis individuellement aux Autorités de santé de chaque Etat Membre où l'EC est mis en place ainsi qu'aux comités d'éthiques, et ce avec des modalités de présentation (langue, format d'envoi, ...) variables. Avec le Règlement Européen, ces derniers devront être transmis à l'EMA par le biais de la base de données européenne Eudragilance. Il sera à la charge de chacun des EM d'en extraire leurs documents. Cette nouvelle procédure de transmission des DSUR permettra une simplification des pratiques pour les industriels.

2.3.8.3 Evaluation constante de la balance bénéfice/risque (article 44)

La PV doit continuellement s'assurer que la balance/risque des médicaments dont il a la responsabilité reste favorable.

Il doit aussi organiser une veille de la littérature afin de se tenir informé de toutes nouvelles informations pré-cliniques, cliniques et épidémiologiques susceptibles d'être publiées. Il doit aussi se mettre à jour sur d'éventuelles données de sécurité émanant d'essais cliniques portant sur le même principe actif mais dans une indication ou avec une forme pharmaceutique différente.

De plus, selon les BPC, la PV doit surveiller l'apparition de « fait nouveau », c'est-à-dire, « tout fait intéressant la recherche ou le médicament faisant l'objet de la recherche et susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui s'y prêtent, qui conduit le promoteur et l'investigateur à prendre des mesures de sécurité urgentes appropriées ».

Cette notion a été introduite dès novembre 2016 avec la publication du décret d'application de la loi Jardé en France (26).

2.3.9 Fabrication et importation de médicaments expérimentaux et auxiliaires (chapitre IX)

<u>Directive Européenne 2001/20/CE</u>	<u>Règlement Européen n°536/2014</u>
Concerne uniquement les médicaments expérimentaux Référentiels applicables : - Directive 75/319/CEE - Directive 91/356/CEE	Distinction entre médicaments expérimentaux et médicaments auxiliaires Distinction entre les médicaments autorisés selon leur AMM et ceux non autorisés Apport de précision vis-à-vis de médicaments radiopharmaceutiques Apport de précision sur l'étiquetage des médicaments non autorisés Référentiel applicable : Directive 2001/83/CEE

2.3.9.1 Définitions (article 2)

On entend par **Médicament Expérimental** (ME), tout médicament expérimenté ou utilisé comme référence, y compris en tant que placebo lors d'un EC.

On entend par **Médicament Auxiliaire** (MA), tout médicament utilisé pour les besoins d'un EC conformément au protocole, mais non comme médicament expérimental (3).

2.3.9.2 Personne qualifiée (article 62)

Il est mentionné dans les deux textes réglementaires soumis à comparaison, de la présence de façon permanente et sans interruption dans les étapes de fabrication et d'importation des médicaments expérimentaux, d'une personne qualifiée, également appelée « qualified person » dans certains pays de l'UE.

Le Règlement Européen renvoi à l'article 49 de la Directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (57). Cet article permet de formaliser les formations théoriques et pratiques, stages obligatoires ainsi que les compétences indispensables qui incombent à la personne qualifiée. Cette précision jusque-là absente de la Directive 2001/20/CE permet de mettre en avant la fonction de

« qualified person » au détriment du Pharmacien Responsable, fonction jusqu'ici réalisée que par un pharmacien thésé en France.

2.3.9.3 Autorisation de fabrication et d'importation (article 63)

La fabrication et l'importation de médicaments expérimentaux dans l'Union sont soumises à la possession d'une autorisation.

Avec l'arrivée du Règlement Européen, le référentiel applicable à une cette autorisation change ; en effet, alors que dans la Directive 2001/20/CE, les conditions de cette autorisation repose sur la décision 1999/468/CE (63), le règlement lui, fait encore une fois référence à la directive 2001/83/CE (article 42 à 45) qui reprend toutes les étapes indispensables à l'obtention de l'autorisation.

2.3.9.4 Étiquetage (chapitre X, articles 66 à 70)

Le Règlement Européen souligne la différence entre médicaments autorisés et médicaments non autorisés (3).

Ainsi, les médicaments non autorisés devront faire apparaître au minimum des informations :

- Sur la ou les personne(s) à contacter pour l'EC,
- Identifiant l'EC,
- Identifiant le médicament,
- Relatives à l'utilisation du médicament.

Ces informations devront apparaître sur l'emballage extérieur et le conditionnement primaire clairement lisibles.

Quant aux médicaments autorisés, ils seront étiquetés de la même façon que les médicaments non autorisés ou conformément au titre V de la Directive 2001/83/CE.

Il est à noter que des informations complémentaires concernant l'identification de l'EC ou de la personne de contact figureront sur l'emballage extérieur et le conditionnement primaire des ME autorisés.

L'étiquetage tel que défini ci-dessus permettra de garantir la sécurité des participants ainsi que la fiabilité et la robustesse des données obtenues lors de l'EC.

De manière générale, la langue des informations figurant sur l'étiquette est déterminée par l'EMC ; le médicament pourra donc être étiqueté dans plusieurs langues.

Dans le cas des médicaments radiopharmaceutiques, l'étiquetage détaillé ci-dessus ne s'applique pas à ce type de médicaments utilisés en tant que ME ou en tant que MA à visée diagnostique (64).

2.3.10 Surveillance par les Etats membres, Inspections et Contrôle de l'Union Européenne (chapitre XIII)

<u>Directive Européenne 2001/20/CE</u>	<u>Règlement Européen n°536/2014</u>
Terme « inspection » défini Notion de suspension et d'interction de l'EC applicable Information en cascade des autres Autorités Compétentes, du Comité d'éthique concerné, de l'Agence et de la Commission	Clarification sur la notion d'inspection Précision du rôle de la Commission Européenne dans le respect du bon fonctionnement du dit règlement Notion de prix abordé avec les promoteurs non commerciaux

2.3.10.1 Mesures correctrices (article 77)

A tout moment, un EM peut prendre des mesures correctives sur son territoire ; en effet, s'il estime que l'EC ne répond plus aux exigences du Règlement Européen, il peut (3) (55) :

- annuler l'autorisation de l'essai,
- suspendre l'essai,
- exiger du promoteur de modifier un aspect de l'essai clinique.

Dans ces conditions, l'EM devra, sauf mesure urgente à prendre, informer le promoteur et le(s) investigateur(s) ainsi que les autres Etats Membres concernés immédiatement après avoir mis en place les mesures nécessaires.

Le promoteur et le(s) investigateur(s) auront à disposition un délai d'une semaine pour donner leur avis.

Chaque EMC peut consulter les autres EM avant de mettre en place l'une de ces mesures.

2.3.10.2 Inspection par les Etats Membres (article 78)

Selon le Règlement, une **inspection** correspond à l'activité menée par une AC consistant à procéder à l'examen officiel des documents, installations, enregistrements, systèmes d'assurance qualité et de tout autre élément qui, de l'avis de l'AC, ont trait à l'EC et qui peuvent se trouver sur le site d'EC, dans les locaux du promoteur et/ou de l'organisme de recherche sous-traitant ou dans tout autre établissement que l'AC juge nécessaire d'inspecter.

Les inspections sont menées sous la responsabilité de l'EM dans lequel l'inspection se déroule.

Si un EM concerné a l'intention de réaliser, sur son territoire ou dans un pays tiers, une inspection portant sur un ou plusieurs EC conduits dans plus d'un EM concerné, il notifiera par l'intermédiaire du portail de l'Union, son intention ainsi que les résultats de cette inspection aux autres EM concernés, à la Commission Européenne et à l'EMA.

À partir de ce moment, l'EMA, dans un souci d'efficacité des ressources et de suppression des doublons, coordonnera la coopération entre les EMC relative aux inspections menées dans des EM et des pays tiers, et les inspections menées dans le cadre d'une demande d'AMM.

Les promoteurs non commerciaux pourront être dispensés du paiement des éventuelles redevances d'inspection.

Après la publication du Règlement Européen, et conformément à l'article 78 paragraphe 7, des recommandations relatives aux inspections de Bonnes Pratiques Cliniques ont été mises en consultation publique depuis 2015 et visent à remplacer l'actuelle directive 2005/28/CE. Ces textes ont été approuvés en mars 2018 et ont vocation à s'appliquer après l'entrée en vigueur du règlement (65) (66) (23).

On compte 4 recommandations relatives aux inspections comme suit :

- Recommandation relative à la préparation des inspections concernant la conformité aux BPC (67),
- Recommandation relative à la conduite des inspections (68),
- Recommandation relative à la préparation du rapport d'inspection et à la communication des observations (69),
- Recommandation relative aux inspection de conformité des PBC dans le cadre des demandes d'autorisation de mise sur le marché (70).

Ainsi, les nouvelles dispositions envisagées par ce règlement et les recommandations associées permettront une meilleure coordination, organisation et plus de transparence au niveau des inspections menées dans les EM.

2.3.10.3 Contrôle des Etats Membres par l'Union Européenne (article 79)

La Commission Européenne se garde le droit de mener des contrôles dans le but de vérifier si les EM supervisent correctement le respect du règlement (au sein de l'UE et dans les pays tiers). Ces contrôles seront menés en coopération avec les EMC.

La Commission Européenne transmettra les résultats de tous les contrôles menés via le portail de l'UE et proposera ses recommandations si applicables.

Que ce soit en termes d'inspections ou de contrôle réalisé par la Commission Européenne, le portail unique de l'UE se place comme un atout majeur d'échange, de communication et de transparence entre les différentes parties prenantes.

2.4 Avantages et difficultés rencontrées avec le Règlement

Le Règlement Européen n° 536/2014 instaurera pour les EC une nouvelle procédure d'autorisation d'EC qui repose sur les éléments suivants (3) :

- Une modification des catégories de recherche avec une approche basée sur le risque ;
- Un « portail unique » associé à une base de données de l'UE, permettant de déposer une demande en vue de réaliser un EC. Ce portail est géré par la Commission Européenne et son utilisation est gratuite pour les promoteurs. La création de cette infrastructure informatique constitue une belle révolution amorcée par ce règlement ;
- Un dossier de demande d'autorisation harmonisé, qui codifie partiellement les orientations fournies par la Commission Européenne dans le volume 10 d'Eudralex ;
- Une procédure d'évaluation souple et rapide, qui évite l'instauration d'un nouveau système bureaucratique et centralisé. Cette évaluation est pour l'essentiel contrôlée par les Etats Membres et met à contribution tous ceux dans lesquels le promoteur entend mener l'EC. On pourrait s'attendre à ce qu'un plus grand nombre d'EM participent dorénavant aux EC dans la mesure où la décision de l'EMR pourrait inciter les autres EM à autoriser aussi la recherche chez eux ;
- Une séparation nette entre les composantes de l'évaluation qui relèvent de la coopération entre les EM et les éléments à caractère intrinsèquement éthique, national ou local, qui requièrent une évaluation individuelle par chaque EM ;
- Un mécanisme clair permettant de désigner un « Etat Membre Rapporteur » ;
- Des échéances précises et un principe d'approbation tacite, afin de garantir le respect des dispositions du règlement ;
- La liberté pour chaque EM, de définir ses propres modalités d'organisation et de répartir comme il l'entend les compétences en interne en ce qui concerne l'évaluation des demandes d'AEC, sous réserve qu'il respecte les lignes directrices internationales relatives à l'indépendance des experts évaluateurs ;
- Une procédure rapide permettant d'« étendre » un EC à des Etats Membres supplémentaires ;

- La possibilité pour un Etat Membre, dans certains cas bien définis, de se « désolidariser » des conclusions d’une évaluation menée au titre d’une demande d’autorisation d’EC ;
- Un organe de coordination et de consultation chargé de traiter les problèmes susceptibles de se présenter au cours de la procédure d’autorisation. Il est géré et présidé par la Commission ;
- Une transparence des données d’EC accrue avec la possibilité de rendre public le portail de l’Union. L’interface utilisateur devrait être disponible dans toutes les langues officielles de l’UE.

A l’heure actuelle, il n’est pas précisé si le portail de l’Union qui sera mis en place et géré par la Commission Européenne remplacera la base de données européenne EudraCT actuellement administrée par l’EMA.

En conclusion, nous sommes ici en présence d’un texte dont les objectifs généraux sont légitimes, à savoir redynamiser la recherche clinique en Europe en facilitant la mise en œuvre des essais multinationaux par l’harmonisation des processus et un mécanisme d’évaluation coordonné.

De plus le choix de l’acte juridique, tel que le règlement est par ailleurs déterminant et nous imposera d’être exigeants.

2.5 Loi Jardé : application du décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016

2.5.1 Contexte

Le décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine est paru au JOUE du 17 novembre 2016 (26) (71).

Ce texte :

- Fait entrer en vigueur la loi du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (loi dite « Jardé ») (24),
- Détaille les modalités :
 - De tirage au sort des CPP
 - Du contenu des dossiers de demande d'AEC
 - De vigilance des recherches (fait nouveau, effets indésirables...)
- Définit les missions de la Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine,
- Renforce également la sécurité des essais sur les volontaires sains.

Le décret modifie les articles L.1121-1 et suivants du code de la Santé Publique (30) (72) (73) (74) (71) (75). Une comparaison de ces deux réglementations se trouve en annexe 4.

Pour rappel, la loi du 5 mars 2012 prévoyait une nouvelle catégorie de recherche « Recherche impliquant la personne humaine » qui comprend 3 sous-catégories avec des règles modulées :

- Les recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle,
- Les recherches interventionnelles « qui ne portent pas sur des médicaments » et ne comportent que des risques et des contraintes minimales,
- Les recherches non interventionnelles dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle.

2.5.2 Changements majeurs apportés

Revoyons ensemble les modifications apportées par ce décret au regard de la loi initiale du 5 mars 2012 (77) (78).

Thématique	Modifications
Cadre juridique	• Impose un cadre réglementaire unique quel que soit le type d'étude et le produit de santé (médicament, dispositif médical...).
Conception du risque dans la recherche	• 3 catégories de recherche identifiées incluant les recherches interventionnelles à risque minime
Organisation	• Création d'une Commission Nationale des recherches impliquant la personne humaine qui permettra parmi ces principales missions, la coordination et l'harmonisation des modalités de fonctionnement des 39 CPP. • Des modalités en termes de dépôt de dossier, de délais et de procédures allégées.
ANSM	• L'autorisation expresse de l'ANSM a été supprimée pour les médicaments de thérapie innovante et les « médicaments dont le principe actif contient des composants d'origine biologique humaine ou animale ». • L'autorisation de l'ANSM ne restera obligatoire que pour les recherches interventionnelles.
CPP	• Tirage au sort des CPP effectué par le secrétariat de la Commission Nationale des recherches impliquant la recherche humaine, désignation pour chaque étude de manière aléatoire. • Désignation reçue par mail avec identification du CPP auprès duquel le dossier doit être déposé <u>sans délai</u>. • L'avis du CPP devient obligatoire pour toutes recherches impliquant la personne humaine y compris les recherches non interventionnelles ; cependant, la procédure est allégée en comité restreint pour les recherches à risque minime et non interventionnelles ainsi que les modifications substantielles. • Délai : 45 jours à date de réception.
Vigilance	• Renforcement et précision des dispositions : précision du type d'essai concerné par les requis (ex : essais chez des volontaires malades, volontaires sains, etc.)

	• Apport de spécificités : ○ <u>Pour les recherches sur les volontaires sains et/ou première administration à l'homme</u> : révision de la définition du fait nouveau, déclaration à l'ANSM sans délai de tout évènement ou effet indésirable survenus en France, transmission sans délai de tout fait nouveau au CPP et ANSM, et si survient un fait nouveau : suspension immédiate de l'administration et de l'essai avec information de l'ANSM et du CPP. ○ <u>Pour les recherches sur les volontaires sains uniquement</u> : information par le promoteur du directeur de l'Agence Régionale de Santé (ARS) des faits nouveaux et le cas échéant, des mesures prises. • Renforcement des mesures urgentes de santé avec la déclaration sans délai par le promoteur à l'ANSM de tout effet indésirable grave inattendu survenu en France et hors France ayant entraîné la mort ou mis la vie en danger dès qu'il en a eu connaissance. • Révision de la définition du Fait Nouveau. • Suppression des informations de sécurité auprès du CPP sauf pour les faits nouveaux. • Suppression de la déclaration des suspicions d'EIG survenus en France et des rapports de suivi auprès du CPP. • Suppression de la déclaration semestrielle à l'ANSM et au CPP. • En contrepartie, un rapport annuel de sécurité pour les recherches interventionnelles sera transmis à l'ANSM et au CPP.
Assurance	• Des précisions supplémentaires sur l'attestation d'assurance devront apparaître telles que, le numéro d'enregistrement, les dates prévisionnelles de début et de fin de la recherche ainsi que le nombre de personnes incluses, et le nom du promoteur.
Consentement	Nouvelles modalités de recueil du consentement qui sont plus adaptées : ○ Interventionnelle : consentement libre, éclairé et écrit et peut être recueilli par une personne de confiance indépendante de l'investigateur ○ Interventionnelle à risque minime : consentement libre, éclairé et express
Lieux de recherche	• Renforcement des conditions d'autorisation des lieux de recherche ; notamment pour ceux concernant les premières administrations à l'Homme. • Autorisation délivrée pour trois ans (contre sept ans auparavant).

