



HAL
open science

L'enregistrement réglementaire des essais cliniques : comparatif entre les modèles de l'Union européenne et de la Suisse

Clémence Berger

► To cite this version:

Clémence Berger. L'enregistrement réglementaire des essais cliniques : comparatif entre les modèles de l'Union européenne et de la Suisse. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04265130

HAL Id: dumas-04265130

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04265130v1>

Submitted on 30 Oct 2023

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

**L'ENREGISTREMENT REGLEMENTAIRE DES ESSAIS CLINIQUES :
COMPARATIF ENTRE LES MODELES DE L'UNION EUROPEENNE ET DE LA
SUISSE**

Thèse

Présentée à la Faculté de Pharmacie de Montpellier

En vue d'obtenir

le Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Par

Clémence Gabrielle Marthe BERGER

Soutenue le

15 septembre 2023

Président	Madame le Professeur Cécile Le Gal Fontes	Professeur de Droit pharmaceutique et Économie de la Santé Faculté des Sciences pharmaceutiques UMR 5815 Dynamiques du Droit, Faculté de droit de Montpellier
Assesseurs	Monsieur Yannick Bardie Madame Anne-Damaris Gidoïn	Docteur en Sciences de Gestion et Management Docteur en Pharmacie, Oncology Global Project Manager

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Le Gal – Fontes,

Qui, en acceptant de me rencontrer en novembre 2012 à la Faculté de Pharmacie, sera à l'origine d'années de soutien et de mentorat dans le développement d'un double parcours aussi tumultueux qu'enrichissant, complexe que gratifiant, et dont la rédaction de cette thèse est l'aboutissement.

A Monsieur Yannick Bardie,

Qui m'a permis d'avoir un socle de connaissances historiques bien établi pour ce travail ainsi que pour son dévouement envers les étudiants et son soutien lors de la rédaction de cet ouvrage.

Au Dr. Anne-Damaris Gidoin,

Qui m'a apporté son indéfectible soutien depuis plus de deux années maintenant, ainsi que des conseils précieux pour mon avenir professionnel. Je n'aurais pu rêver meilleure mentore.

Mesdames, Monsieur, c'est un honneur pour moi de pouvoir vous compter parmi les juges de cette thèse. Je me permets, en mon nom personnel, de vous remercier chaleureusement pour votre confiance, votre temps, et espère pouvoir rester en contact avec vous par le futur.

A Mesdames les Professeures Sophie Mary, Sylvie Bégu ainsi que la très estimée et regrettée Sylvie Munier,

Qui ont su m'aider, m'encourager et être d'un soutien inespéré pendant mes années d'études, autant d'un point de vue professionnel que personnel.

À tous mes enseignants et à mes professeurs,

Qui ont su me former et me permettre d'arriver où j'en suis aujourd'hui. Ma gratitude va à chacun d'entre eux.

A mes grands-parents maternels,

Merci pour votre amour inconditionnel et merci d'avoir toujours cru en moi.

A mon frère,

Je suis la plus fière des grandes sœurs de t'avoir pour petit-frère. Tu continueras à faire des merveilles et je serai là pour t'applaudir et te supporter, *every step of the way*.

A mes parents,

Vous en avez eu de la patience ! Finalement, nous avons réussi. Je n'aurais pu rêver meilleurs parents que vous. Je vous aime de tout mon cœur, sans vous je n'en serais pas là où j'en suis aujourd'hui.

A mes amis,

De Montpellier et d'ailleurs, en passant par Paris, Berlin, Sydney, Montréal, Lausanne et Bâle, pour leur humour caustique, leur indéfectible soutien, leurs encouragements et leur présence lors de la réalisation de ce projet.

TABLE DES MATIERES

Introduction.....	1
Première Partie / Les essais cliniques : une étape nécessaire à la mise sur le marché des médicaments expérimentaux	4
<i>Chapitre I. Le caractère évolutif des essais cliniques et de la réglementation encadrante</i>	<i>4</i>
Section I. Un développement hésitant et fluctuant à travers les époques.....	4
Section II. Une définition précise et encadrée par un droit communautaire croissant.....	15
<i>Chapitre II. Le caractère obligatoire des essais cliniques dans la structure et recevabilité des dossiers d’Autorisation de Mise sur le Marché des médicaments expérimentaux.....</i>	<i>22</i>
Section I. La continuité nécessaire des essais précliniques à cliniques dans la structuration du <i>Common Technical Document (CTD)</i>	23
Section II. L’importance capitale des différentes phases des essais cliniques dans la confirmation de la tolérance, l’efficacité et la sécurité d’emploi du médicament expérimental.....	31
Seconde Partie / L’enregistrement des essais cliniques : la réglementation commune de l’Union Européenne versus la procédure individualiste du territoire Suisse	38
<i>Chapitre I. Le règlement (UE) 536/2014 : le modèle CTIS et son homogénéité communautaire.....</i>	<i>38</i>
Section I. L’entrée en vigueur complexe du modèle européen.....	38
Section II. La simplification discutée du processus d’autorisation des essais cliniques	45
<i>Chapitre II. La procédure binaire indépendante suisse : le modèle général de la double autorisation réglementaire et éthique.....</i>	<i>56</i>
Section I. Le principe accompli de l’autorisation bipartite indépendante sur le territoire Suisse.....	57
Section II. La particularité suisse discutée dans une Europe du médicament centralisé	81
Conclusion	86
Bibliographie	1

Liste des principales abréviations

AMM – Association Médicale Mondiale

AMM – Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM – Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARM – Accord(s) de Reconnaissance Mutuelle

BA – Bioavailability, ou biodisponibilité

BASEC – Business Administration System for Ethics Committees

BE – Bioéquivalence, ou bioéquivalence

BPC = Bonnes Pratiques Cliniques (idem GCP)

CCER – Commission Cantonale d'Éthique de la Recherche sur l'être humain

CEE – Communauté Économique Européenne

CER-VD – Commission cantonale d'Éthique de la Recherche sur l'être humaine du Vaud

CPP – Comité de Protection des Personnes

CTIS – Clinical Trials Information System

DGPSA – Direction générale des produits de santé et des aliments de Santé Canada

DMT – Dose Maximum Tolérée

EC – Essais Cliniques

EKNZ – Ethikkommission Nordwest- und Zentralschweiz

EKOS – Ethikkommission Ostschweiz

EM – État Membre

EMC – État Membre Concerné

EMR – État Membre Rapporteur

EMA – European Medicines Agency (ou Agence européenne des médicaments)

FDA – Food and Drug Administration (des États-Unis)

GCP – Good Clinical Practice

GLP – Good Laboratory Practice

HSA – Health Sciences Authority Singapore

ICH – International Council for Harmonisation

IMP – Investigational Medicinal Products

LPT_h – Loi fédérale sur les produits thérapeutiques

MHRA – Medicines & Healthcare products Regulatory Agency

OFSP – Office Fédéral de la Santé Publique

OICM – Office Intercantonal de Contrôle des Médicaments

PD – Pharmacodynamic, ou pharmacodynamique

PK – Pharmacokinetic, ou pharmacocinétique

REC – Règlement (UE) n°536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE

RFI – Request for Information, demande d'informations complémentaires

SA – SturmArbeitslung, soit Section d'Assaut en allemand

SNCTP – Swiss National Clinical Trial Portal

SS – SchutzStaffel, soit Escadrille de Protection en allemand

TGA – Therapeutic Goods Administration

TMI – Tribunal militaire international

TRREE – Training and Resources in Research Ethics Evaluation

UICM - Union Intercantonale de Contrôle des Médicaments

Table des figures

Figure 1 - Schéma de la timeline d'autorisation Swissmedic

Figure 2 - Schéma de la timeline d'autorisation Swissethics

Table des tableaux

Tableau 1 – Les questions à répondre selon chaque phase d'essai clinique

Table des images

Image 1 - Le triangle CTD issu de l'ICH M4 : *The Common Technical Document*

Image 2 - Organisation du module 5 du eCTD

Image 3 - La hiérarchie des normes

Image 4 - Timeline de la phase de validation initiale d'un essai clinique sous CTIS

Image 5 - Timeline de la phase de revue de la partie 1 d'un essai clinique sous CTIS

Image 6 - Timeline de la phase de revue de la partie 2 d'un essai clinique sous CTIS

Image 7 - Timeline approbation d'un EC en UE via le nouveau règlement et sa plateforme CTIS

Image 8 - Organisation des écrans sur BASEC

Image 9 - BW101_10_007e – eDok_KLV structure - Guidance on the Submission Process for
Clinical Trials with Medicinal Products

Image 10 - Structure de l'écran « 6. Lead EC » sur BASEC

Introduction

Le 9 décembre 1946 marque le commencement du tristement célèbre Procès des Médecins devant le Tribunal militaire international (TMI), à Nuremberg en Allemagne. L'acte fondateur de ce tribunal exceptionnel sera la loi n°10 du Conseil de Contrôle, aussi connu sous le nom d'Accord de Londres du 8 Aout 1945, édicté trois mois après la capitulation du III^{ème} Reich. Les Alliés décident ainsi de mettre en place une structure juridique extraordinaire, chargée de « juger et punir de façon appropriée et sans délai les grands criminels de guerre des pays européens de l'Axe ».

Vingt-trois médecins et assistants médicaux seront jugés pour quatre chefs d'accusation retenus :

- Appartenance à la SS (*SchutzStaffel*, soit Escadrille de Protection).
- Intention commune et complot en vue de commettre des délits.
- Crimes de guerre.
- Crime contre l'humanité.

A cette occasion, les crimes de guerre sont énoncés comme étant des « meurtres, brutalités, cruautés, tortures, atrocités et autres actes inhumains », et le dernier chef d'accusation sera défini comme « l'assassinat, l'extermination, la réduction en esclavage, la déportation, et tout autre acte inhumain commis contre toutes populations civiles avant ou pendant la guerre, ou bien les persécutions pour des motifs politiques raciaux ou religieux ».

Les accusés comptaient une femme et des hommes du corps médical issus de différentes spécialités, allant du chirurgien au dermatologue, du spécialiste en médecine interne au généticien, du radiologue au chercheur. Ils étaient de différents âges et générations, allant de trente-cinq à soixante-deux ans. La variable qu'ils avaient tous en commun est qu'ils étaient tous adhérents au parti Nazi, comme une grande majorité des membres du corps médical. En effet, la profession médicale aura été l'une des plus sensibles à la cause hitlérienne. L'historien Michael Kater estime que près de 70% des médecins allemands sont membres d'au moins une des quatre organisations nazies. A la faculté de médecine d'Hambourg, ce taux d'adhésion grimpe à des taux fluctuants entre 81 et 93%, en fonction de l'âge des étudiants ¹. Dix des accusés étaient membres des SS, quatre étaient membres des SA (*SturmArbeitslung*, soit Section d'Assaut) et quatre ont aussi participé au programme *Aktion T4* (programme d'euthanasie).

¹ B. Massin, «L'euthanasie psychiatrique sous le IIIe Reich : la question de l'eugénisme », *L'information psychiatrique*, n°8, octobre 1996, p. 811-822.

