



Attractivité de la France au regard des délais entre la réception des documents nécessaires aux soumissions des demandes initiales d'autorisations d'essais cliniques et l'ouverture du premier centre d'investigation clinique

Claire Le Guyader

► To cite this version:

Claire Le Guyader. Attractivité de la France au regard des délais entre la réception des documents nécessaires aux soumissions des demandes initiales d'autorisations d'essais cliniques et l'ouverture du premier centre d'investigation clinique. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03428193

HAL Id: dumas-03428193

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03428193>

Submitted on 15 Nov 2021

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
CAEN
NORMANDIE

U.F.R. Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

THESE

Pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

**ATTRACTIVITÉ DE LA FRANCE AU REGARD DES DÉLAIS
ENTRE LA RÉCEPTION DES DOCUMENTS NÉCESSAIRES AUX
SOUMISSIONS DES DEMANDES INITIALES D'AUTORISATIONS
D'ESSAIS CLINIQUES ET L'OUVERTURE DU PREMIER CENTRE
D'INVESTIGATION CLINIQUE**

**Présentée par
Claire LE GUYADER**

**Soutenue publiquement le 09 décembre 2020
devant le jury composé de**

Pr François SICHEL	Docteur en pharmacie / Professeur des universités en toxicologie / Université de Caen Normandie	Président du jury
Dr Juliette FERRY	Docteur en pharmacie / Chef de projets en recherche clinique / MSD France	Directeur de thèse
Dr Emilie MARCHETTI	Doctorat en chimie analytique / Manager en recherche clinique / MSD France	Examineur

Thèse dirigée par Dr Juliette FERRY

LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques
Professeur Michel BOULOUARD

Assesseurs
Professeur Pascale SCHUMANN-BARD
Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

Directrice administrative
Madame Sarah CHEMTOB

Directrice administrative adjointe
Madame Emmanuelle BOURDON

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BOULOUARD Michel	Physiologie, Pharmacologie
BUREAU Ronan	Biophysique, Chémoinformatique
COLLOT Valérie	Pharmacognosie
DALLEMAGNE Patrick	Chimie médicinale
DAUPHIN François	Physiologie, Pharmacologie
DELEPEE Raphaël	Chimie analytique
FABIS Frédéric	Chimie organique
FRERET Thomas	Physiologie, Pharmacologie
GARON David	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
GIARD Jean-Christophe	Bactériologie, Virologie
MALZERT-FREON Aurélie	Pharmacie galénique
ROCHAIS Christophe	Chimie organique
SCHUMANN-BARD Pascale	Physiologie, Pharmacologie
SICHEL François	Toxicologie
SOPKOVA Jana	Biophysique, Drug design
VOISIN-CHIRET Anne-Sophie	Chimie médicinale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ANDRE Véronique – HDR	Biochimie, Toxicologie
BOUET Valentine – HDR	Physiologie, Pharmacologie
CAILLY Thomas – HDR	Chimie bio-inorganique, Chimie organique
DENOYELLE Christophe – HDR	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie
DHALLUIN Anne	Bactériologie, Virologie, Immunologie
ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR	Parasitologie, Mycologie médicale
GROO Anne-Claire	Pharmacie galénique
KIEFFER Charline	Chimie médicinale

KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier) – HDR	Biologie clinique
LAPORTE-WOJCIK Catherine	Chimie bio-inorganique
LEBAILLY Pierre – HDR	Santé publique
LECHEVREL Mathilde – HDR	Toxicologie
LEGER Marianne	Physiologie, Pharmacologie
LEPAILLEUR Alban – HDR	Modélisation moléculaire
N'DIAYE Monique	Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique
PAIZANIS Eleni	Physiologie, Pharmacologie
PEREIRA-ROSENFELD Maria de Fatima	Chimie organique et thérapeutique
POTTIER Ivannah	Chimie et toxicologie analytiques
PREVOST Virginie – HDR	Chimie analytique, Nutrition, Education thérapeutique du patient
QUINTIN Jérôme	Pharmacognosie
RIOULT Jean-Philippe	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
SINCE Marc	Chimie analytique
VILLEDIEU Marie – HDR	Biologie et thérapies innovantes des cancers

PROFESSEUR AGREGÉ (PRAG)

PRICOT Sophie	Anglais
----------------------------	---------

PERSONNEL ASSOCIÉ À TEMPS PARTIEL (PAST)

SAINT-LORANT Guillaume	Pharmacie clinique
SEDILLO Patrick	Pharmacie officinale
RICHARD Estelle	Pharmacie officinale

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

JOURDAN Jean-Pierre	
----------------------------	--

Enseignants titulaires du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Remerciements

À mon jury de thèse.

A Madame Juliette Ferry, Directrice de these.

Merci pour ton temps, ta bienveillance et pour tout ce que tu m'as apporté dans le cadre de cette thèse ainsi que durant toute mon année d'apprentissage en tant que ma tutrice.

Au Professeur François SICHEL, Président du jury.

Merci pour vos conseils ainsi que pour tous vos enseignements et votre accompagnement dans ce travail ainsi que durant mon cursus universitaire.

A Madame Emilie Marchetti.

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury, de m'avoir encouragé dans le cadre mon travail et de cette thèse.

A mes collègues.

A Valérie Bouchara, directrice de la recherche clinique de MSD France. Merci pour m'avoir permis d'effectuer mon apprentissage au sein de votre équipe.

A l'équipe managériale, Laurence Garret, Agnès Liard, Dorothée Ko, Michel Beuzelin, Emilie Marchetti et Bénédicte Rain. Un sincère merci pour vos précieux conseils, vos partages ainsi que vos encouragements. Vous m'avez été d'une grande aide dans mon parcours professionnel.

A Anne-Laure Baumier, Caroline Boulay, Virginie Cardot, Juliette Desbonnet, Hanane Kourrad, Laurence Labat et Harriet Mineo. Merci pour votre confiance et pour tous les enseignements que vous m'avez apporté.

A Lucas Girard et Loïc Fournier. Un grand merci pour cette année d'apprentissage à vos côtés ainsi que pour votre aide à rédiger cette thèse.

A mes amis

A mes amies rencontrées à la faculté de Caen : Léa, Elise, Fanny et Mélissa.

Merci d'avoir rendu mes années d'études et surtout les cours de travaux pratiques inoubliables

A mes amies rencontrées à la faculté de la Sorbonne : Claire, Eugénie, Julia et Perrine. Merci pour cette dernière année d'étude pour terminer en beauté la vie d'étudiante.

A ma famille

A mes parents, merci de m'avoir toujours fait confiance dans mes choix sans rien m'imposer et de m'avoir permis de faire ces études

A mon frère Pascal et Julie, merci de toujours vous rendre disponible pour moi, malgré la distance ainsi que pour tous vos encouragements.

Table des matières

1	La recherche clinique en France	2
1.1	Les 4 phases	2
1.1.1	Phase 1	2
1.1.2	Phase 2	3
1.1.3	Phase 3	3
1.1.4	Phase 4	4
1.2	Les différents types d'études	4
1.2.1	Étude en aveugle	4
1.2.2	Étude contrôlée randomisée	5
1.2.3	Étude de cohortes	6
1.2.4	Étude basket et umbrella	7
1.2.5	Étude cross-over	9
1.3	L'encadrement réglementaire internationale et européenne des demandes d'autorisation des essais cliniques	10
1.3.1	Le code de Nuremberg	10
1.3.2	La déclaration d'Helsinki	11
1.3.3	Bonnes Pratiques Cliniques / ICH	12
1.4	Textes législatifs et réglementaires de référence en France	13
1.4.1	La Loi Huriet-Sérusclat	13
1.4.2	La Loi Jardé	14
1.4.2.1	Les trois catégories de recherche	14
1.4.2.2	Le recueil du consentement	15
1.4.2.3	Autorisations à obtenir	17
1.4.3	Loi Informatique et Libertés	18
1.4.3.1	Le Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD)	19
1.4.4	Article R. 1123-38 du CSP	20
1.4.5	Article L. 1123-23 du CSP	21

1.4.6	Le règlement Européen n°536/2014 et la mise en place de la phase pilote	21
1.4.6.1	Une nouvelle procédure d'autorisation d'essai clinique	22
1.4.6.2	Les autres impacts du Règlement Européen	24
1.4.6.3	La phase pilote de l'ANSM	26
1.5	Les différents acteurs des essais cliniques	28
1.5.1	Le Promoteur	28
1.5.1.1	Promoteur institutionnel versus industriel : des objectifs et des méthodes différents	28
1.5.2	Les CROs (Contract Research Organisation)	29
1.5.3	Site d'investigation clinique	30
1.5.3.1	L'Investigateur	30
1.5.3.2	L'infirmier de Recherche Clinique (IRC)	31
1.5.3.3	Pharmacien	31
1.5.4	Le moniteur	33
1.5.5	Patients et Participants	34
1.5.6	Le chef de projets	34
1.5.7	Autorité compétente	35
1.5.8	Comité d'éthique	36
1.5.9	Le comité de surveillance indépendant (CSI)	38
1.6	Les différentes étapes pour la mise en place d'une étude clinique au sein d'une filiale d'un laboratoire international	39
1.6.1	Les validations et sélection des centres	39
1.6.2	La soumission	40
1.6.2.1	Soumission auprès de l'ANSM	40
1.6.2.2	Soumission auprès du CPP	41
1.6.3	Signature du contrat : la convention unique	41
1.6.4	La mise en place et l'ouverture du centre	43
1.7	Différents documents encadrent les essais cliniques	44

1.7.1	Partie scientifique.....	44
1.7.1.1	Protocole et son résumé.....	44
1.7.1.2	Brochure pour l'investigateur / Résumé des caractéristiques du produit 47	
1.7.1.3	Dossier du médicament expérimental et auxiliaire	48
1.7.1.4	Etiquetage du médicament expérimental.....	49
1.7.2	Partie éthique.....	50
1.7.2.1	Document additionnel	50
1.7.2.2	CVs des différents investigateurs	51
1.7.2.3	Documents pour le patient.....	51
1.7.2.4	Modalités de recrutement	53
1.7.2.5	Formulaires de consentement	53
1.7.2.6	Attestation d'assurance	53
1.7.3	Autres documents non soumis.....	54
2	L'attractivité de la France pour les essais cliniques	55
2.1	Rapport annuel du leem (les entreprises du médicament)	55
2.2	Détails des délais des études soumises en 2018 en France dans une filiale française d'un laboratoire international.....	57
2.2.1	Délais entre la réception des documents et la soumission	57
2.2.2	Délais ANSM.....	58
2.2.3	Délais CPP.....	62
2.2.4	Délais entre l'obtention de l'autorisation de l'ANSM et l'avis favorable du CPP et l'ouverture du premier centre	66
2.3	Comparaison de la France avec 3 autres pays de l'Union Européenne	68
2.3.1	Comparaison du délai entre le dernier document reçu et la soumission	70
2.3.2	Comparaison du délai entre la soumission et l'autorisation de l'autorité compétente	71
2.3.3	Comparaison du délai entre la soumission et l'obtention de l'avis favorable du comité d'éthique	72

3	Conclusion et perspectives	82
---	----------------------------------	----

Liste des abréviations

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire du médicament et des Produits de Santé
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
ARS	Agence Régionale de Santé
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
CNRIPH	Commission Nationale des Recherches Impliquant la Personne Humaine
CPP	Comité de Protection des Personnes
CRF	<i>Case Report Form</i>
CRO	<i>Contract Research Organisation</i>
CSI	Comité de Surveillance Indépendant
CSP	Code de la Santé Publique
CT	Commission de Transparence
CTMS	<i>Clinical Trial Management System</i>
DME	Dossier du Médicament Expérimental
DRCI	Délégation de la Recherche Clinique et de l'Innovation
DSMB	<i>Data Safety Monitoring Board</i>
FDA	Food and Drug Administration
HAS	Haute Autorité de la Santé
ICH	International Conference of Harmonization
IRC	Infirmier de Recherche Clinique
LEEM	Les Entreprises du Médicaments
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur

Liste des figures

Figure 1 schéma représentant la randomisation dans les essais contrôlés randomisés ; Source : Choix méthodologiques pour le développement clinique des dispositifs médicaux de l'HAS.....	5
Figure 2 : exemple de design d'une étude de cohortes	6
Figure 3 exemple de design d'une étude basket	7
Figure 4 exemple de design d'une étude umbrella	8
Figure 5 méthodologie d'un essai en cross-over ; source : http://www.patientsacademy.eu/fr/developpement-et-essais-cliniques/methodologies-des-essais-cliniques/#Methodologies_des_essais_cliniques_controls_randomises	9
Figure 6 Délais d'instruction pour les autorisations d'essais cliniques source : https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2613b6f060f27c8a5c4dbd7ee73dcc6e.pdf	Erreur ! Signet non défini.
Figure 7 modalités de consentement et d'autorisations des recherches impliquant la personne humaine, source : liris #18 chu-toulouse.fr	17
Figure 8 carte de répartition des CPPs en France.....	37
Figure 9 exemple d'un schéma d'étude..	45
Figure 10 Evolution de la participation des pays EU5 aux essais industriels initiés dans le Monde entre 2015 et 2017. Source : Leem, attractivité de la France pour la recherche clinique	55
Figure 11 Répartition des essais industriels initiés en 2017 en fonction des aires thérapeutiques. Source : Leem, Attractivité de la France pour la recherche clinique	56
Figure 12 Délais entre la 1ère demande d'autorisation et l'inclusion du 1er patient. Source : Leem, Attractivité de la France pour la Recherche Clinique.....	56

Liste des tableaux

Tableau 1 Dates jalons de la phase pilote en cas d'avis favorable d'emblée par les 2 instances (ANSM et CPP)	26
Tableau 2 Dates jalons de la phase pilote en cas de questions par au moins une des 2 instances (ANSM et/ou CPP)	27
Tableau 3 Exemple d'un tableau récapitulatif (aussi appelé « flowchart »)	45
Tableau 4 Délais entre la réception des documents et la soumission de l'étude 1 à 5	57
Tableau 5 Délais entre la réception des documents et la soumission de l'étude 6 à 10	57
Tableau 6 Délais entre la réception des documents et la soumission de l'étude 11 à 15	58
Tableau 7 Délais entre la réception des documents et la soumission de l'étude 16 à 20	58
Tableau 8 Délais concernant la soumission auprès de l'ANSM de l'étude 1 à 5	59
Tableau 9 Délais concernant la soumission auprès de l'ANSM de l'étude 6 à 10	59
Tableau 10 Délais concernant la soumission auprès de l'ANSM de l'étude 11 à 15	60
Tableau 11 Délais concernant la soumission auprès de l'ANSM de l'étude 16 à 20	61
Tableau 12 Délais concernant la soumission auprès du CPP de l'étude 1 à 5	62
Tableau 13 Délais concernant la soumission auprès du CPP de l'étude 6 à 10	63
Tableau 14 Délais concernant la soumission auprès du CPP de l'étude 11 à 15	64
Tableau 15 Délais concernant la soumission auprès du CPP de l'étude 16 à 20	65
Tableau 16 Délais concernant l'ouverture du premier centre d'investigation clinique de l'étude 1 à 5	66
Tableau 17 Délais concernant l'ouverture du premier centre d'investigation clinique de l'étude 6 à 10	66
Tableau 18 Délais concernant l'ouverture du premier centre d'investigation clinique de l'étude 11 à 15	66
Tableau 19 Délais concernant l'ouverture du premier centre d'investigation clinique de l'étude 16 à 20	67
Tableau 20 Comparaison du délai entre le dernier document reçu et la soumission entre la France, l'Allemagne l'Espagne et l'Italie	70
Tableau 21 Comparaison du délai entre la soumission et l'autorisation de l'autorité compétente entre la France, l'Allemagne, l'Espagne et l'Italie	71

Tableau 22 Comparaison du délai entre la soumission et l'obtention de l'avis favorable du comité d'éthique entre la France, l'Allemagne, l'Espagne et l'Italie.....	72
Tableau 23 Comparaison du délai entre l'obtention de l'autorisation et de l'avis favorable et l'ouverture du premier centre investigateur entre la France, l'Allemagne, l'Espagne et l'Italie.....	73
Tableau 24 Comparaison du délai entre le dernier document reçu et l'ouverture du premier centre investigateur entre la France, l'Allemagne, l'Espagne et l'Italie	74
Tableau 25 Délais moyens versus délais théoriques des délais en relation avec la soumission auprès d'un CPP.....	75
Tableau 26 Délais moyens versus délais théoriques des délais en relation avec la soumission auprès de l'ANSM.....	77

Introduction

Le but premier de cette thèse est de faire un état des lieux de l'attractivité de la filiale France au sein d'un laboratoire pharmaceutique international. Pour cela, une analyse des différents délais impliqués dans la mise en place des études cliniques soumises pour autorisation sur l'année 2018 a été effectuée et comparée aux exigences locales et en fonction des mêmes délais d'autres pays Européens comparables.

Ce travail effectué lors de mon année d'apprentissage pendant ma dernière année d'étude a permis d'identifier certains points faibles de la filiale France et les raisons des retards ainsi que les solutions possibles pouvant être mises en place afin d'être plus attractif et de permettre un accès aux soins innovants plus rapides pour les patients.

Avant s'intéresser aux résultats de ce travail, il est important d'introduire dans la première partie de cette thèse une présentation des essais cliniques qui représentent une part essentielle de la recherche médicale. Ainsi, les différentes phases, les différentes sortes et les différents acteurs ainsi que le dispositif législatif qui encadre la recherche clinique sera décrite.

La deuxième partie exposera en détail l'attractivité globale de la France pour la recherche clinique selon une étude du Leem, englobant toutes les études, tous sponsors confondus puis le détail des résultats obtenus au sein de mon entreprise d'apprentissage. Des tests statistiques ont également été effectués pour déterminer si les différences entre pays sont significatives ou non.

1 La recherche clinique en France

1.1 Les 4 phases

1.1.1 Phase 1

Les objectifs de cette phase sont :

- D'évaluer la **tolérance clinique et biologique** du médicament chez l'homme : étude des relations doses-effets indésirables,
- De connaître les propriétés pharmacologiques du médicament chez l'homme : étude des propriétés **pharmacodynamiques**,
- De connaître le devenir et le métabolisme du médicament chez l'homme : étude des propriétés **pharmacocinétiques**.

Cette phase va donc servir à déterminer la dose limite et le meilleur mode et fréquence d'administration du traitement à l'étude.

Cette phase se déroule en règles générales sur un petit nombre **de participants volontaires sains** à l'exception de certaines classes médicamenteuses. Par exemple, la phase 1 des médicaments anticancéreux se déroule chez des patients atteints de cancer en phase avancée et résistants aux traitements conventionnels.

Ces essais ont lieu dans des centres spécialisés qui ont reçu une autorisation de la part des autorités de santé. (1)

1.1.2 Phase 2

Les objectifs de cette phase sont :

- D'étudier l'**efficacité thérapeutique** chez des patients via l'étude des relations effets – doses et effets – concentrations : étude **de recherche de doses**,
- D'étudier la **tolérance** sur un plus grand nombre de patients,
- D'étudier **les effets de la pathologie sur la cinétique du médicament** et ses métabolites,
- De mettre au point les **formes galéniques définitives** du médicament.

Durant cette phase, l'analyse du **rapport bénéfice/risque** est effectuée en prenant en compte la dose minimale active (**seuil d'efficacité**) et la dose maximale tolérée (**seuil d'intolérance**).

Durant cette phase, la molécule sera administrée à quelques centaines de patients (100 à 300 en général) dans la mesure du possible en fonction de la pathologie. (1)

1.1.3 Phase 3

Les objectifs de cette phase sont :

- D'étudier l'**efficacité et la tolérance** à long terme et sur un grand nombre de patients en évaluant le rapport bénéfice/risques,
- D'étudier les **interactions médicamenteuses potentielles**,
- D'étudier le traitement dans des **groupes particuliers de patients** (personnes âgées, insuffisants rénaux ou hépatiques...).

Il s'agit de la dernière étape avant l'obtention de l'**Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)**. Le médicament doit être testé sous la forme galénique définitive et aux doses choisies aux termes de la phase 2.

Ces essais sont de plus grande envergure car ils sont en général conduits sur plusieurs milliers de patients représentatifs de la population de malades à laquelle le traitement est destiné. Il s'agit d'essais comparatifs au cours desquels le médicament en développement est comparé à un traitement de référence déjà commercialisé ou, dans le cas où il n'y aurait pas de traitement de référence, à un placebo. Cette comparaison se fait, le plus souvent, en **double aveugle** et avec **randomisation** afin d'éviter d'éventuels biais dans les résultats. (1)

1.1.4 Phase 4

Les essais de phase 4 sont des **études pharmaco-épidémiologiques** et se déroulent après l'obtention de l'AMM. Elles sont **non-interventionnelles** et permettent d'analyser les conditions de prescription, d'utilisation, l'efficacité thérapeutique et le risque d'effets indésirables chez des populations importantes de patients.

En effet, les essais cliniques se déroulent sur des effectifs limités de patients ayant subi une sélection et étant sous surveillance accrue et sur une durée limitée. Les effets indésirables rares ou retardés et certaines interactions médicamenteuses peuvent donc ne pas être détectés lors des études pré-AMM. (1)

Ces essais sont de plus en plus demandés par la Commission de Transparence (CT) pour la réévaluation du dossier après 5 ans.

1.2 Les différents types d'études

1.2.1 Étude en aveugle

La mise en insu permet d'éviter les **biais de suivi et d'évaluation** car une ou plusieurs parties d'un essai ne savent pas dans quel groupe de traitement le patient a été attribué et donc quel traitement il reçoit. Une étude sans mise en insu est dite « **en ouvert** ».

Les personnes en insu peuvent être : le sujet inclut à l'étude, l'équipe hospitalier qui administre et prescrit le traitement et l'équipe qui vérifient et interprète les résultats.

Si seul le patient est mis en insu il s'agit d'un essai en **simple insu** et si le personnel médical est également en aveugle il s'agit d'un essai en **double insu**. (2)

L'insu peut être levé lors de l'étude clinique dans le cadre d'un processus décrit dans le protocole et peut être demandée pour raison médicales ou de sécurité par un médecin. (3)

1.2.2 Étude contrôlée randomisée

Une étude **contrôlée** signifie que l'étude contient un groupe contrôle donc un groupe qui ne reçoit pas le traitement à l'étude mais un traitement de référence ou un placebo. Une étude **randomisée** signifie que l'allocation du groupe de traitement pour un patient se fait de façon **aléatoire** (ce qui permet d'éviter les **biais de sélection et de confusion**).