	• Publication des autorisations par l'ARS. • Décision de retrait et de suspension d'une autorisation transmise pour information à l'ANSM.
Participation à l'essai	• Information sans délai de la Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine et de l'ANSM de la fin de participation d'un investigateur en raison : ○ D'une déviation grave ou délibérément répétée par rapport au protocole, ○ Ou d'une méconnaissance grave des dispositions législatives et réglementaires en vigueur ou des bonnes pratiques.
Modification substantielle	• Le délai d'évaluation de l'ANSM peut être prolongé de 10 jours maximum si l'ANSM estime que des informations complémentaires sont nécessaires. • L'AC transmet pour information sa décision au CPP ; au lieu du promoteur auparavant. • Le promoteur informe le CPP et le cas échéant l'AC des modifications non substantielles apportées par rapport aux éléments du dossier qui leur ont été initialement soumis.
Médicaments expérimentaux	• Dispensation par les pharmaciens d'officine des médicaments expérimentaux ou auxiliaires autorisés (soumis à condition) : utilisation lors d'une recherche à finalité non-commerciale, pour des produits ouvrant droit au remboursement ou à titre dérogatoire.
Caducité	La caducité de l'étude devient applicable pour toutes les catégories de recherches impliquant la personne humaine. Elle passe de 1 an à 2 ans.
Fin de recherche	Les résultats de la recherche sous forme d'un résumé du rapport final sont transmis à l'ANSM et au CPP dans un délai de 1 an.
Répertoire public	• Suppression et non remplacement des articles R.1121-17 et R-1121-18 relatif au répertoire des recherches biomédicales géré par l'ANSM et aux demandes d'informations des associations de parents. (cela laisse au promoteur l'enregistrement de la recherche dans un répertoire public de son choix).

DÉMARCHES RÉGLEMENTAIRES EN FONCTION DU PROJET

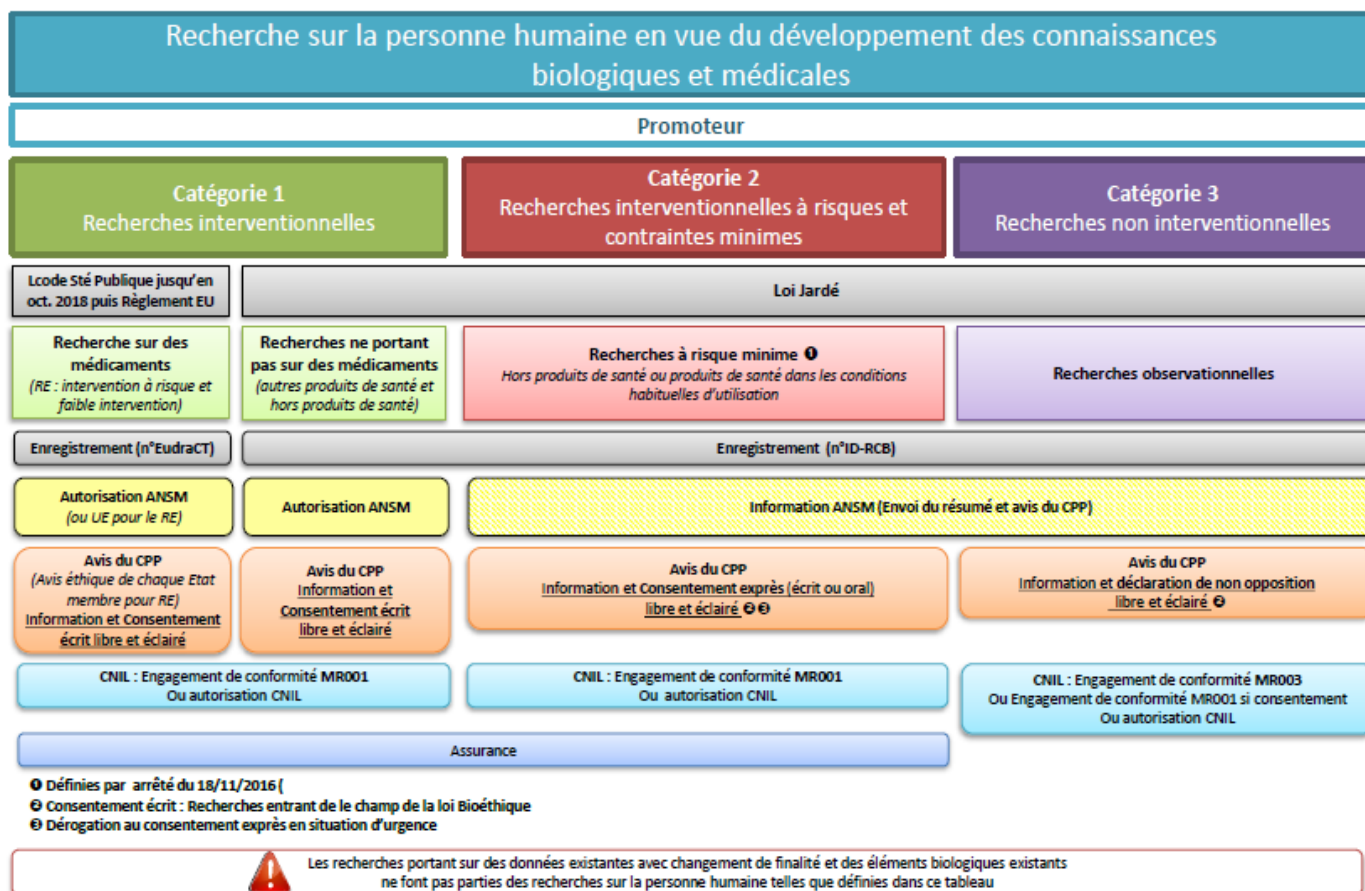


Figure X : Récapitulatif des modalités de la Loi Jardé (INSERM)

2.5.3 Préparation au Règlement Européen ?

Ce décret d'application de la loi Jardé, permet à la France de se préparer aux nouveaux requis du futur Règlement Européen. En effet, certaines dispositions prises par la Loi Jardé s'aligne avec ce règlement ; notamment l'intégration du risque dans la classification des essais, la réduction de la caducité, la suppression de l'autorisation expresse de l'ANSM pour les médicaments de thérapie innovante, et l'organisation de manière générale.

Des mesures transitoires se poursuivront pendant cinq ans pour les recherches autorisées et en cours au 18 novembre 2016, conformément à la législation qui leur était initialement applicable.

Cependant, certains points mentionnés sont contradictoires avec la mise en place du règlement.

En effet, à titre d'exemple, dans le texte de la loi Jardé, les études non interventionnelles sont incluses dans la définition des recherches impliquant la personne humaine et sont donc considérées comme des essais cliniques. Cette définition est contraire avec la définition d'un « essai clinique » de la Directive 2001/20/CE et de celle du Règlement Européen qui exclus les études non interventionnelles.

Avec cette nouvelle organisation, quelques difficultés et questions se posent, notamment :

- Est-ce que la quantité de dossiers qui devraient arrivés au sein du « portail unique » pourra être gérée par les CPP,
- Comment les CPP qui jusque-là ne traitaient pas les études non interventionnelles vont pouvoir les traiter ?
- Un traitement plus rapide sur les recherches de 2^{ième} et 3^{ème} catégories sera-t-il envisageable ? La réponse des CPP devant intervenir dans les 45 jours suivant son dépôt.

2.6 Phase pilote de l'ANSM

2.6.1 Contexte

Le Règlement Européen n° 536/2014 du Parlement Européen et du conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la Directive Européenne 2001/20/CE a été publié au JOUE le 27 Mai 2014.

L'entrée en application de ce règlement dans les différents EM de l'UE, initialement prévue en mai 2016, ne sera effective qu'avec la mise à disposition d'un portail européen unique et de la base de données européenne.

En septembre 2015, La France s'est portée volontaire au lancement d'une phase pilote et représente par conséquent, le premier pays européen à avoir pris cette initiative. Cette phase expérimentale constitue un enjeu important en termes d'accès aux médicaments innovants pour les patients et d'attractivité de la France dans le cadre de la recherche clinique européenne (79) (80).

L'application d'une telle réglementation impose de nouvelles modalités de travail au sein des Autorités Compétentes et des comités d'éthiques des EM.

Ainsi, afin de s'y préparer, et notamment de se confronter aux nouveaux délais d'évaluation imposés par ce règlement, et de coordonner les nombreux Comités de Protection des Personnes (CPP) existants actuellement en France, l'ANSM en accord avec les CPP a proposé aux promoteurs académiques et industriels de participer à une phase « pilote » sur la base du volontariat.

Dans ce cadre, l'ANSM et les CPP se sont engagés à évaluer les EC dans un délai maximum de 60 jours et à adresser au promoteur une notification unique intégrant leur décision conjointe.

Cette phase pilote a pour objectif de simuler la nouvelle organisation imposée par ce règlement tout en respectant les dispositifs de la réglementation en vigueur. L'enjeu principal étant que la France soit prête lors de la date effective de mise en application.

De ce fait, une phase pilote a été lancée avec la mobilisation de 21 CPP volontaires sur les 39 existants ; la participation des promoteurs s'est également portée sur la base du volontariat.

Cette phase pilote s'est étendue suite aux évolutions législatives et réglementaires, notamment avec l'entrée en vigueur de la loi Jardé (loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine, telle que modifiée par l'ordonnance n°2016-800 du 16 juin 2016 et

de son décret d'application n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine) qui ont été traduites par des modifications organisationnelles dont l'intégration de l'ensemble des 39 CPP (26).

Cette phase pilote est optionnelle ; ainsi, sur la base du volontariat, deux options sont laissées au choix du promoteur :

- 1- Il peut appliquer le régime actuel fixé par les articles L.1121-1 et suivants du code de la Santé Publique (30) transposant la Directive Européenne 2001/20/CE : autorisation, et avis initiaux, autorisation/avis de modifications substantielles (amendements) ainsi que la « vigilance » au cours des essais et la fin de l'essai.
- 2- Il peut choisir de simuler l'application des dispositions du Règlement Européen en suivant la phase pilote proposée par l'ANSM.

Cette procédure optionnelle s'applique à la demande des promoteurs essai par essai.

Elle a abouti à ce jour à plusieurs bilans ; nous verrons simultanément celui à six mois, celui à douze mois et enfin celui à vingt-quatre mois. Ces bilans, dont nous analyserons les données par la suite, confirment la forte mobilisation collective mise en place afin de renforcer l'attractivité de la France au sein de l'UE.

2.6.2 Champ d'application de la phase pilote

Cette phase inclut :

- Les EC portant sur le médicament (dont les radiopharmaceutiques),
- Toutes les phases d'essais de médicaments (de la phase 0 à la phase 4),
- Toutes les aires thérapeutiques,
- L'autorisation initiale de l'essai,
- Tous les promoteurs d'EC, qu'ils soient académiques ou industriels,
- Les CPP qui se sont dans un premier temps portés volontaires, puis, à compter de la loi Jardé l'ensemble des 39 CPP existants.

Cela a contribué à la création d'un « guide pratique d'information pour les demandeurs » mis à disposition des promoteurs par l'ANSM sur son site internet afin de les guider vis-à-vis des nouvelles modalités à mettre en place (81) (82).

A contrario, cette phase pilote exclu :

- Les essais portant sur le médicament dont les procédures CIM (Courriers Intermédiaires Multiples) et ceux ayant fait l'objet d'un dépôt préalable dans le cadre de la VHP (Voluntary Harmonisation Procedure),
- Les obligations relatives au déroulement et au suivi des EC portant sur le médicament y compris ceux qui ont été déposés dans le cadre de la phase pilote (c'est-à-dire modifications substantielles, déclaration d'effets indésirables graves, rapports annuels de sécurité, faits nouveaux) et à la fin de l'essai,
- Les EC de médicament de thérapie innovante,
- Les EC portant sur un produit de santé (autre que médicament) notamment les dispositifs médicaux, les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, les produits cosmétiques, les préparations de thérapie cellulaires, les organes, les tissus, les produits sanguins labiles,
- Les EC ne portant pas sur des produits de santé,
- Les EC non interventionnels et les recherches visant à évaluer les soins courants.

Le guide ainsi que ses annexes ont été mis à jour à plusieurs reprises depuis sa création (83) (84) (85) (86).

2.6.3 Rôles et responsabilités de l'ANSM et du CPP

Voyons ensemble à travers ce tableau récapitulatif les responsabilités et les engagements incombant à chaque partie prenante (promoteur, ANSM et CPP) impliquée dans cette phase pilote :

ANSM	- Préparation à la centralisation des évaluations des demandes d'AEC - Renforcement du positionnement de l'ANSM au niveau européen - Renforcement des relations avec les CPP
-------------	--

CPP	- Standardisation des pratiques de gestion et d'évaluation des EC - Préparation aux futures contraintes calendaires d'évaluation définies par le règlement - Renforcement des relations avec l'ANSM
Promoteurs	- Préparation aux nouvelles procédures liées à l'application du Règlement Européen - Mise à disposition d'un seul calendrier d'instruction des demandes - Réception d'une notification unique de l'autorisation de l'ANSM et de l'avis du CPP - A termes, facilitation des démarches liées aux demandes d'autorisation d'EC

De ce fait, il en découle une répartition des tâches entre l'ANSM et le CPP comme suit :

	ANSM	CPP
Actuellement (articles L.1123-7 et L.1123-12 du code de la santé publique)	Sécurité des personnes Evaluation scientifique (notamment qualité et sécurité des produits utilisés au cours de la recherche, condition d'utilisation ...)	Protection des personnes Information et consentement Modalités de recrutement / Périodes d'exclusion / Indemnités Protocole Aspects méthodologiques avec un versant éthique Moyens Qualification des investigateurs / Lieux de recherche
Avec le Règlement européen	Partie I - scientifique L'évaluation scientifique intègre notamment les aspects méthodologiques *	Partie II – éthique Protection des personnes Information et consentement Modalités de recrutement / Périodes d'exclusion / Indemnités Moyens Qualification des investigateurs / Lieux de recherche Dispositions financières

Figure XI : Répartition des activités entre l'ANSM et le CPP au sein de la Phase Pilote

Dans le cadre du Règlement Européen, il apparaît que le dossier est composé de deux parties (partie I scientifique et partie II éthique) et que la méthodologie de l'EC fait l'objet d'une évaluation coordonnée européenne (3) (annexe 5).

Suite à l'entrée en vigueur de la loi Jardé en novembre 2016, l'évaluation de la méthodologie reste de la compétence du CPP jusqu'à la mise en application du Règlement Européen des EC.