Dix différents crimes perpétrés dans les camps de concentration seront énoncés comme crimes de guerre, ainsi composant le deuxième chef d'accusation² :

1. Les expériences sur les limites de la résistances des êtres humains à de hautes altitudes.
2. Les expériences sur les personnes souffrant d'hypothermie.
3. Les expériences sur les méthodes voulant rendre l'eau de mer potable.
4. Les expériences dans la recherche d'un vaccin contre le paludisme.
5. Les expériences sur le typhus et d'autres maladies infectieuses (fièvre jaune, variole, typhoïde, choléra, diphtérie).
6. Les expériences sur l'ictère infectieux.
7. Les expériences sur l'ypérite, sur les conséquences de différents poisons sur l'être humain et des bombes incendiaires afin d'évaluer les effets des brûlures au phosphore.
8. Les expériences pour évaluer l'efficacité thérapeutique des sulfamides et la régénération des os, des muscles et des nerfs.
9. Les expériences de stérilisation pour mettre en place un procédé efficace en vue de stériliser des millions de personnes.
10. Meurtre de 112 déportés juifs, choisis dans le but de compléter une collection de squelettes à l'université allemande de Strasbourg.

La création de cette juridiction internationale exceptionnelle sera décidée lorsque les forces Alliés prendront conscience de l'étendu des atrocités perpétrées par les autorités hitlériennes. Le cloisonnement et la rétention d'information ayant pris place durant la guerre avaient été un frein à la compréhension des horreurs dont se rendaient coupables les médecins allemands. Au moment de la découverte des documents et expérimentations commises dans les camps de concentration, de nombreux dignitaires internationaux exprimeront leur effroi et colère. Entre autres, Winston Churchill annoncera que « le châtement de ces crimes doit à présent compter parmi les buts majeurs de la guerre [...]. Ces actes de barbarie commis en Pologne, en Belgique, en Yougoslavie, en Norvège, en Hollande, en Grèce et surtout derrière les lignes allemandes sur le front de l'Est, dépassent en horreur tout ce qu'on a imaginé depuis les origines de l'humanité »³.

² Case No. 1, The Medical Case, charged twenty doctors and three medical assistants.

³ J.-M. Varaut, *Le procès de Nuremberg*, Paris, Plon, 1982, p. 35

De sa véritable appellation « United States of America v. Karl Brandt, et al. », le jugement rendu le 19 août 1947 par le juge et président de la Cour Suprême de l'État de Washington, Walter Beals, assisté par les juges Harold Leon Sebring, Johnson Crawford et Victor Clearence Swearingen, a marqué les âges. Le récit édifiant de ce procès, sténographié sur plus de 11 530 pages en anglais (et 11 750 pages en allemand), prouve l'importance de celui-ci ainsi que les fondations profondes qu'il créera pour la suite de notre Histoire. Il en a résulté un texte devenu référence majeure en matière d'expérimentation médicale, d'un point de vue éthique et juridique. Cette inculpation, à valeur de référence et tristement exceptionnelle dans l'histoire de l'Humanité, sera la clef de voûte d'une majorité de la législation entourant les essais thérapeutiques sur l'être humain, dans sa généralité et sa singularité. Elle sera le détonateur d'une réaction en chaîne concernant la place de l'éthique et de l'être humain dans la recherche humaine, aboutissant à l'édiction de l'un des textes les plus importants de notre ère.

Le Code de Nuremberg est le document le plus important de l'histoire de l'évolution de la considération éthique des patients. Énonçant les critères définissant les « expériences médicales licites », il a servi et sert encore aujourd'hui de plan directeur à nos principes actuels, qui assure la protection des droits des patients dans le domaine de la recherche médicale, et plus particulièrement lors de la réalisation d'essais cliniques. Il est le fruit de la réflexion médicale sur les questions éthiques soulevés par les expérimentations des médecins nazis et de l'apport légal prodigué par les arguments de accusés et leurs avocats, de la défense humanitaire unanime et des réflexions des juges impliqués.

Ce procès impose à une exigence de conscience face aux événements ayant pris place lors de la seconde guerre mondiale et élabore, pour la première fois dans l'histoire de l'humanité, une protection juridique aux personnes soumises à l'expérimentation médicale.

Première Partie / Les essais cliniques : une étape nécessaire à la mise sur le marché des médicaments expérimentaux

C'est une histoire pleine de gravité et de rebondissements, certains louables, d'autres critiquables, qui amène la discussion sur l'expérimentation clinique. Par les époques, ainsi que les croyances et dogmes, la définition de l'expérimentation médicale sur l'Homme a été sujette à un grand nombre de changements. Son caractère évolutif en fait un symbole légal emblématique de l'état de l'éthique actuelle.

Mais l'apparition de cette réglementation stricte évolutive s'est rapidement montrée nécessaire pour des domaines divers, et notamment pour la mise sur le marché de nouveaux médicaments expérimentaux. Pour que cela soit possible, il est nécessaire de prouver la recevabilité de l'utilisation de la molécule, et cela ne peut être prouvé que par la conduite d'essais cliniques rigoureux et encadrés. Ces essais, et notamment leurs résultats cliniques, font ainsi partie intégrante du dossier d'autorisation de mise sur le marché, aussi appelé AMM.

Chapitre I. Le caractère évolutif des essais cliniques et de la réglementation encadrante

Comme tout sujet où l'aspect légal est demandé, une définition claire et précise a mis un certain temps avant d'être énoncée. L'évolution s'est accélérée par période, stoppée par d'autres, mais la réelle scission historique de la considération de l'aspect éthique dans l'expérimentation clinique aura été l'édiction du code de Nuremberg, faisant suite aux crimes et déviances de la seconde guerre mondiale. Bien qu'aujourd'hui cette définition ait été validée, elle n'en reste pas moins susceptible de changer, d'être modifiée ou d'évoluer.

Section I. Un développement hésitant et fluctuant à travers les époques

Ainsi, l'histoire semble pouvoir être racontée en deux parties qui auront des temporalités bien différentes : une phase lente et expérimentatrice jusqu'en 1947, une autre plus rapide et théorique jusqu'à aujourd'hui.

A - Historique de la réglementation des essais cliniques jusqu'au Code de Nuremberg 1947

Les essais cliniques, aussi appelés expérimentations thérapeutiques ou essais sur l'humain, n'ont pas eu de réel cadre légal avant la fin de la seconde guerre mondiale, avec l'édiction du Code de Nuremberg, qui sera l'une des premières pierres à l'édifice légal de ce pilier de la recherche médicale et pharmaceutique.

Depuis l'Antiquité, les médecins, aussi appelés guérisseurs en ces temps, sont partie intégrante de la population. Du latin *medicus*, ces personnes sont vouées à soigner et guérir les membres de leurs communautés. La pratique de la médecine, et du soin dans toutes ses formes, a toujours été présente mais cela n'a pu être possible que par l'accumulation de connaissances. Comment ces informations ont-elles pu être connues du médecin, et ainsi que de la population ? Comment ces personnes ont-elles procédé pour écrire les premières lignes de l'histoire de la médecine ?

Il est possible de remonter le temps jusqu'en 2000 avant J.-C. pour retrouver des traces de tests et développements de méthodes d'observations cliniques, permettant d'acquérir une certaine érudition en physiologie *et médecine*. Les premières preuves écrites sont découvertes en Mésopotamie, sur une stèle gravée entre le Tigre et l'Euphrate, datée aux environs de 1750 avant J.-C., aujourd'hui bien connue sous le nom de code d'Hammourabi. Environ douze de ces articles juridiques fixent des règles concernant la pratique médicale et chirurgicale.

En parallèle, à la même époque, les Égyptiens ont pu tirer un grand nombre d'enseignements concernant l'anatomie humaine grâce à l'examen de blessures. Le frein au développement de leur culture médicale fût, comme en Europe plusieurs siècles plus tard, dû au respect des traditions, l'aspect sacré de l'être humain et la réticence aux changements des mœurs et coutumes concernant l'Humain et sa prise en charge en tant que personnes malades.

Les écrits d'Hérodote, au V^{ème} siècle avant J.-C. colligent nombre de résultats collectés par des médecins sumériens et assyro-babyloniens. A l'époque, l'utilisation de la connaissance collective, de l'expérience, était revendiquée. On exposait les malades sur la place publique, et chaque personne ayant eu ou ayant pu observer les maux des malades exhibés pouvaient partager les remèdes, aussi efficaces soient-ils, qui avaient permis la guérison de la maladie.

C'est au III^{ème} siècle avant J.-C. que les Égyptiens montrent une évolution. Lors de la mort d'Alexandre le Grand en 323 avant J.-C., l'Empire perse commence sa dislocation et sa restructuration. Ainsi, Alexandrie devient le nouveau centre de la civilisation hellénistique et nouvelle capitale scientifique. Hérophile de Chalcédoine pratiquait ainsi dans cette ville des autopsies sur cadavres humains, dans le but d'approfondir les connaissances anatomiques de

l'époque. Il est le médecin ayant pu distinguer les veines des artères, les nerfs sensitifs et les nerfs moteurs, et celui qui a pu aussi clarifier la structure de nombreux organes internes.

A cette même période, les premiers conflits philosophiques font leur apparition. Les courants de l'Empirisme, fondés par Philinos de Cos, et ceux du Rationalisme Dogmatique s'opposent quant à l'approche de la médecine. L'Empirisme, se basant sur l'expérience sensible telle que l'origine de la connaissance et des croyances, repose ainsi sur 3 principes fondateurs : l'*autopsia*, permettant l'observation par soi-même, l'*historia*, l'observation faite par soi ou par d'autres et rapportée par écrit, et le « *passage au même* » ou « *analogie* », qui est le fait de remarquer et rapprocher des faits similaires entre deux choses distinctes pour y retrouver une forme de similitude. On entre ainsi dans une ère se voulant plus scientifique, au sens moderne du terme, basée sur l'observation et la répétition, permettant d'acquérir une forme de certitude sur la provenance de certaines maladies mais aussi de la validité de certains traitements, même si le mécanisme d'action pouvait rester encore mystérieux.

L'arrivée sur la scène médicale de l'illustre Hippocrate, « père de la médecine », né en 460 avant J.-C., enlève le poids de la religion et du spirituel pour laisser place à une médecine scientifique pure et rationnelle. Le serment d'Hippocrate, connu de tous et notamment des médecins, sera le premier texte juridique de référence quant à la médecine et les droits et devoirs des médecins.

On notera en parallèle, à titre anecdotique en Inde au III^{ème} siècle avant J.-C., les expérimentations de la femme du roi Ashoka de la dynastie des Maurya, qui a décidé de faire exécuter un homme pour pouvoir procéder à son autopsie. Cet homme avait été choisi car il présentait les mêmes symptômes que son royal époux, et c'est ainsi qu'elle put identifier la présence d'un ver dans l'estomac de l'homme décédé, et aussi découvrir comment tuer le parasite, pour administrer le remède à son mari pour le soigner.

En Chine, on parle déjà de Shennong, héros issu de la mythologie chinoise, qui serait conjointement le premier patient et expérimentateur. Il aurait en effet identifié plus de 300 espèces de plantes compilées dans un traité de phytothérapie, le *Shennon Bencaojing*, et aurait essayé sur lui-même plus de 70 poisons et contrepoisons pour en déceler les effets.

Le premier exemple humain connu d'auto-expérimentateur est Mithridate IV Eupator, roi du Pont, au premier siècle avant J.-C. Son nom a d'ailleurs donné naissance au terme désignant l'immunisation par l'accoutumance au poison lui-même, le mithridatisme. Nous pouvons noter que cette auto-expérimentation l'a mené à la concoction de l'antidote universel appelé *mithridatum*, qui est composé d'environ 54 ingrédients et qui a été utilisé pendant des siècles durant.