Il s'agit des études ayant un niveau de preuve scientifique le plus fort (grade A selon les recommandations de la HAS en 2013) car c'est la seule méthode permettant d'avoir des groupes comparables. (2)

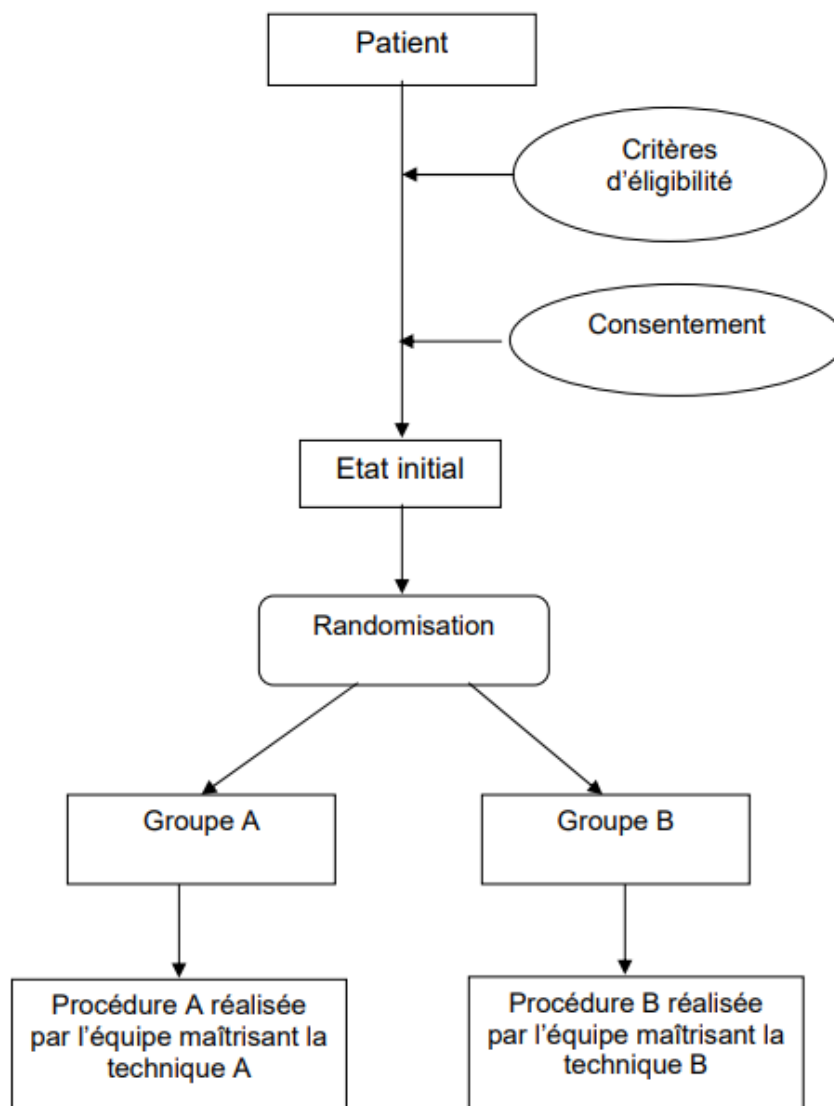


Figure 1 schéma représentant la randomisation dans les essais contrôlés randomisés ; Source : Choix méthodologiques pour le développement clinique des dispositifs médicaux de l'HAS

1.2.3 Étude de cohortes

Le principe d'une étude de cohorte est de **comparer la fréquence d'une maladie chez des sujets exposés et non exposés à un certain facteur** (par exemple : fréquence de la survenue d'un cancer pulmonaire chez un sujet fumeur comparé à un sujet non-fumeur) ou d'étudier l'évolution d'une maladie. Ces études permettent des **analyses épidémiologiques**.

Les principales limites de ce type d'étude sont les problèmes de suivi à cause du nombre de patients perdus de vue dû à la longueur de l'étude, la nécessité d'avoir un effectif très important et les biais de sélection (erreur systématique faite lorsque la population sélectionnée n'est pas représentative de la population cible).(4)

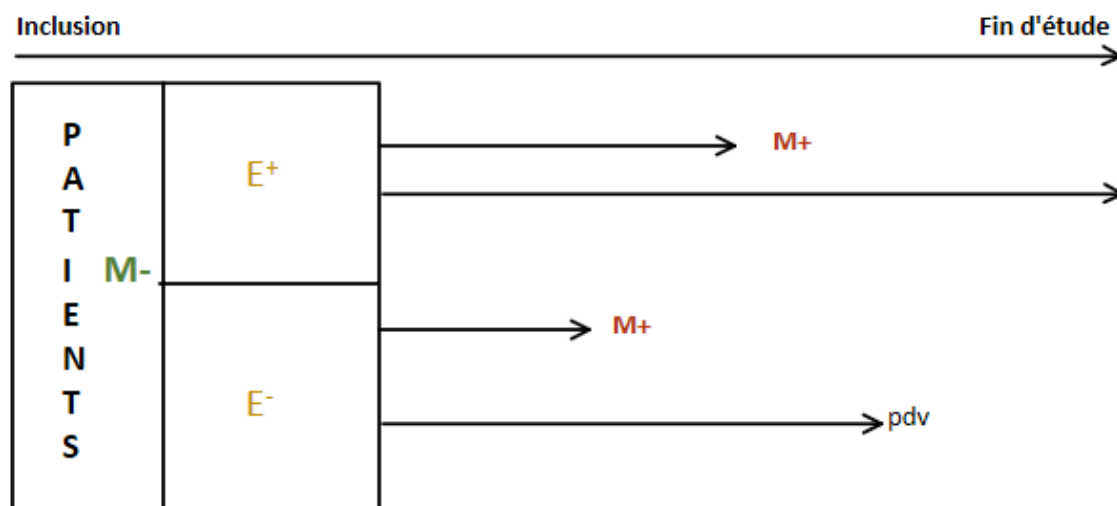


Figure 2 : exemple de design d'une étude de cohortes

1.2.4 Étude basket et umbrella

Ces deux designs d'étude sont employés en oncologie car ils permettent d'évaluer un traitement en fonction de la positivité de différents **biomarqueurs**.

Les études « baskets » aussi appelée « panier » évaluent l'efficacité d'un seul traitement sur plusieurs pathologies différentes positives à un même biomarqueur (par exemple, différents cancers ayant une mutation du gène BRAF). Chaque bras correspondant à une pathologie peut être comparé à un traitement de référence ou un placebo.(5)

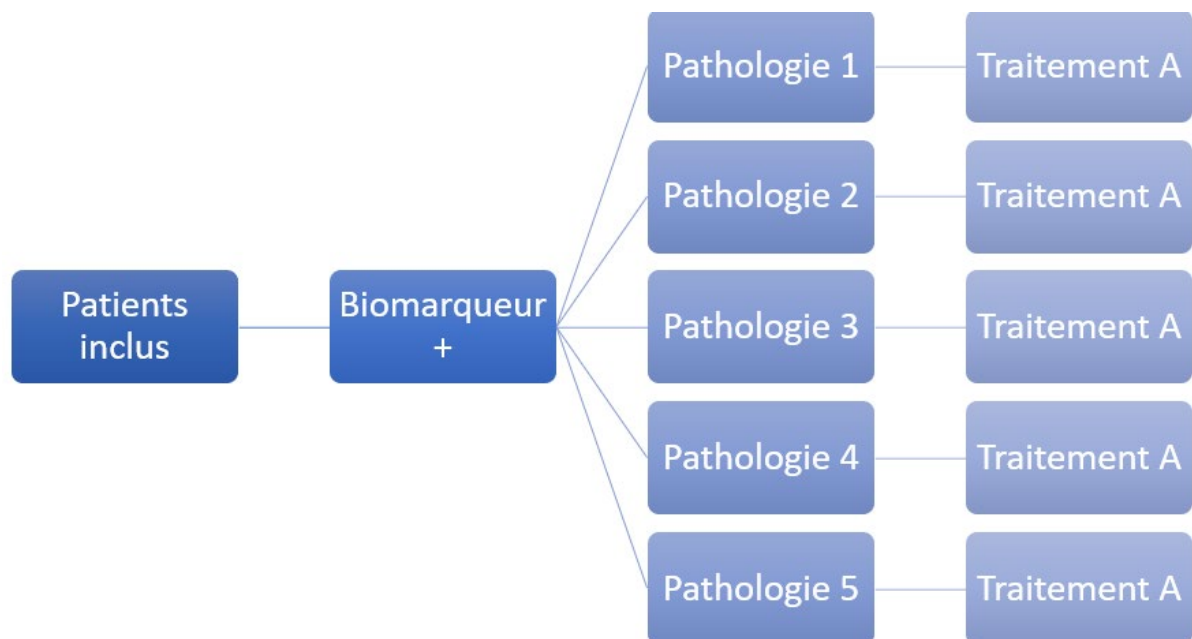


Figure 3 exemple de design d'une étude basket

A l'inverse d'une étude basket, une étude « umbrella » ou « parapluie », évalue plusieurs traitements sur une même pathologie. Chaque bras de traitement correspond alors à un biomarqueur différent. Un patient pourrait alors être éligible à plusieurs bras de traitement s'il est atteint par exemple d'un cancer contenant plusieurs aberrations génétiques. Chaque bras correspondant à un biomarqueur peut également être comparé à un traitement de référence ou un placebo.(5)

Les avantages de ce type de design sont le faible taux de *screenfailure* due à la multiplicité des bras et le design flexible. En revanche, le nombre de traitements et de biomarqueurs et les contraintes de gestion que cela implique est une des limites de ce design.

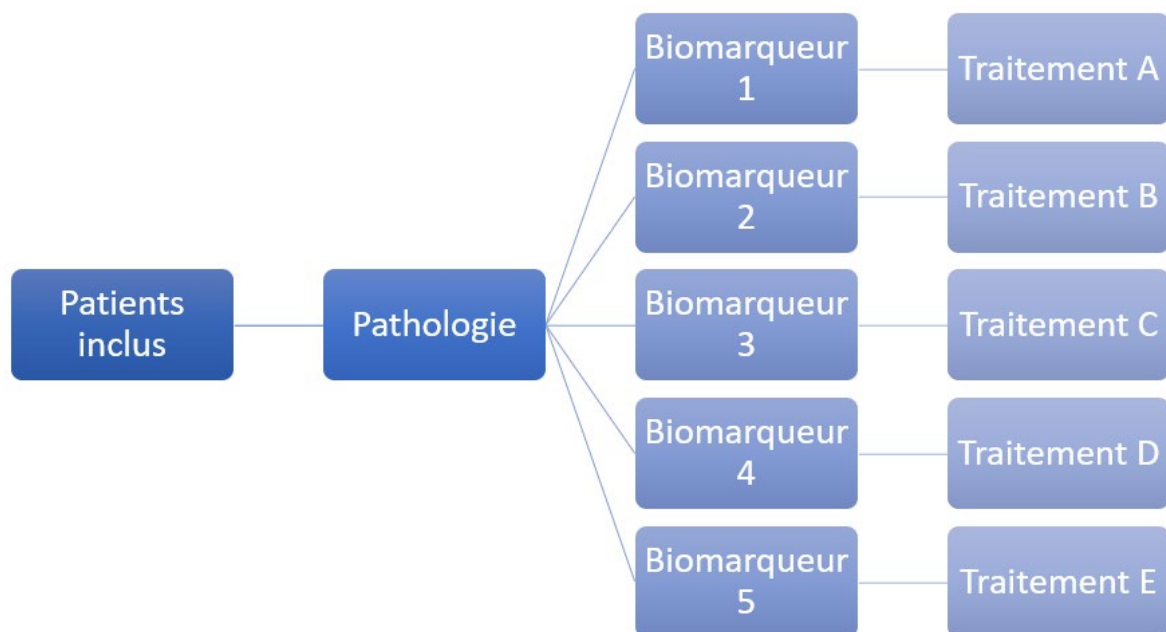


Figure 4 exemple de design d'une étude umbrella

1.2.5 Étude cross-over

Ces études ont l'avantage de nécessiter 2 fois moins de sujets et de diminuer la variabilité entre les individus car **chaque sujet est son propre témoin**. Les sujets sont affectés par randomisation dans un des deux bras de traitement différents. Les patients reçoivent dans un premier temps un des deux traitements puis après une période sans traitement appelée **période de sevrage**, il recevra le deuxième traitement à l'étude.

En revanche, ces études nécessitent que l'état des patients soit similaire au début des 2 périodes et donc ne peuvent être conduites que sur des **maladies chroniques et avec des traitements non curatifs**. Ce sont des études 2 fois plus longues avec un risque accru d'arrêt prématuré, de sorti d'essai ou de perdus de vue et qui nécessitent une période de sevrage plus ou moins longue entre les différentes phases de traitement.

Essai de type cross-over

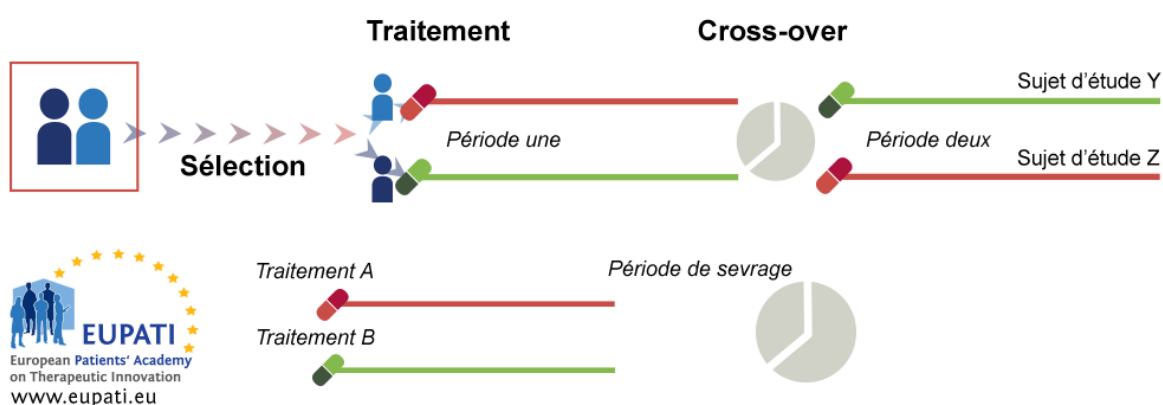


Figure 5 méthodologie d'un essai en cross-over ; source : http://www.patientsacademy.eu/fr/developpement-et-essais-cliniques/methodologies-des-essais-cliniques/#Methodologies_des_essais_cliniques_controles_randomises

1.3 L'encadrement réglementaire internationale et européenne des demandes d'autorisation des essais cliniques

1.3.1 Le code de Nuremberg

Le code de Nuremberg a vu le jour en 1947 à la suite du procès du même nom. Lors de ce procès, 23 scientifiques (des médecins pour la plupart) ont été jugés pour avoir dirigé des expériences sur des détenus des camps de concentration nazis. (6)

Ce code évoque 10 règles à respecter lors des essais cliniques :

- 1.** Le consentement volontaire du sujet humain est absolument essentiel,
- 2.** L'expérience doit être telle qu'elle produise des résultats avantageux pour le bien de la société, impossibles à obtenir par d'autres méthodes ou moyens d'étude, et pas aléatoires ou superflus par nature,
- 3.** L'expérience doit être construite et fondée de façon telle que sur les résultats de l'expérimentation animale et de la connaissance de l'histoire naturelle de la maladie ou autre problème à l'étude, que les résultats attendus justifient la réalisation de l'expérience,
- 4.** L'expérience doit être conduite de façon telle que soient évitées toutes souffrances et toutes atteintes, physiques et mentales, non nécessaires,
- 5.** Aucune expérience ne doit être conduite lorsqu'il y a une raison a priori de croire que la mort ou des blessures invalidantes surviendront ; sauf, peut-être, dans ces expériences où les médecins expérimentateurs servent aussi de sujets,
- 6.** Le niveau des risques devant être pris ne doit jamais excéder celui de l'importance humanitaire du problème que doit résoudre l'expérience,
- 7.** Les dispositions doivent être prises et les moyens fournis pour protéger le sujet d'expérience contre les éventualités, même ténues, de blessure, infirmité ou décès,
- 8.** Les expériences ne doivent être pratiquées que par des personnes scientifiquement qualifiées,
- 9.** Dans le déroulement de l'expérience, le sujet humain doit être libre de mettre un terme à l'expérience s'il a atteint l'état physique ou mental où la continuation de l'expérience lui semble impossible,

10. Dans le déroulement de l'expérience, le scientifique qui en a la charge doit être prêt à l'interrompre à tout moment, s'il a été conduit à croire qu'une continuation de l'expérience pourrait entraîner des blessures, l'invalidité ou la mort pour le sujet d'expérience.

1.3.2 La déclaration d'Helsinki

La **déclaration d'Helsinki** a été adoptée initialement en 1964 par l'**Association Médicale Mondiale**. Il s'agit d'une déclaration de principes éthiques présentant des recommandations aux médecins et aux participants à la recherche médicale sur des êtres humains. Cette déclaration expose, entre autres, que les intérêts de la science et de la société ne doivent jamais prévaloir sur le bien-être du sujet. (7)

Elle est divisée en 37 principes regroupés en plusieurs thèmes éthiques :

- Principes généraux,
- Les risques, contraintes et avantages,
- Les populations et personnes vulnérables,
- Les exigences scientifiques et protocoles de recherche,
- Les comités d'éthique de la recherche,
- La vie privée et la confidentialité,
- Le consentement éclairé,
- L'utilisation de placebo,
- Les conditions de l'accès à l'intervention testée après l'essai clinique,
- L'enregistrement des recherches, la publication et la dissémination des résultats,
- Les interventions non avérées dans la pratique clinique.

Depuis 1964, cette déclaration a été revue plusieurs fois et a inspiré plusieurs lois locales (dont la loi Huriet en France).

1.3.3 Bonnes Pratiques Cliniques / ICH

Les bonnes pratiques cliniques (BPC) définissent les dispositions à mettre en place afin d'assurer la qualité des essais cliniques et l'authenticité des données qui en sont issues.

Pour que le personnel sur site puisse travailler sur des essais cliniques, il est demandé d'avoir une attestation de formation aux BPC et de fournir un certificat qui est alors transmis au Comité de Protection des Personnes (CPP) lors des soumissions. (8)

Ces BCP rappellent les responsabilités du comité d'éthique, de l'investigateur, du sponsor et définissent les requis d'un protocole, de la brochure pour l'investigateur et des documents essentiels pour les études cliniques. (9)

1.4 Textes législatifs et réglementaires de référence en France

1.4.1 La Loi Huriet-Sérusclat

Cette loi du 20 décembre 1988 pose les grands principes de la protection des personnes en recherche clinique.

Elle définit les termes d'investigateur et de promoteur et les modalités de déclaration d'effets indésirables auprès d'autorité compétente.

Le décret de 1990 a créé des comités de protection des personnes (autrefois appelés Comités Consultatifs de Protection des Personnes en matière de Recherche Biomédicale ou CCPPRB) qui étaient présents dans les hôpitaux et avaient donc une compétence territoriale et étaient composés de médecins mais aussi de juristes et autres personnes non-médecins.

1.4.2 La Loi Jardé

1.4.2.1 *Les trois catégories de recherche*

Dans l'article L. 1121-1 du CSP, la loi Jardé (mise en œuvre depuis novembre 2016) définit trois catégories de recherche impliquant la personne humaine en fonction de leur niveau d'intervention.

- Les **recherches interventionnelles comportant une intervention non justifiée sur la personne** par sa prise en charge habituelle (dites de catégorie 1), ce sont les études ayant un plus haut niveau de risque et correspondent à la catégorie « recherches biomédicales » de la loi Huriet,
- Les **recherches interventionnelles** ne comportant que des risques et des contraintes minimales (dites de catégorie 2) correspondent à la catégorie « Recherches portant sur les soins courants » de la loi Huriet. La liste de ces recherches est fixée par le ministère de la Santé et l'ANSM via l'arrêté du 3 mai 2017 (par exemple : administration de produits lorsque les conditions d'utilisation de ces produits sont conformes à leur destination et leur condition d'utilisation courante).
- Les **recherches non interventionnelles** (dites de catégorie 3 ou observationnelles) durant lesquelles les actes effectués et les produits administrés s'inscrivent dans le protocole habituel de la prise en charge, sans procédure, traitement ou surveillance supplémentaires. Cette catégorie n'inclut pas les recherches rétrospectives (recherches portant sur des données existantes avec changement de finalité). (11)

1.4.2.2 *Le recueil du consentement*

En fonction de la catégorie de l'étude, les modalités de consentement du sujet diffèrent : pour les recherches de catégorie 1, le consentement doit être **libre, éclairé et écrit**. Pour les études de catégorie 2 le consentement doit être **exprès** (écrit ou oral). Quant aux recherches de catégories 3, seule une **non-opposition** est suffisante. (12)

Il existe des exceptions dans les cas particuliers suivants où le patient serait en incapacité de donner son consentement :

- Si le patient est dans une **situation d'urgence vitale immédiate**, le patient peut être inclus sans consentement d'un de ses proches, même si ce dernier est présent (mais il faudra tout de même informer et recueillir l'accord du participant ou de la famille le cas échéant dès que possible). Cette situation est non prévue dans la future mise en application du Règlement européen 536/2014 vu précédemment,
- Si le patient est dans une **situation d'urgence**, l'accord d'un proche doit être obtenu s'il est présent. S'il ne l'est pas, le patient pourra être inclus (mais il faudra tout de même informer et recueillir l'accord du participant ou de la famille le cas échéant dès que possible),
- Si le patient est seulement dans **l'incapacité à consentir par écrit**, son accord oral est requis et si un de ses proches est présent, ce dernier devra fournir son accord par écrit.

Concernant les **recherches portant sur les mineurs** (Art L1121-7), les formulaires de consentement doivent être adaptés en fonction de leur âge et l'investigateur doit également obtenir l'autorisation des deux parents (un seul parent s'il s'agit d'une recherche à risque minime, si le mineur ne se prête pas à la recherche à titre de volontaire sain ou si l'autre titulaire de l'exercice de l'autorité parentale ne peut donner son autorisation). Si le mineur devient majeur au cours de la recherche, la confirmation de son consentement doit être recueillie.