2.6.4 Bilan et analyse

À ce jour, quatre bilans ont été établis :

- un à six mois (soit du 28 septembre 2015 au 28 mars 2016) (87),
- un à un an (soit du 28 septembre 2015 au 30 septembre 2016) (88),
- un intermédiaire à dix-huit mois (soit du 28 septembre 2015 au 31 mars 2017) (89)
- et enfin, un à vingt-quatre mois (soit du 28 septembre 2015 au 28 septembre 2017) (90) (91)

Voyons ensemble l'analyse de ces bilans (91) résultant de la mise en place de la phase pilote :

	Bilan à 6mois	Bilan à 12 mois	Bilan à 24 mois
<i>Nombre de demandes d'autorisations d'EC gérés</i>	51 demandes/ 465 demandes totales soit 11% des demandes	112 demandes/ 897 demandes totales soit 12, 5% des demandes	210 demandes/ 1292 demandes totales soit 14.2% des demandes
	<i>Soit une augmentation de plus du double des dossiers à 1an par rapport à ceux reçus sur la période des 6 premiers mois</i>		
<i>Nombre d'EC par type de promoteurs</i>	Académique : 18 Industriel : 33	Académique : 50 Industriel : 62	Académique : 97 Industriel : 113
	<i>On constate une participation plus importante des industriels par rapport aux académiques</i>		
<i>Nombre d'EC par type de phases</i>	Phase I :15 Phase II: 13 Phase III: 17 Phase IV : 6	Phase I :24 Phase II: 28 Phase III: 53 Phase IV : 7	Phase I :40 Phase II: 56 Phase III: 98 Phase IV : 14
	<i>On constate une majorité de dossiers en phase III</i>		
<i>Nombre d'EC par type de centres de recherches</i>	Nationaux : 19 Internationaux : 32	Nationaux : 52 Internationaux : 60	Nationaux : 96 Internationaux : 114
	<i>On peut constater que ces EC ont fortement sollicités les centres de recherches internationaux</i>		

Tableau V : Analyse des bilans de la Phase pilote

Ainsi, de cette analyse chiffrée, nous pouvons tirer comme conclusions :

A l'issue dès 1 an	A l'issue dès 2 ans
- sur les 112 demandes initiales, 89 demandes d'autorisation sont clôturées. - sur les 89 demandes, 73 ont abouti à une autorisation de l'ANSM ainsi qu'un avis favorable du CPP concerné. - délai moyen de notification finale pour la mise en place de l'essai : <u>64.3 jours</u>	- sur les 210 demandes initiales, 193 demandes d'autorisation d'EC sont clôturées. - Sur les 193 demandes, 127 ont abouti à une autorisation de l'ANSM ainsi qu'un avis positif du CPP concerné. - délai moyen de notification finale pour la mise en place de l'essai : <u>68.9 jours</u>

L'un des objectifs principaux de cette phase pilote est la réduction du délai de demande d'AEC par rapport au Règlement Européen, ainsi, pour tenir ces délais, certaines étapes du règlement ont été supprimées dans la mise en place de la phase pilote.

	Règlement Européen	Phase Pilote
réception de la demande	J0	J0
envoi de la recevabilité	*+10j = J10	*+7j = J7
réception des réponses du promoteur si NR	*+10j = J20	
envoi de recevabilité	*+5j = J25	
évaluation du dossier	*+26j = J26 [1]	*+19j = 26J
coordination entre EM	*+12j = J38	
consolidation questions	*+7j = J45	
finalisation du rapport initial et/ou envoi des questions	J45	*+8j = J33
Clock stop	Clock stop	non
réception des réponses du promoteur	*+12j = J57	*+12j = J45
rapport final d'évaluation	*+12j = J79	
coordination / finalisation d'évaluation	*+7j = J86	
finalisation du rapport final d'évaluation	J86	*+12j = J57
envoi de la notification	*+5j = J91	*+3j = J60

Temps total sans question	60 jours	36 jours
Temps total avec question	91 jours	60 jours

Tableau VI : Comparaison des délais Règlement Européen versus Phase pilote de l'ANSM

En conclusion de cette phase pilote, les délais ont plus ou moins été respectés à chaque étape du process incluant la recevabilité, l'évaluation du dossier, l'envoi des questions et la notification finale ; malgré une nette augmentation des délais au fur et à mesure des bilans.

Les modifications législatives et réglementaires intervenues au cours de l'année 2016/2017, et notamment au regard de la loi Jardé et de l'ordonnance du 16 juin 2016, ont apportées plusieurs précisions, notamment sur le fait que l'évaluation de la méthodologie reste à la compétence du CPP jusqu'à la mise en application du Règlement Européen ; des précisions en termes de process sont apportées, à savoir, la transmission du dossier « sans délai » après la réception du message informant le CPP désigné par tirage au sort. Ajout également de précisions quant à la signature du protocole qui doit être co-signé par le promoteur et l'investigateur principal ou coordonnateur suivant le type de l'essai.

A l'issue des vingt-quatre mois de phase pilote, l'ANSM a organisé une table ronde consacrée au retour d'expérience des parties prenantes (91) ; cela a pu mettre en exergue des difficultés sur les EC en général, la volonté commune d'y remédier ainsi que la mise en place d'actions susceptibles d'améliorer le fonctionnement.

Les délais, qui ont été impactés négativement par l'introduction d'un tirage au sort entre tous les CPP, devraient être améliorés à travers plusieurs leviers d'actions tels que la mise en place de groupes de travail, outils informatiques, ...

L'ANSM, quant à elle, a mis en place un plan d'action afin de réduire les délais tout en assurant en priorité la sécurité des participants aux essais, ainsi que l'évolution de l'organisation avec la mise en place d'une cellule dédiée aux essais précoces. Cette cellule a été mise en place le 18 décembre 2017.

La phase pilote est apparue pour l'ensemble des parties prenantes, comme un outil privilégié pour agir sur les délais d'autorisation des EC. Néanmoins, le pourcentage de dossiers actuellement déposé dans ce cadre (14.2% en septembre 2017) est insuffisant pour permettre à la France d'entrer pleinement dans la réglementation européenne d'ici 2019.

A cet effet, un objectif de 50% de dossiers déposés dans le cadre de la phase pilote a été proposé par l'ANSM d'ici fin 2018 ; cet objectif est partagé collectivement entre l'ensemble des parties prenantes.

Ainsi, la mobilisation de toutes les parties prenantes initiée depuis septembre 2015 se poursuivra avec comme objectifs :

- d'augmenter significativement la proportion de dossiers soumis en phase pilote,
- d'améliorer l'appropriation du nouveau dispositif par l'ensemble des acteurs,
- d'optimiser le processus organisationnel (notamment améliorer les délais de rendu de décision),
- de se rapprocher de la future organisation prévue par la mise en application du Règlement Européen, en proposant un circuit unique (c'est-à-dire un dépôt centralisé puis un envoi centralisé lors de l'envoi de la recevabilité, des questions et de la notification finale).

L'analyse de ces bilans montre toutefois que l'initiative prise par la France en instaurant une phase pilote a fait ressortir des points positifs tels que :

- une adhésion collective de la part de l'ensemble des acteurs (promoteurs, ANSM, CPP) avec un renforcement de leur relations et échanges,
- les démarches ont été facilitées grâce à un envoi du dossier complet le même jour et à la réception d'une notification unique,
- Un état d'avancement de l'instruction clair et visible,
- Une forte mobilisation et implication de l'ANSM et du CPP avec comme conséquence, une bonne préparation aux futures contraintes calendaires d'évaluation ainsi qu'une harmonisation des pratiques de gestion et d'instruction des EC.

3 Transparence dans les Essais Cliniques

3.1 La naissance de la Transparence dans les essais cliniques : de 2004 à aujourd'hui

L'histoire de la transparence des essais cliniques commence par l'un des plus grands scandales de l'histoire des médicaments, à savoir le Vioxx (92).

Pendant cinq ans, le laboratoire américain Merck a masqué la vérité sur l'innocuité de son anti-inflammatoire ; les autorités sanitaires léthargiques ont également fermé les yeux face à des preuves alarmantes qui s'accumulaient. Ainsi, en septembre 2004, acculé par les révélations de chercheurs indépendants qui se multipliaient, Merck est contraint de retirer le Vioxx du marché. En effet, l'essai Vigor mené chez des patients, montre une augmentation des risques cardiovasculaires (93).

Une polémique se déclenche et pointe du doigt l'opacité des essais cliniques et de leurs résultats. Cette crise sera le déclencheur du regard porté à la transparence des EC.

Cette polémique embarquera autant le laboratoire pharmaceutique que la Food and Drug Administration (FDA) ou les Autorités Compétentes européennes quant à leurs connaissances anticipées des risques de ce médicament et à leur capacité d'analyse des données et des résultats d'EC. Les journaux scientifiques sont eux aussi emportés dans ce scandale ; et pour la première fois, les appels des associations vont se traduire par des actes concrets des principaux acteurs initiant un mouvement inexorable vers plus de transparence (94).

Les chercheurs, médecins, associations de patients, patients sont demandeurs d'avoir accès aux informations concernant les EC en cours ainsi qu'aux résultats de ces derniers (95) (96).

Ainsi, en février 2005, la Fédération Internationale de l'Industrie du Médicament (IFPMA) adopte une position visant à publier les informations de base des protocoles des EC de phase II et III dans les vingt-un jours qui suivent le recrutement des patients. Cette recommandation de publication porte sur le registre US www.clinicaltrials.gov (97) qui est le plus connu à cette époque et permet un enregistrement sur la base du volontariat. Aucun registre européen n'existait dès lors.

Le premier registre européen EudraCT sera créé avec l'entrée en vigueur de la Directive 2001/20/CE (98) (2).

Il est dans un premier temps pas disponible au public et réservé qu'aux Autorités Compétentes des EM, l'EMA et la Commission Européenne.

Toujours en 2005, l'ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) qui est un organisme réunissant 12 des plus prestigieux journaux scientifiques, prend à son tour une position, et décide de refuser de publier un article si le résumé du protocole n'est pas enregistré sur un registre public compatible avec les critères définis par l'OMS. Ces critères correspondent au nombre minimum d'informations relatives à un EC qui doivent figurer dans un registre pour que ce soit considéré comme recevable (99).

Cette obligation porte sur tous les EC de phase II à IV, excluant ainsi les essais de phase I du scope.

En 2007, la révision de la loi FDAAA (Food and Drugs Administration Amendments Act) oblige pour la première fois les laboratoires à publier sur le registre US les résumés des protocoles des EC de phase II à IV menés sur le territoire américain, mais également prononce l'obligation de publier le résumé des résultats de ces études pour les médicaments enregistrés aux Etats-Unis.

En parallèle, l'ICMJE étend son obligation d'enregistrement à tous les EC réalisés avec des patients. Seules les phases I chez le volontaire sain échappent à cette obligation.

En novembre 2008, suite aux décisions prises avec la loi FDAAA, les laboratoires pharmaceutiques décident de s'aligner. Tout d'abord, en étendant les obligations prises précédemment à tous les essais dans le monde ; puis dans un deuxième temps, en prenant l'engagement de publier les résumés des résultats des EC pour tout médicament commercialisé.

Rapidement, un an après en novembre 2009, l'IFPMA imite l'ICMJE et étend sa prise de position à tous les essais réalisés avec des patients.

Ainsi, trois registres compatibles avec les critères OMS sont conseillés :

- Le registre US,
- Le registre japonais,
- Un registre indépendant basé au UK : ISRCTN.

Les phases I chez les patients restent exclues de la prise de position des laboratoires.

Sous la pression de l'opinion publique, les laboratoires vont s'engager à publier dans les journaux scientifiques les résultats, positifs ou négatifs de toutes les phases III.

On assiste à l'émergence de plusieurs registres nationaux (français, cubain, ...) dont certains sont compatibles avec les critères de l'OMS.

Cependant, en Europe, la base EudraCT n'est toujours pas accessible au public ; ainsi, en 2008, la Commission Européenne initie la création du registre EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) qui sera lancé qu'à partir de 2011 et sera compatible avec les registres OMS. La reconnaissance par l'OMS permettra dès lors toute publication d'article relatif aux données d'un essai rendu publique sur cette base ou dans une revue membre de l'ICMJE.

A ce stade, tous les résumés des protocoles de phases II à IV réalisés en Europe depuis 2004 deviennent publics, les phase I restent cependant toujours confidentielles et nécessitent d'être enregistrées sur un deuxième registre public pour répondre aux obligations de l'ICMJE.

En 2014, la Commission Européenne décide par l'application de l'article 57 §2 du Règlement n°726/2004 relatif aux médicaments à usage humain et à usage vétérinaire (100) institués par l'EMA, de l'article 41 du Règlement n°1901/2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique (101) et des lignes directrices 2008/C168/02, de rendre obligatoire la publication de certaines données incluses sur la base de données EudraCT et relatives aux EC initiés le 01 mai 2004 ou aux EC conduits dans la population pédiatrique depuis 2007 sur le registre des EC de l'UE EU-CTR.

Encore une fois, seuls sont exclus de cet accès public, les EC de phase I réalisés chez l'adulte.

Essais cliniques enregistrés sur EudraCT	Essais cliniques rendus publics sur EU-CTR
EC de médicaments (phase I à IV) conduits dans : - La population pédiatrique - Au moins un Etat Membre - Initié après le 1^{er} mai 2004	EC de médicaments (phase II à IV) conduits dans : - La population pédiatrique - Au moins un Etat Membre - Initié après le 1^{er} mai 2004 Exclusion de la publication des phases I chez adulte

EC de médicaments conduits dans la population pédiatrique, hors UE ou Espace économique européen respectant les conditions suivantes : - Fait partie d'un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP) européen, ou - Implique l'utilisation d'un médicament disposant d'une AMM européenne et dont le promoteur est le titulaire d'AMM, et - Initié après le 01 mai 2004	EC de médicaments conduits dans la population pédiatrique, hors UE ou Espace économique européen respectant les conditions suivantes : - Fait partie d'un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP) européen, ou - Implique l'utilisation d'un médicament disposant d'une AMM européenne et dont le promoteur est le titulaire d'AMM, et - Initié après le 01 mai 2004
--	--

Tableau VII : Correspondance entre les enregistrements et publications sur les registres européens

La législation européenne a progressivement évolué afin de prévoir l'accès au public des résultats des EC.

La même année, l'EMA publie la Policy 0070 qui définit qu'à partir du 1^{er} janvier 2015, tous les rapports d'EC utilisés pour soutenir une demande d'autorisation de mise sur le marché seront rendus publics sur le site de l'Agence européenne (102). Ainsi, des centaines de milliers de pages deviennent accessibles fin 2016.

En application des textes réglementaires, les résultats de l'ensemble des EC communiqués sur la base de données EudraCT sont enregistrés. A cet effet, un module de saisie des résultats a été créé sur la base EudraCT.

Les communications entre les différentes parties prenantes sont représentées par le schéma ci-dessous.

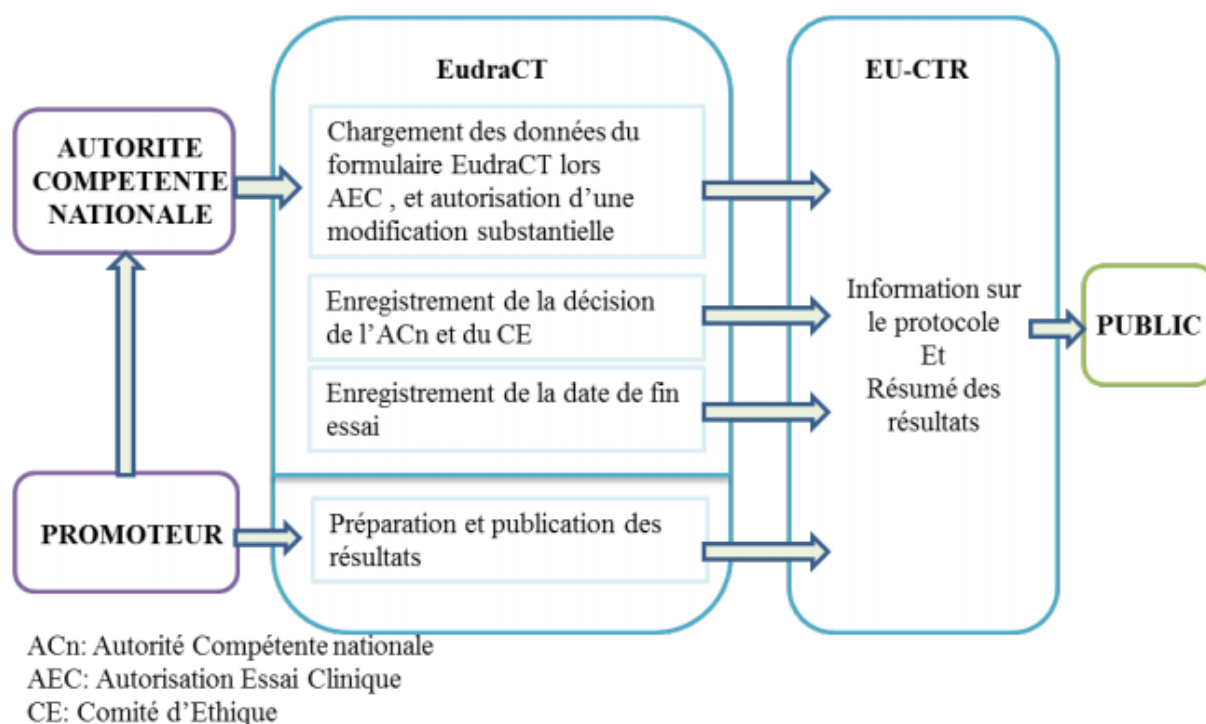


Figure XII : Flux d'informations sur la publication des données et des résultats d'EC entre les parties prenantes

Les informations sur les résultats devant être saisies par le promoteur sur EudraCT sont :

- La description de la population de l'essai (sexe, tranche d'âge, pays de recrutement),
- La description des différents bras de traitement (traitement(s) administré(s), description et nombre de patients inclus dans le bras et ayant terminé l'essai conformément au protocole),
- Les résultats des objectifs de l'essai (i.e. critères d'évaluation),
- Les effets secondaires (graves et non graves),
- Le résumé des amendements.