Ces faits, bien qu'anecdotiques, montrent que l'intérêt pour l'expérimentation humaine et le désir de soigner par analogie de symptômes, est depuis bien longtemps présent. La médecine de l'Empirisme, mentionnée ci-dessus, sera ainsi la clef de voûte de toute la « création » médicale. Elle s'exportera jusqu'en Occident, où elle continuera de prospérer et de se développer, pour aboutir à notre ère, à nos règles et nos lois l'encadrant. De nombreux interdits médiévaux seront levés, notamment celui de l'autopsie, pour continuer à développer l'apprentissage de l'anatomie ainsi que le développement de la connaissance empirique de l'être humain en tant que machine fonctionnelle et non pas être sacré immuable.

Hérophile et Eristrate, respectivement médecins hippocratiques sous le règne des Ptolémées et du royaume des Séleucides, seront réprimandés *a posteriori* par Celse, philosophe grec du II^e siècle après J.-C., pour leur pratique de la dissection sur des criminels vivants, aussi appelé vivisection, dans son *Traité de médecine*⁴ : « Il est cruel et inutile d'ouvrir des corps vivants, mais que ceux qui se consacrent à la médecine ne peuvent se dispenser de disséquer des cadavres ; car ils doivent connaître la position et l'arrangement des parties, objets que les cadavres nous représentent mieux que l'homme vivant et blessé ». Ainsi, la dissection était encouragée, mais la vivisection semble être non pertinente pour l'avancée de la médecine et est, en sus, une preuve de cruauté de la part des médecins qui cherchent pourtant « dans le supplice d'un petit nombre de criminels, des connaissances qui peuvent servir, dans tous les âges, à la conservation d'une infinité d'innocents ». Aristote s'alignera d'ailleurs avec l'avis de Celse, citant que « la mort dénature les organes, leur laissant un air de ressemblance mais non de similitude avec ce qu'ils sont à l'état vivant ».

Malgré ces avis philosophiques divergents, la grande majorité de l'élite bien-pensante s'accorde et reconnaît les mérites de ces expérimentations, pour l'évolution et l'avancement de la connaissance globale de l'être humain et du savoir médical.

Il est difficile de ne pas mentionner Claude Galien, considéré, au côté d'Hippocrate, comme l'un des plus grands médecins de l'Antiquité gréco-romaine, et ayant ainsi fondé les plus grands piliers de la médecine occidentale.

Galien s'est fait connaître du fait de son éducation auprès des plus éminents pairs de son époque mais surtout par son enseignement de la médecine, accompagné de dissections et démonstrations anatomo-physiologiques sur animaux. Il est d'ailleurs l'un des premiers avant-gardistes à alerter sur le caractère délicat et sensible de l'expérimentation sur sujet humanoïde :

⁴ A.C. Celse, *Traité de médecine*, traduit par H. Ninnin, 1838, in praefatio, p. 5-9.

« Les expériences sont dangereuses en médecine, en raison de la matière sur laquelle elles s'exercent ; cette matière n'est pas du cuir, du bois, de la brique, c'est le corps de l'homme »⁵. Il y a ici une véritable pensée de mise en garde et de considération de l'Homme dans son intégrité.

Concernant l'expérimentation et la compilation de remèdes et en faisant une parenthèse géographique et temporelle, il est important de noter le *Bencao Gangmu*, littéralement « Classes et ordres des plantes médicinales » écrit par Li Shizhen, au 16^{ème} siècle après J.-C. et connu comme étant la pharmacopée la plus respectée de la tradition chinoise. Cet ouvrage regroupe les poisons et contre-poisons connus alors et comprend 16 sections, 60 catégories et près de 1900 notices. Nous avons ici les prémices des recollections nécessaires à nos connaissances actuelles et regroupant la base de la chimie actuelle, socle de notre expérimentation thérapeutique.

Si nous acceptons de faire une forme d'anachronisme de toutes ces connaissances et expériences, nous pouvons réaliser que nous avons là, les prémices des études cliniques de différentes phases actuellement connues sous les noms de phase II, III et IV, ainsi qu'une forme de médecine interventionnelle, comprenant des actes pratiqués et des principes actifs donnés, pour effacer, atténuer, limiter les symptômes et maux des patients.

La période du Moyen-Âge en Occident reste quant à elle marquée par le sceau de l'obscurantisme religieux, où l'Église a les pleins pouvoirs sur ce qu'il est possible de faire et ce qui est illicite. Ainsi, la dissection est interdite, sous peine d'excommunication et l'exploration du corps humain est prohibé. Seules résident les connaissances héritées de l'Antiquité.

Une personne du monde arabo-médical s'est élevée à cette période : Ibn Sina connu en Occident sous le nom d'Avicenne, médecin et scientifique persan du XI^{ème} siècle. Ce dernier sera l'auteur du *Kitab Al Quanûn fi Al-Tibb* (ou « Livre de la Loi concernant la Médecine »), ouvrage en cinq tomes couvrant l'ensemble du savoir médical du temps de sa rédaction. Il a ainsi élaboré une encyclopédie de la symptomatologie des organes, allant de la tête aux pieds. C'est ainsi qu'est marquée la fin de cette période, qui ouvrira doucement la voie à l'époque de la Renaissance et de la propagation du savoir par l'invention de l'imprimerie mais aussi par l'illustration bien plus développée par les collaborations avec de nombreux artistes peintres.

⁵ F. Regnault, *Revue de médecine et de chirurgie*, 27 (9), 1929, p. 285-286

Certains traités anatomiques réalisés par des artistes italiens, tels que Leonard de Vinci et Michel-Ange, sont encore aujourd'hui célébrés comme de véritables œuvres d'art.

L'essor de la connaissance anatomique a aussi été grandement aidé par l'accord papal de Sixte VI concernant la dissection, en 1480. Cet accord permettra la réalisation de nombreuses opérations, faisant suite à des expérimentations sur corps disséqués. Les anecdotes les plus notables sur le sujet sont celles du franc archer de Meudon, atteint d'une lithiase urinaire (communément appelée « pierre dans les reins » à l'époque) opérée par des chirurgiens parisiens, ou encore le cas du roi français Henri II, lors de son accident de lance. Ambroise Paré et Vésale demanderont l'exécution par décapitation de quatre condamnés à mort pour tenter de reproduire la blessure du roi et analyser les têtes cadavériques, pour tenter de trouver une façon de sauver le roi. Ces exécutions, bien que faisant faute aux principes éthiques du *Primum non nocere*, ont permis l'avancée des découvertes anatomiques et physiologiques, facilitant ainsi l'éloignement de la médecine hippocratique des humeurs, présentée précédemment. La médecine entre donc dans une aire d'observation et non plus de spéculations. L'affirmation surpasse la déduction et les connaissances supplantent les croyances. Grâce à l'impulsion donnée par les philosophes des Lumières, lors du XVIIIème siècle, la médecine entre aussi dans une nouvelle dynamique avec le développement de la physiologie et de l'anatomie pathologique. On cherche désormais à comprendre les mécanismes des différentes affections, afin de trouver les thérapeutiques les plus adaptées. Certains chercheurs s'administrent des auto-expérimentations (comme Anton Storck et ses autotests de ciguë dans les années 1760⁶) mais les premières expérimentations contrôlées commencent sur des sujets humains atteints de la pathologie à traiter.

L'étude de James Lind, médecin chirurgien et hygiéniste écossais du XVIIIème siècle, a marqué de manière notable les bases de la recherche clinique basée sur les preuves. En 1747, à bord du vaisseau appelé Salisbury de la Royal Navy britannique, ce médecin procède à une expérimentation sur des marins atteints de scorbut dont on connaît très bien la sémiologie mais non l'étiologie. Il décide de répartir douze marins en binômes et d'administrer, en complément à leur alimentation de base, un élément bien distinct : entre autres du cidre, du vitriol, du vinaigre, de l'eau de mer, des oranges ou du citron. Les résultats montrent une nette et rapide amélioration de quatre marins ayant ingéré des oranges et du citron, contrairement aux huit autres qui n'ont pas eu de modifications de leur état général et dont le scorbut ne s'est pas

⁶ J.K. Crellin, "Anton Storck (1731-1803) and British therapeutics", *Clio. Med.*, n°9, 1974, p. 103-108.

amélioré. Il en est donc déduit que les agrumes ont un effet bénéfique contre le scorbut et sera réutilisé, malgré l'ignorance de la causalité de cette amélioration (la présence de vitamine C, qui ne sera découverte qu'en 1930). Nous avons ici les prémices des essais thérapeutiques de phase deux, essais contrôlés sur des sujets humains malades en échantillon réduit.

Le XIX^{ème} siècle être un siècle extrêmement riche en découvertes médicales aidé d'outils novateurs mis à disposition des médecins tels que les Rayons X, les stéthoscopes ainsi que le développement de la chirurgie et des notions d'hygiène elles-mêmes en relation avec les découvertes de microbiologie de Louis Pasteur.

Comme le soulignait Claude Bernard, « la médecine ne devant pas aller au-delà des phénomènes, n'a besoin de se rattacher à aucun mot systématique ; elle ne sera ni vitaliste, ni animiste, ni organiciste, ni solidiste, ni humorale, elle sera simplement la science qui cherche à remonter aux causes prochaines des phénomènes de la vie à l'état sain et à l'état morbide »⁷. On assistera donc à un mouvement qui se veut progressiste et détaché de tout frein du passé, pour développer au plus profond de l'être la connaissance de l'Humain. Cette volonté, bien que louable, ne sera pas sans complications et erreurs irréparables.

L'essor de la pratique médicale entrainera ses premières dérives, avec notamment des expériences humaines faites sans le consentement des patients. L'expérience la plus notable, et qui aura un impact juridique, est l'expérimentation menée par Albert Neisser, en 1898, à Breslau. Il sera accusé par le procureur royal prussien d'avoir inoculé, sans leur consentement, un sérum syphilitique à huit personnes, cinq prostituées et trois enfants, dans le but de les immuniser contre la maladie⁸. Afin de limiter ce genre d'abus, le parlement prussien, soutenu par le ministre de l'Éducation du pays, édictera et promulguera un décret statuant la nécessité de recueillir le consentement éclairé des patients pour toute expérimentation scientifique sur mineurs et incapables. Ainsi, les débuts balbutiant du formulaire de consentement éclairé prenait forme, même s'il fallut attendre une trentaine d'années de plus, le 28 février 1931, pour que l'importance de ce document soit avérée et appuyée par un texte appelé « Directives concernant les thérapeutiques nouvelles et l'expérimentation scientifique », publié par le gouvernement de Weimar⁹.

⁷ A. Prochiantz, *Claude Bernard, la révolution physiologique*, Paris, Puf, 1990, p. 96.

⁸ A. Scholz, F. Wasik, "Albert Neisser, 1855-1916", *Int. J. Dermatol.*, n°24, 1985, p. 73-77.

⁹ Hoerni B., Saury R., *Le Consentement en médecine*, Masson, 1998 ; pp. 71-82.