Pour toutes les situations, le participant est libre de se retirer de l'étude clinique à tout moment en révoquant son consentement éclairé. Ce retrait n'aura pas d'incidence sur les procédures déjà effectuées et sur l'utilisation des données obtenues en amont du retrait (Art L1122-1-1). (10)

1.4.2.3 Autorisations à obtenir

Seules les études de catégorie 1 sont soumises à l'ANSM pour autorisation, celles des catégories 2 et 3 envoient seulement le résumé et l'avis du CPP pour information auprès de l'autorité compétente.(11)

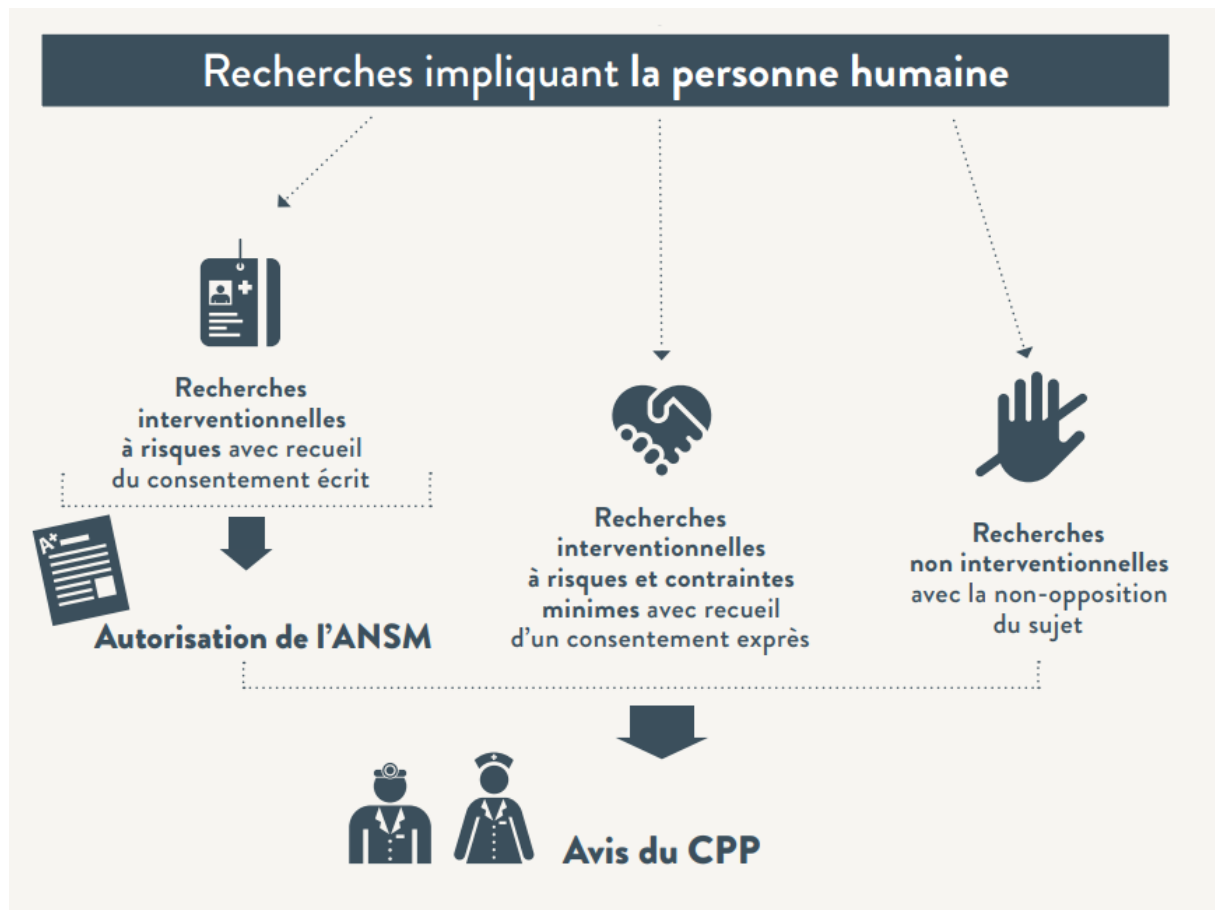


Figure 6 modalités de consentement et d'autorisations des recherches impliquant la personne humaine, source : *liris #18 chu-toulouse.fr*

Cette loi a également imposé que la désignation d'un CPP pour la demande d'un avis favorable concernant une recherche sur la personne humaine se fasse **de façon aléatoire**. Cette mesure a été adoptée notamment afin de lisser le nombre de dossiers à revoir par CPP. Le sponsor a la possibilité de demander un autre CPP (qui sera également désigné de façon aléatoire) en cas d'obtention d'un avis défavorable.

La loi impose certaines spécificités pour les essais de première administration à l'Homme chez les volontaires sains. Premièrement, les lieux de recherche devront avoir leur autorisation renouvelée tous les 3 ans, au lieu de 7 ans pour les autres essais. Aussi, tout effet indésirable grave est constitutif d'un fait nouveau devant être déclaré auprès de l'ARS (Agence Régionale de la Santé). Pour rappel, un fait nouveau est une nouvelle donnée pouvant conduire à une réévaluation de la balance bénéfices risques de l'essai ou du produit à l'étude, à des modifications des modalités d'utilisations du projet, à l'interruption, l'arrêt ou la modification de la conduite de la recherche.

1.4.3 Loi Informatique et Libertés

En fonction des différentes catégories de recherches décrites dans la loi Jardé, plusieurs méthodologies de références doivent être respectées assurant la protection des données. Si la recherche n'entre pas dans le cadre de la méthodologie de référence, elle devra faire l'objet d'une déclaration pour autorisation auprès de la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés).

Ces méthodologies encadrent les objectifs poursuivis par le traitement des données, la liste des données personnelles, la durée de conservation des données (jusqu'à la mise sur le marché pour la MR-001 ou jusqu'à 2 ans après la dernière publication des résultats de la recherche pour la MR-002), les destinataires autorisés des données, l'information des personnes, la sécurité, la confidentialité des données et enfin les transferts des données hors de l'Union européenne.

Ainsi, les recherches impliquant la personne humaine des catégories 1 et 2 doivent respecter la **méthodologie MR 001** car ce sont des études nécessitant un recueil du consentement. Les études de catégorie 3 doivent quant à elles respecter la **méthodologie MR 003** (MR 002 concernant les études de dispositifs médicaux et de diagnostic in vitro). (14)

1.4.3.1 Le Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD)

Ces méthodologies ont été mises à jour en 2016 afin d'être conformes au RGPD. Dorénavant, le responsable de traitement des données d'un essai clinique doit désigner un **délégué à la protection des données (DPO)** et ses coordonnées doivent être fournies au patient ou participant en cas de collecte de données à caractère personnel. Le sujet doit également être informé de la façon dont ses données seront traitées (transfert vers un pays tiers, temps de conservation des données, ses droits d'accès, de réclamation) conformément à l'article 13 du RGPD. (13)

1.4.4 Article R. 1123-38 du CSP

D'après le CSP, l'ANSM dispose d'un délai de 60 jours maximum pour se prononcer sur la demande d'autorisation d'essai clinique à compter de la date de réception du dossier (J0), période de recevabilité incluse (l'autorité compétente doit notifier au promoteur la date de réception du dossier et la date à laquelle, à défaut d'une autorisation expresse, la recherche est considérée comme autorisée). L'autorisation peut également être donnée avant ce délai. (15)

Si le dossier n'est pas complet, elle notifie au promoteur une liste des documents manquants et lui fixe un délai pour les transmettre au-delà duquel le promoteur est réputé avoir renoncé à sa demande.

La demande est menée selon la chronologie suivante :

- Les **conclusions de la 1ère évaluation** devraient pouvoir être apportées avec les **questions** au promoteur **30 jours** après l'envoi du dossier complet. Aussi, l'autorité compétente peut demander au promoteur à tout moment une information supplémentaire qu'elle estime nécessaire pour se prononcer sur la demande ou notifier au promoteur ses commentaires puis en informe le comité de protection des personnes concernées,
- En cas de demande d'informations complémentaires, une **réponse du promoteur** est requise dans un délai fixé par l'ANSM pour lui adresser les documents modifiés ou les informations complémentaires demandées (si le promoteur ne fournit pas les éléments demandés dans les délais impartis, l'autorité considérera que le promoteur a renoncé à sa demande),
- La **décision finale** de l'ANSM intervient donc **au plus tard 60 jours** après la soumission du dossier.

La décision de l'autorité compétente est transmise pour information au CPP concerné.

1.4.5 Article L. 1123-23 du CSP

Le promoteur soumet le dossier de demande d'autorisation d'essai clinique pour avis à un comité de protection des personnes, désigné **de manière aléatoire via le site CNRIPH** parmi les 39 comités disponibles et disposant de la compétence nécessaire à l'examen du projet. Le CPP tiré au sort ne peut mettre qu'un avis par projet de recherche. De ce fait, en cas d'avis défavorable du comité, le promoteur peut demander au ministre chargé de la Santé de soumettre le projet, un second examen à un autre comité de protection des personnes selon des modalités prévues à l'article L. 1123-14. (16)

Les demandes d'autorisation des recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle sont donc transmises par le promoteur au comité qui se doit d'émettre un avis dans les soixante jours suivants. Ce délai est suspendu par la demande d'informations complémentaires ou la demande de modifications jusqu'à réception des éléments demandés.

1.4.6 Le règlement Européen n°536/2014 et la mise en place de la phase pilote

Le règlement relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain a été publié au Journal Officiel de l'Union européenne le 27 mai 2014. Ce règlement est divisé en 19 chapitres.

Selon le préambule, son but est de simplifier et d'harmoniser les dispositions administratives relatives aux essais cliniques afin d'augmenter l'attractivité de l'Union européenne et de faciliter l'accès aux patients aux traitements innovants. C'est dans cette optique que le règlement européen imposera une coopération des États membres (EM) dans le cadre de l'évaluation des demandes d'autorisations d'essais cliniques. (17) (18) (19)

1.4.6.1 *Une nouvelle procédure d'autorisation d'essai clinique*

Pour obtenir une autorisation, le promoteur devra déposer un dossier de demande d'autorisation d'essai clinique **unique** via le portail de l'Union (portail internet européen). Le promoteur propose l'un des États membres concernés (EMC) (= État membre dans lequel une demande d'autorisation d'essai clinique ou de modification substantielle a été introduite au titre, respectivement, du chapitre II ou du chapitre III du présent règlement) comme État membre rapporteur (EMR). Par suite de l'étude du dossier par les EMC, un rapport d'évaluation en 2 parties est transmis. (19)

- **La Partie I** est évaluée par l'EMR et concerne les aspects scientifiques. Elle est composée du protocole, de la brochure pour l'investigateur, des documents relatifs aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), du Dossier du Médicament Expérimental (DME), des avis scientifiques si applicable et du contenu de l'étiquetage des médicaments expérimentaux.
- **La Partie II** est évaluée par chaque EMC et concerne les aspects éthiques. Elle est composée des modalités de recrutement, des notes d'informations et formulaires de consentements, des preuves de qualifications des investigateurs (CVs), des preuves d'adéquation des sites et équipements, d'une preuve d'affiliation à une assurance, des dispositions financières et preuves de conformités des traitements.

La procédure d'autorisation d'essai clinique se fera en 3 étapes.

Premièrement, la demande doit être **validée** au choix de l'EMR. Le promoteur est notifié de la validation via le portail (son absence valant pour validation).

Ensuite, le dossier est **évalué** de façons différentes pour les 2 parties. En effet, l'évaluation doit être coordonnée entre les EM pour la Partie I (scientifique), pour cela il y aura une évaluation initiale par l'EMR puis une coordination avec les autres EM avant l'émission du rapport final d'évaluation par l'EMR. En cas de désaccord d'un EM avec la conclusion de l'EMR, cet EM sera retiré de l'évaluation de la Partie I. Concernant la Partie II, l'évaluation se fait par un comité d'éthique au par chaque EM au niveau national.

Enfin, la décision est notifiée auprès du promoteur via le portail de l'Union. La décision peut être une **autorisation**, une **autorisation sous conditions** ou un **refus**. Une autorisation devient caduque si aucune inclusion n'a été faite dans les 2 années suivantes.

Concernant les délais d'instructions, ils vont de **60 jours** entre le dépôt du dossier et la notification en l'absence de questions au promoteur, à **91 jours** en cas de demandes d'informations complémentaires.

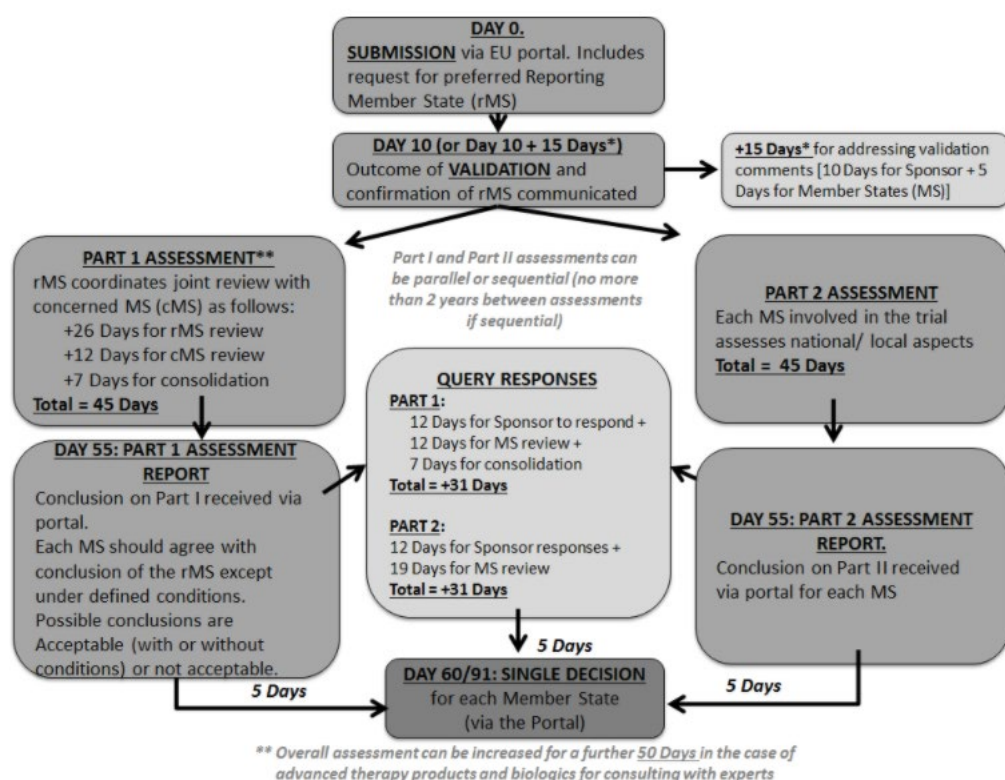


Figure 7 : Délais pour soumission initiale dans le cadre du règlement Européen; source : <https://ispe.org/pharmaceutical-engineering/ispeak/eu-clinical-trials-application-process>

1.4.6.2 *Les autres impacts du Règlement Européen*

Ce règlement ne reprend pas seulement les autorisations initiales d'essais cliniques mais également d'autres points qui changent plus ou moins de ce qui est déjà mis en place par le code de la Santé Publique en France :

- Les dépôts **de demandes de modifications substantielles** qui sont soumis au même processus d'évaluation que pour les demandes initiales (validation – évaluation – notification).
- Les **notifications de sécurité** des suspicions d'effets indésirables, graves et inattendus (SUSARs) et des rapports annuels de sécurité via la base de données Eudravigilance déjà existante via un formulaire élaboré par l'Agence européenne des médicaments (EMA) en collaboration avec les EM. Les autres informations de sécurité (violations graves au protocole ou au règlement, les mesures urgentes de sécurité et les rapports d'inspections) se feront via le portail UE.
- La protection des participants et le consentement éclairé : principes éthiques et modalités de recueil du consentement.
- Début, fin arrêt temporaire et/ou anticipé d'un essai clinique : le promoteur devra notifier l'EMC dans **les 15 jours** suite à un début d'essai clinique, une fin du recrutement des participants, d'un arrêt anticipé ou temporaire (puis à son redémarrage), une fin d'un essai clinique dans l'EMC puis dans tous les EM puis dans tous les pays tiers et doit transmettre un résumé des résultats de l'essai clinique dans un délai d'un an à compter de la fin de l'essai clinique ou de la fin d'une analyse intermédiaire.
- Conduite d'un essai clinique, surveillance par le promoteur, formation et expérience, médicaments auxiliaires : rappel du respect du protocole et des BPC, de l'adéquation des personnes participant à la conduite de l'essai, l'adéquation des sites, la traçabilité, conservation et destruction des médicaments expérimentaux, les notifications de violations graves via le portail, l'archivage du dossier permanent de l'essai clinique...

- La fabrication et l'importation de médicaments expérimentaux et auxiliaires : autorisation de fabrication et d'importation, responsabilités de la personne qualifiée.
- Étiquetage : modalités selon si le médicament expérimental ou auxiliaire est autorisé ou non et les spécificités pour les médicaments radiopharmaceutiques.
- Définition des rôles du promoteur et de l'investigateur.
- Compensation de dommages.
- Surveillance des EM, inspections et contrôles de l'Union : mesures correctives, inspections des États membres et contrôles de l'Union.
- Infrastructure informatique : portail et base de données de l'Union.
- Coopération entre EM : points de contact nationaux, soutien de l'Agence et de la Commission, groupe de consultation et de coordination des essais cliniques.
- Redevances : un paiement par activité et par EM.
- Actes d'exécution et actes délégués.
- Dispositions diverses : exigences spécifiques à des groupes de médicaments, protection des données, sanctions, responsabilité civile et pénale.

1.4.6.3 La phase pilote de l'ANSM

Pour se préparer à l'application future du Règlement européen n°536/2014, l'ANSM propose depuis 2015 aux promoteurs qui le souhaitent de participer à une « phase pilote » afin de mieux appréhender les nouvelles conditions d'organisation et de coordination des évaluations réalisées par les CPP et l'ANSM. Ainsi sur la base du volontariat, les promoteurs peuvent participer à cette nouvelle procédure d'autorisation d'essai clinique qui simule l'application des dispositions du règlement européen. (20)

Le projet, piloté par l'ANSM, est porté depuis le mois d'avril 2014 par les représentants de toutes les parties prenantes : promoteurs académiques et industriels, CPP, Direction Générale de la Santé (DGS) et ANSM. La France a été le premier pays européen à lancer une phase pilote pour se préparer à l'application du Règlement européen.

L'ANSM a mis en plus un guide pratique d'information dédié aux essais cliniques de médicaments déposés dans le cadre de la phase pilote de l'ANSM et au CPP.

Les délais imposés de cette phases pilote sont les suivants :

Tableau 1 Dates jalons de la phase pilote en cas d'avis favorable d'emblée par les 2 instances (ANSM et CPP)

Étape	Dates jalons proposées dans le cadre de la phase pilote
Date de réception du dossier auprès de l'ANSM et du CPP	J0
Recevabilité	J7
Fin d'évaluation	J33
Notification	+ 3 jours = J36

Tableau 2 Dates jalons de la phase pilote en cas de questions par au moins une des 2 instances (ANSM et/ou CPP)

Étape	Dates jalons proposées dans le cadre de la phase pilote
Date de réception du dossier auprès de l'ANSM et du CPP	J0
Recevabilité	J7
Évaluation avec demandes d'objections motivées par l'ANSM et/ou de demandes d'informations complémentaires par le CPP	J33
Réponses du promoteur	+12 jours = J45
Évaluation des réponses par l'ANSM / le CPP	+12 jours = J57
Notification	+3 jours = J60

Ces dates jalons ne sont pas juridiquement opposables. La réglementation actuelle en vigueur impose seulement une décision finale en 60 jours maximum.

1.5 Les différents acteurs des essais cliniques

1.5.1 Le Promoteur

D'après l'Article L1121-1 du CSP, le promoteur est **une personne physique ou morale** responsable d'une recherche impliquant la personne humaine qui assure la gestion et vérifie que son financement est prévu.

D'après les bonnes pratiques cliniques, les responsabilités du promoteur sont :

- Le choix de l'investigateur et du moniteur
- La consultation d'un comité d'éthique
- Les notifications relatives aux effets indésirables : auprès du système national de pharmacovigilance et des investigateurs
- Le produit à l'étude
- L'archivage
- L'organiste prestataire de service : Un promoteur peut déléguer une partie ou la totalité de ses tâches via un contrat écrit, à une personne, une entreprise, une institution ou une organisation mais cette délégation ne retire pas la responsabilité du promoteur.

Un essai clinique peut avoir plusieurs promoteurs (copromotion). Dans ce cas, toutes les responsabilités s'appliquent à tous les promoteurs mais ils ont également possibilité de se répartir les responsabilités via un contrat.(1) (9)

1.5.1.1 Le promoteur institutionnel versus industriel : des objectifs et des méthodes différents

Un promoteur industriel recherchera un retour sur investissement après l'étude clinique via la commercialisation d'un nouveau traitement ou une extension d'indication thérapeutique pour un traitement ayant déjà une AMM. Ce sont des promoteurs ayant des moyens financiers importants (grâce aux médicaments sur déjà sur le marché qu'ils possèdent) mais ce sont également les essais cliniques les plus coûteux. En 2017, 66% des essais cliniques en France impliquaient des industriels.

Les documents de l'étude sont rédigés par l'équipe responsable de l'industriel mais ils peuvent avoir recours à des personnes expertes extérieurs (ces derniers seront alors sous contrat). (21) (22) (23)

A l'inverse, un promoteur institutionnel n'aura pas d'objectif commercial à la suite de l'étude clinique mais un progrès des connaissances (comparaison de deux traitements ayant une AMM ou de deux techniques de chirurgie différentes par exemple). Leurs études cliniques seront moins onéreuses (pas de traitements à fournir, étude plus courte...). Étant donné que ce sont des études financées par appels d'offres de l'Etat, par des associations (tels que l'INCa ou l'ANRS) ou par un soutien financier d'une industrie pharmaceutique, le promoteur institutionnel a des moyens financiers plus faibles.

L'élaboration des documents de l'étude se fait avec l'aide des cliniciens et chercheurs experts dans un domaine. A la suite de leur expertise, les chefs de projets créent les documents de l'étude (protocole, budget...) et participent aux différentes étapes pour la mise en œuvre du projet (rendez-vous de faisabilité avec les centres, récolte de documents, soumissions aux autorités...)

Dans tous les cas, les exigences quant à la qualité de l'étude et la sécurité des sujets sont similaires. C'est une nécessité éthique et scientifique. Tous les essais cliniques doivent faire l'objet d'une soumission pour autorisation à l'autorité compétente (ANSM) et au comité d'éthique et d'un suivi tout le long de l'étude par le promoteur.