Compte tenu de la rétroactivité mise en place par les requis réglementaires, un échéancier pour la mise en œuvre de la publication des résultats et un allégement du format requis ont été établis.

Cette publication des résultats sous EudraCT a entraîné un fort surcroît d'activité pour les promoteurs, notamment afin de :

- Recenser l'ensemble des EC devant être publiés,
- Définir le format de publication (article, synopsis, fichier XML).

Toujours la même année, le législateur européen vote le Règlement européen n°536/2014. Ce règlement marque une révolution car avec sa mise en application, tous les documents cliniques seront rendus publics, depuis les protocoles, les brochures investigateur, les consentements éclairés, aux rapports d'inspection et aux mesures de sécurité.

De plus, il n'y aura plus de distinction entre patient et volontaires sains. Ainsi, la publication concernera tous les essais cliniques.

Avec l'entrée en vigueur de ce règlement, l'Europe longtemps à la traîne, deviendra le leader mondial en terme de transparence des EC (3).

Les laboratoires pharmaceutiques changent peu à peu de mentalité et intègrent la transparence des EC à leur pratique.

Les américains quant à eux, longtemps à la pointe sont dépassés. En septembre 2016, la section 801 de la FDAAA est mise à jour pour s'aligner sur l'Europe. La publication des résultats des EC de phase II et IV devient obligatoire ; ce qui correspond à la position prise par la Commission Européenne en 2014 (103).

En mars 2017, le groupe de travail de la FDA sur la Transparence, publie un rapport demandant au nouveau président et aux législateurs d'agir afin de rattraper le retard pris sur l'Europe, mais à ce jour, leur réglementation ne s'aligne pas encore avec les requis européens (104).

3.2 Les registres européens

3.2.1 EudraCT et EU-CTR

La mise en place d'une base de donnée européenne des EC, applicable à tout EC de médicament conduit dans l'UE a été introduite par la Directive 2001/20/CE (2).

Les utilisateurs de cette base, la base EudraCT sont principalement les Autorités Compétentes des EM, l'EMA et la Commission Européenne.

Cette dernière a été conçue dans le but de (98) :

- Avoir un état des lieux des EC conduits dans l'UE,
- Identifier les EC en cours, terminés et les sites dans lesquels sont conduits ces essais et ce en apportant des informations sur le promoteur, le médicament expérimental, la population de l'essai, ...
- Avoir une interface entre un EC et les rapports de pharmacovigilance transmis dans la base européenne dédiée à la pharmacovigilance à savoir Eudravigilance,
- Notifier à chaque EM le fait qu'un essai soit terminé pour des raisons de sécurité,
- Apporter des informations relatives aux inspections BPC et BPF conduites par les Autorités compétentes,
- Pouvoir générer des statistiques sur les EC conduits dans l'UE.

Tout au long de l'essai, le promoteur a pour rôle de communiquer certaines données relatives à son EC tel que la demande d'AEC, amendement substantiel, fin de l'essai, etc. via le formulaire EudraCT. Ce formulaire contient des informations sur la méthodologie, les objectifs et les critères d'évaluation de l'EC, les critères d'inclusion et d'exclusion des participants, le(s) traitement(s) administré(s),

Le registre EU-CTR est alimenté par l'AC de chaque EM via le formulaire EudraCT et via les informations communiquées par le promoteur.

Il est accessible via l'adresse suivante : www.clinicaltrailregister.eu (98).

3.3 Protection des données personnelles et des informations à caractère commercial

La publication des données cliniques d'un EC soulève deux questions.

La première concernant la protection des données personnelles des participants, des investigateurs, du promoteur et des membres de son équipe ainsi que tout autre personne ou partie prenante intervenant dans l'essai (105).

La deuxième concernant la protection des informations confidentielles à caractère commercial.

Ainsi, les rapports cliniques ne sont rendus publics qu'après la mise en application de mesures adéquates. En effet, la publication des rapports cliniques est très encadrée avec notamment l'implémentation de la Policy 0070 sur la publication des données cliniques relatives aux médicaments à usage humain entrée en application en janvier 2015 (102).

Cette Policy prévoit la publication proactive par l'EMA des données cliniques soumises :

- Depuis le 1^{er} janvier 2015 à l'appui d'une demande d'AMM par procédure centralisée ;
- Depuis le 1^{er} juillet 2015 à l'appui d'une demande d'extension d'indication ou d'extension de gamme, pour un médicament autorisé par procédure centralisée.

3.3.1 Protection des données personnelles

Une **donnée à caractère personnel** correspond à toute information relative à :

- Un individu identifié ou,
- Permettant d'identifier directement ou indirectement un individu.

Une personne est « identifiable » si elle peut être identifiée par référence à un nom, un numéro de téléphone, un numéro d'identification renvoyant à une liste nominative ou à un ensemble de caractéristiques qui sont propres à son identité. (Par exemple, date et lieu de naissance, pathologie rare, commune de résidence, caractéristiques génétiques, etc.).

La protection des données personnelles est l'un des droits fondamentaux des citoyens européens auquel la publication des données cliniques ne doit pas nuire. Dans ce cadre, lors de la publication des données cliniques, aucune donnée personnelle de participant ne devra être publiée. C'est pour cette raison qu'avant d'être rendu public le rapport clinique devra être « anonymisé ».

Néanmoins, certaines données personnelles peuvent être rendues publiques, telle que :

- Identité du signataire du rapport clinique chez le promoteur,
- Identité de l'investigateur coordinateur et des investigateurs principaux des centres,
- Identification des lieux des sites investigateurs.

L'anonymisation des données cliniques, à savoir le processus visant à présenter les données sous une forme ne permettant pas d'identifier directement ou indirectement l'individu, devra être effectué par le demandeur et ce sans nuire à la pertinence des données.

A cet effet, les recommandations de l'EMA présentent plusieurs techniques d'anonymisation tel que le masquage, ou la généralisation des données qui est une technique consistant à modifier l'échelle ou la magnitude de la donnée ; par exemple, une date de naissance initialement mentionnée par jour/mois/année sera généralisée en ne mentionnant que l'année de naissance.

Le rapport clinique « anonymisé » sera transmis à l'EMA pour publication accompagné d'un rapport d'anonymisation présentant :

- La procédure d'anonymisation : de la détermination des données à caractère personnel à l'anonymisation de ces données,
- La méthodologie d'anonymisation, et,
- Le résultat de l'analyse du risque de ré-identification des données.

Ce rapport d'anonymisation sera revu par l'EMA qui pourra émettre des commentaires pouvant conduire à des modifications du rapport clinique anonymisé.

3.3.2 Protection des informations confidentielles à caractère commercial

Une **information confidentielle à caractère commercial** correspond à toute information contenue dans un rapport clinique soumis à l'EMA, qui n'aurait pas été rendue publique et dont la divulgation pourrait nuire aux intérêts économiques du demandeur.

Par exemple les données sur les objectifs exploratoires (recherche de marqueurs biologiques permettant de donner des informations sur la réponse au traitement, etc.) n'ayant pas servi à l'évaluation du bénéfice risque du médicament et pouvant être utilisées par un concurrent pour orienter son propre plan de développement ou dont la divulgation pourrait nuire à une future demande de brevet peuvent être qualifiées d'Informations confidentielles à Caractère Commercial (ICC). En revanche, les données de sécurité obtenues dans le cadre d'un EC dans une autre population que celle de la demande d'AMM/ d'extension d'indication ou pour une autre indication ne sont pas considérées d'ICC même si cette autre population est en cours de développement.

La plupart des informations cliniques contenues dans un rapport clinique ne sont pas considérées être des ICC. Lorsque le demandeur estime que certaines données sont des ICC, il peut les masquer avant publication. Un processus consultatif entre le demandeur et l'EMA sera alors mis en place. Pour cela, pour chaque information identifiée par le demandeur comme ICC, celui-ci devra :

- Re-rédiger le rapport clinique afin d'y masquer les ICC, et
- Justifier de manière précise, pour chaque ICC, la nature confidentielle des informations.

L'EMA validera ensuite la nature confidentielle ou non des informations désignées comme telle par le demandeur et les propositions de rédaction. Pendant cette phase de validation, un set d'échange entre l'EMA et le demandeur pourra avoir lieu afin que le demandeur puisse fournir des justifications additionnelles lorsque cela est nécessaire. A l'issue de la phase de validation, l'EMA rendra ensuite ses conclusions pour chaque ICC (rejet, acceptation, ou rejet partiel). Le demandeur transmettra ensuite un rapport clinique final tenant compte des conclusions de l'EMA.

Le demandeur peut ne pas être d'accord avec l'ensemble des conclusions de l'EMA. Dans ce cas, une version partielle du rapport clinique final sera préparée pour publication.

Les points de désaccord seront transmis à la Cour de justice de l'UE. La version finale du rapport clinique pour publication sera préparée et publiée après que la Cour de justice et de l'UE ait rendu sa conclusion.

3.4 Principe pour le partage responsable des données : le « Data sharing agreement »

Au-delà des obligations réglementaires et sensibles au fait d'accroître la transparence sur les données issues des EC ; et ce, notamment pour faire avancer la recherche médicale, pour augmenter la confiance sur le développement des médicaments, pour améliorer la prise en charge des patients et la santé publique, de nombreux laboratoires pharmaceutiques tels que Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, GSK, Lilly, Novartis, Roche, Sanofi, Servier, Takeda, UCB, etc. ont adhéré au Principe pour le partage responsable des données relatives aux EC.

Ce principe a été établi et cosigné en juillet 2013 par les membres de la Fédération Européenne des Industries Pharmaceutiques et Associations (EFPIA : European Federation of

Pharmaceutical Industries and Associations) et de la Fédération Américaine PhMA (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America) (106) (107) (108) (109).

Le Principe pour le partage responsable des données relatives aux EC revendique 5 engagements :

- 1- Améliorer le partage des données brutes, des protocoles et des rapports d'essais cliniques avec les chercheurs,
- 2- Améliorer l'accès du public aux informations sur les EC et notamment, les résumés des résultats,
- 3- Partager les résultats des EC avec les participants dans un langage « patient »,
- 4- Informer publiquement de la mise en œuvre de procédures pour le partage des données cliniques,
- 5- Réaffirmer l'engagement à publier les résultats des EC en publiant les résultats des EC, qu'ils soient positifs ou négatifs, dans des revues médicales. Et ce, à minima pour les EC de phase III ou pour les produits dont le développement aurait été arrêté.

3.5 Transparence des essais cliniques selon le Règlement Européen

Le Règlement Européen s'inscrit dans la continuité d'une plus grande transparence des informations et des résultats des essais cliniques (3) (110) (20) (111).

Dans cet objectif, les modalités de ce règlement prévoient la mise en place d'un portail de l'Union, qui sera le point d'entrée unique de toute soumission des données des essais, communication et échanges entre les différentes parties prenantes ; données qui seront archivées dans la base de données de l'Union et accessible au public.

3.5.1 Transmission des données

L'ensemble des données requises selon le Règlement seront déposées via le portail de l'Union et archivées dans la base de données de l'Union. Ainsi, à la fois les éléments déposés par un

promoteur, un titulaire d'AMM, un EM, l'EMA ou la Commission Européenne pourront être rendus public.

Au vue de la nature des données déposées, l'accès au système est sécurisé par un identifiant et un mot de passe.

Après connexion au portail de l'Union, chaque partie intéressée aura accès à une zone de travail dans laquelle elle pourra visualiser tous les essais la concernant.

Par exemple, un promoteur pourra y visualiser tous ses essais. Cela permettra de faire des références croisées entre différents essais avec le même médicament expérimental. Aussi, dans cette zone de travail, il pourra y préparer certains éléments de son dossier de soumission, y télécharger et y compiler ces dossiers, saisir les résultats de l'essai, etc.

Pour un EM, cette zone de travail sera une zone d'échange permettant la collaboration avec les autres EM concernés pour la désignation de l'EM rapporteur, la recevabilité des dossiers ou la préparation du rapport d'évaluation de la Partie I du dossier. Les éléments contenus dans la zone de travail ne seront pas rendus publics.

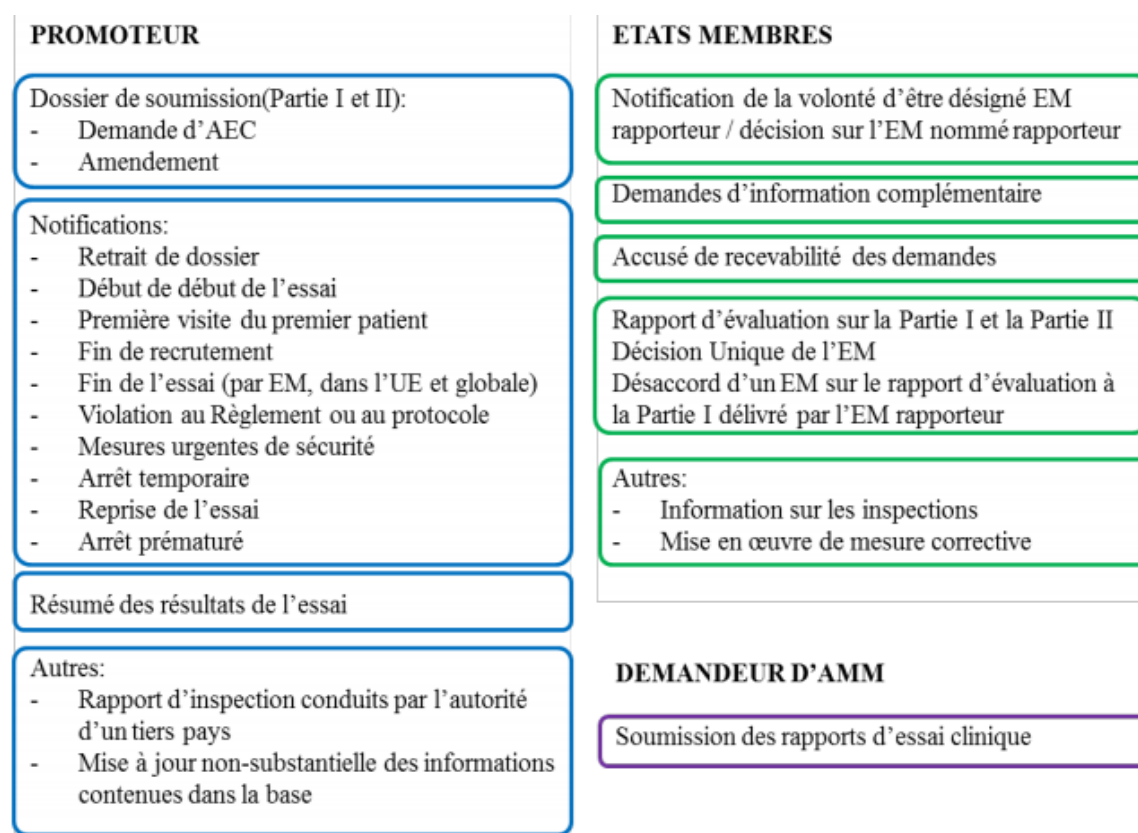


Figure XIII: Synthèse des données et informations archivées sur la base de données de l'Union

3.5.2 Accès au public

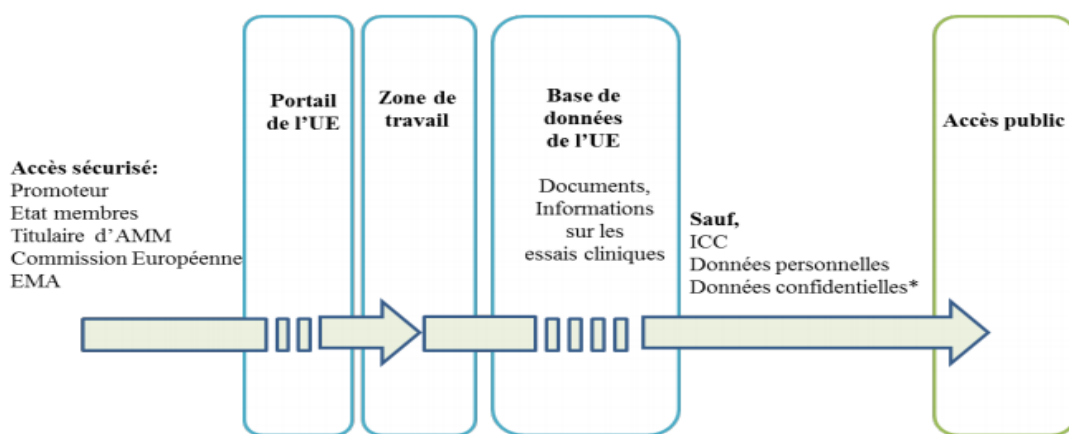
La publication des données cliniques concerne la publication des :

- Rapports cliniques : résumé et résumé détaillé des données cliniques, rapports d'EC (incluant les appendices suivants : protocole, amendement au protocole, exemplaire du cahier d'observation ayant servi au recueil des données, documentation concernant la méthode statistique utilisée) ;
- Données individuelles de patients : données recueillies pour chaque participant d'un EC.