En lien avec le consentement, il est aussi intéressant de saluer le dévouement de certains patients pour la science acceptant de servir de « cobayes expérimentaux » de la première heure. En 1900, sur l'île de Cuba, où les recherches sur le cycle épidémiologique du virus de la fièvre jaune sont tenues et dirigées par un Américain appelé Walter Reed, deux volontaires se présentent pour faire partie de l'expérimentation. Ces deux hommes, Private Kissinger et John Morgan, clameront : « Nous savons [les dangers encourus], nous sommes volontaires pour la cause l'humanité et pour l'intérêt de la science »¹⁰. Cette dévotion et don de soi ne leur coûtera pas la vie, puisque parmi les seize volontaires sur lesquels ont eu lieu l'expérimentation, quatorze présenteront la maladie, mais aucun ne décèdera. Cela n'enlève rien au geste de ces deux hommes, qui peuvent être rapprochés aux patients volontaires de nos essais thérapeutiques de phase I actuels.

Cependant, en parallèle de ces belles actions, certains médecins se sont livrés à des expérimentations condamnables d'un point de vue éthique, notamment en n'informant pas les patients des tests fait sur eux (qui se sont révélés, parfois, fatals pour les personnes prises pour cible) ou en faisant ces tests sur des personnes dites vulnérables (notamment des détenus). Une longue liste d'essais sur prisonniers, à travers le monde, peut être énumérée. De nombreux cas d'auto-expérimentations mais aussi d'expérimentations sur les propres membres de leur famille, notamment leurs enfants, peuvent être noté entre les années 1890 et 1930. La première partie du XIXème siècle sera marqué par une multiplication exponentielle des expérimentations thérapeutiques, pour tenter de comprendre la physiologie de l'infection sous toutes ces formes, mais sans aucun cadre légal, si ce n'est quelques édits ou directives nationales sans grand impact ou sans grande valeur juridique. Certains médecins ont d'ailleurs essayé de rappeler au bon sens et à l'éthique médicale certains de leurs confrères. C'est ainsi, qu'en 1934, Charles Nicolle abordera la question de l'expérimentation sur l'être humain dans son ouvrage *L'expérimentation en médecine*. En pointant la dichotomie entre intérêt et nécessité de ces essais, il soulèvera déjà l'idée que « le vrai péril, c'est qu'une fois entré sur la voie de l'expérimentation humaine, on ne sait où s'arrêter »¹¹.

Et c'est dans ce contexte que les terribles dérives de la seconde guerre mondiale, énoncées en introduction, ont pu voir le jour.

¹⁰ J.-F. Saluzzo, *La guerre contre les virus*, Paris, Plon, 2004, p. 52.

¹¹ C. Nicolle, *L'Expérimentation en médecine*, 1934, p.52-81

L'exposé ainsi présenté tend à notamment parler de l'évolution de l'essai humain et non de l'essai thérapeutique. Ils vont cependant de pairs, car sans la réglementation sur l'expérimentation humaine, nous ne pourrions envisager l'expérimentation thérapeutique, qui est une forme de sous-catégorie expérimentale.

C'est ainsi que ce travail va désormais développer les avancées et les réglementations mises en place, en réaction aux événements de la seconde guerre mondiale.

B – Évolution et étapes de clarification réglementaire et éthique de l'après-guerre à aujourd'hui

Le code de Nuremberg pose de solides fondations concernant les considérations éthiques, obligatoires et irrépressibles, que notre société actuelle applique encore en matière d'études cliniques. Ce texte viendra asseoir l'importance capitale du consentement libre et éclairé, ainsi que la connaissance et compréhension totale des moyens qui seront employés pour récolter les données de santé tout au long de l'essai. Qu'importe le niveau basal de compréhension du patient, qu'il soit scientifique ou profane, l'information qui lui sera communiquée devra lui permettre de « connaître : la nature, la durée, et le but de l'expérience ; les méthodes et moyens par lesquels elle sera conduite ; tous les désagréments et risques qui peuvent être raisonnablement envisagés ; et les conséquences pour sa santé ou sa personne, qui pourraient possiblement advenir du fait de sa participation à l'expérience »¹². L'importance du bien commun et de l'intérêt général, générés par ces expérimentations, sont inscrits en second chef de ce code, comme une réaction épidermique aux atrocités de la seconde guerre mondiale qui, pour la grande majorité, n'avaient aucune vocation à produire « des résultats avantageux » ou qui étaient « impossibles à obtenir par d'autres moyens ».

De nombreux textes internationaux viendront valider et implémenter les leçons tirées du Procès des Médecins, édictées dans le code de Nuremberg, pour les rendre applicables sur une grande majorité du globe. On notera notamment la Déclaration de Genève, dans sa version originelle de septembre 1948 et dans ses amendements et révisions, allant de 1968 jusqu'en Octobre 2020. Elle sera reconnue comme étant l'énumération des « objectifs humanitaires de la médecine » qui se veut être l'adaptation contemporaine du Serment d'Hippocrate. Les mots

¹² « “Code de Nuremberg” : traductions et adaptations en français », dans *Des cobayes et des hommes : expérimentation sur l'être humain et justice*, Paris, Belles Lettres, 2011

les plus forts de ce texte emblématique resteront dans ses premières lignes : « *The health of my patient will be my first consideration* ¹³», traduit en « Je considérerai la santé et le bien-être de mon patient comme ma priorité ». Le patient prend une place centrale et capitale dans toutes les formes d'expérimentation cliniques. Le patient est la clef de voûte de l'essai clinique. Malgré un désir d'innovation, celui-ci ne peut être atteignable qu'en répondant à des « notions morales, éthiques et légales »¹⁴ énoncées dans les différents textes discutés ci-dessus et ci-après.

Le premier texte méritant d'être cité est la Déclaration d'Helsinki de 1964, document officiel de l'Association Médicale Mondiale (AMM), qui sera une réactualisation et consolidation des enseignements tirés du passé sur la recherche humaine, prochainement appelé recherche biomédicale. Les différentes revues de ce texte affineront le sens et le champ d'application de ce texte, mais il est important de revenir à la version originale et notamment au dernier paragraphe de l'introduction de celle-ci, qui est en l'espèce : « *In the field of clinical research a fundamental distinction must be recognized between clinical research in which the aim is essentially therapeutic for a patient, and the clinical research in which the essential object is purely scientific and without therapeutic value to the person subjected to the research* ¹⁵». La traduction de cette portion de l'introduction équivaut à ceci : « Dans le domaine de la recherche clinique, une distinction fondamentale doit être reconnue entre la recherche clinique dont le but est essentiellement thérapeutique pour un patient et la recherche clinique dont l'objet essentiel est purement scientifique et sans valeur thérapeutique pour la personne soumise à la recherche ». Le but fondamental de cette déclaration est et sera toujours la précision de l'objectif de la recherche médicale. Elle élabore ensuite un certain nombre de principes, mais son fondement restera la valeur essentielle et éthique de « *primum non nocere* ». On marque ici la distinction fondamentale entre l'humain et le scientifique, qui doit trouver un équilibre parfait dans la recherche clinique. C'est en ce sens que les points suivants sont énoncés : pour donner du corps et des valeurs tangibles à cet équilibre.

Ainsi, en son point 6, elle consacre les objectifs de la recherche, qui sont de « comprendre les causes, le développement et les effets des maladies et d'améliorer les

¹³ Déclaration de Genève, adoptée par la 2e Assemblée générale de l'Association Médicale Mondiale, Genève, Suisse, Septembre 1948 (version amendée de 2020)

¹⁴ « “Code de Nuremberg” : traductions et adaptations en français », dans *Des cobayes et des hommes : expérimentation sur l'être humain et justice*, Paris, Belles Lettres, 2011

¹⁵ Declaration of Helsinki, Recommendations guiding doctors in clinical research, June 1964

interventions préventives, diagnostiques et thérapeutiques (méthodes, procédures et traitements). Même les meilleures interventions éprouvées doivent être évaluées en permanence par des recherches portant sur leur sécurité, leur efficacité, leur pertinence, leur accessibilité et leur qualité¹⁶» mais rappelle toutefois en son point 8 que « si l'objectif premier de la recherche médicale est de générer de nouvelles connaissances, cet objectif ne doit jamais prévaloir sur les droits et les intérêts des personnes impliquées dans la recherche¹⁷ ». Ainsi, elle marquera les prémices de la recherche biomédicale, définie en ses termes par les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC), que l'International Council of Harmonisation (ICH) consacrera dans les années 90. – Cette déclaration notera, dans sa version de 1996, l'utilisation nécessaire d'examineurs externes des protocoles de soins proposés lors des essais cliniques, pour assurer le respect des règles éthiques. Elle initiera donc la revue multiple et séparée en plusieurs branches spécialisées des dossiers de recherches médicales.

La Déclaration de Tokyo, étant en réalité le premier amendement de la Déclaration d'Helsinki en octobre 1975, viendra affiner les définitions et objectifs édictés en 1964. Elle sera la version qui soulignera que l'objectif fondamental des essais cliniques doit être d'améliorer les soins médicaux pour les patients et de promouvoir la santé publique. Elle établit les principes essentiels pour garantir que les essais cliniques sont menés de manière éthique et responsable, en mettant toujours en avant le bien-être des participants. Elle sera aussi l'un des textes fondateurs régissant la spécification des traitements inhumains et dégradants ou de la torture en milieu carcéral.

A ce moment dans l'histoire des essais cliniques, nous avons un travail qui était surtout fait au niveau national, avec de nombreuses législations spécifiques à chaque État Membre de l'Union Européenne. Aucune harmonisation n'avait été envisagée jusqu'ici, car chaque pays avait ses prérequis spécifiques et qualitatifs quant aux essais mis en place sur son territoire.

C'est dans ce contexte que l'Union Européenne a décidé d'instaurer et de faire entrer en vigueur, le 1^{er} mai 2001, la Directive européenne 2001/20/CE, qui aura fait foi dans le droit communautaire pendant plus de 20 ans, jusqu'à l'entrée en vigueur du dernier règlement en la matière. Cette directive, qui aura transformé le paysage réglementaire des essais cliniques,

¹⁶ Déclaration d'Helsinki de l'AMM – Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains, adoptée par la 18^{ème} Assemblée générale de l'AMM, Helsinki, Finlande, Juin 1964 et amendés jusqu'en Octobre 2013

¹⁷ *Ibid.*

imposera notamment la double revue des dossiers d'essais cliniques par une autorité réglementaire compétente et un comité d'éthique, indépendant. Elle donnera aussi des indications sur la composition de ces comités ainsi que sur les délais pour rendre ces avis. Chaque État Membre de l'Union Européenne devra ainsi se prévaloir de ces autorités compétentes et indépendantes, pour se conformer aux nouvelles normes communautaires. Elle a introduit de nouvelles exigences encore plus spécifiques en matière de protection des droits et du bien-être des patients de soin, d'obtention de leur consentement libre et éclairé, de déclaration des événements indésirables pour éviter tout nouveau scandale sanitaire et elle a donc été la directive à l'origine de la refonte totale des approbations délivrées par les comités d'éthique nationaux.

Ces textes législatifs et documents éthiques ont joué un rôle essentiel dans l'évolution de la définition légale des essais cliniques en Europe, visant à protéger les droits et le bien-être des participants tout en promouvant la recherche médicale de qualité. Elle est aujourd'hui contenue dans le règlement (UE) n° 536/2014 sur les essais cliniques, qui est la somme de toutes les expériences et textes antérieurs, pour aboutir à un règlement répondant aux problématiques de notre ère, tout en tenant compte de notre riche passé.