1.5.2 La CROs (Contract Research Organisation)

Certaines industries pharmaceutiques ou organismes font appel à **une société de recherche contractuelle** qui fournissent des services variables en fonction du contrat. Leurs services peuvent être sollicités à n'importe quelle phase de la recherche (des études pré-cliniques jusqu'à la pharmacovigilance post-AMM). (24)

En revanche, le promoteur conserve toute la responsabilité juridique des essais cliniques.

1.5.3 Le site d'investigation clinique

D'après l'Article L1121-13 du CSP, les recherches ne peuvent être réalisées que dans un lieu disposant des moyens humains, matériels et techniques adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent.

1.5.3.1 *L'Investigateur*

D'après l'Article L1121-1 du CSP, l'investigateur est une personne physique qui dirige et surveille la réalisation de la recherche sur son site d'investigation clinique. Sur un lieu de recherche, l'investigateur responsable de l'équipe est dénommé **investigateur principal**. (12)

Si le promoteur effectue son étude dans plusieurs lieux de recherche, il doit désigner un **investigateur coordonnateur**.

D'après les bonnes pratiques cliniques, les responsabilités de l'investigateur sont :

- Sa qualification et celle de son équipe qu'il aura constituée travaillant sur l'étude sur les BPC, le produit à l'étude et le protocole.
- Sa disponibilité
- L'adéquation de ses locaux avec l'étude
- Le recrutement des sujets et le recueil de leur consentement
- Le respect du protocole
- Le recueil des données
- La gestion du produit à l'étude
- L'information au promoteur de tout événement grave
- La signature du rapport final et la conservation des données pendant 10 ans après l'essai

1.5.3.2 *L'infirmier de Recherche Clinique (IRC)*

L'IRC prend en charge le patient participant aux essais suivant les BPC et en collaboration avec l'investigateur. Il est garant de la qualité de la réalisation de l'essai, des soins dispensés au patient et du recueil des données cliniques. Les IRC sont des infirmiers Diplômés d'Etat (IDE) depuis au moins 5 ans ayant passé une formation spécifique pour se spécialiser en recherche clinique (DIU FARC/TEC, DIU IRC ou Master).

Comme chaque intervenant dans l'étude, son rôle est délégué sous la responsabilité de l'investigateur et il doit être formé au protocole. Au niveau site, il peut aider à la sélection (vérification des critères d'inclusion et de non-inclusion), au remplissage du CRF, la planification des visites, aux activités de soins et à la déclaration des EI/EIG car l'IRC est parfois en première ligne pour la détection des effets indésirables du traitement avant d'alerter le médecin. Il s'agit d'un rôle central ayant beaucoup d'interactions avec les autres rôles. (25)

1.5.3.3 *Le pharmacien*

Avant le début de la mise en place d'une étude clinique, le pharmacien doit s'assurer que les locaux de la pharmacie sont adéquats par rapport aux exigences de **conservation, préparation, délivrance et destruction** en local du traitement à l'étude lors de la visite de faisabilité.

Tout au long de l'essai, le pharmacien est responsable de la **dispensation des médicaments** expérimentaux mais peut déléguer l'acte à un personnel de la pharmacie formé aux BPC (préparateur, étudiant en pharmacie, interne).

Le stockage des traitements doit être dans un lieu à l'accès sécurisé et restreint au personnel des essais cliniques. La température doit être contrôlée (même pour les traitements devant être stockés à température ambiante) avec des sondes calibrées à intervalles régulier. En cas d'excursion de température, le pharmacien doit le reporter sans délai auprès du promoteur et mettre les produits en quarantaine.

Si un traitement doit être détruit localement (dû à une excursion de température par exemple ou un retour de traitement par le sujet), alors cela doit être documenté par un **certificat de mise en destruction** signé par l'ARC promoteur et le pharmacien. Ce certificat doit contenir le nom de l'étude, nom du traitement, son dosage, la quantité, son numéro de lot, la date de préemption, l'identification du patient pour lequel le traitement a été dispensé ou préparé, la date de mise en destruction, la méthode et la raison de destruction. Si le centre n'a pas les moyens d'effectuer la destruction sur place alors un renvoi au promoteur sera organisé par l'ARC promoteur lors d'une visite de monitoring.

Dans le cas d'une étude en double aveugle, il doit y avoir un pharmacien en ouvert. Afin d'éviter tout risque de levée d'aveugle, cette personne ne doit pas rentrer en contact avec le personnel en aveugle dans le cadre de l'étude. Toute demande de levée d'aveugle par un médecin (pour décider au mieux du prochain traitement que devrait recevoir le patient par exemple) doit passer par une approbation du promoteur.

(12)

1.5.4 Le moniteur

Le moniteur, aussi appelé attaché de recherche clinique, d'un essai est responsable des **relations promoteur – investigateur**. Il sera responsable de la visite de validation afin de s'assurer que le centre pourra participer à l'étude (qualification du personnel, recrutement faisable, équipement disponible...), de la **mise en place de l'étude** dans le centre (formation de l'équipe, récolte des documents, vérification du classeur investigateur...), et des **visites de monitoring périodiques** sur centre.

Lors des visites de monitoring, l'attaché de recherche clinique vérifie les données des **documents sources** (résultats biologiques, compte-rendu médicaux, fiches d'envoi des échantillons, données d'examen clinique ect) afin de voir si le protocole est correctement suivi et vérifie également que ces données sont bien rentrées dans le cahier d'observation électronique (également appelé *eCRF* pour *electronic Case Report Form*).

Aussi la **conformité réglementaire** est suivie via les documents du classeur investigateur (par ex, formation du personnel du site en cas de sorti d'un amendement au protocole ou délégation des tâches à l'arrivée d'un nouvel employé du centre). Lors de visite à la pharmacie du centre, le moniteur vérifie les conditions de stockage du médicament expérimental, leur préparation, leur dispensation et vérifie les dates d'expirations. (12)

1.5.5 Le Patient et Participant

Afin de protéger les patients et participants d'un essai clinique, le consentement éclairé est une étape essentielle. Cette dernière doit être recueilli après l'avoir informé le sujet de tous les risques et de toutes les étapes de cet essai. Cette décision doit être prise de façon individuelle et sans influence d'un tiers. Le sujet doit être informé que dans le cas où il refuserait de participer à une étude, la suite de ses soins se réalisera sans représailles et sans entacher sa prise en charge. Il peut également mettre fin à sa participation à l'étude quand il le souhaite.

Pendant l'étude, les données du sujet doivent rester confidentielles et il doit être informé de toute nouvelles données de l'étude (risques, effets indésirables, balance bénéfice/risque modifiée) documentés le plus souvent par la signature d'un nouveau formulaire de consentement.

Le sujet devra être informé de l'importance de prendre le produit à l'étude selon le schéma posologique prévu étant donné que tout manquement peut avoir un effet sur les résultats de l'étude et devra également signaler tout événement secondaires éventuels pendant l'étude et tout changement significatif de son mode de vie afin d'éviter tout biais. (13)

1.5.6 Le chef de projets

Les rôles et mission d'un chef de projets peut varier en fonction de l'entreprise et de l'étude (institutionnelle ou industrielle). En général, ils travaillent en étroite collaboration avec l'attaché de recherche clinique afin d'assurer la mise en place de l'étude, de garantir la qualité tout le long du déroulement de l'étude (résolution des difficultés, des questions du centres, suivi de l'étude...). Son rôle général est donc de manager les équipes impliquées dans le projet (formation, information de l'étude, bonne communication ect...). Si le promoteur est une filiale, c'est en général le chef de projets qui est l'intermédiaire entre l'équipe projet de la maison mère et celle locale. Au sein des CRO et laboratoires pharmaceutiques, le chef de projet est rattaché au directeur des opérations cliniques de l'entreprise alors qu'au sein d'une institution il est rattaché à la direction de la Délégation de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI). (26)

1.5.7 L'autorité compétente

En France, l'autorité compétente est l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) depuis la loi du 29 décembre 2011. Entre 1999 et 2012, il s'agissait de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps). Ses missions sont multiples et s'axent sur deux principales : offrir un accès équitable à l'innovation pour tous les patients et garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie (depuis les essais cliniques jusqu'à la surveillance après autorisation de mise sur le marché).

Dans le cadre de la recherche clinique, l'ANSM doit donner son autorisation pour les recherches impliquant la personne humaine de catégorie 1 après évaluation de la méthodologie ainsi que pour toute modification substantielle. L'ANSM est divisée en plusieurs directions de produits, la demande d'autorisation devra donc être adressée à une direction spécifique en fonction du produit et de la pathologie à l'étude.

Les 4 directions sont les suivants :

- Direction des produits **ONCOH** regroupant les pôles HEMATO (médicaments hématologie, immuno-transplantation, néphrologie et médicaments dérivés du sang), ONCO (médicaments en oncologie solide) et STARC (médicaments de thérapie cellulaire et radiopharmaceutiques).
- Direction des produits **CARDIO** regroupant les pôles VASC (médicaments en cardio-vasculaire, thrombose, métabolisme, rhumatologie et stomatologie) et ENDOC (médicaments en endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL et allergologie)
- Direction des produits **NEURHO** regroupant les pôles SYNAPS (médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie et addiction de l'alcool), DOLORH (médicaments en antalgie, anti-inflammatoires non stéroïdiens, ophtalmologie et de l'addiction au tabac) et STUP (médicaments psychotropes, stupéfiants et aux addictions aux stupéfiants).
- Direction des produits **INFHEP** regroupant les pôles GASTRO (médicaments en hépato-gastro-entérologie, dermatologie, maladies métaboliques rares, solutés de perfusions, nutrition parentérales et antidotes), ATBVAC (vaccins, antibiotiques, antifongiques et antiparasitaires) et VIROGEN (médicaments en virologie et thérapie géniques).

L'agence met également en place des recommandations nationales. Par exemple, lors de la situation épidémique par le SARS-CoV-2, l'ANSM a mis en place des mesures transitoires pour la conduite des essais cliniques pendant l'épidémie. Ces mesures concernaient par exemple les patients atteints par la maladie COVID-19, l'adaptation des visites de suivi, la possibilité de délivrance de traitement aux domiciles des patients, des visites de monitoring à distance (ou *remote monitoring*). (20) (27)

1.5.8 Le comité d'éthique

Le comité d'éthique, ou **Comité de Protection des Personnes** (CPP) en France est sollicité au cours d'une évaluation initiale pour avis favorable avant le début d'un essai ou en cours d'essai en cas de changement significatif (par ex, changement d'investigateur principal). Ses missions sont décrites dans l'Article L. 1123-23 du CSP comme décrit précédemment. Leurs missions sont d'assurer la protection des personnes qui participent à une recherche et de veiller au respect de la législation encadrant la recherche.

Les CPP sont des structures **indépendantes** avec une composition **pluridisciplinaire**. Les membres sont **bénévoles**, élus pour un mandat de **3 ans renouvelable**, soumis à une déclaration d'intérêt et au secret professionnel.

Il y a en tout **39 CPP** en France : 4 en région Nord-Ouest, 6 en région Ouest, 4 en région Sud-Ouest et Antilles, Guyane, Région, 5 en région Sud-Méditerranée, 6 en région Sud-Est, 4 en région Est et 10 en région Ile de France. La compétence de chaque CPP s'étend sur l'ensemble du territoire et leurs avis ont une valeur nationale. La répartition des dossiers entre les CPP se fait par tirage au sort. Si un CPP émet un avis défavorable, le promoteur aura la possibilité de demander un second examen du dossier par un autre CPP dans le mois suivant l'émission de l'avis défavorable. (28)



Figure 8 carte de répartition des CPPs en France

Leur composition est divisée en 2 collèges :

- **Collège I = médical** (7 membres) : quatre personnes ayant une qualification et une expérience en recherche biomédicale dont au moins deux médecins et une personne qualifiée en biostatistiques ou épidémiologie, un médecin généraliste, un pharmacien hospitalier et un infirmier
- **Collège II = sociétal** (7 membres) : une personne qualifiée en éthique, un psychologue, un travailleur social, deux personnes qualifiées dans le juridique et deux représentant des associations de patients.

Pour chaque réunion, il faut au minimum 7 membres dont 3 dans chaque collège, la présence obligatoire du biostatisticien ou épidémiologiste et d'un représentant des associations de patients. Le comité doit également s'associer à des spécialistes si nécessaire (par exemple : le recours à un pédiatre est obligatoire si la recherche porte sur des mineurs).

1.5.9 Le comité de surveillance indépendant (CSI)

Le CSI est également appelé DSMB en anglais (*Data Safety Monitoring Board*) et a un rôle **consultatif** lors d'une recherche clinique (la responsabilité de la recherche reste entièrement au promoteur). Ce comité surveille les données d'une recherche clinique concernant la sécurité du patient et veiller au maintien de la balance bénéfice – risque. Pour ce faire, il peut émettre des recommandations envers le promoteur : poursuite sans modification, proposition d'arrêt prématuré ou de suspension temporaire ou proposition de modification du protocole).

Sa présence est facultative mais peut être exigé par un CPP pendant la revue de dossier initial.

1.6 Les différentes étapes pour la mise en place d'une étude clinique au sein d'une filiale d'un laboratoire international

1.6.1 Les validations et sélection des centres

Cette première étape déterminera la liste des centres et investigateurs principaux qui participeront à l'étude clinique. Lors d'un rendez-vous, les points principaux de l'étude sont partagés avec l'équipe d'investigation clinique afin de déterminer si le centre est intéressé et serait dans la possibilité de mener à bien l'étude clinique :

- **Population de l'étude** : fréquence de la pathologie, nombre de patients à inclure, études concurrentes
- **Le circuit patient** : durant les visites, inclusion dans le cadre du soin ou nécessité d'une visite supplémentaire...
- **Le circuit des prélèvements** : en local ou en centralisé
- **Le circuit pharmaceutique** : condition de stockage du traitement de l'étude, transport du traitement sur site, conservation...
- **Recueil des données** : circuit et saisie des données, présentation CRF (papier ou électronique)
- **Distinction entre le soin dits « *standard of care* » et les procédures ajoutés** dans le cadre de la recherche
- **Structure nécessaire dans le centre** : imageries, laboratoires d'analyses, site dédié à la conservation des échantillons...

1.6.2 La soumission

Une fois la liste des centres participants à la recherche établie, l'équipe projets commence à travailler sur la soumission réglementaire des documents de l'essai clinique.

1.6.2.1 *Soumission auprès de l'ANSM*

L'ANSM a mis à disposition sur son site, un document nommé « *Avis aux promoteurs d'essais cliniques de médicaments, y compris les essais cliniques portant sur les médicaments de thérapie innovante (MTI)* » afin de guider le promoteur pour la soumission du dossier.

La soumission se fait électroniquement via un système de messagerie sécurisé appelé Eudralink, plateforme proposée par l'agence européenne des médicaments (EMA).

Le dossier devra comporter :

- **Le courrier de demande d'autorisation d'essai clinique** (modèle ANSM disponible en français). Il comprend : titre de l'essai, numéro de protocole, numéro EudraCT (numéro d'identification européen de l'essai), les particularités de l'essai, les caractéristiques des personnes susceptibles de participer à l'essai, informations spécifiques de l'étude (première administration à l'homme, plan d'investigation pédiatrique...), s'il y a eu des avis scientifiques, des informations sur le médicament expérimental et auxiliaire (psychotrope, stupéfiant, AMM déjà octroyé ou non...)
- **Le formulaire de demande d'autorisation d'essai clinique** saisi via le site internet de la base EudraCT (uniquement en anglais).
- **Les documents scientifiques** (repris en détails dans la partie 1.8.1 ci-dessous) : le protocole et son résumé, brochure pour l'investigateur (ou résumé des caractéristiques du produit), dossier du médicament expérimental et/ou auxiliaire et autres documents (avis scientifique, étiquetage du médicament expérimental...). (20)

1.6.2.2 *Soumission auprès du CPP*

Contrairement à l'ANSM, il n'existe pas de guide pour les soumissions auprès d'un CPP. Le CPP est attribué de façon aléatoire à partir des 39 CPP répartis sur les 7 régions de la France. Ce tirage au sort se fait sur le site cnriph.sante.gouv.fr au moment de la soumission du dossier sur cette même plateforme.

Le dossier devra comporter :

- Le **courrier de demande d'autorisation d'essai clinique** : différent de celui de l'ANSM, il s'agit d'un courrier basique récapitulant l'ensemble des documents soumis
- Le **formulaire de demande d'autorisation d'essai clinique** saisi via le site internet de la base EudraCT (identique à celui pour l'ANSM)
- **Les documents scientifiques** : protocole et son résumé, brochure pour l'investigateur
- **Les documents éthiques** (repris en détails dans la partie 1.8.2) : Le document additionnel à la demande d'avis, l'attestation d'assurance, document d'information destiné aux patients et formulaire de recueil du consentement, la liste des investigateurs principaux et leurs CVs, une justification de l'adéquation des moyens, tous les documents patient (carte d'identification, carnet de suivi, formulaire de remboursement des frais patients, questionnaires...), déclaration de conformation à la MR001, les modalités de recrutement et de recueil du consentement des patients. (14) (28)

1.6.3 Signature du contrat : la convention unique

Une recherche clinique génère **des coûts** ainsi que **des surcoûts** pour le site d'investigation qui les facture en tant que prestation de service au promoteur de l'étude. La convention unique reprend et détaille les prestations pris en charge par le promoteur. Le promoteur est entre autres tenu de fournir gratuitement les traitements, de prendre en charge les frais de mise en œuvre du protocole et les frais supplémentaires liés à la prise en charge médicale (appelés « surcoûts »).

Cette convention est définie à l'article L. 1121-16-1 et à l'article R. 1121-3-1 du Code de la santé publique et seul le modèle annexé à l'arrêté du 16 novembre 2016 doit être utilisé.

Depuis l'application du décret n°2016-1538 du 16 novembre 2016, cette convention est négociée entre le centre coordinateur (représentant légal des établissements) et le promoteur et sera applicable pour les autres centres où se déroule l'étude clinique. Il ne peut y avoir d'autre contrat à titre onéreux entre le promoteur et le centre de recherche.

La convention unique comporte 3 annexes :

- **Annexe 1** : liste et coordonnées des contacts au sein de l'entreprise et de l'établissement.
- **Annexe 2** : matrice de calcul des coûts et surcoûts engagés pour la réalisation de la recherche biomédicale à finalité commerciale (élaborée en collaboration entre le promoteur et l'établissement de recherche).
- **Annexe 3** : les contreparties (frais versés par le promoteur à l'établissement où se déroule la recherche dont le montant peut varier en fonction de la qualité des données de la recherche et est facultatif).

Cette convention unique doit être conclue au plus tard **45 jours** après la réception de la proposition du promoteur par l'établissement coordinateur et **15 jours** plus tard avec les autres centres de recherche. Elle doit être signée par le représentant légal du centre de recherche et du promoteur et l'investigateur principal doit attester en avoir pris connaissance.

Le contrat est ensuite transmis au Conseil national de l'ordre des médecins (CNOM) par le promoteur, **sans délai** et **pour information**. (29) (30)

1.6.4 La mise en place et l'ouverture du centre

Lors de la réunion de mise en place, des diaporamas sont présentés à l'équipe investigatrice présentant la pathologie, le rationnel de l'étude, son design, les critères d'éligibilités des patients, le calendrier des visites...

Les classeurs investigateurs sont en général vérifiés lors de la visite de mise en place afin de s'assurer qu'ils comportent les derniers documents de l'études (dernière version du protocole, de la brochure investigateur, des différents manuels, des certificats des personnes déclarés...).

Un courrier est ensuite adressé à la direction du centre pour déclarer qu'une nouvelle étude va être mise en place dans leur établissement contenant une convention hospitalière contenant les surcoûts liés à la recherche et les documents de la recherche (clinique et réglementaire).

Une fois tout cela finalisé, les contrats signés, les traitements, les différents kits de prélèvements et formulaires de consentements reçus sur centre, les médecins déclarés sur l'étude peuvent commencer à inclure des patients. La première inclusion marque alors le début de l'étude et la fin du suivi du dernier patient marquera la fin.

1.7 Différents documents encadrent les essais cliniques

1.7.1 Partie scientifique

1.7.1.1 *Protocole et son résumé*

D'après l'arrêté du 24 mai 2006 relatif au contenu et aux modalités de présentation d'un protocole de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain, un protocole d'essai clinique doit **tout décrire** et **anticiper** tout ce qui peut arriver durant l'essai. Le protocole est le document auprès duquel se réfèrent les investigateurs.

Le plan d'un protocole est le suivant :

- **Résumé du projet** : contient à minima le rationnel, les objectifs avec ses critères d'évaluation, les critères d'éligibilité, la méthodologie, la durée des inclusions et de participation et le nombre de centres
- **Justification scientifique** : rationnel de l'étude comportant un résumé des résultats des essais non cliniques et cliniques disponibles et pertinents, un résumé des bénéfices et des risques connus, la dénomination et le descriptif du médicament expérimental, le potentiel de recrutement et une déclaration indiquant que la recherche sera conforme au protocole, aux BPC et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur
- **Objectifs principal, secondaires et critères de jugement principal et secondaires de la recherche** : l'objectif principal doit être unique, précis et dépendre d'un critère principal simple à recueillir et reconnu.
- **Sélection des personnes participants à la recherche** : critères d'inclusion (à minima l'âge, le sexe, la pathologie définie précisément via des critères diagnostiques et de sévérité et le consentement libre éclairé), critères de non-inclusion (par exemple : traitement concomitants interdits).
- **Conception de la recherche** : type d'étude (contrôlée ou non, en groupes parallèles ou cross-over, randomisée ou non, contre placebo ou traitement de référence, simple/double aveugle ou en ouvert, mono ou multicentrique...), durée de la recherche (période d'inclusion et durée de participation), schéma de l'étude, plan expérimental (visites de pré-inclusion, inclusion, suivi de la recherche et fin d'étude) avec un tableau récapitulatif des procédures

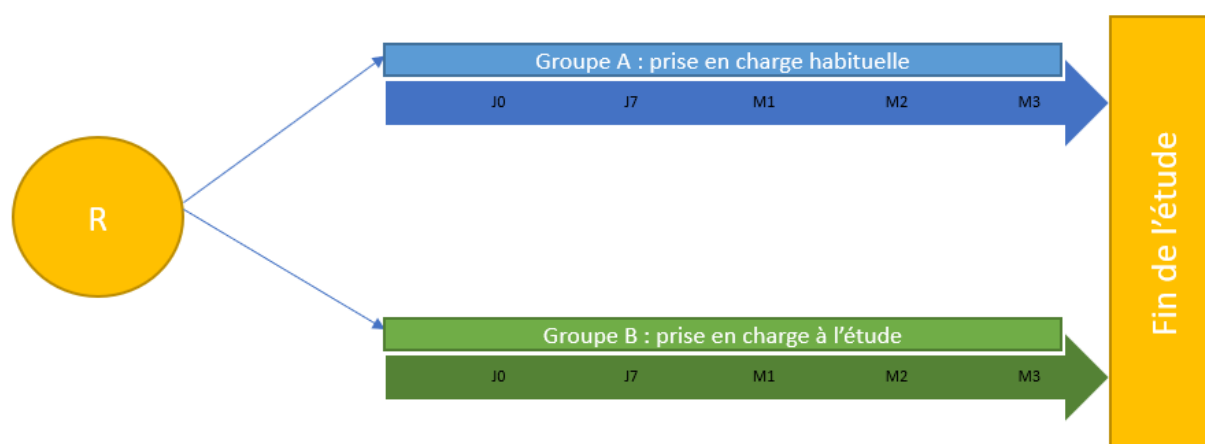


Figure 9 exemple d'un schéma d'étude..