L'accès du public aux données détenues dans la base se fera de manière libre, sans identification ni mot de passe. Cet accès sera permis pour toutes les données archivées, à l'exception des données ou parties de ces données dont la confidentialité est nécessaire afin de protéger :

- Des données à caractère personnel,
- Des informations confidentielles établies entre les EM lors de l'élaboration du rapport d'évaluation,
- Les activités de supervision d'un EC par les EM.

Ainsi, certaines données ne seront pas rendues publiques et la publication de certaines données sera retardée.



* Communications entre les états membres lors de l'évaluation de rapport d'évaluation et activités de supervision par les états membres

Figure XIV : Flux d'informations pour la publication des données et informations sur les essais cliniques

3.5.3 Protection des données à caractère personnel

Le Règlement prévoit qu'aucune donnée à caractère personnel, c'est-à-dire qu'aucune information relative à un individu identifié ou identifiable ne soit rendue publique sur la base de données de l'Union sauf si cela est nécessaire.

Par exemple, pour permettre la communication avec le promoteur, un point de contact promoteur doit être rendu public ; néanmoins, ce point de contact peut être une adresse fonctionnelle ou générique.

3.5.3.1 Cas des données sur les investigateurs

Un des objectifs de la base de données de l'Union est de favoriser l'accès à l'information sur les EC aux citoyens de l'UE notamment aux patients et aux professionnels de santé. En partageant des informations sur les EC, cela permet aux patients d'intégrer un EC, et donc favorise l'accès des patients aux thérapies innovantes.

A cet effet, un citoyen doit pouvoir connaître et contacter les sites où l'essai est conduit.

L'ensemble des informations suivantes relatives aux investigateurs, et déposées dans la partie éthique du dossier de demande d'AEC sont rendus publics :

- Liste des sites prévus avec nom et fonction de l'investigateur principal par site,
- Qualification des investigateurs (CV),
- Conflit d'intérêt entre investigateurs et promoteur (ex : intérêt économiques, appartenances institutionnelles, etc.)

Rendre publiques ces informations permettra de connaître le centre où l'EC est mené, la personne de référence sur ce centre, mais à plus grande échelle, de renforcer la confiance des citoyens sur les médicaments et les EC avec la publication des conflits d'intérêts.

3.5.3.2 Cas des données sur les participants à l'essai clinique

Le Règlement prévoit qu'aucune donnée à caractère personnel sur les participants ne soit soumise dans la base de donnée de l'Union.

Cette règle s'applique notamment aux rapports de fin d'étude clinique devant être soumis par les demandeurs d'AMM.

En effet, le Règlement prévoit que, que pour les EC supportant une demande d'AMM, le rapport d'EC soit transmis à la base de données de l'Union pour une publication sous un délai de trente jours à compter de la date de fin d'instruction de la demande d'AMM. Or, une des appendices d'un rapport clinique correspond aux données individuelles des participants. Ainsi, cet appendice ne devra pas être déposé. Pour les autres données de participant contenues dans les rapports, les mêmes règles d'anonymisations telle que décrites précédemment s'appliquent.

Pour les promoteurs souhaitant rendre publique les données individuelles des participants, des règles définissant le format et les modalités de partages devraient être publiées par la Commission Européenne.

3.5.3.3 Règlement Général Européen pour la Protection des Données

En parallèle du Règlement Européen n°536/2014, est paru le 25 mai 2018, le Règlement Général Européen pour la Protection des Données (RGPD) (112). Il s'applique uniformément à tous les EM de l'UE et confère un niveau équivalent de protection des données personnelles. Il concerne l'ensemble des organismes publics et privés qui collectent et traitent des données personnelles émanant d'individus situés sur le territoire européen et précise les obligations des responsables de traitement de ces données, les droits des personnes et renforce considérablement les sanctions applicables.

Les objectifs apportés par cette réglementation sont multiples :

- Renforcer les droits des personnes,
- Responsabiliser les acteurs traitants des données,
- Crédibiliser la régulation.

En France, ces principes ne sont pas nouveaux ; en effet, la Commission Nationale Informatiques et Libertés (CNIL) (113) fixe depuis 1978 un cadre à la collecte et au traitement de ces données. Ce règlement abroge la Loi informatique et libertés et consacre de nouvelles dispositions dans la continuité des principes existants.

3.5.3.4 Méthodes de référence MR-001 et MR-003 : Traitement des données en France

Pour alléger les formalités liées aux traitements de données réalisées dans les recherches dans le domaine de la santé, la CNIL a adopté des méthodologies de référence adaptées au cadre juridique en matière de données de santé. Ces méthodologies visent à créer un cadre protecteur des personnes concernées favorable à la recherche, à l'innovation et la compétitivité (114) (115) (116).

Voyons ensembles les spécificités relatives aux MR-001 et MR-003 adaptées aux recherches impliquant la personne humaine.

3.5.3.4.1 MR-001

La méthodologie de référence MR-001 (115) est une procédure servant à simplifier la déclaration du traitement des données lors d'EC à la CNIL. Elle encadre les traitements comprenant des données de santé et présentant un caractère d'intérêt public, réalisés dans le cadre de recherches nécessitant le recueil du consentement de la personne concernée ou celui de ses représentants légaux. Il est précisé que le consentement évoqué dans la méthodologie de référence est relatif à la participation à la recherche des patients et/ou à l'accord pour la réalisation d'un examen des caractéristiques génétiques, et non à la base légale du traitement au sens du RGPD.

Il s'agit plus précisément des recherches interventionnelles, y compris les recherches à risques et contraintes minimales, des essais cliniques de médicaments et des recherches nécessitant la réalisation d'un examen des caractéristiques génétiques. L'information individuelle des patients est obligatoire.

La MR-001 permet de regrouper en un seul dossier la déclaration du traitement des données pour l'ensemble des essais réalisés par un promoteur.

Cette méthodologie porte sur plusieurs aspects de l'essai :

- L'information des patients sur le devenir de leurs données,

- L'information des investigateurs et des autres intervenants de la recherche sur le devenir de leurs données,
- Le recueil du consentement du patient,
- Les données recueillies,
- Le traitement des données,
- L'analyse des données,
- Les personnes ayant accès aux données,
- La durée de conservation,
- La sécurité des traitements,
- Le transfert des données à l'étranger.

Le responsable de traitement s'engage à ne collecter que les données strictement nécessaires et pertinentes au regard des objectifs de la recherche, notamment en ce qui concerne le recueil de l'origine ethnique ou de la race.

3.5.3.4.2 MR-003

La méthodologie de référence MR-003 (116) encadre les traitements comprenant des données de santé et présentant un caractère d'intérêt public, réalisés dans le cadre de recherches impliquant la personne humaine, recherches pour lesquelles la personne concernée ne s'oppose pas à participer après avoir été informée. Il s'agit plus précisément des recherches non interventionnelles et des essais cliniques de médicaments par grappe. L'information individuelle des patients est obligatoire.

Cette méthodologie reprend mot pour mot les conditions de traitement de données, les destinataires, l'origine des données, les conditions de transfert et de durée de conservation de la MR-001 ainsi que les objectifs de simplification.

Le responsable de traitement s'engage à ne collecter que les données pertinentes, adéquates et limitées à ce qui est nécessaire au regard des finalités pour lesquelles elles sont traitées.

La nécessité de leur traitement doit être justifiée scientifiquement dans le protocole de recherche.

La liste des catégories de données des patients et des données des professionnels de santé pouvant être traitées est limitative et énumérée dans la méthodologie de référence.

Les données de santé des patients, leur âge, leur situation familiale ou leurs habitudes de vie peuvent, par exemple, être collectées.

3.5.4 Protection des informations confidentielles à caractère commercial

Le Règlement prévoit que les éléments archivés dans la base de données de l'Union soient accessibles au public en préservant les ICC.

Ainsi, certaines données telles que celle relatives à la fabrication du médicament expérimental ne seront pas rendues publiques, d'autres données quant à elles rendues publiques seront retardée.

La plupart des informations cliniques contenues dans un rapport clinique ne sont pas considérées être des ICC. Comme défini précédemment, lorsque le demandeur estimera que certaines données sont des ICC, il pourra les masquer avant la publication. Un processus consultatif entre le demandeur et l'EMA sera alors mis en place.

La détermination des ICC est notamment basé sur :

- Le statut de l'AMM du médicament à l'essai : obtenue ou non,
- Les conditions d'utilisation du médicament à l'essai versus les conditions de l'AMM : indication, voie d'administration, forme pharmaceutique,
- La nature de l'essai : étude de la tolérance, de l'efficacité, de la pharmacocinétique.

Au vue de ces critères, un EC peut être classé dans une des trois catégories présentées ci-dessous :

Catégorie I	Catégorie II	Catégorie III
- Essai de phase I - Essai de bioéquivalence , de biodisponibilité ou de biosimilarité	- Essai de phase II - Essai de phase III	- Essai de phase IV - Essai à faible niveau d'intervention

Tableau VIII : Catégorie pour la publication des informations sur les essais cliniques

Selon la catégorie de l'essai, le délai de mise à disposition des données archivées dans la base de données de l'Union est différent. Ainsi, selon les éléments rendus publics, les délais varieront comme suit :

- Date de décision de l'essai,
- Date de fin de l'essai,
- 12 mois après la fin de l'essai,
- Jusqu'à 5 ans ou 7 ans après la fin de l'essai pour, respectivement, certaines données et informations des essais de catégorie II ou de catégorie I.

Ces délais permettent ainsi, de prendre en compte le développement du médicament.

3.5.5 Surveillance par les Etats Membres : Inspections et mesures correctives

La supervision des EC inclut les activités d'inspection, de surveillance des essais par les EM et de contrôle par la Commission Européenne. Ces activités sont définies dans le Règlement. Ainsi, elles sont sujettes à des soumissions dans la base de données de l'Union et donc par conséquent à un accès public.

3.5.5.1 Inspections

Le Règlement prévoit que chaque EM désigne des inspecteurs chargés de contrôler, sur son propre territoire, la conformité de la conduite des EC vis-à-vis du règlement (3). L'EM doit veiller à ce que les inspecteurs possèdent des qualifications et une formation appropriée.

Les informations suivantes sur les inspections seront transmises via le portail de l'Union :

- Dans le cas où l'essai est conduit dans plusieurs EM, les EMC seront informés par l'EM de son intention de conduire une inspection.
- Le rapport d'inspection est établi par l'EM responsable de l'inspection, transmis au promoteur de l'essai et à l'entité inspectée le cas échéant.

Les données sur l'inspection seront rendues publiques à compter de la transmission du rapport final d'inspection ou pour les inspections conduites dans le contexte d'une demande d'AMM dans les 30 jours suivants la fin de la procédure d'AMM (66).

Afin de pouvoir le rendre public, ce rapport devra être re-rédigé par l'EM responsable de l'inspection pour y masquer les données à caractère personnel, les ICC et les communications confidentielles entre les EM. Le rapport final et le rapport final re-rédigé pour publication coexisteront dans la base de données de l'Union.

Aussi, les rapports d'inspections conduits par un tiers pays et relative à un EC conduit conformément au règlement devront être transmis dans la base de données de l'Union accompagnés, si nécessaire, d'une traduction du rapport ou de son résumé dans une des langues officielles de l'UE. Ces rapports devront être re-rédigés par le promoteur afin d'y masquer les données à caractères personnel et les ICC et seront rendus publics dès transmission (67) (68) (69) (70).

3.5.5.2 Mesures correctrices

Le règlement prévoit également que si, un EM estime pour une raison justifiée que les exigences du règlement ne sont plus respectées, cet EM peut prendre les mesures suivantes sur son territoire :

- révoquer l'autorisation d'un essai ;
- suspendre un essai ;
- demander des modifications sur tout aspect de l'essai.

Après mis en œuvre de la mesure corrective, les autres EM concernés en seront informés via le portail de l'Union. Ainsi, cette information sera rendue publique.

3.6 Conclusion sur la Transparence des essais cliniques

Centraliser les résultats dans une base de données plutôt que de les publier dans des revues spécialisées pourrait être une meilleure façon de rendre public les résultats des EC.

D'autant plus que dans les revues spécialisées, les résultats négatifs sont rarement publiés et que le bilan initial de l'essai clinique peut être modifié.

Au fil des années, la réglementation a progressivement évolué et prévoit désormais avec le nouveau Règlement Européen n°536/2014, la publication de toutes les données relatives à la documentation et à la conduite globale d'un EC. Ces obligations de publication, s'appliqueront tant aux données des promoteurs, des titulaires d'AMM qu'aux données établies par les EM, l'EMA ainsi qu'à la Commission Européenne.

Cette transparence doit être réalisée dans le respect des données à caractère personnel et des ICC. À cet effet, chaque entité responsable de la transmission d'un document devra veiller au respect de ces exigences. Certains documents seront re-rédigés afin d'y répondre ; tels que le rapport d'EC, d'inspection...

Au-delà des requis réglementaires, la transparence dans les EC représente un aspect stratégique majeur pour les laboratoires pharmaceutiques notamment avec leur engagement au Partage Responsable des données cliniques. En effet, cet engagement permet de renforcer la confiance des professionnels et organisation de santé ainsi que des patients et de valoriser l'image des laboratoires.

CONCLUSION

L'arrivée du nouveau Règlement Européen n° 536/2014 des essais cliniques annonce de grands changements et bouleversements dans les pratiques actuelles de gestion réglementaire d'un EC.

Tout d'abord, la mise en place du portail unique de l'Union devrait d'une part, pouvoir réduire la charge administrative des promoteurs en ce qui concerne la préparation et la soumission des dossiers d'AEC, et d'autre part, favoriser la communication entre les différentes parties prenantes.

La stratégie proposée par ce Règlement, de soumission d'un dossier commun couvrant les aspects scientifiques et de dossiers nationaux couvrant les aspects éthiques d'un EC, sera un enjeu majeur pour la mise en œuvre d'un essai au sein de l'UE.

L'évaluation commune des aspects scientifiques entre les différents EM devrait améliorer l'efficacité de ces derniers par la mutualisation de leur expertise et de leurs ressources. Malgré tout, la culture et les dispositions nationales de chaque EM devraient être respectées grâce au maintien d'une évaluation éthique nationale.