Section II. Une définition précise et encadrée par un droit communautaire croissant

L'expérimentation clinique reste un acte très délicat de l'environnement médical, mais nécessaire à l'évolution de la clinique et du parcours de soin actuel. En mettant en place une réglementation communautaire, l'UE a cherché à aplanir et simplifier le déroulement des essais et *de facto* la mise sur le marché des médicaments sur son territoire. Ainsi, en apprenant des textes du passé, l'Union a créé un texte regroupant un maximum des principes éthiques édictés jusqu'à aujourd'hui. En sa date de naissance du 16 avril 2014, publié au Journal Officiel de l'Union européenne le 27 mai 2014, le règlement n'aura été applicable qu'à partir du 31 janvier 2022, soit huit années après. Ce délai semble montrer un certain nombre d'obstacles à sa mise en application, mais impose la place nouvelle de ce règlement, qui semble être là pour durer.

A – Création et développement réglementaire de l’harmonisation clinique dans l’Union Européenne

L’Union Européenne remplacera l’organisation supranationale de la Communauté Économique Européenne (CEE), fondée le 25 mars 1957 par le traité de Rome. Elle avait pour but d’initier l’intégration du marché commun sur le continent européen, en commençant avec six États Membres : l’Allemagne, la Belgique, la France, l’Italie, le Luxembourg et les Pays-Bas. Le 1^{er} novembre 1993, le traité de l’Union Européenne transformera l’appellation CEE en UE. On constate ainsi une volonté de développement de l’espace communautaire, jalonné par des traités et autres textes de loi. Ce désir de réglementation croissant a aussi touché la réglementation autour du domaine de la médecine et de la pharmacie. Entre les années 1965 et 2001, un très grand nombre de directives et règlements viendra encadrer le droit communautaire concernant les spécialités pharmaceutiques et leurs essais sur l’être humain. Ces directives évolueront, en même temps que la CEE puis l’UE, en essayant d’actualiser leurs termes le plus rapidement possible pour coller au mieux à la réalité des faits et à l’évolution rapide des technologies et autres prérogatives de santé publique.

L’une des premières législations notables en matière de droit pharmaceutique est la directive 65/65/CEE du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques. Ce texte sera l’un des premiers dans le droit européen (ou plutôt de la CEE à l’époque) à citer l’importance des résultats d’essais cliniques dans la constitution du dossier d’autorisation de mise sur le marché. En son article 4, alinéa 2, point 8, la directive demande que soit joint, au dossier de demande de mise sur le marché, les « résultats des essais physico-chimiques, biologiques ou micro-biologiques ; pharmacologiques et toxicologiques ; cliniques¹⁸ ». Malgré une absence de définition légale pour les termes employés, rendant ainsi très abstrait la signification d’essais cliniques, on note une avancée dans l’encadrement légal et les règles à respecter quant aux dossiers d’AMM.

Cherchant à combler ce vide législatif, les Directives 75/318/CEE du Conseil, du 20 mai 1975, relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d’essais de spécialités pharmaceutiques et Deuxième directive 75/319/CEE du Conseil du 20 mai 1975 concernant le

¹⁸ Directive 65/65/CEE du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques, article 4 paragraphe 8.

rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques ont apporté de nombreuses réponses et éléments légaux pour encadrer le droit pharmaceutique et la réalisation des essais cliniques. La directive 75/319/CEE, en son article premier, redéfinira la signification du point 8 de la directive 65/65/CEE précité en ces termes : « les documents et renseignements énumérés à l'article 4 deuxième alinéa points 7 et 8 de la directive 65/65/CEE soient établis par des experts possédant les qualifications techniques ou professionnelles nécessaires¹⁹ ». Ainsi, la méthodologie de la constitution et revue du dossier de mise sur le marché s'affine et se spécialise, avec l'apparition de termes tels qu'experts, qui seront définis dans l'article 2 suivant de la directive. On y retrouve aussi une définition plus poussée des essais cliniques, avec notamment l'avis expert du clinicien, sur la question de savoir « s'il a pu retrouver sur les personnes traitées avec le produit les effets correspondant aux renseignements donnés par le demandeur en application, de l'article 4 de la directive 65/65/CEE, si le produit est bien toléré, quelle posologie il conseille et quelles sont les éventuelles contre-indications et effets secondaires²⁰ ».

Les différentes directives précitées seront rectifiées par la Directive 83/570/CEE du Conseil du 26 octobre 1983 modifiant les directives 65/65/CEE, 75/318/CEE et 75/319/CEE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques, qui tend à homogénéiser le travail du législateur dans la multitude de directives édictées sur les sujets épineux que sont les considérations du droit pharmaceutique et de la mise sur le marché des médicaments. L'évolution de ce droit communautaire est à mettre en parallèle avec l'évolution des déclarations discutées en chapitre précédent, qui seront les clefs de voûte de la création d'une définition complète et unanime des termes d'essai clinique et étude clinique. La Directive 87/22/CEE du 22 décembre 1986 portant rapprochement des mesures nationales relatives à la mise sur le marché des médicaments de haute technologie, notamment ceux issus de la biotechnologie et le Règlement (CEE) n° 2309/93 du conseil du 22 juillet 1993 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et usage vétérinaire et instituant une agence européenne pour l'évaluation des médicaments seront des textes

¹⁹ Deuxième directive 75/319/CEE du Conseil du 20 mai 1975 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaire et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques, article premier.

²⁰ Deuxième directive 75/319/CEE du Conseil du 20 mai 1975 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaire et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques, article 2, alinéa b).

réglementaires permettant de consolider les avancées faites durant cette période, notamment en matière de biotechnologiques, qui est un sujet grandissant dans le domaine pharmaceutique. Ils seront d'ailleurs presque tous impactés par la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Cette directive s'applique « aux médicaments à usage humain produits industriellement et destinés à être mis sur le marché dans les États membres²¹ » de l'Union Européenne. Elle permettra de rappeler le champ d'application, élargi au maximum par le regroupement de tous les champs d'application des diverses directives citées en considérant (1) en ce texte unique, pour des raisons de rationalité et de clarté. Ce texte, énonçant un grand nombre de définitions essentielles pour la bonne compréhension des textes du droit communautaire, semble toutefois encore et toujours manqué de la définition claire et précise du terme « essai clinique ».

Le texte fondateur de la définition unie et unanime des essais cliniques reste la Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain. Celle-ci, faisant la combinaison des déclarations d'après-guerre et du droit communautaire, viendra révolutionner le domaine des essais cliniques, ainsi que celui de la mise sur le marché des médicaments. Ainsi, en son considérant (2), elle exprimera les conclusions rendues par le Code de Nuremberg et les déclarations de Genève, d'Helsinki et de Tokyo en ces termes : « Les principes de base reconnus pour la conduite d'essais cliniques chez l'homme sont fondés sur la protection des droits de l'homme et de la dignité humaine à l'égard des applications de la biologie et de la médecine, telle qu'elle est évoquée, par exemple, dans la version de 1996 de la déclaration d'Helsinki ; la protection des participants à un essai clinique est assurée par une évaluation des risques fondée sur les résultats des essais toxicologiques préalables à tout essai clinique, par le contrôle exercé par les comités d'éthique et par les autorités compétentes des États membres, ainsi que par les règles de protection des données

²¹ Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, article 2.

personnelles²² ». De plus, les considérants 3, 4 et 5 font un état des lieux de la considération légale des personnes en incapacité et les possibilités pour eux d'entrer dans un essai clinique de la façon la plus éthique possible, en tenant compte de leur réelle volonté.

C'est aussi dans cette directive que la définition d'essai clinique fera son apparition. En son article 2, alinéa a), la directive énonce ainsi qu'un essai clinique représente « toute investigation menée chez l'homme, afin de déterminer ou de confirmer les effets cliniques pharmacologiques et/ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou de mettre en évidence tout effet indésirable d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou d'étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, dans le but de s'assurer de leur innocuité et/ou efficacité. Sont compris les essais cliniques réalisés sur un site unique ou sur des sites multiples, dans un ou plusieurs États membres²³ ».

Cette directive aura effectué un travail de compilation des réflexions et conclusions d'après-guerre, combiné au droit européen grandissant, en matière d'essais cliniques et médicamenteux. Elle édictera ainsi un précédent légal pour les considérations sur la protection des participants aux essais cliniques (en son article 3), les essais sur les mineurs (article 4) et les essais cliniques sur les incapables majeurs non en mesure de donner leur consentement éclairé légal (article 5). La définition même et l'importance du consentement éclairé, soulevé lors du Code de Nuremberg et des déclarations découlant des atrocités de la seconde guerre mondiale, seront aussi notés dans cette directive. Ce sujet sera discuté dans les prochaines pages de cet exposé.

C'est dans un contexte législatif déjà bien affiné et affirmé que le Règlement (UE) n°536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain viendra abroger la directive 2001/20/CE pour implémenter l'harmonisation communautaire du dépôt des dossiers d'essais cliniques. Ce règlement, ayant une valeur juridique plus importante que la précédente directive, continuera d'affiner les définitions discutées ci-dessus et fera un état des lieux de la situation réglementaire actuelle.

²² Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain, considérant 2

²³ Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain, article 2, alinéa a).

B – État des lieux de la réglementation des essais cliniques dans le droit communautaire européen

La directive 2001/20/EC ayant entériné les bases de la législation des essais cliniques dans le droit communautaire, les textes de loi à venir n'étaient plus que des amendements pour affiner la lecture et la bonne application de ce texte. Le droit pharmaceutique de l'UE avait désormais des fondations bien ancrées, faisant le rappel de tous les enseignements du passé, avec une certaine adaptation à la réalité actuelle, notamment du point de vue de ses évolutions technologiques et techniques. C'est dans un contexte plus serein et alerte que le règlement n°536/2014 est entré en force. Malgré l'abrogation de la directive, les définitions et autres règles de base qu'elle avait instauré ont été transposées, par nécessité de conservation et pérennisation, dans le droit global.

Le Considérant premier, « lors d'un essai clinique, les droits ; la sécurité, la dignité et le bien-être des participants, ainsi que la fiabilité et la robustesse des données obtenues, devraient être garantis. L'intérêt des participants devrait toujours prévaloir sur tout autre intérêt²⁴ », tout comme le Considérant (2) : « un essai clinique devrait faire l'objet d'une autorisation préalable afin que le respect de ces principes puisse être contrôlé de façon indépendante²⁵ », sont des rappels nécessaires aux leçons de la Seconde Guerre Mondiale et aux déclarations sur les droits de l'Homme lors de l'expérimentation clinique. Cela aura même été consacré dans le corps de la directive en son article 3 : « un essai clinique ne peut être conduit que si les droits, la sécurité, la dignité et le bien-être des participants sont protégés et priment sur tout autre intérêt ; et s'il a pour but de produire des données fiables et robustes²⁶ ». Cet article ratifie de manière forte et sans équivoque l'importance accordée aux droits de chaque être humain au respect de son intégrité.