Légende : R = Randomisation ; J0, J7, M1, M2, M3 = visites de consultations dans le cadre de la recherche

Tableau 3 Exemple d'un tableau récapitulatif (aussi appelé « flowchart »)

Période de l'étude	Sélection	Inclusion	Période de traitement				
Jour de la visite	M-2	J-28 à J-1	J0	J7	M1	M2	M3
Bilan biologique	X		X	X	X	X	X
Dosage Vit D	X		X		X		X
Elastométrie hép.	X		X			X	
Echographie hépatobiliaire	X		X			X	
Ponction-biopsie hépatique	X		X				
FOGD	X		X				
Consentement éclairé		X					
Vérification des critères		X					

- **Traitements administrés** : description et rationnel de la voie d'administration, de la posologie, du schéma d'administration et de la durée du traitement, description de l'approvisionnement des centres (fournis en global ou en local), dispensation des unités des traitements, méthodes de suivi de l'observance du traitement et la traçabilité du traitement.
- **Description des règles d'arrêt définitif ou temporaire de l'étude ou du traitement** : règles de levée d'insu (si applicable), modalités de suivi de ces personnes, modalités de recueil des données.
- **Gestion des données** : modalités de gestion des données (type de CRF, règles d'identifications du sujet, procédure d'anonymisation des données)
- **Statistiques** : description des méthodes statistiques (analyses intermédiaires, analyse en Intention de Traiter, type d'analyse du critère de jugement principal et secondaires), nombre prévu de personnes à inclure dans la recherche, degré de signification statistique prévu (risque α et β), méthode de prise en compte des données manquantes.
- **Évaluation de la sécurité** : enregistrement et notification des événements indésirables, les éventuels comités spécifiques de la recherche (par exemple, un comité indépendant de surveillance).
- **Droit d'accès aux données et au document source.**
- **Contrôle et assurance qualité** : procédures de monitoring, détails des données à monitorer (parfois cette partie peut faire l'objet d'un document à part), modalités de transcription des données dans le cahier d'observation.
- **Traitement des données et archivage** : les documents d'une recherche entrant dans le cadre de la loi sur les recherches impliquant la personne humaine doivent être archivés par toutes les parties pendant une durée de 15 ans après la fin de la recherche
- **Assurance**
- **Engagement scientifique**
- **Règles de publication**
- **Références bibliographiques**

1.7.1.2 Brochure pour l'investigateur / Résumé des caractéristiques du produit

La **brochure pour l'investigateur (BI)** est un document propre à un produit expérimental qui est remplacée par le **Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)** une fois l'AMM obtenue. Ce document doit être soumis auprès de l'autorité compétente pour l'autorisation d'un essai, fournie aux investigateurs et doit être mis à jour à minima tous les ans.

Ce document regroupe toutes les données récoltées pour un produit, **cliniques** (toxicologie, pharmacocinétique, métabolisme du produit, sa sécurité et son efficacité) et **non cliniques** (études pharmacologiques, toxicologiques, pharmacocinétiques et métabolisme). Aussi, elle comporte une partie introduction donnant le nom chimique et commercial (si applicable) et l'indication pour laquelle le produit est destiné et une partie propriétés et formulation listant notamment les excipients du produit et ses instructions de stockage et de manipulation.

Ce document est important car il permet notamment à l'investigateur de se renseigner sur le produit de façon impartiale et donc notamment de juger la pertinence de l'essai et le rapport bénéfice/risque car ce document n'est pas à caractère promotionnel. (32)

1.7.1.3 *Dossier du médicament expérimental et auxiliaire*

Le **Dossier du médicament expérimental (DME)** comporte les données de **qualité, de fabrication** (fabricants avec leurs autorisations et déclarations de personnes qualifiées), des **contrôles** et les **données pharmacologiques, toxicologiques et cliniques** du médicament expérimental. Un médicament expérimental pouvant être le médicament expérimenté ou utilisé comme référence (placebo compris).

Le DME peut être fourni sous **forme simplifiée** si l'ANSM a déjà évalué le produit dans le cadre d'une demande d'AMM ou d'une autre étude clinique évaluant ce médicament expérimental par exemple. Dans ce cas, le DME soumis devra seulement faire apparaître les nouvelles données.

Si le médicament expérimental dispose déjà d'une AMM pour la pathologie étudiée, la soumission du DME n'est pas nécessaire.

Si l'étude comprend un **médicament auxiliaire** (médicament utilisé pour les besoins d'un essai clinique et non comme médicament expérimental), un **dossier du médicament auxiliaire** devra également être fourni. Il est recommandé d'utiliser des médicaments auxiliaires ayant une AMM dans le pays de la recherche.

1.7.1.4 *Étiquetage du médicament expérimental*

D'après l'**arrêté du 24 mai 2006** fixant le contenu de l'étiquetage des médicaments expérimentaux, l'étiquetage du médicament expérimental doit garantir la **protection du sujet** (coordonnées du promoteur pour les informations du produit et la levée d'insu en cas d'urgence, date d'expiration) et la **traçabilité** du produit (numéro de lot) et doit permettre **son identification**, celui de la **recherche** (code de référence) **et faciliter l'usage adéquat** du médicament expérimental (forme pharmaceutique, voie d'administration, dosage, mode d'emploi, condition de stockage).

Si la pharmacie doit procéder à l'étiquetage du médicament expérimental, cette dernière devra disposer d'une autorisation de pharmacie à usage intérieur (PUI) accordée par le directeur général de l'ARS attestant que la pharmacie est apte à faire cette opération.

Si le médicament expérimental bénéficie déjà d'une AMM et que la recherche se conduit dans son indication ou s'il ne requiert pas de fabrication ou de conditionnement particulier, un **étiquetage simplifié** peut être utilisé. Dans ce cas, l'étiquette comprend les mêmes informations que sur le conditionnement originel du pays dans lequel se déroule la recherche, complété par le nom du promoteur et le code de référence de la recherche clinique. (33)

1.7.2 Partie éthique

1.7.2.1 *Document additionnel*

Il s'agit d'un document décrit dans l'arrêté du 24 mai 2006 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation du dossier de demande d'avis au comité de protection des personnes. Ce document doit être complété de façon claire, compréhensible, en français, daté et signé.

- Il se présente sous forme d'un tableau et est divisé en 12 pour contenir les informations suivantes :
- Numéro EudraCT de l'étude
- Titre complet de la recherche
- Justification et analyse critique de la pertinence de la recherche
- Hypothèse principale de la recherche et objectifs
- Evaluation des bénéfices et des risques que présente la recherche, notamment les bénéfices escomptés pour les personnes qui se prêtent à la recherche et les risques prévisibles liés au traitement et aux procédures d'investigation de la recherche
- Justifications de l'inclusion de personnes visées aux articles L. 1121-5 à L. 1121-8 et L. 1122-1-2 du code de la santé publique (ex : mineurs, majeurs protégés, etc...) et procédure mise en œuvre afin d'informer et de recueillir le consentement de ces personnes ou de leurs représentants légaux
- Description des modalités de recrutement des personnes
- Procédures d'investigation menées et différences par rapport à la prise en charge habituelle
- Justification de l'existence ou non d'une interdiction de participer simultanément à une autre recherche ou d'une période d'exclusion pendant laquelle la participation à une autre recherche est interdite
- Modalités et montant de l'indemnisation des personnes se prêtant à la recherche

- Motifs de constitution ou non d'un comité de surveillance indépendant
- Nombre prévu de personnes à inclure dans la recherche

1.7.2.2 *CVs des différents investigateurs*

Le CPP demande la liste des investigateurs avec leur niveau de compétence : les CV permettent au CPP d'évaluer la qualification des investigateurs. Il doit être récent, daté et signé. Il doit comporter au minimum la date d'obtention du diplôme obtenu dans le domaine concerné, le lieu d'exercice, le numéro d'inscription à l'ordre des médecins (numéro RPPS) et si possible des publications dans le domaine de la recherche.

Depuis le RGPD, ce document ne doit pas comporter de données personnelles (statut marital, date de naissance...)

1.7.2.3 *Documents pour le patient*

- **Carte d'identification du patient** : carte remise à l'inclusion du patient comportant toutes ses informations en relation avec l'essai clinique dont il participe (nom, produit à l'étude, nom de l'étude, numéro de patient), et les numéros à joindre (numéro du médecin, numéro d'urgences) elle est à présenter à chaque professionnel de santé que le patient consultera
- **Carte patient d'information / de participation** : carte remise à l'inclusion dans l'étude comportant un numéro de téléphone à joindre en cas de problème, le nom du médecin de l'étude, des informations sur le traitement à l'étude (dose, instruction d'administration...)
- **Carnet de suivi** : remis à chaque visite au patient permettant d'évaluer l'observance du traitement à l'étude si le patient doit le prendre à son domicile. Il comporte les instructions de son traitement (dose, modalités de prise) et les personnes à contacter en cas de problème rencontré. Le patient le ramène alors à chaque visite pour que le médecin évalue si la prise du traitement a bien été notée et s'il y a eu des doses non prises.

- **Formulaire de demande de remboursement des frais patient** : en général, les frais de déplacement engendré par le protocole d'essai clinique sont remboursés aux patients par le promoteur. Ils doivent donc remplir ce formulaire et fournir un justificatif (frais de péages, de taxi, d'ambulance) afin d'être remboursés
- **Questionnaires patients** : beaucoup d'essais cliniques comportent des questionnaires à destination du patient pour notamment l'évaluation de la qualité de vie. Ces questionnaires peuvent être globaux ou spécifique à une pathologie. Par exemple, parmi les plus utilisés il y a le questionnaire EORTC EQ-5D permettant une évaluation de l'état de santé du patient dans 5 dimensions.
- **Tout document destiné au recrutement** : surtout sur les études sur volontaire sain, des flyers ou affiches présentant les critères majeurs (par exemple « Homme, entre 20 et 45 ans ») et le numéro à contacter peuvent être utilisés afin d'aider le recrutement des patients car ces derniers ne pourront pas être recruté via la patientèle du médecin contrairement aux études sur patients.
- **Tout autre document pour le patient** : en globalité, tout document impliquant le patient devra être soumis comme les documents expliquant les procédures de l'étude, carte de remerciement de participation ect.

1.7.2.4 Modalités de recrutement

Le CPP doit juger des modalités de recrutement des sujets (investigateurs, voie d'annonce...). Pour ce faire, le promoteur soumet ce document expliquant comment seront recrutés les patients (consultations habituelles, recherches dans les dossiers médicaux, support de confrères, publicités...). Tous les documents permettant le recrutement (affiche dans les locaux universitaires ou hospitaliers, encart dans les journaux médicaux, messages radiophoniques, internet, documents vidéo...) ainsi que la carte remise au patient à l'inclusion doivent être soumis au CPP pour avis.

Ce document atteste également que les patients seront recrutés seulement s'ils répondent aux critères d'éligibilité et après avoir obtenu les informations nécessaires concernant l'étude (contraintes, risques...) et signé le formulaire de consentement.

1.7.2.5 Formulaires de consentement

Le CPP vérifie que le document est clair, intelligible et qu'il contient toutes les informations utiles pour la prise de décision du patient (les contraintes, risques et bénéfices, objectifs, droit de retrait, droit aux résultats, confidentialité des données...).

1.7.2.6 Attestation d'assurance

Le promoteur doit souscrire un **contrat de Responsabilité Civile** conformément à l'article L1121-10 du code de la santé publique pour garantir sa responsabilité civile et celle de tout intervenant.

Si la responsabilité du promoteur est engagée, il devra assumer l'indemnisation auprès de la personne ayant consenti à se prêter à la recherche. La première réclamation doit être adressée au promoteur ou à son assureur entre le début de l'essai clinique et l'expiration d'un délai ne pouvant être inférieur à 10 ans.

Lorsque la responsabilité n'est pas engagée, les victimes pourront être indemnisées dans les conditions de l'article L1142-3 stipulant qu'elles peuvent être indemnisées par l'office national d'indemnisation des accidents médicaux, des affections iatrogènes et des infections nosocomiales (établissement public, décrit dans l'article L1142-22).

1.7.3 Autres documents non soumis

Certains documents ne nécessitent pas d'approbation de la part de l'autorité compétente ou du comité d'éthique car ils n'ont que pour but d'aider le sponsor ou le centre d'investigation clinique à conduire l'essai clinique.

- **Plan de monitoring** : document spécifique à chaque étude déterminant les fréquences de visites de monitoring devant être conduits par l'ARC, les données critiques à monitorer en priorité et comment les monitorer (vérification des documents sources et des données rentrées dans le cahier d'observation électronique ou *eCRF*), le descriptif des autres données devant être monitorer, comment vérifier les formulaires de consentement, la liste des matériaux (centrifugeuse, sonde...) devant être vérifiés (par ex, via un certificat de calibration) les informations concernant le médicament expérimental afin de vérifier son bon stockage, préparation ect.
- **Document d'aide à la saisie des données** : document d'aide pour la personne entrant les données dans le cahier d'observation électronique expliquant quelles données doivent être entrées selon les situations, au niveau de quel onglet etc.
- **Manuel Pharmacie** : document décrivant toutes les informations de conservation, stockage, préparation, dispensation, retour et destruction du produit à l'étude
- **Manuel Procédures** : selon les études, plusieurs procédures sont requises et afin de faciliter la tâche pour les centres, un manuel leur ait fourni pour leur expliquer par exemple les formulaires à remplir, les visites concernées par les procédures, le coursier à contacter pour l'envoi, les exigences de la procédure (par exemple, l'âge d'une biopsie précédemment faite, la préparation etc)

2 L'attractivité de la France pour les essais cliniques

2.1 Rapport annuel du leem (les entreprises du médicament)

Dans son rapport annuel évaluant l'attractivité de la France pour la recherche clinique (édition 2018), le leem décrit que depuis 2015, la participation de la France aux nouveaux essais dans le monde a diminué en moyenne de 13% par an entre 2015 et 2017. La France se positionne désormais au 4ème rang européen en termes de participation.

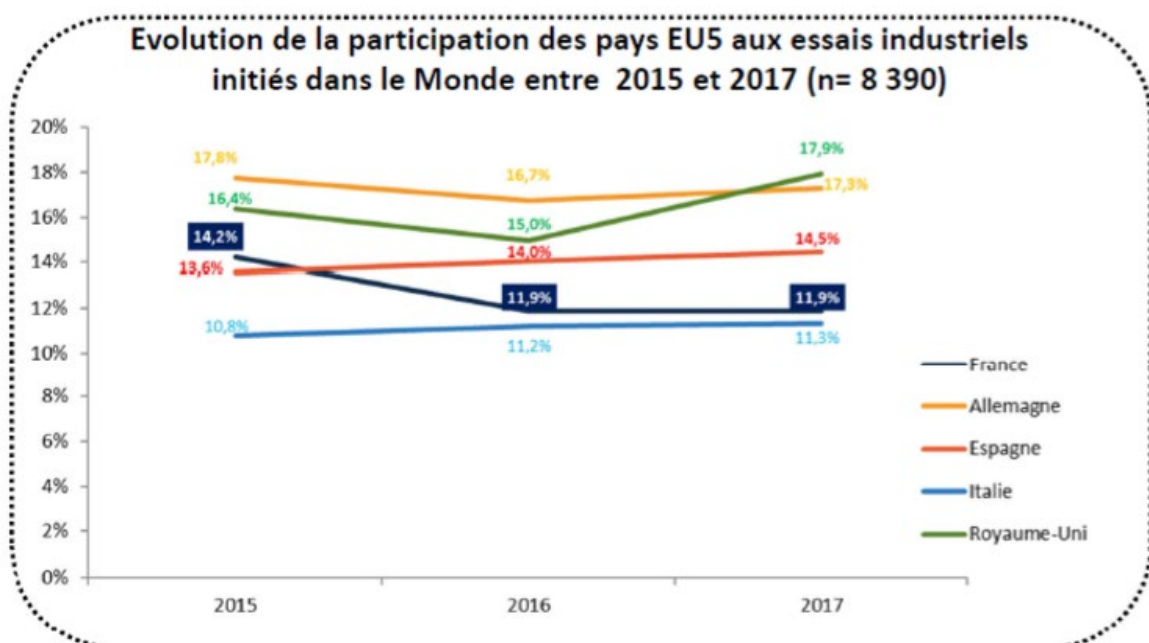


Figure 10 Evolution de la participation des pays EU5 aux essais industriels initiés dans le Monde entre 2015 et 2017. Source : Leem, attractivité de la France pour la recherche clinique

En effet, la France participe surtout aux essais de phase 3 (près d'un quart des essais internationaux de phase 3) et près de 45% des essais font partis du domaine de l'oncologie (contre 25% dans l'Europe).

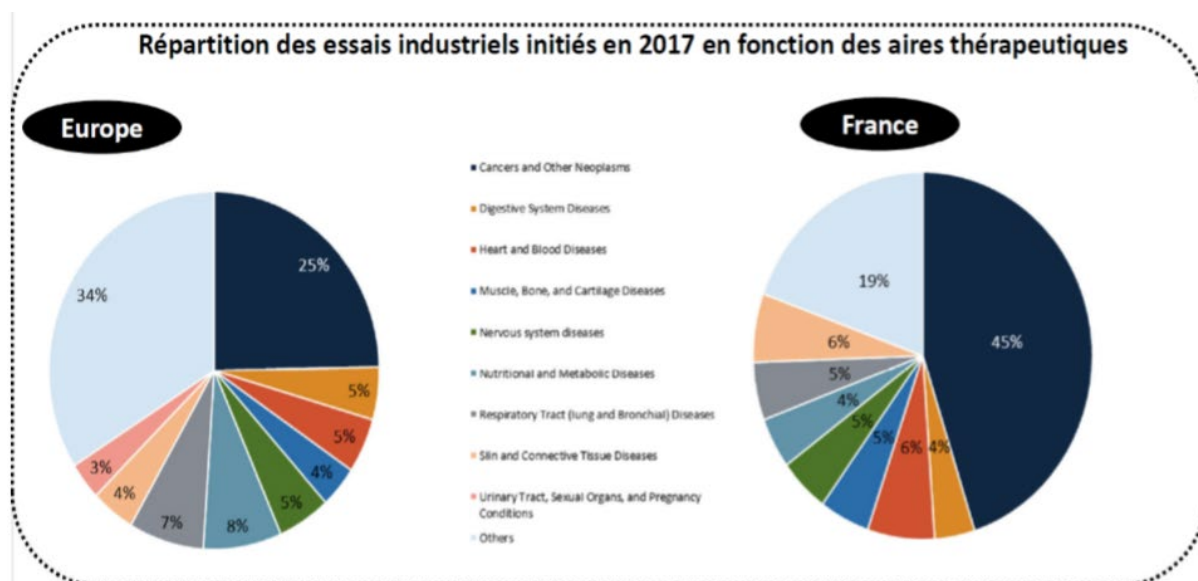


Figure 11 Répartition des essais industriels initiés en 2017 en fonction des aires thérapeutiques. Source : Leem, Attractivité de la France pour la recherche clinique

Cette baisse de l'attractivité de la France est en partie due au non-respect général des délais imposés par l'article R. 1123-38 du Code de la Santé Publique (CSP). En effet, sur l'année 2017, l'obtention de l'autorisation de l'ANSM et de l'avis favorable du CPP était en moyenne obtenue 104 jours après la soumission et la mise en place de l'étude environ 2 mois après l'obtention des autorisations et avis de l'ANSM et du CPP.

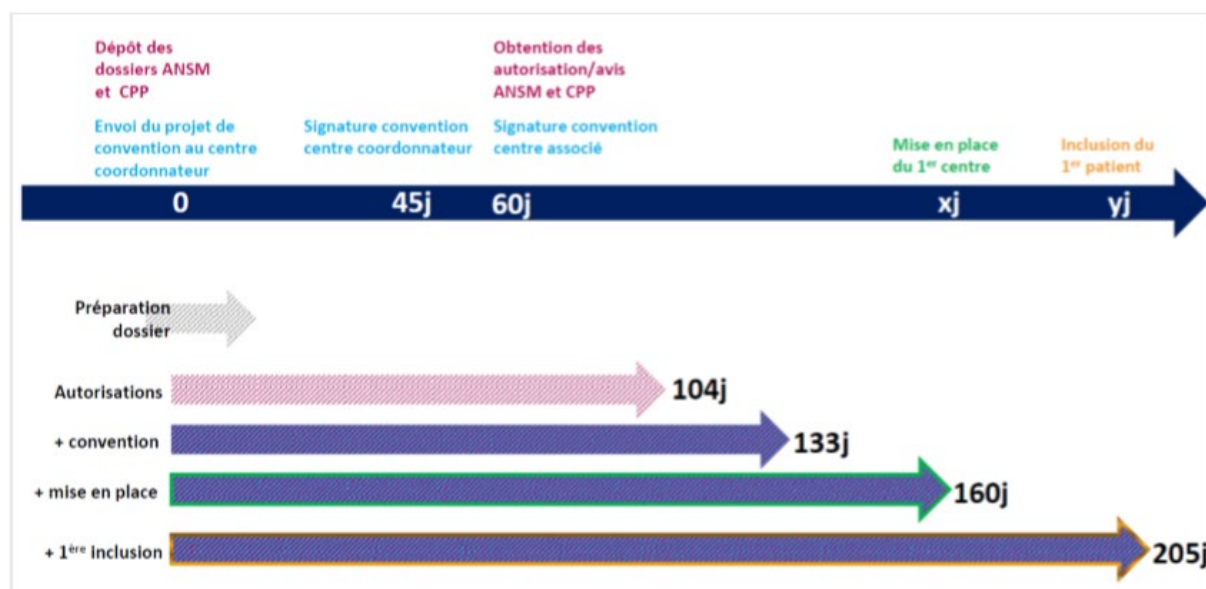


Figure 12 Délais entre la 1^{ère} demande d'autorisation et l'inclusion du 1^{er} patient. Source : Leem, Attractivité de la France pour la Recherche Clinique

Ces délais se réduisent dans le cadre de la phase pilote à 75 jours pour l'obtention de l'autorisation et de l'avis favorable et à 160 jours pour la mise en place de l'étude.