Ces changements visant à faciliter les demandes et à harmoniser les essais entre les EM devraient dans un premier temps faciliter la conduite des essais cliniques des médicaments multinationaux et au long terme, améliorer l'attractivité de l'UE ainsi que l'accès aux thérapies innovantes.

L'accès à la Transparence des données relatives aux essais cliniques souligné par ce Règlement devrait faciliter l'accès des patients aux essais cliniques en permettant un accès facilité à l'information sur les essais en cours ; aussi, la confiance de la population en général en la recherche clinique devrait être renforcée.

Le Règlement, par son contenu, renforce donc la transparence sur les données des essais cliniques et réaffirme le fait que les données cliniques sur les médicaments ne sont pas, pour la plupart, des données confidentielles.

Le Règlement, tout comme la Directive Européenne des essais cliniques 2001/20/CE en vigueur actuellement, est applicable aux promoteurs industriels et académiques.

Aux vues de difficultés rencontrées par les promoteurs académiques en termes de respect des délais imposés par la Directive, nous sommes en droit de nous demander comment ces derniers vont s'adapter aux exigences du Règlement.

La mise en application du Règlement sera effective lorsque le portail et la base de données de l'Union seront disponibles soit en 2019 selon les dernières publications (117) (118ctr).

Afin de se préparer, plusieurs EM ont mis en place une phase pilote, c'est notamment le cas de ANSM en France ; mais ce n'est qu'à la mise à disposition des infrastructures informatiques que les promoteurs et EM pourront complètement appréhender les aspects opérationnels du Règlement.

Pour optimiser la nouvelle organisation, induite par le Règlement, une période de transition d'un an pour la soumission des demandes initiales et de trois ans pour les autres activités sont prévues entre le Règlement et la Directive (2) (3).

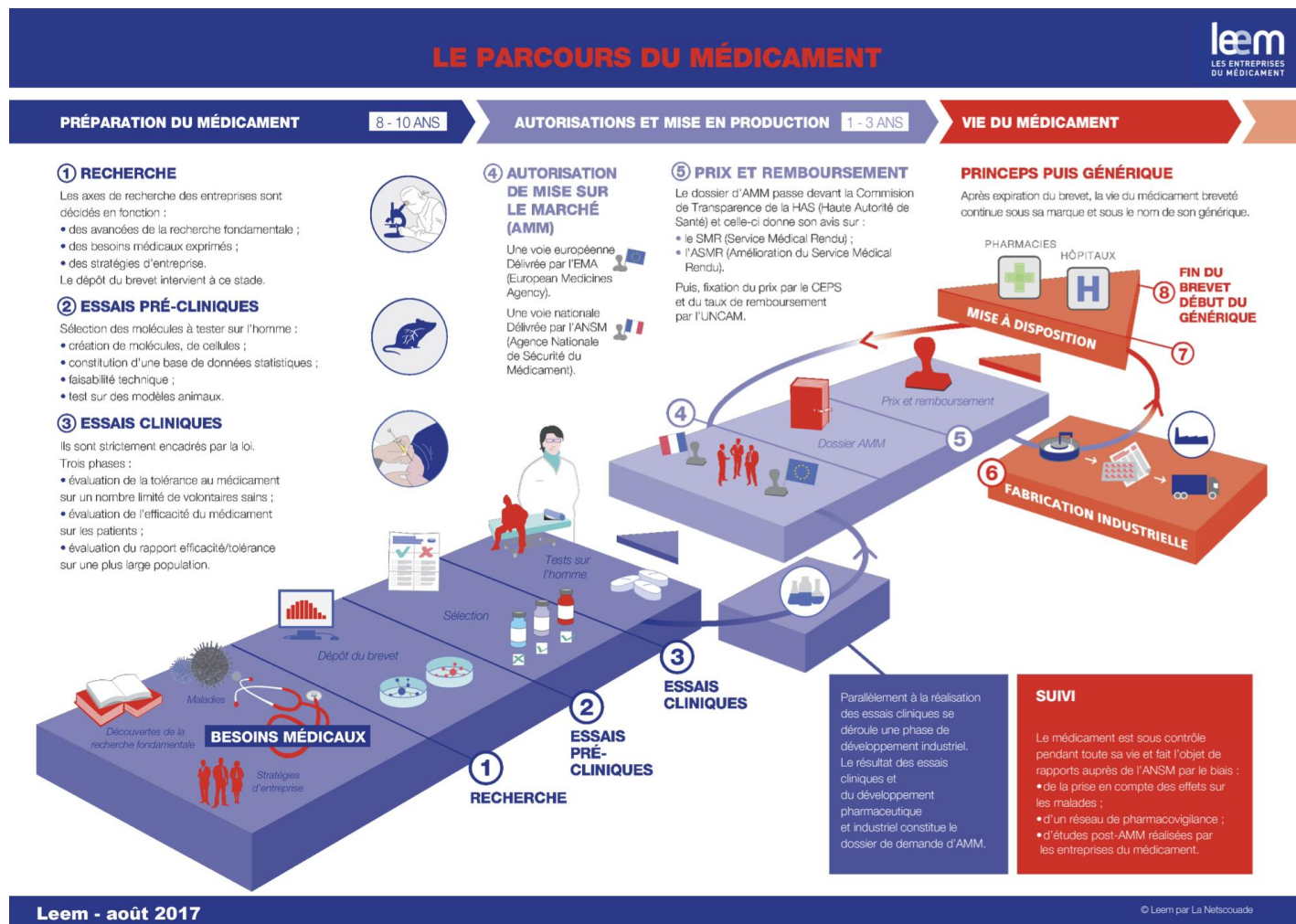
En conclusion, le Règlement devrait simplifier la conduite d'un essai clinique au sein de l'UE, accroître la protection des participants et améliorer la transparence des essais et données cliniques. Comme lors de tout changement réglementaire, un temps d'adaptation sera nécessaire.

Ma thèse a présenté une analyse comparative entre deux réglementations en combinaison des données actuelles à disposition.

Il conviendra de réajuster cette analyse une fois le règlement effectif.

ANNEXES

Annexe 1 : Le parcours du Médicament



Source : site du LEEM, les entreprises du médicament. « Notre Recherche clinique »

Annexe 2 : Aspect du dossier d'Autorisation d'Essai Clinique évalué dans la partie I ou la partie II du rapport d'évaluation selon le Règlement Européen

Rapport d'Evaluation	
Partie I	Partie II
Evaluation par l'Etat Membre Rapporteur	Evaluation par chaque Etat Membre Concerné
L'essai clinique est-il bien un EC à faible risque s'il est présenté comme tel ?	Conformité avec les exigences relatives au consentement éclairé
Conformité en ce qui concerne les bénéfices escomptés sur le plan thérapeutique et de la santé publique et les risques et les inconvénients pour le participant	Conformité des modalités de rétribution ou d'indemnisation des participants avec les exigences fixées au chapitre V et des investigateurs
Conformité avec les exigences fixées au chapitre IX en matière de fabrication et d'importation de médicaments expérimentaux et auxiliaires	Conformité des modalités de recrutement des participants
Conformité avec les exigences d'étiquetage fixées au chapitre X	Conformité avec la Directive 95/46/CE (<i>Protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation des données</i>)
Caractère exhaustif et approprié de la Brochure Investigateur	Conformité avec l'article 49 : <i>adéquation des personnes participant à la conduite de l'essai</i>
	Conformité avec l'article 50 : <i>adéquation des sites d'essais cliniques</i>
	Conformité avec l'article 76 : compensation de dommages
	Conformité avec les règles applicables en matière de collecte, de conservation et d'utilisation future des échantillons biologiques du participant

Source : Extrait du Règlement Européen n°536/2014 (3)

Annexe 3 : Documents à fournir pour la constitution du dossier de demande d'Autorisation d'Essai Clinique selon le Règlement Européen

Aspect du dossier relevant de la partie I ou II du Rapport d'Evaluation	Section de l'annexe 1 du Règlement Européen	Document du dossier
Partie I du Rapport d'Evaluation	B	Lettre d'accompagnement
	C	Formulaire de Demande de l'Union
	D	Protocole
	E	Brochure Investigateur
	F	Documents relatifs au respect des BPF pour le Médicament Expérimental
	G	Dossier du Médicament Expérimental
	H	Dossier du Médicament Auxiliaire
	I	Avis scientifique et Plan d'Investigation Pédiatrique
	J	Contenu de l'Etiquetage pour les Médicaments Expérimentaux
Partie II du Rapport d'Evaluation	K	Modalités de recrutement
	L	Information des participants, Formulaire de consentement éclairé et Procédure de consentement éclairé
	M	Aptitude de l'investigateur
	N	Adéquation des équipements
	O	Preuve d'affiliation à une assurance ou à un mécanisme d'indemnisation
	P	Dispositions financières et autres
	Q	Preuves de paiement de droits
	R	Preuve de la conformité du traitement des données avec la législation de l'Union sur la Protection des Données

Source : Extrait du Règlement Européen n°536/2014 (3)

Annexe 4 : Comparaison des lignes directrices de la Loi Jardé et du Code de la Santé Publique

	Code de la Santé publique (2004)	Loi Jardé (2012)
Art L 1121-1	Trois catégories de recherches : 1) Recherches biomédicales 2) Recherches non interventionnelles 3) Recherches portant sur les soins courants	Trois catégories de recherches : 1) Recherches interventionnelles 2) Recherches interventionnelles à risque minime 3) Recherche non interventionnelle
Art L 1121-4		Avis favorable du CPP requis pour les recherches non interventionnelles à risque minime. Notification à l'ANSM (Avis CPP + résumé protocole)
Art L 1121-13	Autorisation de lieu pour les phases I sauf si service de spécialité	Autorisation de lieu pour toutes les phases I même si la spécialité du service correspond à la recherche
Art L 1121-16-1		« Recherches à finalité non commerciale » : Prise en charge par l'Assurance Maladie si le médicament expérimental a l'AMM - si changement de finalité, remboursement par le Promoteur à l'Assurance Maladie
Art L 1121-16-3		CNIL : si recherche non interventionnelle avec avis favorable d'un CPP : pas de soumission nécessaire au CCTIRS
Art L 1121-16-7		Information sur le traitement des données personnelles
Art L 1122-1-1		Recherche avec risque minime : consentement éclairé et express Recherche non interventionnelle : principe de non opposition
Art L 1122-1-2		Si urgence vitale immédiate : dérogation possible au consentement de la famille/ personne de confiance même si elle est présente. Information « dès que possible » et consentement de poursuite requis

Art L 1122-1-3		Recherche avec risque minime : dérogation au consentement possible si exigences méthodologiques incompatibles avec le recueil du consentement. L'information peut être « collective ».
Art L 1122-2	Recherche sur majeur hors d'état d'exprimer son consentement : pas de consentement de poursuite	Recherche avec risque minime sur des mineurs : consentement d'un seul titulaire de l'autorité parentale possible Recherche sur majeur hors d'état d'exprimer son consentement : consentement de poursuite exigé
Art L 1123-1		CPP dotés de personnalité juridique « de droit public »
Art L 1123-1-1		Création d'une Commission Nationale des recherches impliquant la personne humaine pour la coordination, l'harmonisation et l'évaluation des pratiques des CPP
Art L 1123-6	Choix du CPP en fonction du lieu d'exercice de l'investigateur coordonnateur	Choix du CPP par tirage au sort par la Commission Nationale des recherches impliquant la personne humaine
Art L 1123-7		Avis du CPP sur : Pertinence scientifique et éthique des projets de constitution de collection d'échantillons biologiques Méthodologie de la recherche concernant le traitement de données à caractère personnel
Art L 1123-7-1		Si recherche hors UE, avis CPP français possible
Art L 1123-10		Evènements et effets indésirables notifiés au promoteur et à l'AC pour chaque type de recherche
Art L 1231-1-1	Recherche génétique sur prélèvements issus de patients décédés sans avoir consenti impossible	Recherche génétique sur prélèvement issus de patients décédés : la dérogation au consentement peut être donnée par le CPP

Source : Extrait de la loi Jardé du 5 mars 2012 et du Code de la Santé Publique (24) (30)

Annexe 5 : Documents requis pour le dossier de demande d'Autorisation d'Essai Clinique dans le cadre de la Phase Pilote de l'ANSM

Partie I

Ref annexe 1 du RE	Documents	A	B	C	D	Commentaires
B	Lettre d'accompagnement	■			■	Modèle de courrier de demande d'AEC de l'ANSM
C	Formulaire de demande	■			■	Formulaire issu de la base européenne EudraCT (format XML + PDF)
D	Protocole de l'essai Ainsi que : - résumé du protocole (cf Annexe 3) - charte du comité de surveillance indépendant	■			■	Format et contenu définis par recommandation européenne sur Bonnes pratiques cliniques
E	Brochure investigateur ou résumé des caractéristiques du produit RCP	■			■	Format et contenu définis par recommandation européenne sur les Bonnes pratiques cliniques
F	Documents relatifs aux BPF pour le médicament expérimental		■			
G	Dossier du médicament expérimental		■			
H	Dossier du médicament auxiliaire		■		■	
I	Avis scientifique Plan d'investigation pédiatrique (PIP)		■		■	
J	Contenu de l'étiquetage des médicaments expérimentaux	■				
	Attestation d'importation des médicaments expérimentaux			■		

Partie II

Ref annexe 1 du RE	Documents	A	B	C	Commentaires
K	Modalités de recrutement	■			Y compris les annonces publicitaires, documents imprimés, sonores ou vidéo et les procédures traitant des réponses à ces démarches publicitaires
L	Lettre d'information Formulaire de consentement Procédure de consentement	■			Adaptée aux tranches d'âge et de compréhension des personnes concernées
M	Aptitude des investigateurs	■			Dont les CV (avec n°CNOM/RPPS), datés, signés
N	Adéquation des équipements	■			Justification de l'adéquation des moyens humains, matériels et techniques au projet de recherche et compatibilité, sauf si lieu bénéficie d'une autorisation (L.1121-13)
O	Attestation d'assurance	■			Règlement européen : art. 76 Code de la Santé publique : art. L.1121-10 et art. R.1121-4 à R.1121-9
P	Dispositions financières	■			Cf Annexe 3
R	Preuve de la conformité du traitement des données	■			Déclaration du promoteur ou de son représentant certifiant la conformité au règlement n°2016/679 dit règlement général sur la protection des données (RGPD)
	Document additionnel à la demande d'avis du CPP sur un projet de recherche	■		■	

A : documents requis par l'ANSM dans tous les cas

B : documents requis par l'ANSM le cas échéant

C : documents demandés conformément à la réglementation en vigueur (ne sera plus requis avec le Règlement Européen)

D : document à transmettre au CPP en plus de la partie II

Source : Extrait du guide pratique d'information pour les demandeurs ANSM phase pilote (81)

BIBLIOGRAPHIE

1. LEEM, les entreprises du médicament. « *Notre Recherche Clinique* ». [En ligne]. 28-mai-2018. Disponible sur : <https://notre-recherche-clinique.fr> [Consultation : Août-2018].
2. Legifrance. Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain. [En ligne]. Parution au JOUE L 121 du 01 mai 2001. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/> [Consultation : Septembre-2015].
3. Règlement Européen n° 536/2014 du Parlement Européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE. [En ligne] Parution au JOUE L 158 le 27 mai 2014. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=OJ:L:2014:158:FULL&from=FR/> [Consultation : septembre-2015].
4. ANSM : Agence Nationale de sécurité du Médicament et des Produits de santé. *Qu'est-ce qu'un essai clinique ?* [En ligne]. 23 juillet 2018. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/> [Consultation : août-2018].
5. ECRAN Project. studiobozzetto and co. *Les Essais Cliniques*. 25 janvier 2016. [Enregistrement vidéo]. **In** : EUPATI. Vidéo (5min10). Disponible sur : <https://www.eupati.eu/fr/developpement-et-essais-cliniques/les-essais-cliniques/> [Consultation : Septembre-2018].
6. LEEM, les entreprises du médicament. *10-questions-sur-les-essais-cliniques*. [Resource informatique]. Disponible sur : <https://www.leem.org/sites/default/files/10-questions-sur-les-essais-cliniques.pdf> [Consultation : Septembre-2018].
7. Centre Hospitalier de Valenciennes. *Quels sont les différents types d'essais cliniques ?* [En ligne]. 17 juillet 2018. Disponible sur : <https://www.ch-valenciennes.fr/charges/quels-sont-les-differents-types-dessais-cliniques/> [Consultation : août-2018].
8. Inserm. *Médicament (développement du)*. [En ligne]. 2013. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/> [Consultation : Septembre-2015].
9. DR Serreau Raphael. *Les différentes étapes du développement d'un médicament - Organisation de la recherche clinique en France*. [Resource informatique]. 07 février 2012. Présentation de Master Recherche clinique. [Consultation : Septembre-2015].
10. Le code de Nuremberg. [En ligne]. 1947. Disponible sur : <http://unige.ch/medecine/ieh2/files/4814/3472/9159/me-d-2-Code-Nuremberg.pdf> [Consultation : septembre-2015].
11. Emmanuel Hirsch. « Le code de Nuremberg, prise de conscience bioéthique ». *Le Monde*. [En ligne]. 19 août 2017. Disponible sur : <https://www.lemonde.fr/>. [Consultation : novembre-2017].
12. Lavergne Didier. BIOÉTHIQUE - Origines et histoire de la notion. **In** : *Encyclopædia Universalis* [En ligne]. Disponible sur : <http://www.universalis.fr/encyclopedie/bioethique-origines-et-histoire-de-la-notion/>. [Consultation : novembre-2015].