Le Considérant 3 met quant à lui l'accent sur les définitions des termes d'essai et étude clinique, qui devront être mieux définis selon les conclusions tirées des textes passés. En ses termes, « La définition actuelle d'essai clinique, telle qu'elle figure dans la directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil, devrait être clarifiée. À cette fin, la notion d'essai clinique

²⁴ Règlement (UE) n°536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE, considérant (1).

²⁵ Règlement (UE) n°536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE, considérant (2).

²⁶ Règlement (UE) n°536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE, article 3.

devrait faire l'objet d'une définition plus précise comportant la notion plus large d'«étude clinique», dont l'essai clinique constitue une catégorie. Cette catégorie devrait être définie en fonction de critères spécifiques. Cette manière de procéder tient dûment compte des lignes directrices internationales et est conforme au droit de l'Union sur les médicaments, qui s'appuie sur la dichotomie entre «essai clinique» et «étude non interventionnelle»²⁷ ». Ainsi, faisant suite à la clarification de la directive 2001/20, nous assistons désormais à une segmentation des définitions entre «étude clinique» et «essai clinique», mais aussi d'«étude non interventionnelle», qui vient segmenter les différents types de tests, en fonction de leur invasivité et de leur impact sur l'être humain. Ainsi, en son article 2, le règlement donne tour à tour les définitions nécessaires.

Une étude clinique correspond à « toute investigation en rapport avec l'homme » destinée : à mettre en évidence ou à vérifier les effets cliniques, pharmacologiques ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs médicaments ; à identifier tout effet indésirable d'un ou de plusieurs médicaments ; ou à étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion d'un ou de plusieurs médicaments ; dans le but de s'assurer de la sécurité et/ou de l'efficacité de ces médicaments²⁸ ». Cette catégorie englobera donc tous les différents types d'essais, qui sont définis juste à la suite comme étant « une étude clinique remplissant l'une des conditions suivantes : l'affectation du participant à une stratégie thérapeutique en particulier est fixée à l'avance et ne relève pas de la pratique clinique normale de l'État membre concerné ; la décision de prescrire les médicaments expérimentaux est prise en même temps que la décision d'intégrer le participant à l'essai clinique ; ou outre la pratique clinique normale, des procédures de diagnostic ou de surveillance s'appliquent aux participants²⁹ ».

Par le biais de cette nouvelle dichotomie de définitions, le règlement permet une plus grande flexibilité de classification, tout en gardant en tête les objectifs sous-jacents du respect de la personne humaine. Le développement de cette définition permet de mettre en avant les aspects les plus importants lors de la réalisation des essais cliniques, qui seront aussi les aspects

²⁷ Règlement (UE) n°536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE, considérant (3).

²⁸ Règlement (UE) n°536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE, article 2, alinéa 2, point 1.

²⁹ Règlement (UE) n°536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE, article 2, alinéa 2, point 2.

fondateurs du dossier d'autorisation de mise sur le marché du médicament expérimental, testé lors des études. On retrouve en effet les caractéristiques ADME, qui seront explicitées ci-dessous, ainsi que l'importance de l'étude pharmacologique et pharmacodynamique de la molécule. Ces critères sont incontournables dans l'étude du dossier du médicament, pour lui permettre l'accès au marché européen.

Ainsi, la situation actuelle concernant les essais cliniques dans l'Union européenne est régie par le Règlement (UE) n° 536/2014, qui vise à moderniser et à harmoniser la réglementation des essais cliniques dans toute l'UE. Sa mise en place, progressive, est le fruit d'années de travail pour tenter d'harmoniser les documents soumis lors de la demande d'essai clinique, pour en aval de ceux-ci, permettre une harmonisation complémentaire des dossiers de mise sur le marché des médicaments. Le *Common Technical Document*, dossier de soumission pour autorisation des médicaments, étudié ci-dessous, aura lui aussi bénéficié de la réaction en chaîne de l'harmonisation de la réglementation européenne. Ce règlement reste la forme la plus aboutie de la compilation de tous les aspects englobant la recherche humaine, dans ses aspects administratifs, réglementaires et éthiques.

Le nouveau règlement souhaite, de ce fait, renforcer les points suivants dans l'évaluation des essais cliniques : la sécurité, la transparence, l'accès aux données issues des essais cliniques et simplifier les formalités liées à la réalisation d'un essai clinique sur tous les territoires des États membres de l'UE. Toute cette évolution a pour but de prendre en compte l'humain, personne intègre et digne, dans le développement des produits de santé du futur. Et c'est dans cette dynamique que doit s'inscrire le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché des thérapies futures. Cette complexité, grandissante, est un paramètre à prendre en compte dans les dossiers de soumission, car la partie des essais cliniques reste le socle de validation de n'importe quel médicament expérimental.

Chapitre II. Le caractère obligatoire des essais cliniques dans la structure et recevabilité des dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché des médicaments expérimentaux

Les essais cliniques, comme l'étude de cas ci-dessus a pu le prouver, regroupent des étapes centrales et incontournables pour la réalisation du dossier d'AMM et donc pour la commercialisation et distribution du produit étudié aux patients dans le besoin d'un traitement efficace et spécifique.

Pour ce faire, le régulateur a mis en place, au fil des années, une structure obligatoire et nécessaire pour attester de l'efficacité et de la sécurité des molécules testées. Ce dossier, appelé

Common Technical Document ou CTD, repose sur différents modules, qui vont appuyer les multiples arguments affirmant les bénéfices du produit testé pour tenter de convaincre les autorités de santé de son efficacité. Et c'est dans ce document, exhaustif et organisé en différents chapitres et sous-sections, que les résultats des essais cliniques de toutes les phases testées seront énumérés, pour appuyer les caractéristiques chimiques découvertes ainsi que leurs impacts sur la physiologie humaine.

Section I. La continuité nécessaire des essais précliniques à cliniques dans la structuration du *Common Technical Document* (CTD)

Pour unifier les dépôts de dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché, le conglomérat de différentes régions du globe, notamment l'Europe, les États-Unis et le Japon, ont décidé de s'allier pour créer un système commun, dans une optique d'harmonisation des soumissions. D'autres pays, tels que la Suisse, le Canada, l'Australie, l'Afrique du Sud ont aussi implémenté cette nouveauté pour se conformer aux normes grandissantes d'alignement des prérequis sur les dossiers thérapeutiques.

A – La structure définie et requise du *electronicCTD* (eCTD)

Il est primordial de revenir aux sources de la création et de la définition de ce document commun. Grâce à l'*International Conference on Harmonisation of Technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use* (ICH), en octobre 2003 et en suite dans ses diverses révisions jusqu'à celle de juillet 2008, le groupe d'expert (EWG – Expert Working Group) travaillant sur l'ICH M2 a pu définir de manière précise le CTD et, par extension, l'*electronic CTD*. Ainsi, « l'eCTD est défini comme une interface pour le transfert d'informations réglementaires de l'industrie à l'agence tout en tenant compte de la facilitation de la création, de la révision, de la gestion du cycle de vie et de l'archivage de la soumission électronique. La spécification eCTD énumère les critères qui rendront une soumission électronique techniquement valide. L'objectif de la spécification est de fournir la possibilité de transférer électroniquement la demande d'enregistrement de l'industrie à une autorité de réglementation³⁰ ». Ce document permettra donc une large simplification de la revue, correction et approbation des dossiers réglementaires des médicaments en attente de mise sur le marché. Il facilite aussi la communication entre les autorités, pour aligner les revues dans les différentes

³⁰ ICH M2 EWG, *Electronic Common Technical Document Specification*, V 3.2.2, 16 Juillet 2008

parties du globe, pour permettre un ajustement et une conformité similaire dans chaque région impactée. C'est ce dont nous parlerons plus en détails avec le nouveau règlement (UE) n°536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE (souvent abrégé en REC) dans une partie ultérieure.

L'idée de pouvoir regrouper les données concernant les critères de qualité, sécurité et efficacité des données d'un produit en cours d'évaluation dans un même document a toujours été un objectif des régulateurs compétents. Cela a été créé dans un but d'harmonisation, mais aussi de réduction des duplications de dossiers de soumissions selon les continents et même pays, où le produit était soumis. Tout ceci a été fait dans un souci de gain de temps pour les industriels, les autorités compétentes et *in fine* pour les patients, en accélérant l'accès au marché de ces médicaments innovants.

Ainsi, chaque dossier d'obtention d'une AMM d'un médicament à usage humain doit être introduit au format eCTD³¹ pour tous les pays adhérents à l'ICH.

Ce dossier, complexe, et dont l'organisation se doit d'être suivie, peut être représenté sous la forme d'une pyramide, comme montré ci-dessous :

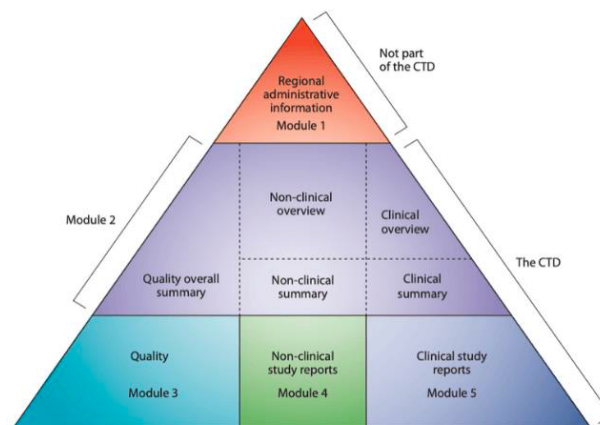


Image 1 : Le triangle CTD issu de l'ICH M4 : The Common Technical Document³²

³¹ Format eCTD obligatoire pour toutes les procédures | AFMPS [Internet]. [cité 7 févr 2021]. Disponible sur: https://www.afmps.be/fr/news/format_ectd_obligatoire_pour_toutes_les_procedures

³² ICH M4 : The Common Technical, <https://www.ich.org/page/ctd>

Ce dossier est divisé en cinq modules complémentaires mais uniques³³ :

- Le module 1 contient des informations administratives spécifiques à la région ;
- Le module 2 contient un résumé des modules 3, 4 et 5, ainsi qu'une introduction générale au produit pharmaceutique proposé, sa classe pharmacologique, son mode d'action et ses potentielles indications. Il est découpé en sept sections, dont le contenu est explicité dans les textes de référence ICH M4Q³⁴, M4S³⁵ et M4E³⁶ ;
- Le module 3 contient les informations relatives à la qualité du produit, qui sont décrites dans le texte de référence ICH M4Q, cité ci-dessus;
- Le module 4 contient les informations relatives aux études non-cliniques (ou pré-cliniques) du produit ;
- Le module 5 contient les informations relatives aux études cliniques sur personnes humaines du produit, ainsi que les informations post-commercialisation disponibles, comme notamment les données de pharmacovigilance ;

L'organisation structurelle du CTD est donc la suivante³⁷ :

Module 1: Administrative Information and Prescribing Information
1.1 Table of Contents of the Submission Including Module 1
1.2 Documents Specific to Each Region
Module 2: Common Technical Document Summaries
2.1 Common Technical Document Table of Contents (Modules 2-5)
2.2 CTD Introduction

³³ ICH Harmonised Guideline, M4, Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use, current Step 4 version dated June 15, 2016

³⁴ ICH Harmonised Tripartite Guideline, The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality – M4Q(R1), current Step 4 version dated 12 septembre 2002, implémentée en Europe le 1er Mars 2003, reference: CPMP/ICH/2887/99