2.2 Détails des délais des études soumises en 2018 en France dans une filiale française d'un laboratoire international

L'attractivité de la France sera ici évaluée par les 20 études ayant été soumises pour demande d'autorisation d'essai clinique sur l'année 2018 (la première ayant été soumise le 19 janvier 2018 et la dernière le 18 décembre 2018) dans le cadre de la procédure phase pilote ou procédure classique par la filiale française d'un laboratoire international. Pour la majorité des dépôts, la soumission du dossier de l'étude clinique aux autorités a été faite selon le procédé de la phase pilote.

Chaque partie correspondent à différents délais étudiés avec un tableau regroupant les données de ces délais. Si le délai est considéré normal alors un « OK » est noté suivi du nombre de jours du délai en question entre parenthèse. Si le délai est dépassé, le nombre de jours est alors noté en rouge.

2.2.1 Délais entre la réception des documents et la soumission

Il n'existe pas délais précis dans la réglementation française. En revanche, ce délai est en général contrôlé par le laboratoire pharmaceutique. Ici, le délai imposé est de 10 jours entre la réception du dernier document fourni par la maison mère et la soumission.

Tableau 4 Délais entre la réception des documents et la soumission de l'étude 1 à 5

Numéro d'étude	1	2	3	4	5
Réception document – soumission	OK (6)	12 JOURS ¹	19 JOURS ²	OK (0)	14 JOURS ³
¹ En attente de l'autorisation de la maison mère pour la soumission					
^{2,3} Le dernier document reçu était la fiche d'information et de recueil de consentement qui a demandé du travail supplémentaire d'adaptation aux requis français de la part du prestataire.					

Tableau 5 Délais entre la réception des documents et la soumission de l'étude 6 à 10

Numéro d'étude	6	7	8	9	10
Réception document – soumission	OK (2)	OK (0)	OK (8)	OK (2)	11 JOURS ¹
¹ Le dernier document reçu était la fiche d'information et de recueil de consentement qui a demandé du travail supplémentaire d'adaptation aux requis français de la part du prestataire.					

Tableau 6 Délais entre la réception des documents et la soumission de l'étude 11 à 15

Numéro d'étude	11	12	13	14	15
Réception document – soumission	OK (7)	14 JOURS ¹	OK (10)	OK (1)	OK (6)

¹ Le dernier document reçu était la fiche d'information et de recueil de consentement qui a demandé du travail supplémentaire d'adaptation aux requis français de la part du prestataire

Tableau 7 Délais entre la réception des documents et la soumission de l'étude 16 à 20

Numéro d'étude	16	17	18	19	20
Réception document – soumission	OK (1)	OK (6)	OK (9)	OK (1)	OK (3)

2.2.2 Délais ANSM

Pour rappel, d'après les délais imposés par la phase pilote, les délais seront considérés comme dépassés si :

- Le délai entre la soumission du dossier par le promoteur et la réception de la recevabilité de l'ANSM sur le site eudralink dépasse **7 jours**
- Le délai entre la soumission du dossier par le promoteur et la réception des questions de l'ANSM sur le site eudralink dépasse **33 jours**
- Le délai entre la soumission du dossier par le promoteur et l'envoi des réponses aux questions de l'ANSM par le promoteur dépasse **45 jours**
- Le délai entre la soumission du dossier par le promoteur et la réception de l'autorisation de l'ANSM sur le site eudralink dépasse **60 jours**

Tableau 8 Délais concernant la soumission auprès de l'ANSM de l'étude 1 à 5

Numéro d'étude	1	2	3	4	5
Soumission – recevabilité	9 JOURS	OK (7)	OK (4)	OK (5)	OK (8)
Soumission – Questions	OK (28)	34 JOURS ²	NA	35 JOURS	34 JOURS ³
Soumission – Réponses	OK (36)	OK (41)	NA	OK (45)	OK (43)
Soumission Autorisation	OK (37)	OK (58)	OK (31)	OK (46)	OK (57)

¹ Retard probablement due à la période de vacances de Noël (la recevabilité aurait dû être reçue le 24 décembre au plus tard).

² Il y a eu 2ème vague de questions de la part de l'ANSM à J49 après la soumission qui ont été répondues par le sponsor en 6 jours.

³ Il y a eu 2ème vague de questions de la part de l'ANSM à J50 après la soumission qui ont été répondues par le sponsor en 4 jours.

Tableau 9 Délais concernant la soumission auprès de l'ANSM de l'étude 6 à 10

Numéro d'étude	6 ¹	7	8	9	10
Soumission – recevabilité	OK (6)	OK (5)	27 JOURS	OK (5)	OK (7)
Soumission – Questions	OK (30) ²	NA	OK (29)	OK (22)	42 JOURS
Soumission – Réponses	OK (41)	NA	OK (33)	OK (28)	54 JOURS ³
Soumission Autorisation	OK (56)	OK (30)	OK (33)	OK (54)	OK (60)

¹ Cette étude a été soumise dans le cadre d'une procédure classique à la suite du refus d'un CPP de revoir cette étude dans le cadre de la phase pilote par manque de place en session.

² Il y a eu 2ème vague de questions de la part de l'ANSM à J43 après la soumission qui ont été répondues par le sponsor en 11 jours.

³ Dû au retard de la réception des questions de l'ANSM le sponsor n'a pas été en mesure de répondre dans les 45 jours après la soumission

Tableau 10 Délais concernant la soumission auprès de l'ANSM de l'étude 11 à 15

Numéro d'étude	11	12	13	14	15
Soumission – recepta	8 JOURS	NA ¹	OK (3)	OK (7)	8 JOURS
Soumission – Questions	NA	OK (10)	38 JOURS	NA	46 JOURS
Soumission – Réponses	NA	OK (20)	51 JOURS ²	NA	56 JOURS ³
Soumission Autorisation	OK (43)	OK (36)	OK (31)	OK (24)	61 JOURS

¹ Une non-recevabilité a été reçue à cause d'un document manquant dans la soumission initiale. Une fois ce document fourni, une nouvelle recevabilité de la part de l'ANSM n'a pas été fournie.

² Délais de réponses de la part de la maison mère dû à la complexité des questions de l'ANSM.

³ Dû au retard de la réception des questions de l'ANSM le sponsor n'a pas été en mesure de répondre dans les 45 jours après la soumission.

Tableau 11 Délais concernant la soumission auprès de l'ANSM de l'étude 16 à 20

Numéro d'étude	16	17	18	19	20
Soumission – receva	OK (6)	OK (7)	OK (6)	8 JOURS	OK (7)
Soumission – Questions	NA	40 JOURS	OK (21)	OK (33)	OK (22)
Soumission – Réponses	NA	48 JOURS ⁵	OK (45) ⁶	OK (43)	OK (32)
Soumission Autorisation	OK (46) ⁴	OK (56)	OK (59)	OK (47)	OK (53)

Une non-recevabilité a été reçue à cause d'un document manquant dans la soumission initiale. Une fois ce document fourni, aucune recevabilité n'a été renvoyée

² Délais de réponses de la part de la maison mère dû à la complexité des questions de l'ANSM.

^{3,5} Dû au retard de la réception des questions de l'ANSM le sponsor n'a pas été en mesure de répondre dans les 45 jours après la soumission.

⁴ L'autorisation a bien été donnée dans les 60 jours après la soumission mais 10 jours en retard par rapport à l'engagement de l'ANSM de donner une autorisation 36 jours après la soumission en cas d'absence de questions de leur part.

⁶ Long délai mais reste conforme aux délais imposés par la phase pilote de donner les réponses au plus tard 45 jours après la soumission grâce à la réception des questions en avance.

2.2.3 Délais CPP

Le délai entre la soumission et la réception de la recevabilité ne sera pas étudiée ici car très peu de CPP en fournissent, cela ne serait donc pas représentatif.

Pour rappel, d'après les délais imposés par la phase pilote, les délais seront considérés comme dépassés si :

- Le délai entre la soumission du dossier par le promoteur et la réception des questions du CPP dépasse **33 jours**
- Le délai entre la soumission du dossier par le promoteur et l'envoi des réponses aux questions du CPP par le promoteur dépasse **45 jours**
- Le délai entre la soumission du dossier par le promoteur et la réception de l'autorisation du CPP dépasse **60 jours**

Tableau 12 Délais concernant la soumission auprès du CPP de l'étude 1 à 5

Numéro d'étude	1	2	3	4	5
Soumission – Questions	OK (22) ¹	NA	OK (32)	NA	OK (27)
Soumission – Réponses	OK (30)	NA	65 JOURS ³	NA	46 JOURS ⁵
Soumission – Avis favorable	OK (59)	OK (37) ²	80 JOURS	102 JOURS ⁴	OK (56)

¹ Il y a eu 2ème vague de questions de la part du CPP à J41 après la soumission qui ont été répondues par le sponsor en 3 jours.

² L'avis favorable a bien été donnée dans les 60 jours après la soumission mais 1 jour en retard par rapport à l'engagement de la phase pilote de donner une autorisation 36 jours après la soumission en cas d'absence de questions.

³ Retard important des réponses du sponsor car les réponses données n'étaient pas assez complètes et donc refusées par le CPP, elles ont donc dû être retravaillées.

^{4,8} Dossier non revu à la session CPP initialement prévue car elle était complète.

⁵ Réception des questions en retard de 9 jours par rapport à la date du courrier.

Tableau 13 Délais concernant la soumission auprès du CPP de l'étude 6 à 10

Numéro d'étude	6 ¹	7	8	9	10
Soumission – Questions	OK (34)	NA	49 JOURS ³	68 JOURS ⁵	OK (33)
Soumission – Réponses	OK (48) ²	NA	79 JOURS ⁴	81 JOURS ⁶	OK (12)
Soumission – Avis favorable	84 JOURS	OK (28)	110 JOURS	91 JOURS	OK (49)

¹ Cette étude a été soumise dans le cadre d'une procédure classique à la suite du refus du CPP de revoir cette étude dans le cadre de la phase pilote par manque de place en session.

² Retard d'envoi des réponses du sponsor pour plusieurs raisons : les questions du CPP ont été reçues 3 jours après la rédaction du courrier et beaucoup d'échanges ont été nécessaires avec la maison mère pour répondre aux questions. De plus, il y a eu une 2^{ème} vague de questions de la part du CPP à J63 après la soumission qui ont été répondues par le sponsor en 5 jours.

³ Dossier non revu à la session CPP prévue initialement car elle était complète.

⁴ Réception des questions en retard par rapport à la phase pilote et en retard de 8 jours par rapport à la date du courrier et complexité des questions ayant nécessité un travail important de modification de nombreux documents.

⁵ Le CPP était fermé durant la période des vacances scolaires d'été.

⁶ Réception des questions en retard par rapport à la phase pilote et en retard de 7 jours par rapport à la date du courrier.

Tableau 14 Délais concernant la soumission auprès du CPP de l'étude 11 à 15

Numéro d'étude	11	12	13	14	15
Soumission – Questions	OK (21)	36 JOURS	50 JOURS	56 JOURS ⁴	38 JOURS
Soumission – Réponses	OK (43) ¹	59 JOURS ²	91 JOURS ³	85 JOURS ⁵	63 JOURS ⁶
Soumission – Avis favorable	83 JOURS	97 JOURS	140 JOURS	90 JOURS	92 JOURS

¹ Réception des questions du CPP en retard de 10 jours par rapport à la date du courrier.

² Dû au retard de la réception des questions du CPP par rapport à la phase pilote et en retard de 13 jours par rapport à la date du courrier le sponsor n'a pas été en mesure de répondre dans les 45 jours après la soumission.

³ Réception des questions du CPP en retard par rapport à la phase pilote et en retard de 13 jours par rapport à la date du courrier ainsi que la complexité des questions expliquent le long délai de réponse de la part du sponsor. De plus, il y a eu une 2^{ème} et une 3^{ème} vague de questions de la part du CPP à J105 et J136 après la soumission qui ont été répondues par le sponsor en 17 et 1 jour(s).

⁴ Dossier non revu à la session CPP prévue initialement car elle était complète.

⁵ Retard de l'envoi des réponses de la part du sponsor dû à la période de vacances de Noël.

⁶ Dû au retard de la réception des questions du CPP le sponsor n'a pas été en mesure de répondre dans les 45 jours après la soumission. En parallèle, au vu des commentaires de l'ANSM, les modifications à effectuer pouvaient éventuellement impacter les notes d'information et formulaires de consentement, il a donc fallu attendre la confirmation de leur part que ces dernières n'aient pas besoin de modifications.

Tableau 15 Délais concernant la soumission auprès du CPP de l'étude 16 à 20

Numéro d'étude	16	17	18	19	20
Soumission – Questions	OK (21)	OK (29)	OK (18)	OK (18)	OK (15)
Soumission – Réponses	OK (29)	55 JOURS ¹	OK (27)	66 JOURS ²	OK (36)
Soumission – Avis favorable	OK (60)	85 JOURS	OK (33)	90 JOURS	76 JOURS ³

¹ Réception des questions du CPP en retard de 18 jours par rapport à la date du courrier. Aussi, il y a eu une 2^{ème} vague de questions de la part du CPP à J63 après la soumission qui ont été répondues par le sponsor en 1 journée.

² Retard de l'envoi des réponses aux questions du CPP pour plusieurs raisons : réception en retard de 7 jours par rapport à la date du courrier et fermeture du CPP pendant la période des vacances d'été, les réponses ont été envoyées à la réouverture de ce dernier, fin août. Aussi, il y a eu une 2^{ème} vague de questions de la part du CPP à J82 après la soumission qui ont été répondues par le sponsor en 5 jours.

³ Revue des réponses envoyées par le sponsor tardivement à cause de la fermeture annuelle du CPP.

2.2.4 Délais entre l'obtention de l'autorisation de l'ANSM et l'avis favorable du CPP et l'ouverture du premier centre

Pour cette partie, la date prise en compte est la plus tardive entre l'obtention de l'autorisation de l'ANSM ou de l'avis favorable du CPP a été pris en compte.

Tableau 16 Délais concernant l'ouverture du premier centre d'investigation clinique de l'étude 1 à 5

Numéro d'étude	1	2	3	4	5
Obtention toutes les autorisations – ouverture premier centre	OK (21)	OK (56)	OK (18)	OK (30)	101 JOURS ¹
¹ Problème en interne entraînant un retard de disponibilité et de l'envoi des traitements sur les centres					

Tableau 17 Délais concernant l'ouverture du premier centre d'investigation clinique de l'étude 6 à 10

Numéro d'étude	6	7	8	9	10
Obtention toutes les autorisations – ouverture premier centre	OK (21)	102 JOURS ¹	OK (52)	71 JOURS ²	OK (43)
¹ Problème d'approvisionnement des traitements sur centre et difficulté de prévoir des dates de mises en place durant la période estivale.					
² Un amendement au protocole impactant les critères d'inclusions et de non-inclusions a été soumis, son autorisation étant obligatoire pour débiter l'inclusion des patients.					

Tableau 18 Délais concernant l'ouverture du premier centre d'investigation clinique de l'étude 11 à 15

Numéro d'étude	11	12	13	14	15
Obtention toutes les autorisations – ouverture premier centre	OK (21)	74 JOURS ¹	165 JOURS ²	OK (24)	OK (8)
¹ Un amendement au protocole a été soumis à la suite de remarques de la FDA, son autorisation étant obligatoire pour initier les mises en place					
² Une soumission auprès de la CNIL a été effectuée, son autorisation étant requise avant le démarrage de l'étude. De plus, les contrats n'étaient pas finalisés au moment de l'obtention des autorisations dû aux négociations budgétaires avec le centre coordonnateur					

Tableau 19 Délais concernant l'ouverture du premier centre d'investigation clinique de l'étude 16 à 20

Numéro d'étude	16	17	18	19	20
Obtention toutes les autorisations – ouverture premier centre	119 JOURS ¹	OK (40)	105 JOURS ²	OK (21)	OK (48)

¹ Un amendement au protocole a dû être soumis pour autorisation avant l'ouverture des centres. À la suite de cet amendement, les notes d'informations et formulaires de consentements ont été modifiées et ont reçu un avis défavorable du CPP, il a donc fallu soumettre auprès d'un autre CPP et attendre l'avis favorable de ce dernier

² Un amendement au protocole a été soumis à la suite de remarques de la FDA, son autorisation étant obligatoire pour initier les mises en place

2.3 Comparaison de la France avec 3 autres pays de l'Union Européenne

L'attractivité de la France sera ici évaluée par les 20 études ayant été soumises pour demande d'autorisation d'essai clinique sur l'année 2018 dans le cadre de la procédure phase pilote ou procédure classique en comparaison avec 3 autres pays européens : l'Allemagne, l'Espagne et l'Italie.

Le choix de ces pays s'explique par le fait qu'ils sont comparables à la France par leur appartenance à l'Union Européenne, d'environ de même taille et les filiales de ces pays supervisent environ le même nombre d'études cliniques du sponsor étudié que la filiale française.

Pour effectuer cette évaluation, les données suivantes ont été extraites à partir du système de gestion des essais cliniques (CTMS) du sponsor, une source de données répertoriant notamment les dates clés des études :

- Date de réception du dernier document nécessaire à la soumission (dépendante des requis de chaque pays) ;
- Date de soumission auprès de l'autorité compétente et du comité d'éthique ;
- Date d'obtention de l'autorisation de l'autorité compétente ;
- Date d'obtention de l'avis favorable du comité d'éthique ;
- Date d'ouverture du premier centre investigateur.

Un tableau Excel a été créé pour calculer les délais suivants dans chaque pays (Voir Annexe 3) :

- Délai entre la date de réception du dernier document et la soumission ;
- Délai entre la soumission et l'obtention de l'autorisation de l'autorité compétente
- Délai entre la soumission et l'obtention de l'avis favorable du comité d'éthique ;
- Délai entre l'obtention de l'autorisation et de l'avis favorable et l'ouverture du premier centre investigateur ;
- Délai entre la date de réception du dernier document et l'ouverture du premier centre investigateur.

Ces différentes données ont ensuite été transférées dans le logiciel SPSS® (Statistical Package for the Social Sciences) utilisé pour les analyses statistiques.

Pour chaque délai, la distribution des variables a été observée en utilisant des statistiques descriptives et en réalisant des tests de normalité pour petits échantillons (test de Shapiro Wilk) pour déterminer quel test statistique réaliser pour la comparaison de chaque variable.

Si la distribution de la variable est considérée comme normale, le test T de Student de comparaison de moyennes pour échantillons indépendants a été utilisé. Si la distribution de la variable n'est pas considérée comme normale, le test non paramétrique de Mann-Whitney a alors été utilisé.

Pour chacun des délais, l'**hypothèse nulle est $H_0 : \mu_1 = \mu_x$** soit pas de différence significative entre la moyenne du délai de la France et la moyenne du délai du pays Européen auquel elle est comparée contre $H_1 : \mu_1 < \mu_x$, soit une différence significative démontrant que la France a un délai significativement plus court que le pays Européen auquel elle est comparée.

2.3.1 Comparaison du délai entre le dernier document reçu et la soumission

Tableau 20 Comparaison du délai entre le dernier document reçu et la soumission entre la France, l'Allemagne l'Espagne et l'Italie

Pays	Taille échantillon	Statistique description			Test de Mann-Whitney
		Moyenn e	Ecart type	Médiane	p-value*
France	20	8.30	10.887	6	N/A
Allemagne	15	-3.40	33.934	2	0.185
Espagne	18	-6	41.221	4	0.671
Italie	12	5.42	5.760	4	0.445

*p-value du test du test Mann-Whitney en comparant ce pays avec la France

Selon le test de **Shapiro-Wilk**, la distribution des valeurs de ce délai **ne suit pas une loi normale**, le **test de Mann-Whitney** est donc utilisé.

Comparaison du délai de la France avec celui de l'Allemagne, de l'Espagne et de l'Italie : $p\text{-value} > 0,05$ pour les 3 comparaisons **l'hypothèse H_0 n'est donc pas rejetée** au risque $\alpha=5\%$, c'est-à-dire que la différence entre la moyenne de la France et celles de l'Allemagne, de l'Espagne et de l'Italie sont non significatives. L'écart observé entre μ_1 et μ_2 , μ_3 et μ_4 peut être attribué aux fluctuations d'échantillonnage.

2.3.2 Comparaison du délai entre la soumission et l'autorisation de l'autorité compétente

Tableau 21 Comparaison du délai entre la soumission et l'autorisation de l'autorité compétente entre la France, l'Allemagne, l'Espagne et l'Italie

Pays	Taille échantillon	Statistique description			Test de Mann-Whitney / Student
		Moyenne	Écart type	Médiane	p-value*
France	20	48,05	12,963	50	N/A
Allemagne	15	100,67	34,686	107	< 0.001
Espagne	18	76,39	36,442	73,50	0.006
Italie	12	45,42	12,624	46	0.579

*p-value des tests de Mann-Whitney ou Student en comparant ce pays avec la France

Selon le test de **Shapiro-Wilk**, la distribution des valeurs de ce délai **suit une loi normale** pour la France, l'Allemagne et l'Italie, **le test de Student** est donc utilisé. Le test de Mann-Whitney est utilisé pour l'Espagne car la distribution des valeurs ne suit pas une loi normale.

Comparaison du délai de la France avec celui de l'Allemagne et celui de l'Espagne :
l'hypothèse H_0 est rejetée au risque $\alpha=5\%$ avec une p -value < 0,001 pour l'Allemagne et avec une p -value = 0,006 pour l'Espagne. La France a un délai significativement plus court que l'Allemagne et que l'Espagne entre la soumission de l'étude clinique et l'obtention de l'autorisation par l'autorité compétente. L'écart observé entre μ_1 et μ_2 et entre μ_1 et μ_3 ne peut pas être attribué aux fluctuations d'échantillonnage.

Comparaison du délai de la France avec celui de l'Italie : p -value > 0,05 donc **l'hypothèse H_0 n'est pas rejetée** au risque $\alpha=5\%$, c'est-à-dire que la différence entre les deux moyennes est non significative. L'écart observé entre μ_1 et μ_4 peut être attribué aux fluctuations d'échantillonnage.