13. Poisson Dominique. *Déclaration d'Helsinki. Quelles nouveautés ?* [En ligne]. 2002, Tome 50(1) : 44-52. Disponible sur : <https://www.cairn.info/revue-laennec-2002-1-page-44.htm/> [Consultation : novembre-2015].
14. Hellmann Fernando. *L'histoire de la déclaration d'Helsinki*. [Resource informatique]. 19 pages. Format informatique pdf. Présentation faite à l'université fédérale de santa Catarina- Brésil [Consultation : novembre-2015].
15. Association Médicale Mondiale. WMA - *The World Medical Association-Déclaration d'Helsinki de L'AMM – Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains*. [En ligne]. 2017. Disponible sur : <https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-dhelsinki-de-lamm-principes-ethiques-applicables-a-la-recherche-medicale-impliquant-des-etres-humains/> [Consultation : novembre-2015].
16. Abraham John. International Conference On Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use- Guideline for Good Clinical Practice E6 (R1). In: Handbook of Transnational Economic Governance Regimes. Brill; 2009. Éditeurs Brouder A, Tietje C; p. 1041-1054. [En ligne]. Disponible sur : <http://booksandjournals.brillonline.com/>. [Consultation : janvier-2016].
17. Légifrance. Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain. [En ligne]. Parution au JOFR n° 277 du 30 novembre 2006. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/> p. 18033 [Consultation : janvier-2016].
18. ANSM : Agence Nationale de sécurité du Médicament et des Produits de santé. *Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain*. [En ligne]. Version de 2016. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/>. [Consultation : janvier-2016].
19. ANSM : Agence Nationale de sécurité du Médicament et des Produits de santé. Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication. [Resource informatique]. 2015, 313 pages. Format informatique pdf. [Consultation : janvier -2016].
20. Libersa Christian, Berger Florence, Courcier-Duplantier Soizic, Marey Christine. Les enjeux de la transposition de la Directive européenne 2001/20/CE dans les principaux Etats Membres. *Thérapie*. [En ligne]. 1 novembre 2003 Disponible sur : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040595716301469> [Consultation : janvier-2016].
21. EUREC: European Network of Research Ethics Committees - Legislation - EU [En ligne]. Disponible sur : <http://www.eurecnet.org/legislation/eu.html/>. [Consultation : janvier-2016].
22. Directive 2003/94/CE de la Commission du 08 octobre 2003 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain. [En ligne]. Parution au JOUE le 14 octobre 2003. Disponible sur : <https://ec.europa.eu/health>. [Consultation : janvier -2016].
23. Directive 2005/28/CE de la Commission du 08 avril 2005 fixant des principes et des lignes directrices détaillées relatifs à l'application de bonnes pratiques cliniques en ce qui concerne les médicaments expérimentaux à usage humain, ainsi que les exigences pour l'octroi de l'autorisation de fabriquer ou d'importer ces médicaments. [En ligne]. Parution au JOUE L 91/13 du 09 avril 2005 2005. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu>. [Consultation : janvier-2016].

24. Légifrance. LOI n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine dite Loi Jardé. [En ligne]. 6 mars 2012. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/> [Consultation : janvier-2016].
25. ANSM : Agence Nationale de sécurité du Médicament et des Produits de santé. *Recherches impliquant la personne humaine (RIPH)*. [En ligne]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Recherches-impliquant-la-personne-humaine-RIPH/> . [Consultation : janvier-2016].
26. Légifrance. Décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine. [En ligne]. Parution au JORF n°0267 du 17 novembre 2016. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/> . [Consultation : janvier-2016].
27. Salomon Laurence. GIRCI. *Comprendre la recherche clinique*. [Resource informatique]. Présentation pdf. [Consultation : février-2016].
28. Centre d'Investigation Clinique du CHRU de Lille. *Les acteurs de la recherche clinique* [En ligne]. Disponible sur: <http://cic.chru-lille.fr/recherche-acteurs/index.html> [Consultation : mars-2016].
29. GIRCI SOOM. *L'auto-formation du GIRCI SOOM - Rôle et responsabilités du promoteur*. [En ligne]. Disponible sur : http://www.gircisoho.fr/sites/default/files/elearning/elearninggnral/co/autoformationdugircisoom_84.html [Consultation : février-2016].
30. Légifrance. Code de la santé publique. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/> . Partie Législative – Première partie- Livre 1^{er} – Titre II : Recherches biomédicales. Chapitre 1^{er} : Principes généraux (Articles L1121-1, L1122-1)
31. LEJAILLE Michèle, Rigaudeau Sophie. *Investigateur en centre hospitalier : missions et obligations* [Resource informatique]. 02 décembre 2016. Présentation pdf présenté à l'hôpital Foch-Suresnes. Disponible sur : http://www.ch-pontoise.fr/wp-content/uploads/mediavault/2016/12/JRC-Pontoise_LEJAILLE_atelier_investigateur-en-CH.pdf [Consultation : janvier 2017].
32. GIRCI SOOM. *L'auto-formation du GIRCI SOOM - Responsabilités de l'investigateur coordonnateur* [En ligne]. Disponible sur : http://www.gircisoho.fr/sites/default/files/elearning/elearninggnral/co/autoformationdugircisoom_87.html [Consultation : février-2016].
33. FAUROUX Valérie, GHAZ-POIGNANT Séverine. *Les bonnes pratiques cliniques* [Resource informatique]. Décembre 2012. Disponible sur : <https://www.recherchecliniquepariscentre.fr/> Présentation pdf. [Consultation : février-2016].
34. GIRCI SOOM. *L'auto-formation du GIRCI SOOM - Rôle et responsabilités des participants*. [En ligne]. Disponible sur : http://www.gircisoho.fr/sites/default/files/elearning/elearninggnral/co/autoformationdugircisoom_92.html [Consultation : février-2016].
35. Contract research organization. *In: Wikipedia, free encyclopedia*. [En ligne]. 31 Juillet 2018. Disponible sur : <https://en.wikipedia.org/> . [Consultation : février-2018].

36. GIRCI SOOM. *L'auto-formation du GIRCI SOOM - Rôle et responsabilités de l'ANSM*. [En ligne]. Disponible sur : http://www.girci-soho.fr/sites/default/files/elearning/elearninggnral/co/autoformationdugircisoom_97.html [Consultation : février-2016].
37. GIRCI SOOM. *L'auto-formation du GIRCI SOOM - Rôle et responsabilités du CPP*. [En ligne]. Disponible sur : http://www.girci-soho.fr/sites/default/files/elearning/elearninggnral/co/autoformationdugircisoom_96.html [Consultation : février-2016].
38. EUPATI. *Comités d'éthique de recherche (comités de protection de la personne)*. [En ligne]. 2015. Disponible sur : <https://www.eupati.eu/fr/developpement-et-essais-cliniques/comites-dethique-de-recherche-comites-de-protection-de-la-personne/> . [Consultation : décembre 2015].
39. Organisation Mondiale de la Santé. *Lignes directrices relatives aux Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) pour l'essai des médicaments, série de rapports techniques, No. 850, Annexe 3 - Comité OMS d'experts sur la sélection et l'utilisation des médicaments essentiels, Sixième rapport, 1993 : 3. Protection des sujets participant à l'essai : 3.2 Comité d'éthique* [En ligne]. 1995, 44 pages. Disponible sur : <http://apps.who.int/medicinedocs/fr/> . [Consultation : février-2016].
40. Patrice Zagamé. Comité Ethique Cancer. *Quelle place pour l'éthique dans l'industrie pharmaceutique ?* [En ligne]. Disponible sur : <http://www.ethique-cancer.fr/>. [Consultation : février-2016].
41. ANSM : Agence Nationale de sécurité du Médicament et des Produits de santé. *Avis aux promoteurs d'essais cliniques de médicaments, y compris les essais cliniques portant sur les médicaments de thérapie innovantes (MTI)- Tome I : Demande d'autorisation d'essai clinique à l'ANSM, début de l'essai, modification de l'essai et fin de l'essai*. [En ligne] version du 01 juin 2015. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/> . [Consultation : mars-2017].
42. EUPATI. *Brochure de l'investigateur*. [En ligne]. 2016. Disponible sur : <https://www.eupati.eu/fr/developpement-et-essais-cliniques/brochure-de-linvestigateur/> [Consultation : mars -2016].
43. Quintin Caroline. *Les documents administratifs dans un essai clinique*. [Resource informatique]. Disponible sur : <https://www.recherchecliniquepariscentre.fr/> . Présentation pdf. [Consultation : mars -2016].
44. Organisation Mondiale de la Santé. *Lignes directrices relatives aux Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) pour l'essai des médicaments., série de rapports techniques, No. 850, Annexe 3 - Comité OMS d'experts sur la sélection et l'utilisation des médicaments essentiels, Sixième rapport, 1993 : 3. Protection des sujets participant à l'essai : 3.3 Consentement éclairé* [En ligne]. 1995, 44 pages. Disponible sur : <http://apps.who.int/medicinedocs/fr/> . [Consultation : février-2016].
45. EUPATI. *Case report form* [En ligne]. Disponible sur : <https://www.eupati.eu/glossary/case-report-form/> [Consultation : mars -2016].
46. Canada Santé. *Structure et contenu des rapports d'étude clinique ICH thème E3 : Ligne directrice à l'intention de l'industrie*. [En ligne].1996. Disponible sur : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/international-conference-harmonisation/efficacite/intention-industrie-structure-contenu-rapports-etude-clinique-theme-sante-canada-1996.html/> [Consultation : mars -2016].

47. EUPATI. *Résultats d'étude clinique : Publication*. [En ligne]. 2015. Disponible sur : <https://www.eupati.eu/fr/developpement-et-essais-cliniques/resultats-detude-clinique-publication-et-application> [Consultation : mars -2016].
48. LEEM, les entreprises du médicament. *Résultats de l'enquête 2016 sur l'attractivité de la France pour la recherche clinique internationale*. [En ligne]. 2016. Disponible sur : <https://www.leem.org/> [Consultation : avril -2017].
49. Commission Européenne. *Ensemble d'évènements conduisant à la proposition du Règlement du parlement européen et du Conseil relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE*. [En ligne]. 17 juillet 2012. Disponible sur : <https://ec.europa.eu/> [Consultation : avril -2017].
50. Sunnikan. *Veille Réglementaire en Recherche Biomédicale : EMA, mise à jour de la date d'entrée en vigueur du Règlement européen*. [Resource informatique]. Décembre 2015. Report No. : SUN.eVeille_2015_12.docx p. 6-7. [Consultation : avril-2017].
51. European Medicines Agency. *Functional specifications for the EU portal and EU database to be audited*. [En ligne] 25 mars 2015. Disponible sur : <http://www.ema.europa.eu/> [Consultation : avril -2017].
52. Sunnikan. *Veille Réglementaire en Recherche Biomédicale : EMA, mise à jour du document : « spécifications fonctionnelles du portail de l'UE et de la base de données de l'UE relative aux essais cliniques » (en vue de l'application du Règlement n°536/2014)*. [Resource informatique]. Avril 2015. Report No. : SUN.eVeille_2015_04.docx p. 11-12. [Consultation : avril -2017].
53. Sunnikan. *Veille Réglementaire en Recherche Biomédicale : EMA, mise en ligne des commentaires suite à la consultation des spécifications fonctionnelles du Portail UE / de la base de données UE et de la publication des données*. [Resource informatique]. Décembre 2015. Report No. : SUN.eVeille_2015_12.docx p. 8. [Consultation : avril -2017].
54. Sunnikan. *Veille Réglementaire en Recherche Biomédicale : Actualités liées à l'implémentation du Règlement européen n° 536/2014 : mise en place du portail et de la base de données de l'Union*. 2017 févr p. 15. Report No.: Veille_Reg_RIPH_Sunnikan_2017_02.docx.
55. Sunnikan. *Veille Réglementaire en Recherche Biomédicale : Analyse du Règlement (UE) n°536/2014 du Parlement Européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE*. [Resource informatique]. Aout 2014. Report No. : SUN.eVeille_Recherche Biomédicale-n°spécial-08 2014.docx p. 1-26. [Consultation : avril -2017].
56. Sunnikan. *Veille Réglementaire en Recherche Biomédicale : ANSM, informations liées au nouveau Règlement européen relatif aux essais cliniques*. [Resource informatique]. Janvier 2015. Report No. : SUN.eVeille_2015_01.docx p. 6-7. [Consultation : avril-2017].
57. Directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. [En ligne]. Parution au JO L 311 du 28 novembre 2001. Disponible sur : <https://ec.europa.eu/> . [Consultation: avril -2017].
58. Commission Européenne. *Risk proportionate approaches in CT. Recommendations of the expert group on clinical trials for the implementation of Regulation (EU) No 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use*. [En ligne]. 25 avril 2017. Disponible sur :

https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/2017_04_25_risk_proportionate_approaches_in_ct.pdf [Consultation : juillet-2018].

59. Dr Delval Céline, Nadjarian Valérie. *Essais cliniques portant sur le médicament : Evolution de la réglementation européenne. 12 mars 2015*. [Resource informatique]. Présentation faite dans la cadre de la 3^e Journée d'information et d'échanges avec les associations de patients. [Consultation : mai-2017].
60. Rectificatif au Règlement Européen n°536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE. [En ligne]. Parution au JOUE L311 du 17 novembre 2016. Disponible sur : [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536R\(04\)&from=EN](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536R(04)&from=EN) [Consultation : juillet-2018].
61. Sunnikan. *Veille Réglementaire en Recherche Biomédicale : Règlement européen n°536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments : rectificatif apporté*. [Resource informatique]. Novembre 2016. Report No. : SUN.eVeille_2016_11.docx p. 19-20. [Consultation : juillet-2018].
62. Commission Européenne. *Summaries of CT results for laypersons. Recommendations of the expert group on clinical trials for the implementation of Regulation (EU) No 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use*. [En ligne]. 22 février 2018. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/2017_01_26_summaries_of_ct_results_for_laypersons.pdf [Consultation : juillet-2018].
63. Décision 1999/468/CE : Décision du Conseil du 28 juin 1999 fixant les modalités de l'exercice des compétences d'exécution conférées à la Commission [En ligne]. Paru au Journal officiel n° L 184 du 17/07/1999. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/>. [Consultation : mai-2017].
64. Commission Européenne. *Recommendation on Auxiliary Medicinal Products in CT. Recommendations of the expert group on clinical trials for the implementation of Regulation (EU) No 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use*. [En ligne]. 28 juin 2017. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/2017_06_28_recommendation_on_axmps.pdf [Consultation : juillet-2018].
65. Sunnikan. *Veille Réglementaire en Recherche Biomédicale : Commission Européenne, consultation publique d'un projet de texte relatif aux inspections de Bonnes Pratiques Cliniques, conformément au Règlement n°536/2014*. [Resource informatique]. Août 2015. Report No. : SUN.eVeille_2015_08.docx p. 5. [Consultation : avril -2017].
66. Sunnikan. *Veille Réglementaire en Recherche Biomédicale : Commission Européenne, Publication de lignes directrices relatives aux inspections*. [Resource informatique]. Mars 2018. Report No. : Veille_Reg_RIPH_Sunnikan_2018_03_20180410.docx p. 3-8. [Consultation: mai-2018].
67. European Medicines Agency. *Guidance for the preparation of good clinical practice inspections*. [En ligne]. Mars 2018. Disponible sur : <https://ec.europa.eu/>. [Consultation : mai-2018].
68. European Medicines Agency. *Guidance for the conduct of good clinical practice inspections*. [En ligne]. Mars 2018. Disponible sur : <https://ec.europa.eu/> [Consultation : mai-2018].
69. European Medicines Agency. *Guidance for the preparation of good clinical practice inspection reports and communication of inspection findings*. [En ligne]. Mars 2018. Disponible sur : <https://ec.europa.eu/> [Consultation : mai-2018].