³⁵ ICH Harmonised Tripartite Guideline, The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Safety – M4S(R2), current step 4 version dated 20 décembre 2002, implémentée en Europe le 1er Mars 2003, reference: CPMP/ICH/2887/99

³⁶ ICH Harmonised Guideline, Revision of M4E guideline on enhancing the format and structure of benefit-risk information in ICH efficacy - M4E(R2), current step 4 version dated 15 june 2006, implémentée en Europe le 1er Janvier 2017, reference: CPMP/ICH/2887/1999

³⁷ ICH Harmonised Guideline, M4, Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use, current Step 4 version dated June 15, 2016

2.3 Quality Overall Summary

2.4 Nonclinical Overview

2.5 Clinical Overview

2.6 Nonclinical Written and Tabulated Summaries

Pharmacology

Pharmacokinetics

Toxicology

2.7 Clinical Summary

Biopharmaceutic Studies and Associated Analytical Methods

Clinical Pharmacology Studies

Clinical Efficacy

Clinical Safety

Literature References

Synopses of Individual Studies

Module 3: Quality

3.1 Table of Contents of Module 3

3.2 Body of Data

3.3 Literature References

Module 4: Nonclinical Study Reports

4.1 Table of Contents of Module 4

4.2 Study Reports

4.3 Literature References

Module 5: Clinical Study Reports

5.1 Table of Contents of Module 5

5.2 Tabular Listing of All Clinical Studies

5.3 Clinical Study Reports

5.4 Literature References

Le module 5, ayant attiré au sujet clef de cette thèse, sera celui sur lequel nous porterons notre exposé et dont l'organigramme développé est ainsi représenté en annexe 6 du texte de référence de l'ICH M4³⁸ :

TABLE 6: Module 5 (paper and eCTD submissions)

Module 5		Key			
5.1	5.2	The TOC is only called for in the paper version of the CTD; there is no entry needed for the eCTD			
		5.3	5.3.1	5.3.1.1	Studies <small>Note 1</small>
				5.3.1.2	Studies <small>Note 1</small>
				5.3.1.3	Studies <small>Note 1</small>
				5.3.1.4	Studies <small>Note 1</small>
			5.3.2	5.3.2.1	Studies <small>Note 1</small>
				5.3.2.2	Studies <small>Note 1</small>
				5.3.2.3	Studies <small>Note 1</small>
			5.3.3	5.3.3.1	Studies <small>Note 1</small>
				5.3.3.2	Studies <small>Note 1</small>
				5.3.3.3	Studies <small>Note 1</small>
				5.3.3.4	Studies <small>Note 1</small>
				5.3.3.5	Studies <small>Note 1</small>
			5.3.4	5.3.4.1	Studies <small>Note 1</small>
				5.3.4.2	Studies <small>Note 1</small>
			5.3.5 <small>Note 2</small>	5.3.5.1	Studies <small>Note 1</small>
				5.3.5.2	Studies <small>Note 1</small>
5.3.5.3	Studies <small>Note 1</small>				
5.3.5.4	Studies <small>Note 1</small>				
5.3.6					
5.3.7	Studies <small>Note 1</small>				
5.4	One file per reference <small>Note 3</small>				

Note 1: The applicants should ordinarily provide the study reports as multiple documents (a synopsis, a main body of the study report and appropriate appendices). Appendices should be organized in accordance with the ICH E3 guideline, which describes the content and format of the clinical study report. In choosing the level of granularity for reports the applicant should consider that, when relevant information is changed at any point in the product's lifecycle, replacements of complete documents/files should be provided.

Note 2: For applications in support of more than one indication, this section should be repeated for each indication.

Note 3: Literature References should be listed in the tables of content.

Image 2 : Organisation du module 5 du eCTD

Cette répartition détaillée des documents est ainsi demandée pour assurer la validité et l'exhaustivité des recherches cliniques faites sur l'être humain, pour assurer les piliers d'efficacité, sécurité et qualité du produit mis à l'essai.

³⁸ ICH Harmonised Guideline, M4, Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use, current Step 4 version dated June 15, 2016

B – La complétion détaillée et substantielle du module 5 dans l’affirmation des essais cliniques

Le module 5, appelé « *Clinical Study Reports* », est explicité dans l’ICH E3³⁹, document qui donne des informations sur l’organisation demandée des données cliniques et de leurs références dans la structure de l’eCTD. Pour détailler encore plus l’annexe 6 citée ci-dessus, la table des matières du module 5 est ainsi faite⁴⁰ :

5.1 Table of Contents of Module 5
5.2 Tabular Listing of All Clinical Studies
5.3 Clinical Study Reports
5.3.1 Reports of Biopharmaceutic Studies
5.3.1.1 Bioavailability (BA) Study Reports
5.3.1.2 Comparative BA and Bioequivalence (BE) Study Reports
5.3.1.3 In vitro-In vivo Correlation Study Reports
5.3.1.4 Reports of Bioanalytical and Analytical Methods for Human Studies
5.3.2 Reports of Studies Pertinent to Pharmacokinetics using Human Biomaterials
5.3.2.1 Plasma Protein Binding Study Reports
5.3.2.2 Reports of Hepatic Metabolism and Drug Interaction Studies
5.3.2.3 Reports of Studies Using Other Human Biomaterials
5.3.3 Reports of Human Pharmacokinetic (PK) Studies
5.3.3.1 Healthy Subject PK and Initial Tolerability Study Reports
5.3.3.2 Patient PK and Initial Tolerability Study Reports
5.3.3.3 Intrinsic Factor PK Study Reports
5.3.3.4 Extrinsic Factor PK Study Reports
5.3.3.5 Population PK Study Reports
5.3.4 Reports of Human Pharmacodynamic (PD) Studies

³⁹ European Medical Agency, ICH Topic E3, Structure and Content of Clinical Study Reports, step 5, Note for guidance on Structure and Content of Clinical Study Reports (CPMP/ICH/137/95)

⁴⁰ ICH Harmonised Guideline, Revision of M4E guideline on enhancing the format and structure of benefit-risk information in ICH efficacy - M4E(R2), current step 4 version dated 15 June 2006, implémentée en Europe le 1er Janvier 2017, reference: CPMP/ICH/2887/1999

5.3.4.1 Healthy Subject PD and PK/PD Study Reports
5.3.4.2 Patient PD and PK/PD Study Reports
5.3.5 Reports of Efficacy and Safety Studies
5.3.5.1 Study Reports of Controlled Clinical Studies Pertinent to the Claimed Indication
5.3.5.2 Study Reports of Uncontrolled Clinical Studies
5.3.5.3 Reports of Analyses of Data from More Than One Study
5.3.5.4 Other Clinical Study Reports
5.3.6 Reports of Post-Marketing Experience
5.3.7 Case Report Forms and Individual Patient Listings
5.4 Literature References

Ainsi, chaque étude clinique faite pour appuyer la valeur du médicament expérimental devra pouvoir répondre à toutes les catégories et sous-catégories ci-dessus. C'est un travail d'étude de données cliniques, physiologiques et parfois humaines (notamment lors de la récupération des données émises par les patients eux-mêmes au cours des essais cliniques) et de recoupement pour arriver à une conclusion sur l'aspect clinique et thérapeutique de la molécule testée.

L'étude de la viabilité d'une molécule en tant que médicaments commercialisables reposent sur quatre critères principaux : sa biodisponibilité (BA), sa bioéquivalence (BE), sa pharmacocinétique (PK) et pharmacodynamique (PD). Ces critères permettront d'extrapoler les informations de sûreté, efficacité et qualité, qui sont les clefs de voûte de la délivrance d'une AMM.

Il est ainsi primordial de définir les mots-clefs précités, appliqués au domaine pharmaceutique, pour assurer la bonne compréhension de la suite de l'exposé :

- **Biodisponibilité** : la biodisponibilité d'un médicament est définie comme « la fraction de la dose administrée ou du principe actif libéré par la forme pharmaceutique qui parvient sous forme inchangée dans la circulation sanguine systémique et la vitesse à laquelle se réalise ce processus⁴¹ ».

⁴¹ Pharmacocinétique – paramètre pharmacocinétiques, les points essentiels, site du collège national de Pharmacologie Médicale, pharmacomedicale.org

- Bioéquivalence : la bioéquivalence est une étude comparative entre deux produits, souvent un médicament princeps et un médicament générique, visant à prouver que la quantité de principe actif disponible (atteignant la circulation sanguine) et la vitesse à laquelle celui-ci atteint la circulation sanguine sont identiques⁴².
- Pharmacocinétique : la pharmacocinétique est l'étude du devenir d'une substance active contenue dans un médicament après son administration dans l'organisme humain. Elle comprend quatre étapes, qui sont l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion, souvent abrégé en ADME.
- Pharmacodynamique : la pharmacodynamique est l'étude descriptive des effets-réponses qu'un principe actif produit sur l'organisme, en créant des interactions avec les différents organes cibles et non-cibles.

En tenant compte de ces quatre grands paramètres de la pharmacologie humaine, les essais cliniques sont conçus pour répondre aux niveaux de preuves requis par le module 5 du CTD.

Ainsi, les essais visant à prouver la biodisponibilité et bioéquivalence, sont énumérés et développés dans les sous-sections de la section « 5.3.1 Reports of Biopharmaceutic Studies », les essais sur la PK sont dans les sous-sections « 5.3.2 Reports of Studies Pertinent to Pharmacokinetics using Human Biomaterials » et « 5.3.3 Reports of Human Pharmacokinetic (PK) Studies ». Les résultats de PD sont en section « 5.3.4 Reports of Human Pharmacodynamic (PD) Studies ». Ceci permet de segmenter la revue et d'attester des points critiques, prouvant la sécurité, efficacité et tolérance du produit testé.

Ces essais sont nombreux et variés. Pour éviter de mélanger les tests et avoir une potentielle altération des résultats sur l'un des paramètres étudiés, les physiciens ont élaboré une structuration des essais cliniques. Il y a donc des types d'essais, ou plutôt phases, numérotées de 1 à 4, avec des critères spécifiques, étudiant des caractéristiques spécifiques.

⁴² Bioéquivalence, Glossaire du Ministère de la Santé et de la Prévention française ; publié le 13 juin 2016

Section II. L'importance capitale des différentes phases des essais cliniques dans la confirmation de la tolérance, l'efficacité et la sécurité d'emploi du médicament expérimental

Pour rappel, un essai clinique selon le droit communautaire européen d'après le dernier règlement entré en vigueur en janvier 2022, comme décrit ci-dessus en section II du chapitre I de cette première partie, est défini comme « une étude clinique remplissant l'une des conditions suivantes :

- a) L'affectation du participant à une stratégie thérapeutique en particulier est fixée à l'avance et ne relève pas de la pratique clinique normale de l'État membre concerné ;
- b) La décision de prescrire les médicaments expérimentaux est prise en même temps que la décision d'intégrer le participant à l'essai clinique ; ou
- c) Outre la pratique clinique normale, des procédures de diagnostic ou de surveillance s'appliquent aux participants⁴³ ».

Pour ainsi pleinement comprendre cette définition, il faut aussi statuer sur le sens d'étude clinique, qui correspond à « toute investigation en rapport avec l'homme destinée :

- a) A mettre en évidence ou à vérifier les effets cliniques, pharmacologiques ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs médicaments ;
- b) A identifier tout effets indésirables d'un ou de plusieurs médicaments ; ou
- c) A étudier l'absorption, la distribution et l'excrétion d'un ou de plusieurs médicaments⁴⁴ ».