2.3.3 Comparaison du délai entre la soumission et l'obtention de l'avis favorable du comité d'éthique

Tableau 22 Comparaison du délai entre la soumission et l'obtention de l'avis favorable du comité d'éthique entre la France, l'Allemagne, l'Espagne et l'Italie

Pays	Taille échantillon	Statistique description			Test de Mann-Whitney / de Student
		Moyenne	Écart type	Médiane	p-value*
France	20	77,40	27,929	84	N/A
Allemagne	13	135,69	106,949	105	0.030
Espagne	16	54,38	23,633	43	0.012
Italie	9	47,22	34,036	36	0.018

*p-value des tests de Mann-Whitney ou Student en comparant ce pays avec la France

Selon le test de **Shapiro-Wilk**, la distribution des valeurs de ce délai **suit une loi normale** pour la France et l'Italie seulement. Par conséquent, le **test de Student** a été utilisé pour la comparaison entre la France et l'Italie et le **test de Mann-Whitney** pour la comparaison entre la France et l'Allemagne et entre la France et l'Espagne.

Comparaison du délai de la France avec celui de l'Allemagne : l'hypothèse H_0 est rejetée au risque $\alpha=5\%$ avec une $p\text{-value} = 0,030$, la France a un délai significativement plus court que l'Allemagne entre la soumission de l'étude clinique et l'obtention de l'avis favorable par le comité d'éthique. L'écart observé entre μ_1 et μ_2 ne peut pas être attribué aux fluctuations d'échantillonnage.

Comparaison du délai de la France avec celui de l'Espagne et avec celui de l'Italie : l'hypothèse H_0 est rejetée au risque $\alpha=5\%$ avec une $p\text{-value} = 0,012$ pour l'Espagne et avec une $p\text{-value} = 0,018$ pour l'Italie : ces deux pays ont un délai significativement plus court que la France entre la soumission de l'étude clinique et l'obtention de l'avis favorable par le comité d'éthique. L'écart observé entre μ_1 et μ_3 et entre μ_1 et μ_4 ne peut pas être attribué aux fluctuations d'échantillonnage.

2.3.4 Comparaison du délai entre l'obtention de l'autorisation de l'autorité compétente et de l'avis favorable du comité d'éthique et l'ouverture du premier centre investigateur

Pour rappel, la date de la dernière réception entre l'avis favorable du comité d'éthique et l'autorisation de l'autorité compétente a été prise en compte.

Tableau 23 Comparaison du délai entre l'obtention de l'autorisation et de l'avis favorable et l'ouverture du premier centre investigateur entre la France, l'Allemagne, l'Espagne et l'Italie

Pays	Taille échantillon	Statistique description			Test de Mann-Whitney
		Moyenne	Écart type	Médiane	p-value*
France	20	56,95	42,063	43	N/A
Allemagne	13	56,15	35,390	53	0.740
Espagne	16	53,69	36,434	43	0.962
Italie	9	35,22	47,103	20	0.032

*p-value des tests de Mann-Whitney en comparant ce pays avec la France

Selon le test de **Shapiro-Wilk**, la distribution des valeurs de ce délai **suit une loi normale** pour l'Allemagne et l'Espagne seulement. La distribution des valeurs de la France ne suivant pas une loi normale, le **test de Mann-Whitney** est utilisé pour tous les calculs.

Comparaison du délai de la France avec celui de l'Allemagne et avec celui de l'Espagne : $p\text{-value} > 0,05$ **l'hypothèse H_0 n'est donc pas rejetée pour les deux pays** au risque $\alpha=5\%$, c'est-à-dire que la différence entre les moyennes est non significative. Le faible écart observé entre μ_1 et μ_2 et entre μ_1 et μ_3 peut être attribué aux fluctuations d'échantillonnage.

Comparaison du délai de la France avec celui de l'Italie : **l'hypothèse H_0 est rejetée** au risque $\alpha=5\%$ avec une $p\text{-value} = 0,032$, l'Italie a un délai significativement plus court que la France entre l'obtention de l'autorisation de l'autorité compétente et de l'avis favorable du comité d'éthique et l'ouverture du premier centre investigateur. L'écart observé entre μ_1 et μ_4 ne peut pas être attribué aux fluctuations d'échantillonnage.

2.3.5 Comparaison du délai entre le dernier document reçu et l'ouverture du premier centre investigateur

Tableau 24 Comparaison du délai entre le dernier document reçu et l'ouverture du premier centre investigateur entre la France, l'Allemagne, l'Espagne et l'Italie

Pays	Taille échantillon	Statistique description			Test de Mann-Whitney
		Moyenne	Écart type	Médiane	p-value*
France	20	145,35	49,414	123	N/A
Allemagne	14	183,64	55,911	179,50	0.014
Espagne	18	112,44	32,598	113	0.023
Italie	12	147,14	44,039	131	0.683

*p-value des tests de Mann-Whitney en comparant ce pays avec la France

Selon le test de **Shapiro-Wilk**, la distribution des valeurs de ce délai **suit une loi normale** pour l'Allemagne et l'Espagne seulement. La distribution des valeurs de la France ne suivant pas une loi normale, le **test de Mann-Whitney** est utilisé pour tous les calculs.

Comparaison du délai de la France avec celui de l'Allemagne : **l'hypothèse H_0 est rejetée** au risque $\alpha=5\%$ avec une $p\text{-value} = 0,014$, la France a un délai significativement plus court que l'Allemagne entre la réception du dernier document et l'ouverture du premier centre investigateur. L'écart observé entre μ_1 et μ_2 ne peut pas être attribué aux fluctuations d'échantillonnage.

Comparaison du délai de la France avec celui de l'Espagne : **l'hypothèse H_0 est rejetée** au risque $\alpha=5\%$ avec une $p\text{-value} = 0,023$, l'Espagne a un délai significativement plus court que la France entre la réception du dernier document et l'ouverture du premier centre investigateur. L'écart observé entre μ_1 et μ_3 ne peut pas être attribué aux fluctuations d'échantillonnage.

Comparaison du délai de la France avec celui de l'Italie : $p\text{-value} > 0,05$ **l'hypothèse H_0 n'est donc pas rejetée** au risque $\alpha=5\%$, c'est-à-dire que la différence entre les deux moyennes est non significative. L'écart observé entre μ_1 et μ_4 peut être attribué aux fluctuations d'échantillonnage.

2.4 Analyse des délais en France

2.4.4 Finalisation du dossier de demande

Quatre études ont un délai supérieur à 10 jours entre la réception du dernier document et la soumission.

Pour trois d'entre elles, ce délai est dû à la nature du dernier document reçu (notes d'informations et formulaires de consentement pour les patients). En effet, ce document demande un travail d'adaptation en langue française à la réception de la version de la maison-mère.

2.4.5 Délais en relation avec la soumission auprès du CPP

Tableau 25 Délais moyens versus délais théoriques des délais en relation avec la soumission auprès d'un CPP

Étape	Délai moyen	Délai théorique
Demandes d'informations complémentaires par le CPP	34,06	33
Réponses du promoteur	22,5	12
Notification du CPP	77,40	60

L'analyse de la recevabilité n'a pas été effectuée car la majorité des CPP ne la fournissent pas.

Le délai moyen des dates des questions des CPP est de 34,06 jours soit 1,06 jours après les 33 jours déterminés dans le cadre de la phase pilote. Dans l'échantillon de 17 études ayant reçu des questions du CPP, 7 études ont eu des questions en dehors du délai. Malheureusement les raisons ne sont pas connues pour la totalité d'entre elles mais les principales causes étaient des problèmes techniques dû au lancement de la plateforme en ligne, de fermeture estivale du CPP ou de passage à une session tardive.

Le délai moyen pour l'envoi des réponses du promoteur aux CPP est de 22,5 jours. Selon la chartre de la phase pilote, le promoteur est supposé répondre avant 45 jours après la soumission, soit 12 jours après la date du courrier des questions.

Cependant, certains CPP considèrent que le promoteur doit répondre avant le J45 et d'autres dans les 12 jours suivants les questions, rendant l'évaluation complexe. Dans l'échantillon de 17 études ayant reçu des questions, plus de 12 jours ont été nécessaire pour répondre aux questions des 12 études concernées. Les causes principales sont les suivantes :

- Les questions du CPP ont été reçues plus tardivement que la date de rédaction du courrier pour 8 études ;
- Les réponses ont été jugées non recevables par le CPP et ont dues être retravaillées ;
- Les difficultés de réponses aux questions (par exemple, demande de documents spécifiques non demandés dans le cadre d'une soumission initiale) ;
- La fermeture du CPP durant la période estivale.

Le délai moyen d'obtention de l'avis favorable est de 77,40 jours dans l'échantillon soit 17,40 jours après la limite de 60 jours réglementaires. Au total, 13 études dépassent le délai à cause du retard accumulé lors de l'évaluation (retard de l'envoi des questions, de leur réception, de la réponse du promoteur, multiples jets de questions...) ou de session pour la revue des réponses tardives.

2.4.6 Délais en relation avec la soumission auprès de l'ANSM

Tableau 26 Délais moyens versus délais théoriques des délais en relation avec la soumission auprès de l'ANSM

Étape	Délai moyen	Délai théorique
Recevabilité	7,52	7
Demandes d'informations complémentaires par l'ANSM	30,09	33
Réponses du promoteur	10,13	12
Notification de l'ANSM	48,05	60

Le délai moyen entre la soumission et **la réception de la recevabilité de la part de l'ANSM est de 7,52** jours soit moins d'un jour plus tard que les délais définis dans le cadre de la phase pilote. Dans l'échantillon, 7 études ont reçu une recevabilité après 7 jours. Les causes de ces retards n'ont pas été communiquées mais cela n'a pas eu d'impact sur le délai de réception des questions qui ont eu lieu avant les 33 jours post soumission.

Le **délai moyen de réception des questions de l'ANSM est de 30,9 jours** soit un délai plus court que les 33 jours de la phase pilote. Cette moyenne est due au fait que l'ANSM envoie parfois ses questions bien en avance. Pour 7 études sur les 16 ayant reçu des questions dans l'échantillon étudié, les questions ont été reçues tardivement, les causes n'étant pas identifiables.

Le **délai moyen de l'envoi des réponses du promoteur aux questions de l'ANSM est de 10,13 jours**. L'ANSM demande les réponses avant les 45 jours post-soumission et non dans les 12 jours suivant les questions comme le demandent certains CPP. Quatre études sur les 16 de l'échantillon ayant reçu des questions ont vu leurs réponses envoyées hors délai. Pour quatre d'entre elles, le dépassement du délai est dû en partie au retard de réception des questions, raccourcissant le temps de réponse autorisé.

Le délai moyen d'obtention de réception de l'autorisation de l'ANSM est de 48,05 jours soit près de 12 jours avant les 60 jours réglementaires. En effet, seules 4 études de l'échantillon n'ont pas reçu leur autorisation dans les 60 jours réglementaires en cas de questions ou dans les 36 jours en cas d'absence de questions, comme décrit dans la phase pilote. Les retards identifiés lors des questions ont donc été rattrapés par la suite.

2.4.7 Ouverture du premier centre investigateur

Sur les 20 études du projet, l'ouverture du premier centre investigateur a été plus longue que deux mois pour sept études pour les raisons suivantes :

- Nécessité d'amender le protocole à la suite de commentaires de l'autorité compétente des États-Unis pour quatre études ;
- Problème d'approvisionnement du traitement pour deux études ;
- Nécessité de soumettre l'étude auprès d'une autre instance (CNIL) ;
- Retard dans les négociations contractuelles pour une étude.

2.5 Discussion

2.5.4 Analyse des résultats

Il n'y a pas de délai significatif entre le dernier document reçu et la soumission entre la France et les autres pays. En revanche, pour l'Allemagne et l'Espagne il y a des valeurs de moyennes négatives pouvant s'expliquer soit par une erreur lors de la saisie des dates soit par une soumission de leur part avant d'avoir reçu tous les documents (les documents n'étaient peut-être pas indispensables à la soumission ou ont-ils été transmis en suivi de dépôt, pendant la revue du dossier).

L'Allemagne et l'Espagne sont significativement plus longues que la France pour obtenir l'autorisation de l'autorité compétente.

L'Allemagne est significativement plus longue que la France pour obtenir l'avis favorable du comité d'éthique alors que l'Italie et l'Espagne sont significativement plus rapides. En revanche, certaines données sont manquantes pour ces pays induisant des échantillons plus petit surtout pour l'Italie où le test ne se base que sur 9 études. D'autre part, l'organisation par comité d'éthique local, par centre, pourrait jouer sur le délai d'obtention de leur avis favorable en comparaison avec le comité de protection des personnes qui évalue pour tous les centres participants en France.

L'Italie est significativement plus rapide que la France pour l'ouverture du premier centre après l'obtention de l'autorisation et de l'avis favorable.

L'Allemagne ayant des délais plus longs pour obtenir une autorisation d'essai clinique de son autorité compétente et également pour obtenir l'avis favorable de son comité d'éthique et ayant des délais similaires pour le délai de soumission et d'ouverture du premier centre investigateur, **serait moins attractive que la France** pour les délais réglementaires du point de vue d'un promoteur désirant mettre en place une étude en Europe.

L'Espagne ayant des délais plus longs pour obtenir une autorisation d'essai clinique de son autorité compétente mais significativement plus rapides pour obtenir l'avis favorable de son comité d'éthique et ayant des délais similaires pour les délais de

soumission et d'ouverture du premier centre investigateur, serait **aussi attractive que la France** pour les délais réglementaires du point de vu d'un promoteur désirant mettre en place une étude en Europe.

D'après nos résultats, l'**Italie** étant significativement plus rapide que la France pour obtenir un avis favorable de leur comité d'éthique et pour l'ouverture du premier centre investigateur et ayant des délais non significativement différents de la France pour le temps de soumission après réception des document et pour obtenir l'autorisation de son autorité compétente, serait **plus attractive que la France** pour les délais réglementaires pour un promoteur désirant mettre en place une étude en Europe.

En France, sur l'échantillon étudié, les délais d'obtention de l'autorisation de l'ANSM sont respectés puisqu'elle est délivrée en moyenne en 48,05 jours contrairement aux délais d'obtention de l'avis favorable des CPP qui est de 77,40 jours en moyenne.

Les raisons principales des retards des CPP sont des sessions trop tardives car rapidement complètes (en général avec une fréquence d'une session par mois), la réception tardive des questions du CPP par le promoteur, induisant un délai supplémentaire pour le travail des réponses et les fermetures estivales.

D'un point de vue des analyses des raisons des retards des différents délais en local, dans l'échantillon de 20 études, 15 reçoivent l'avis favorable du CPP après l'autorisation de l'ANSM et pour 13 d'entre elles, en dehors des délais réglementaires. Cela pourrait avoir un impact sur l'attractivité de la France car les délais de mises en place des études en sont impactés.

2.5.5 Analyse de la méthode

Certaines études prises en compte pour l'analyse des délais en France n'ont pas été soumises dans les autres pays. Or, certaines études présentent plus de difficultés que d'autres pour les soumissions (certaines nécessitent par exemple une soumission supplémentaire à la CNIL) ce qui peut biaiser les données.

L'échantillon de 20 études pour la France, est un petit échantillon, les tests auraient été plus significatifs sur un échantillon plus conséquent. De plus, les échantillons de l'Allemagne, de l'Espagne et de l'Italie étaient encore plus faibles (respectivement 15, 18 et 12 études) car seules les études en commun avec la France ont été prises en comptes.

La France n'a été comparée ici qu'à 3 autres pays de l'Union Européenne, cela ne permet donc pas d'affirmer que la France est un pays très attractif de l'Union Européenne, d'un point de vue réglementaire.

Enfin, la source de données utilisée peut comporter des erreurs. Quelques-unes ont été identifiées et ont été modifiées pour la France mais il est impossible de le faire pour les autres pays, rendant la vérification et la modification de leurs données infaisable.

3 Conclusion et perspectives

Pour une étude de notre échantillon, l'ouverture du premier centre investigateur est bloquée par l'attente de signature du contrat unique par l'investigateur coordinateur. En réalité, les contrats sont très rarement prêts au bout des 60 jours post soumission mais cela ne ressort pas dans le cadre de ce projet car soit l'autorisation soit l'avis favorable sont souvent reçus après les délais réglementaires.

Ce retard de mise en place des contrats est dû à un retard de l'envoi des courriers de déclaration de ces derniers. En effet, le contrat est supposé être envoyé au centre coordinateur le même jour que la soumission afin que nous recevions le contrat signé 45 jours plus tard puis envoyé aux autres centres pour signature dans les 15 jours suivants. Le délai total étant de 60 jours pour que les contrats soient prêts à l'obtention de l'autorisation et de l'avis favorable. La préparation et l'envoi de ce contrat étaient auparavant dédiés à une personne différente chez le prestataire que la personne préparant la soumission. Or, le promoteur sous-traitant de plus en plus de tâches au prestataire, ce système a changé pour un système où la même personne s'occupe de la préparation de la soumission au comité d'éthique et de la préparation du contrat unique, générant une charge de travail trop conséquente pour que la même personne qui prépare les deux activités en parallèle.

Des mesures sont actuellement en discussion afin de revenir au modèle précédent et éviter les retards d'ouverture de centre à cause des non-finalisations des contrats.

Sur l'année 2019, on note une légère amélioration du délai global entre la réception des documents et l'ouverture du premier centre car on passe de 145,35 jours en 2018 à 141,30 jours en 2019.

Un programme a été mis en place au sein de l'entreprise afin de définir des objectifs en termes d'ouverture des centres investigateurs.

- **70%** des centres ouverts 4 semaines après l'obtention de l'autorisation de l'ANSM et l'avis favorable du CPP ;
- **85%** 6 semaines après l'obtention de l'autorisation de l'ANSM et l'avis favorable du CPP ;
- **100%** 8 semaines après l'obtention de l'autorisation de l'ANSM et l'avis favorable du CPP.

Ce programme a démontré une meilleure anticipation et préparation des mises en place des études dans les centres en 2019 mais malheureusement les mêmes problématiques reviennent concernant les retards d'obtention d'avis favorable du CPP et de signature de la convention unique dans les 45 jours après la soumission.

Au plan national, la dixième enquête du Leem sortie en octobre 2020 a noté peu d'évolution entre 2018 et 2019 où la France reste au 4^e rang européen derrière le l'Allemagne, le Royaume-Uni et l'Espagne. Concernant les essais cliniques initiés dans ces autres pays et qui ne concernent pas la France, ils sont pour près de la moitié d'entre eux des phases précoces et beaucoup proviennent de biotechnologies. La France reste tout de même au deuxième rang européen en matière d'essais cliniques en oncologie.

L'enquête montre une amélioration des délais nécessaires à la mise en place d'une étude : le délai médian d'autorisation par l'ANSM est passée de 59 à 41 jours et celui pour l'obtention de l'avis favorable des CPP de 89 à 76 jours mais qui reste supérieur au délai réglementaire de 60 jours. Concernant le délai de signature de la convention unique, on note une nouvelle fois une diminution de 76 à 70 jours contre un délai réglementaire de 45 jours. Cette amélioration des délais est donc encourageante et permet à la France de devenir de plus en plus attractive.

Bibliographie

1.
Jaillon P. Phases de développement d'un médicament chez l'homme et la femme : phases des essais cliniques. 2018 oct. ; Cours faculté médecine Sorbonne université.
2.
Brault N. Le concept de biais en épidémiologie [Dijon]: Université Sorbonne Paris Cité; 2017. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02167196v3/document>
3.
EUPATI. Le concept d'insu dans les essais cliniques [Internet]. [cité 25 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.patientsacademy.eu/fr/developpement-et-essais-cliniques/le-concept-dinsu-dans-les-essais-cliniques/#:~:text=On%20dit%20qu'un%20essai,est%20conduite%20en%20double%20insu.>
4.
Goldberg M. Les études de cohorte : principes et méthode [Internet]. 2012 [cité 25 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=ad781418.pdf>
5.
Polley E. Basket and Umbrella Trial Designs in Oncology : Dose Selection for Cancer Treatment Drugs Stanford Medicine [Internet]. [cité 25 oct 2020]. Disponible sur: <https://med.stanford.edu/content/dam/sm/cisd/symposium-May2017-slides/EricPolley-May2017-symposium.pdf>
6.
Code de Nuremberg [Internet]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/sites/default/files/2017-11/Inserm_CodeNuremberg_TradAmiel.pdf
7.
Association Médicale Mondiale (AMM). DÉCLARATION D'HELSINKI DE L'AMM – PRINCIPES ÉTHIQUES APPLICABLES À LA RECHERCHE MÉDICALE IMPLIQUANT DES ÊTRES HUMAINS [Internet]. 15 février 2017. [cité 25 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-dhelsinki-de-lamm-principes-ethiques-applicables-a-la-recherche-medicale-impliquant-des-etres-humains/>
8.
ICH harmonised guideline integrated addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice ICH E6(R2) ICH Consensus Guideline [Internet]. [cité 25 oct 2020]. Disponible sur: <https://ichgcp.net/>
9.
Ministère des Affaires sociales et de l'emploi, Ministère chargé de la Santé et de la famille, Direction de la pharmacie et du médicament. Les bonnes pratiques cliniques : avis aux promoteurs et aux investigateurs [Internet]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/sites/default/files/2017-09/ANSM_BonnesPratiquesCliniques_RecherchePersonneHumaine.pdf
- 10.

Quintin C. LES RECHERCHES IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE De la loi de santé publique à la loi Jardé [Internet]. 2017 [cité 25 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.recherchecliniquepariscentre.fr/wp-content/uploads/2017/03/DIU-CP-Classification-des-essais-17-02-2017-C.-Quintin.pdf>

11.

CHU Toulouse. La réforme des recherches biomédicales : simplification ou nouvelles complexités ? 2017 [cité 25 oct 2020]; Disponible sur: <https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/4032-chulirisbdweb.pdf>

12.

Commission des pharmaciens de CHU, Société française de pharmacie clinique. Activités pharmaceutiques relatives aux essais cliniques de médicaments et de dispositifs médicaux réalisés au sein des établissements de santé [Internet]. 2020. Disponible sur: https://www.cncr.fr/wp-content/uploads/2020/01/guide_professionnel-CPCHU-EC_20200117.pdf

13.

CNIL. CHAPITRE III - Droits de la personne concernée [Internet]. [cité 25 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/reglement-europeen-protection-donnees/chapitre3#Article13>

14.