70. European Medicines Agency. *Guidance for coordination of GCP inspections requested in the context of marketing authorisation applications for mutual recognition and decentralised procedures and cooperation between Member States*. [En ligne]. Mars 2018. Disponible sur : <https://ec.europa.eu/> [Consultation : mai-2018].
71. Sunnikan. *Veille Réglementaire en Recherche Biomédicale : Publication du décret relatif aux recherches impliquant la personne humaine et autres documents liés*. [Resource informatique]. Décembre 2016. Report No. : SUN.eVeille_2016_11_Special_Decret_Jarde.docx p. 1-21. [Consultation : juin-2018].
72. Quintin Caroline. *Les recherches impliquant la personne humaine - De la loi de santé publique à la loi Jardé*. [Resource informatique]. 17 Février 2017. Présentation pdf dans le cadre du Département d'Epidémiologie Biostatistiques et Recherche clinique. [Consultation : mai-2018].
73. Demerville Lauren, Assistance Publique Hôpitaux de Paris. *Nouvel encadrement des recherches médicales Loi Jardé*. [Resource informatique]. Janvier 2017. Présentation pdf. [Consultation : mai-2018].
74. Ministère des Solidarités et de la Santé. *Recherches impliquant la personne humaine* [En ligne]. Disponible sur : <http://solidarites-sante.gouv.fr/> . [Consultation : mai-2018].
75. Légifrance. Code de la santé publique. [En ligne].
Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/>
Partie Réglementaire – Première partie- Livre 1^{er} – Titre II : Recherches impliquant la personne humaine. Chapitre 1^{er} : Principes généraux (Articles R1121-1 et suivants). [Consultation : janvier 2017].
76. Légifrance. Ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine. [En ligne]. Parution au JOFR n°0140 du 17 juin 2016. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/> [Consultation : janvier 2017].
77. Raison Anne. *Décret d'application de la loi Jardé : Les impacts sur la recherche clinique en France*. [Resource informatique]. 07 mars 2017. Présentation dans le cadre de l'amphithéâtre de la Direction Médicale présenté au sein du Laboratoire Roche. [Consultation : mars-2017].
78. Hemel Olivier Van. Blog de la recherche clinique. *La loi Jardé, en pratique : Le CPP et l'ANSM* [En ligne]. 21 mars 2017. Disponible sur : <https://blogdelarechercheclinique.com/la-loi-jarde-en-pratique-le-cpp-et-lansm> [Consultation : janvier 2017].
79. ANSM : Agence Nationale de sécurité du Médicament et des Produits de santé. *Application du règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments : Mise en place par l'ANSM d'une phase pilote - Point d'information*. [En ligne]. 2015. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/>. [Consultation : juin-2018].
80. ANSM : Agence Nationale de sécurité du Médicament et des Produits de santé. *Autorisation des essais cliniques de médicaments : l'ANSM fixe l'objectif d'instruire la moitié des demandes dans le cadre de la phase pilote du règlement européen d'ici fin 2018 - Point d'Information*. [En ligne]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/>. [Consultation : juin-2018].
81. ANSM : Agence Nationale de sécurité du Médicament et des Produits de santé. *Essais cliniques de médicaments déposés dans le cadre de la phase pilote de l'ANSM et au CPP - Guide pratique d'information pour les demandeurs* [Resource informatique]. 26 juin 2018. Présentation pdf. [Consultation : juin-2018].

82. Sunnikan. *Veille Réglementaire en Recherche Biomédicale : ANSM, publication du guide pratique relatif à la phase pilote liée au Règlement européen n°536/2014*. [Resource informatique]. Juin 2015. Report No. : SUN.eVeille_2015_06.docx p. 3. [Consultation : juin-2018].
83. Sunnikan. *Veille Réglementaire en Recherche Biomédicale : ANSM, mise à jour du guide relatif à la phase pilote liée au Règlement européen n°536/2014 (version 2)*. [Resource informatique]. Septembre 2015 sept. Report No. : SUN.eVeille_2015_09.docx p. 3-4. [Consultation : juin-2018].
84. Sunnikan. *Veille Réglementaire en Recherche Biomédicale : ANSM, Phase pilote liée au Règlement européen : mise à jour du guide pratique d'information pour les demandeurs*. [Resource informatique]. Janvier 2017 janv. Veille_Reg_Sunnikan_2017_01.docx p. 3-4. [Consultation : juin-2018].
85. Sunnikan. *Veille Réglementaire en Recherche Biomédicale : ANSM, Annexes au guide pratique d'information sur la Phase pilote du Règlement (EU) n°536/2014*. [Resource informatique]. Juillet 2016. Report No. : SUN.eVeille_2016_07.docx p. 10. [Consultation : juin-2018].
86. Sunnikan. *Veille Réglementaire en Recherche Biomédicale : ANSM, Publication d'une mise à jour du guide pratique relatif aux essais cliniques de médicaments dans le cadre de la phase pilote de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et du Comité de Protection des Personnes (CPP)*. [Resource informatique]. Juin 2018. Report No. : Veille_Reg_RIPH_Sunnikan_2018_06_20180710.docx p. 3-4. [Consultation : juin-2018].
87. ANSM : Agence Nationale de sécurité du Médicament et des Produits de santé. *Mise en application du règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments : bilan à six mois de la phase pilote - Point d'information*. [En ligne]. 2016. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/> [Consultation : juin-2018].
88. ANSM : Agence Nationale de sécurité du Médicament et des Produits de santé. *Mise en application du règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments : bilan à 1 an de la phase pilote - Point d'information*. [En ligne]. 2017. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/> [Consultation : juin-2018].
89. ANSM : Agence Nationale de sécurité du Médicament et des Produits de santé. *Mise en application du règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments : bilan à 18 mois de la phase pilote - Point d'Information*. [En ligne]. 2017. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/> [Consultation : juin-2018].
90. ANSM : Agence Nationale de sécurité du Médicament et des Produits de santé. *Réunion d'information sur la phase pilote du Règlement européen essais cliniques médicament*. [En ligne]. 2017. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/> [Consultation : juin-2018].
91. ANSM : Agence Nationale de sécurité du Médicament et des Produits de santé. *Réunion d'information sur la phase pilote du Règlement européen essais cliniques médicament : établissement du bilan à 2ans de la phase pilote et retour des différentes parties prenantes* [En ligne]. 2017 Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/> [Consultation : juillet-2018].
92. Graine de blé. *La merveilleuse histoire du VIOXX*. [En ligne]. 1^{er} janvier 2011. Disponible sur : <http://www.amessi.org/> [Consultation : juillet-2018].
93. Public Eye. *Transparence*. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.publiceye.ch/> . [Consultation : juillet-2018].

94. La coupe d'Hygie. Blog pharmaceutique. *Petite histoire de la Transparence des Essais Cliniques* [En ligne]. 2017. Disponible sur : <http://lacoupedhygie.fr/index.php/2017/05/08/transparence-essais-cliniques/> [Consultation : juillet-2018].
95. Plétan Yannick, Zannad Faiez, Jaillon Patrice, et al. Information du public sur les essais cliniques et la recherche. *Thérapie*. [En ligne]. 01 mai 2003. Disponible sur : <http://www.sciencedirect.com/> . [Consultation : juin-2018].
96. BMI SYSTEM. *La transparence dans les essais cliniques* [En ligne]. Disponible sur: <https://www.bmi-system.com/transparence-essais-cliniques/> [Consultation : juillet-2018].
97. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/> [Consultation : juillet-2018].
98. Commission Européenne. *EU Clinical Trials Register : EudraCT* [En ligne]. Disponible sur : <https://www.clinicaltrialsregister.eu/> [Consultation : juillet-2018].
99. International Committee of Medical Journal Editors. ICMJE. *Recommendations - Purpose of the Recommendations* [En ligne]. Disponible sur : <http://www.icmje.org/> [Consultation : juillet-2018].
100. Règlement n°726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments. [En ligne]. Parution au JOUE L 136 du 30 avril 2004. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu> [Consultation : juillet-2018].
101. Règlement n°1901/2006 du Parlement Européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique [En ligne]. Parution au JOUE L 378 du 27 décembre 2006. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu> . [Consultation: juillet-2018].
102. European Medicines Agency. *Policy on publication of clinical data for medicinal products for human use – Policy 0070*. [Resource informatique]. 02 octobre 2014. Présentation pdf p. 22. [Consultation : juillet-2018].
103. Sunnikan. *Veille Réglementaire en Recherche Biomédicale : FDA, Nouvelle réglementation pour l'enregistrement des essais cliniques dans « clinicaltrial.gov »*. [Resource informatique]. Septembre 2016. Report No. : SUN.eVeille_2016_09.docx p. 5. [Consultation : juillet-2018].
104. Sharfstein Joshua, Miller James, Davis Anna, et al. Blueprint for Transparency at the U.S. Food and Drug Administration: Recommendations to Advance the Development of Safe and Effective Medical Products. *The Journal of Law, Medicine & Ethics* [En ligne]. 13 mars 2017. Disponible sur: <http://journals.sagepub.com/>. [Consultation : juillet-2018].
105. Courcier Soizic. *Accès aux données de la recherche : transparence ou protection ? Recherche avec un financement privé* [En ligne]. Disponible sur : <http://www.institutmauricerapin.org/>. Présentation faite dans le cadre du groupe de travail « Attractivité de la France pour la recherche clinique » du Leem. [Consultation : juillet-2018].
106. Interpharma. *Transparence des données cliniques*. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.interpharma.ch/fr/> [Consultation : juillet-2018].

107. Moreau Raphael. *Transparence et partage de données cliniques : la pharma peut mieux faire* [En ligne]. 26 juillet 2017. Disponible sur : <https://www.ticpharma.com/> . [Consultation : juillet-2018].
108. Sunnikan. *Veille Réglementaire en Recherche Biomédicale : EFPIA, communiqué sur le partage des données des essais cliniques dans l'intérêt des patients, des chercheurs et de l'industrie pharmaceutique*. [Resource informatique]. Mai 2015. Report No. : SUN.eVeille_2015_05.docx. [Consultation : juillet-2018].
109. Sunnikan. *Veille Réglementaire en Recherche Biomédicale : EFPIA, CNIL, communiqué sur le consensus du projet du règlement européen relative à la protection des données personnelles*. [Resource informatique]. Décembre 2015. Report No. : SUN.eVeille_2015_12.docx p. 9-10. [Consultation : juillet-2018].
110. Bohineust Armelle. *L'Europe tarde à imposer la transparence sur les essais cliniques* [En ligne]. 15 janvier 2016. Disponible sur : <http://sante.lefigaro.fr/> . [Consultation : juillet-2018].
111. Commission Européenne. EudraLex - Volume 10 - Clinical trials guidelines - Public Health - European Commission [En ligne]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10_en. [Consultation : juillet-2018].
112. Règlement Européen n° 2016/679 du Parlement Européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, et abrogeant la directive 95/46/CE (règlement général sur la protection des données). [En ligne] Parution au JOUE L 119 le 04 mai 2016. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0679&from=FR/> [Consultation : août-2018].
113. CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés. Disponible sur : <https://awww.cnil.fr/> [Consultation : août-2018].
114. CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés. *Recherches dans le domaine de la santé : la CNIL adopte de nouvelles mesures de simplification*. [En ligne]. 16 juillet 2018. Disponible sur : <https://www.cnil.fr/fr/recherches-dans-le-domaine-de-la-sante-la-cnil-adopte-de-nouvelles-mesures-de-simplification/> [Consultation : août-2018].
115. Société Pharmaspecific. Blog de la Recherche Clinique. *La MR-001, qu'est-ce que c'est et comment la respecter ?* [En ligne]. 10 février 2015. Disponible sur : <https://blogdelarechercheclinique.com/mr-001-explications/> [Consultation : août -2018].
116. Hédi Selmi. Blog de la Recherche Clinique. *Jamais 2 sans 3... Après la MR-002, voici la MR-003*. [En ligne]. 20 avril 2017. Disponible sur : <https://blogdelarechercheclinique.com/jamais-2-3-apres-mr-002-voici-mr-003/> [Consultation : août -2018].
117. Sunnikan. *Veille Réglementaire en Recherche Biomédicale : EMA, informations sur l'entrée en application du Règlement européen*. [Resource informatique]. Octobre 2015. Report No. : SUN.eVeille_2015_10.docx p. 10. [Consultation : juillet-2018].
118. Sunnikan. *Veille Réglementaire en Recherche Biomédicale : EMA, publication de l'"Appendix, on disclosure rules, to the « Functional specifications for the EU portal and EU database to be audited » (règles de publication/ transparence)*. [Resource informatique]. Octobre 2015. Report No. : SUN.eVeille_2015_10.docx p. 5-10. [Consultation : juillet-2017].

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

RESUME en français :

L'encadrement des essais cliniques s'inscrit dans la boucle du développement des médicaments. Il est alors attendu de la réglementation des essais cliniques qu'elle permette de définir les différents types d'essais et qu'elle guide les Promoteurs dans leurs démarches sans freiner l'innovation. Or, il a pu être constaté qu'en même temps que les lois évoluent pour protéger toujours plus les patients et s'aligner sur l'évolution des pratiques, des freins apparaissent dans certains types de recherches et à force limitent l'innovation. Les démarches administratives sont lourdes et peu engageantes pour les Promoteurs.

Au sein de l'Union Européenne, une évolution de la réglementation applicable aux essais cliniques des médicaments s'imposait afin de simplifier les procédures de demandes d'autorisation et d'harmoniser l'évaluation des essais entre les Etats Membres. Dans le but de faciliter la conduite des essais cliniques multinationaux, d'harmoniser les pratiques entre les Etats Membres et de favoriser l'attractivité de l'Union Européenne, le Règlement Européen n°536/2014 a été adopté le 16 Avril 2014. Il abrogera la Directive 2001/20/CE lors de son entrée en application.

Par ailleurs, alors que le Public perd peu à peu confiance en l'industrie pharmaceutique, la transparence est devenu un sujet important. Le règlement a également pour but de renforcer la transparence des essais et données cliniques.

TITRE et RESUME en anglais :

A new area for Clinical Research in Europe: The European regulation n ° 536/2014 relating to clinical trials of medicinal products for human use: Comparative and Prospective analysis.

The supervision of clinical trials is part of the drug development loop. It's then expected that the regulation of clinical trials will define the different types of trials and will guide the Promoters in their efforts without hindering innovation. However, it has been observed that, at the same time that laws are evolving to protect patients more and to keep pace with changing practices, there are obstacles to certain types of research and limiting innovation. The administrative procedures are cumbersome and uncomfortable for the Promoters.

Within the European Union, changes in the regulation of clinical trials of medicinal products were required to simplify the authorization application procedures and harmonize the evaluation of clinical trials between Member States. In order to facilitate the conduct of multinational clinical trials, harmonize practices between Member States and promote the attractiveness of the European Union, Regulation No. 536/2014 was adopted on April 16, 2014. It will repeal Directive 2001/20/EC when it comes into force.

In addition, as the public gradually loses confidence in the pharmaceutical industry, transparency has become an important topic. The regulation is also intended to increase the transparency of trials and clinical data.

DISCIPLINE

Recherche Clinique – Assurance Qualité – Affaires Réglementaires

MOTS-CLES :

Essais cliniques - Médicament – Règlement Européen n°536/2014 - Directive Européenne - Bonnes Pratiques Cliniques - Transparence

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE :

UFR des Sciences Pharmaceutiques
Université de Bordeaux
146 rue Léo Saignat 33076 BORDEAUX Cedex