CNIL. Recherches dans le domaine de la santé : la CNIL adopte de nouvelles mesures de simplification [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/recherches-dans-le-domaine-de-la-sante-la-cnil-adopte-de-nouvelles-mesures-de-simplification>

15.

Article R. 1123-38 du CSP Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000033418167/2018-08-13

16.

Article L. 1123-23 du CSP. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000034697001/

17.

RÈGLEMENT (UE) No 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 (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. avr 16, 2014. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&from=GA>

18.

Fluckiger L. Règlement (UE) n°536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE. Les points essentiels. [Internet]. 2015 juin 29 [cité 25 oct 2020]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2613b6f060f27c8a5c4dbd7ee73dcc6e.pdf

19.

Chretiennot M. Evolution de la réglementation des essais cliniques en France : Les changements apportés par le règlement Européen n°536/2014. [Dijon]: faculté de pharmacie

de Dijon; 2016. Disponible sur : <https://nuxeo.u-bourgogne.fr/nuxeo/site/esupversions/3f3ed557-54ca-419f-9425-f6a4fa2b0f45>

20.

ANSM. AVIS AUX PROMOTEURS D'ESSAIS CLINIQUES DE MEDICAMENTS, Y COMPRIS LES ESSAIS CLINIQUES PORTANT SUR LES MEDICAMENTS DE THERAPIE INNOVANTE (MTI)– TOME I - DEMANDE D'AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE A L'ANSM, DEBUT DE L'ESSAI, MODIFICATIONS DE L'ESSAI ET FIN DE L'ESSAI. 2018. Disponible sur : [https://www.ansem.sante.fr/var/ansem_site/storage/original/application/90105aa64b104e53265ce9ef6ca25da3.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/ansem_site/storage/original/application/90105aa64b104e53265ce9ef6ca25da3.pdf)

21.

CHU Toulouse. La procédure des essais cliniques industriels plus simple et plus rapide. Liris recherche innovation. 2017;16. Disponible sur : <https://www.chu-toulouse.fr/-revue-de-la-recherche-et-de-l-innovation->

22.

Chaigneau V, Dellapina E. RECHERCHE CLINIQUE : ATOUTS DES COLLABORATIONS ENTRE INDUSTRIE ET ORGANISMES DE RECHERCHE PUBLICS [Internet]. Formation « Explique-moi les essais cliniques »; 2019 févr 18; Toulouse. Disponible sur: https://www.fcrin.org/sites/default/files/u1713/emlec_2019-02_1.4_chaigneau-dellapina.pdf

23.

Ménard J. Promoteurs institutionnels et industriels : convergences, divergences et complémentarité. La politique de l'innovation en santé. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=ad393338.pdf>

24.

Manceron L. Le recrutement des patients dans les essais cliniques industriels : problématiques actuelles et perspectives d'amélioration [Internet]. [Grenoble]: UFR de pharmacie; 2019. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02331808/document>

25.

Cosse C, Leblanc J. Profession infirmière et recherche clinique. 2018 nov; faculté de médecine sorbonne université.

26.

Dioszrghy S. Coordination et suivi des études – rôle des chefs de projets. 2018 oct; Cours faculté de médecine, Sorbonne université.

27.

ANSM. L'ANSM, agence d'évaluation, d'expertise et de décision [Internet]. [cité 25 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.ansem.sante.fr/L-ANSM/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/\(offset\)/0](https://www.ansem.sante.fr/L-ANSM/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/(offset)/0)

28.

Cahut C, Dahan M, Coste P. <https://www.recherchecliniquepariscentre.fr/wp-content/uploads/2017/03/DIU-CP-Classification-des-essais-17-02-2017-C.-Quintin.pdf> [Internet]. Inspection générale des affaires sociales; 2014 janv [cité 25 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/sites/default/files/rapport/pdf/144000349.pdf>

29.

Ministère des solidarités et de la santé. La convention unique [Internet]. Ministère des solidarités et de la santé. 2020. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/l-innovation-et-la-recherche-clinique/convention-unique>

30.

Ministère des solidarités et de la santé. FAQ - Convention unique [Internet]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgos_convention_unique_faq_v4_5_300718.pdf

31.

Bérard L. Protocole d'un essai clinique. 2018 oct ; faculté de médecine sorbonne université.

32.

EUPATI. Brochure de l'investigateur [Internet]. Disponible sur: <https://toolbox.eupati.eu/resources/brochure-de-linvestigateur/?lang=fr>

33.

Arrêté du 24 mai 2006 fixant le contenu de l'étiquetage des médicaments expérimentaux [Internet]. Disponible sur:

<https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000455897/2020-09-13/>

Annexes

Annexe 1 : Comparaison des délais d'instruction des demandes d'AEC (règlement européen / phase pilote)

Délais d'instruction des demandes d'Essais Cliniques

	Règlement Européen	Phase Pilote
réception de la demande	J0	J0
envoi de la recevabilité	*+10j = J10	*+7j = J7
<i>réception des réponses du promoteur si NR</i>	<i>*+10j = J20</i>	
<i>envoi de recevabilité</i>	<i>*+5j = J25</i>	
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

[1]*+50 j d'évaluation si MTI

total sans question = 60j

total sans question = 36j

total si question = 91j

total si question = 60j

Annexe 2 : Liste récapitulative des pièces constitutives du dossier de demande d'autorisation d'essai clinique de médicament soumis à l'ANSM

ANNEXE 4		Liste récapitulative des pièces constitutives du dossier de demande d'autorisation d'essai clinique de médicament soumis à l'ANSM
Pièces à verser :		
▲ pièce requise pour <u>tout</u> type de dossier ● pièce requise le cas échéant pour <u>certain</u>s types de dossiers - Fr pièce devant être impérativement rédigée en langue française		
Courrier de demande d'autorisation d'essai clinique (AEC) ou lettre de couverture	▲	Modèle de l'ANSM recommandé
Formulaire de demande d'AEC	▲	Formulaire de demande d'autorisation d'essai clinique issu de l'application EudraCT (FAEC) Format PDF texte ou Word
	▲	FAEC issu de l'application EudraCT « full data set » Format XML
Protocole de l'essai clinique	▲	Protocole
	▲Fr	Résumé du protocole
	●	Avis d'une association de patients
	●	Informations complémentaires pour les essais de phase précoce telles que demandées à l'annexe 6 si non décrites dans le protocole
	●	Charte du comité de surveillance indépendant (DSMB) si applicable
Brochure pour l'investigateur actualisée (ou document qui la remplace)	▲	Brochure pour l'investigateur (BI) et/ou résumé des caractéristiques du produit (RCP) [médicament(s) expérimenté(s) et médicament(s) de référence]
	▲	Information de référence sur la sécurité (IRS) permettant de déterminer le caractère attendu /inattendu d'un effet indésirable
Dossier du médicament expérimental (DME)	▲	DME complet ou simplifié
	●	Copie de l'autorisation d'ouverture de l'établissement de fabrication du ME
	●	Copie des autorisations des PUI de réalisation de préparations rendues nécessaires par les recherches impliquant la personne humaine ou de préparation de médicaments radiopharmaceutiques
	●	Copie de l'autorisation d'ouverture de l'établissement importateur du ME
	●	Certificat établi par la personne qualifiée dans l'UE que la fabrication est conforme à des BPF aux moins équivalentes aux BPF en vigueur dans l'UE
	●	Attestation de conformité aux BPL des études non cliniques mentionnées dans le DME
	●	Attestation de conformité aux BPC des études cliniques mentionnées dans le DME
	●	Certificat d'analyse du ME
	●	Autorisation du tiers propriétaire des données relatives au ME
Dossier du médicament auxiliaire (DMA)	●	DMA complet ou simplifié
Autres documents	▲	Copie de l'avis du CPP dès que disponible
	●	Copie de l'avis scientifique rendu par un Etat membre ou l'EMA ou de son résumé, si disponible
	●	Copie de la décision d'approbation du PIP initial (J120) ou en cours d'évaluation « opinion PIP », du rapport d'évaluation « summary report
		PIP » par l'EMA et le cas échéant, copie des décisions d'approbations des modifications du PIP et des rapports d'évaluation de ces modifications, si l'essai s'inscrit dans un plan d'investigation pédiatrique (PIP)
	●Fr	Contenu de l'étiquetage des ME
	●	Dossier technique relatif à tout autre produit qu'un médicament utilisé au cours de l'essai
	●Fr	Formulaire de demande d'attestation en vue d'une importation de médicaments nécessaires à la réalisation de la recherche

Annexe 3 : Calcul des différents délais pour l'Allemagne, l'Espagne, la France et l'Italie

Pays	Etude	Delai_FPPR_Soumission	Delai_soum_autorisation	Delai_soum_avisfav	Delai_last_FSR	Delai_FPPR_FSR
France	1	19	31	80	18	132
France	2	6	37	59	21	117
France	3	0	46	102	30	107
France	4	14	57	56	101	114
France	5	2	56	84	21	86
France	6	0	30	28	102	180
France	7	7	33	110	52	159
France	8	2	54	91	71	172
France	9	12	58	37	56	132
France	10	11	60	49	43	126
France	11	7	43	84	21	164
France	12	49	36	97	74	126
France	13	10	74	140	165	185
France	14	1	24	90	24	117
France	15	6	61	92	8	169
France	16	1	46	60	119	106
France	17	6	56	85	40	112
France	18	9	59	33	105	115
France	19	1	47	91	25	315
France	20	3	53	80	43	173
Allemagne	1	-10	20	464	2	91
Allemagne	2	1	132	85	50	183
Allemagne	3	2	71	110	134	246
Allemagne	4	-122	56	#NUL!	#NUL!	#NUL!
Allemagne	5	1	137	137	53	191
Allemagne	6	0	90	105	58	163
Allemagne	7	14	118	116	63	195
Allemagne	8	6	78	48	83	167
Allemagne	9	3	149	169	34	206
Allemagne	12	2	111	87	63	176
Allemagne	15	15	124	#NUL!	#NUL!	190
Allemagne	16	1	133	71	41	175
Allemagne	17	1	107	82	3	111
Allemagne	18	28	90	202	96	326
Allemagne	20	7	94	88	50	151
Espagne	1	14	78	78	34	126
Espagne	2	15	50	46	33	98
Espagne	3	7	41	35	47	95
Espagne	4	19	49	#NUL!	#NUL!	84
Espagne	5	3	77	72	35	115
Espagne	6	-14	69	63	90	145
Espagne	7	10	33	29	84	127
Espagne	8	2	39	39	73	114
Espagne	9	70	78	#NUL!	#NUL!	173
Espagne	10	15	70	67	39	124
Espagne	11	5	105	32	2	112
Espagne	12	-99	113	113	69	83
Espagne	13	-6	177	34	148	176
Espagne	14	3	50	39	21	74
Espagne	15	10	95	35	35	140
Espagne	16	-79	48	40	84	53
Espagne	17	1	78	72	12	91
Espagne	18	-84	125	76	53	94
Italie	1	19	31	7	9	142
Italie	2	6	37	19	16	120
Italie	3	0	46	#NUL!	#NUL!	168
Italie	5	2	56	84	38	122
Italie	6	0	30	#NUL!	#NUL!	133
Italie	8	2	54	19	11	127
Italie	9	12	58	63	33	115
Italie	11	7	43	23	20	151
Italie	14	1	24	70	21	102
Italie	15	6	61	36	11	129
Italie	16	1	46	#NUL!	#NUL!	195
Italie	18	9	59	104	158	262

Annexe 4 : Exemple de récapitulatif des éléments nécessaires pour l'analyse des délais et la détermination des causes des retards

TEAM	<table><tr><th>Team Member Name</th><th>Job role</th></tr><tr><td>Lucie Pillon</td><td>CRM</td></tr><tr><td>Juliette Ferry</td><td>COM (au moment de la soumission)</td></tr><tr><td>Caroline Boulay</td><td>COM (actual)</td></tr><tr><td>Radia Bettayeb</td><td>CTC Crs</td></tr><tr><td>Sonia Cruz</td><td>CTC Fin</td></tr></table>			Team Member Name	Job role	Lucie Pillon	CRM	Juliette Ferry	COM (au moment de la soumission)	Caroline Boulay	COM (actual)	Radia Bettayeb	CTC Crs	Sonia Cruz	CTC Fin
	Team Member Name	Job role													
	Lucie Pillon	CRM													
	Juliette Ferry	COM (au moment de la soumission)													
	Caroline Boulay	COM (actual)													
	Radia Bettayeb	CTC Crs													
	Sonia Cruz	CTC Fin													
CPP	Ile de France I														
FPPR	12 DEC 2018 (Last document was the confirmation to not collect race and ethnicity)														
Soumission	18 DEC 2018														
FSR	08 MAR 2019														
Dates ANSM	Receva	 27 DEC 2018  Receva	Jour 7 = 24 DEC 2018												
	Questions	 15 JAN 2019  Questions	Jour 33 = 20 JAN 2019												
	Réponses	 23 JAN 2019  Reponses	Jour 45 = 01 FEV 2019												
	Autorisation	 24 JAN 2019  AUTORISAT ION	Jour 60 = 16 FEV 2019												

DATES CPP	Questions (1)	Daté du 9 JAN 2019 Session du 8 JAN 2019 Reçu le 10 JAN 2019  Questions (1)	Les réponses sont à renvoyer avant le 17 janvier (soit avant les 12 jours requis par la phase pilote) pour passage à la session allégée du 22 janvier. Jour 33 = 20 JAN 2019
	Réponses (1)	17 JAN 2019  Réponses (1)	
	Questions (2)	Daté du 25 JAN 2019 Session du 22 JAN 2019 Reçu le 28 JAN 2019  Questions (2)	
	Réponses (2)	31 JAN 2019  Réponses (2)	
	Avis favorable	Daté du 15 FEV 2019 Session du 5 FEV 2019 Reçu le 18 FEV 2019  AVIS FAV	Délai+++ entre la session et la réception de l'avis Jour 60 = 16 FEV 2019

DELAIS	Délais	Nb jours	Commentaires
	Délai FPPR - soumission	6	
	Délai soumission - receva ANSM (J7)	9	Vacances de Noël (J7 = 25Dec)
	Délai soumission - Questions (J33)	28	
	Délai Question - Réponses (12 jours)	8	
	Délai soumission - approval (J60)	37	
DELAIS CPP	Délais	Nb jours	Commentaires
	Délai soumission - Questions (1)(J33)	22	
	Délai Question (1) - Réponses (1) (12 jours)	8	
	Délai Réponses (1) - Questions (2)	8	
	Délai Questions (2) - Réponses (2)	6	
	Délai soumission - approval (J60)	59	
DELAI DERNIERE AUTORISATION / FSR (2 mois)	21 jours		

Annexe 5 : tableaux de calculs sur le logiciel SPSS (calcul de normalité et tests statistiques) pour le délai dernier document reçu - soumission

Tests de normalité délai Dernier document reçu - soumission				
	Pays	Shapiro-Wilk		
		Statistiques	ddl	Sig.
Delai_dernier document_Soumission	France	,666	20	,000
	Allemagne	,514	15	,000
	Espagne	,790	18	,001
	Italie	,860	12	,049

Tests statistique (Mann-Whitney) comparaison France / Allemagne

	Delai_dernier document_Soumission
U de Mann-Whitney	110,500
Sig. asymptotique (bilatérale)	,185

Tests statistique (Mann-Whitney) comparaison France / Espagne

	Delai_dernier document_Soumission
U de Mann-Whitney	165,500
Sig. asymptotique (bilatérale)	,671

Tests statistique (Mann-Whitney) comparaison France / Italie

	Delai_dernier document_Soumission
U de Mann-Whitney	100,500
Sig. asymptotique (bilatérale)	,445

Annexe 6 : tableaux de calculs sur le logiciel SPSS (calcul de normalité et tests statistiques) pour le délai soumission – autorisation de l'autorité compétente

Tests de normalité soumission – obtention autorisation				
	Pays	Shapiro-Wilk		
		Statistiques	ddl	Sig.
Delai_Soumission_autorisation	France	,958	20	,506
	Allemagne	,952	15	,557
	Espagne	,891	18	,040
	Italie	,925	12	,330

Test des échantillons indépendants : comparaison France/Allemagne

		Test de Levene sur l'égalité des variances		Test t pour égalité des moyennes						
		F	Sig.	t	df	Sig. (bilatérale)	Différence moyenne	Std. standard	Intervalle de confiance de la différence à 95 %	
									Inférieur	Supérieur
Delai soumission autorisation	Hypothèse de variances égales	12,199	,001	-6,252	33	,000	-52,617	8,416	-69,740	-35,493
	Hypothèse de variances inégales			-5,590	16,950	,000	-52,617	9,413	-72,481	-32,752

Tests statistique (Mann-Whitney) comparaison France / Espagne

	Delai Soumission - autorisation
U de Mann-Whitney	86,500
Sig. asymptotique (bilatérale)	,006

Test des échantillons indépendants : comparaison France/Italie

		Test de Levene sur l'égalité des variances		Test t pour égalité des moyennes						
		F	Sig.	t	df	Sig. (bilatérale)	Différence moyenne	Std. standard	Intervalle de confiance de la différence à 95 %	
									Inférieur	Supérieur
Delai soumission autorisation	Hypothèse de variances égales	,027	,870	,562	30	,579	2,633	4,688	-6,942	12,208
	Hypothèse de variances inégales			,566	23,806	,577	2,633	4,656	-6,981	12,248

Annexe 7 : tableaux de calculs sur le logiciel SPSS (calcul de normalité et tests statistiques) pour le délai soumission – avis favorable du comité d'éthique

Tests de normalité soumission – obtention avis favorable				
	Pays	Shapiro-Wilk		
		Statistiques	ddl	Sig.
Délai Soumission - avis favorable	France	,953	20	,409
	Allemagne	,659	13	,000
	Espagne	,864	16	,022
	Italie	,915	9	,353

Tests statistique (Mann-Whitney) comparaison France / Allemagne	
Délai Soumission – avis favorable	
U de Mann-Whitney	71,000
Sig. asymptotique (bilatérale)	,030

Tests statistique (Mann-Whitney) comparaison France / Espagne	
Délai Soumission – avis favorable	
U de Mann-Whitney	81,000
Sig. asymptotique (bilatérale)	,012

Test des échantillons indépendants : comparaison France/Italie										
		Test de Levene sur l'égalité des variances		Test t pour égalité des moyennes						
		F	Sig.	t	df	Sig. (bilatérale)	Différence moyenne	Std. standard	Intervalle de confiance de la différence à 95 %	
									Inférieur	Supérieur
Délai soumission autorisation	Hypothèse de variances égales	1,368	,252	2,517	27	,018	30,178	11,989	5,578	54,777
	Hypothèse de variances inégales			2,330	13,077	,036	30,178	12,951	2,216	58,139

Annexe 8 : tableaux de calculs sur le logiciel SPSS (calcul de normalité et tests statistiques) pour le délai obtention autorisation et avis favorable – ouverture du premier centre d’investigation clinique

Tests de normalité obtention autorisation et avis favorable – ouverture du premier centre				
	Pays	Shapiro-Wilk		
		Statistiques	ddl	Sig.
Delai autorisation + avis fav – ouverture premier centre	France	,884	20	,021
	Allemagne	,944	13	,505
	Espagne	,923	16	,186
	Italie	,578	9	,000

Tests statistique (Mann-Whitney) comparaison France / Allemagne	
Delai autorisation + avis fav – ouverture premier centre	
U de Mann-Whitney	121,000
Sig. asymptotique (bilatérale)	,740

Tests statistique (Mann-Whitney) comparaison France / Espagne	
Delai autorisation + avis fav – ouverture premier centre	
U de Mann-Whitney	158,000
Sig. asymptotique (bilatérale)	,962

Tests statistique (Mann-Whitney) comparaison France / Italie	
Delai autorisation + avis fav – ouverture premier centre	
U de Mann-Whitney	44,500
Sig. asymptotique (bilatérale)	,032

Annexe 9 : tableaux de calculs sur le logiciel SPSS (calcul de normalité et tests statistiques) pour le délai obtention dernier document - ouverture du premier centre d'investigation clinique

Tests de normalité obtention dernier document – ouverture du premier centre				
	Pays	Shapiro-Wilk		
		Statistiques	ddl	Sig.
Delai dernier document – ouverture premier centre	France	,780	20	,000
	Allemagne	,904	14	,131
	Espagne	,969	18	,787
	Italie	,811	12	,013

Tests statistique (Mann-Whitney) comparaison France / Allemagne	
Delai dernier document – ouverture premier centre	
U de Mann-Whitney	70,000
Sig. asymptotique (bilatérale)	,014

Tests statistique (Mann-Whitney) comparaison France / Espagne	
Delai dernier document – ouverture premier centre	
U de Mann-Whitney	102,000
Sig. asymptotique (bilatérale)	,023

Tests statistique (Mann-Whitney) comparaison France / Italie	
Delai dernier document – ouverture premier centre	
U de Mann-Whitney	109,500
Sig. asymptotique (bilatérale)	,683



VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

TITRE

Attractivité de la France au regard des délais entre la réception des documents nécessaires aux soumissions des demandes initiales d'autorisations d'essais cliniques et l'ouverture du premier centre d'investigation clinique

Résumé

L'objectif de ce travail est de déterminer si la France est une filiale attractive au regard des délais réglementaires par rapport à ses voisins Européens (Allemagne, Espagne et Italie), du point de vue de la maison mère d'un laboratoire pharmaceutique international. Cela est déterminé ici via l'analyse des différents délais de la filiale France entre la réception des documents pour la soumission initiale d'un essai clinique pour autorisation auprès de l'ANSM et du CPP et l'ouverture du premier centre d'investigation clinique. Ces délais ont été comparés avec les délais théoriques décrit par la filiale française du laboratoire ainsi que décrit juridiquement puis avec les délais de trois pays Européens ayant un nombre comparable d'essai cliniques débutés en 2018.

TITLE

France's attractiveness regarding timelines between reception of initial submission documents for clinical trial authorization and first site ready to recruit patient

Summary

The aim of this thesis is to determine whether France is an attractive subsidiary regarding regulatory timelines compared to its European neighbors (Germany, Italy, Spain), from the point of view of an international pharmaceutical laboratory headquarter. This is determined here through the different timelines analysis of French subsidiary between the receipt of documents for the initial submission of a clinical trial for authorization to the health and ethics authorities and the opening of the first clinical investigation site. These timelines were compared with the theoretical deadlines described by the company French subsidiary and the ones legally described then with the deadlines of three European countries with a comparable number of clinical trials started in 2018.

Mots-clés

RECHERCHE CLINIQUE, ATTRACTIVITE, REGLEMENTAIRE, DELAIS