Ainsi, les caractéristiques importantes à démontrer lors des différentes phases d'un essai clinique sont l'efficacité du médicament expérimental, la sécurité d'emploi et la tolérance du patient face à ce nouveau produit thérapeutique. L'étude de ces trois critères capitaux se fait via les différentes phases des essais cliniques.

A – La revue primordiale des différentes phases

Pour ainsi démontrer les différentes caractéristiques nécessaires à la complétion du module 5 du CTD, finalisant le dossier CTD pour soumission et potentielle attribution d'une

⁴³ Règlement (UE) n°536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE, article 2

⁴⁴ *Ibid.*

AMM pour la molécule testée, des essais cliniques pourront être menés. Ces essais seront segmentés en différentes phases, allant de I à IV⁴⁵.

Les essais de phase I correspondent généralement à la première administration à l'Homme de la molécule à l'essai. Ils sont organisés sur une cohorte réduite de sujets sains (entre 10 et 40 personnes), informés des risques encourus, sous contrôle médical strict. Les sujets peuvent être des patients atteints de pathologies similaires à celle ciblée par la molécule selon les aires thérapeutiques, notamment pour connaître l'impact d'une insuffisance rénale ou hépatique sur la biodisponibilité de la molécule. Ces essais sont souvent de courtes durées, seulement quelques semaines, avec des échelles de doses et des prélèvements divers de plasma, urines, biles ou matières fécales pour étudier les paramètres ADME. Les objectifs de ces phases sont de cerner la toxicité du traitement en définissant les doses et fréquences maximales d'administration à l'Homme, en prenant comme référence la dose définie en pré-clinique lors des essais sur animaux, mais aussi de connaître la tolérance en matière d'effets secondaires dits indésirables.

Les essais de phase II représentent la première phase où la molécule à l'essai, le médicament expérimental, est administré à des patients, à des sujets atteints de la maladie ciblée. Effectués en quelques années (généralement deux à trois ans) sur un nombre plus conséquent mais toujours restreint de personnes (quelques centaines de patients), leur objectif est de confirmer l'activité clinique préliminairement acquise lors des essais pré-cliniques et de confirmer la pharmacologie du médicament à la dose déterminée en phase I. Ces études sont faites sur une population ayant souvent les mêmes caractéristiques, étant limitée en nombre ainsi qu'en facteurs d'inclusion. L'un des buts premiers est de rassembler les données sur la dose maximum tolérée (DMT) pour limiter au mieux les effets indésirables ainsi que les faux négatifs dans la réalisation de ces essais. C'est aussi un stade de l'essai clinique qui est critique pour le futur du développement de la molécule. En fonction des résultats pharmacologiques et thérapeutiques observés, et en tenant compte de l'environnement concurrentiel, stratégique et commercial du produit dans son aire thérapeutique, le laboratoire développant la molécule décidera de continuer ou non avec des études d'une plus grande envergure (et donc beaucoup plus coûteuse) pour continuer le développement. Ces résultats sont le pivot dans la prise de décision et forme ce qu'on appelle le « go/no-go » des essais cliniques. Ils déterminent le

⁴⁵ Y.Bardie, « *Essais cliniques - Du patient à l'objet de science* », 2013

passage à une échelle plus importante, en terme de population, de frais investis et de temps imparti.

Il arrive aussi que des essais combinés phases I/II voient le jour. Ce sont des variantes qui permettent une évaluation préliminaire accélérée sur l'efficacité de la dose présélectionnée. Ces phases combinées peuvent aussi être utilisées pour tester et valider les combinaisons de médicaments⁴⁶.

L'étape fatidique est celle des essais des phase III. Ils sont les détenteurs de la possibilité de soumettre le dossier d'AMM ou le stop final du développement du médicament expérimental. La phase III représente la phase de comparaison par mise en parallèle des effets de la molécule à l'essai avec les produits de référence, déjà existants sur le marché, ou avec un placebo, pour en prouver l'efficacité sur la pathologie cible contre laquelle elle sera indiquée lors de sa mise sur le marché. Ces essais sont menés sur des milliers de patients dans plusieurs pays différents, recrutés dans plusieurs sites hospitaliers, pour élargir l'échantillon-test. Cette phase est souvent réalisée en double-aveugle, ce qui signifie que ni le patient ni l'équipe médicale ne sait à qui est administré la molécule étudiée et la molécule de référence, pour éviter tout biais de jugement sur la potentielle efficacité et sur les effets indésirables possiblement affrontés. En fonction des résultats, le dossier CTD pourra être clôturé et soumis, ou non, aux autorités compétentes.

Il existe une dernière catégorie d'essais cliniques, qui apparaissent après la commercialisation du produit. Ces études de phase IV, dites « post-AMM », sont des études de contrôle, réalisées sur des millions de patients, afin d'identifier tous les effets indésirables graves et/ou inattendus, dus à la molécule du médicament expérimental maintenant commercialisé. Elles permettent aussi d'étudier les effets à long terme d'une nouvelle molécule dispensée dans la population générale. Ces études sont une réaction mise en place par les autorités de santé à travers le monde pour répondre aux besoins de sécurité, faisant suite à certains scandales pharmaceutiques de ces dernières décennies (e.g. Thalidomide, Mediator..).

Ainsi, il est possible de résumer ces différentes phases et leurs raisons dans un tableau, proposé ci-dessous :

⁴⁶ GORTEC, Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête et Cou, section Grand Public, La recherche clinique, les différentes phases des essais cliniques, « *Quelles sont les différents types d'essais cliniques ?* », <https://www.gortec.net/index.php/fr/grand-public/la-recherche-clinique/les-differentes-phases-des-essais-cliniques>

Phases	Nombre et type de sujets testés	Questions posées
1	10 à 40 sujets sains ou patients qui sont conscients que la molécule à l'essai ou médicament expérimental peut ne pas avoir de bénéfice sur leur état de santé.	<ul style="list-style-type: none"> ○ Est-ce que le médicament expérimental est sûr d'emploi? ○ Comment le corps humain réagit-il au contact de ce médicament expérimental ? (Pharmacocinétique) ○ Que fait le médicament expérimental au corps humain? (Pharmacodynamie) ○ Est-ce que le médicament expérimental est efficace sur le sujet sain/patient ?
2	100 à 400 patients avec la pathologie étudiée	<ul style="list-style-type: none"> ○ Est-ce que le médicament expérimental est sûr d'emploi chez les patients malades ? ○ Est-ce que le médicament expérimental est efficace sur le patient ? (Principe d'efficacité)
3	1000 à 5000 patients avec la pathologie étudiée	<ul style="list-style-type: none"> ○ Est-ce que le médicament expérimental est <i>vraiment efficace</i> sur le patient ? ○ Est-ce que le médicament expérimental est <i>vraiment sûr</i> pour le patient ?
4	Plusieurs milliers voire millions de patients avec la pathologie étudiée	<ul style="list-style-type: none"> ○ A quel point le médicament expérimental est-il sûr d'utilisation? (Pharmacovigilance) ○ A quel point le médicament expérimental est-il efficace, comparé aux médicaments déjà sur le marché pour la même pathologie étudiée ?

Tableau 1 – Les questions à répondre selon chaque phase d'essai clinique

L'étude descriptive des phases d'essais cliniques existantes à ce jour, nous amène à nous poser la question de leur importance. Nous avons déjà statué sur les notions clefs, qui seront approfondies dans la partie ci-dessous : l'efficacité, la sécurité, la tolérance de la molécule à l'essai, ainsi que l'importance de repérer les effets indésirables induits par le médicament.

B – L'importance capitale des phases d'essais cliniques

Chaque phase d'essais cliniques a été minutieusement construite pour étudier un point nécessaire à l'étude du médicament expérimental dans un cadre de recherche d'améliorations de l'état de santé. Ce produit doit apporter un bénéfice au patient. Ces critères, énoncés ci-dessus, se doivent d'être définis :

- L'efficacité pharmacologique d'un produit : l'efficacité est la capacité à produire un effet positif sur l'organisme pour en améliorer le fonctionnement général. Il en va de soi que cette donnée doit être prouvée de manière fondamentale pour envisager

une mise sur le marché de la molécule à l'essai. Il est nécessaire que le produit engendre un effet mélioratif pour le patient, afin de pouvoir s'associer à la définition de « remède » contre la pathologie étudiée.

- La tolérance du produit à l'essai : la tolérance correspond au degré de pénibilité qu'incombe la prise du médicament expérimental au patient à soigner. Elle peut se référer à des paramètres biologiques, tels que l'absence ou la présence d'effets secondaires plus ou moins agréables, plus ou moins supportables.
- La sécurité d'emploi du médicament expérimental relève de la fréquence d'apparition et de la gravité des effets indésirables engendrés. La balance bénéfico-risque d'utilisation du produit doit toujours être en faveur du bénéfice pour assurer une mise sur le marché.

Ces trois critères vont souvent de pair avec ce que l'on caractérise d'effets indésirables. Si l'efficacité et la tolérance ne sont pas convenables, des effets indésirables vont apparaître, impactant ainsi les résultats de sécurité d'emploi du produit. Pour rappel, différentes appellations seront utilisées dans cette section. Les effets indésirables, selon le droit communautaire européen actuel, correspondent à « toute manifestation nocive qui, quelle que soit la dose, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de celle-ci, provoque un handicap ou une incapacité durable ou importante, entraîne une anomalie ou une malformation congénitale, met en danger la vie du participant ou entraîne la mort⁴⁷ ». Ils sont à différencier des « événements indésirables » qui sont définis comme « toute manifestation nocive chez un participant auquel un médicament est administré, et qui n'est pas nécessairement liée à ce traitement⁴⁸ ». Les « effets indésirables graves et inattendus » sont des « effet[s] indésirable[s] grave[s] dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations de référence sur la sécurité⁴⁹ ». Ainsi, nous avons des effets qui sont associés à la drogue administrée, et d'autres qui semblent ne pas avoir de lien de causalité. Pour cet exposé, nous nous focaliserons sur les effets induits par la molécule à l'essai, et donc les effets indésirables à proprement parler.

⁴⁷ Règlement (UE) n°536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE, article 2

⁴⁸ *Ibid.*

⁴⁹ *Ibid.*

L'importance capitale des phases d'essais cliniques est un ensemble de paramètres permettant de décider de l'impact sur le système humain de la molécule à l'essai. Ici, l'aspect éthique et le ressenti physiologique sont les fondements de la prise de décision. Il est ainsi capital de préparer et de procéder à une étude exhaustive, contenant souvent de multiples essais cliniques, sur différentes indications, avec différents critères principaux (endpoints) combinés pour avoir une meilleure visibilité sur l'action du médicament expérimental. Bien que les industriels soient quelque peu intéressés par la réussite de leurs essais, la locution latine emblématique du « *primum non nocere* » reste de vigueur dans le développement du médicament tout comme dans la prise en charge classique du patient-malade. Il n'est éthiquement pas concevable de négliger l'efficacité, la tolérance et la sécurité d'emploi d'un médicament sur une population cible, seulement par intérêt personnel. Même si le passé et différents scandales dans l'industrie pharmaceutique peuvent prouver le contraire, la législation actuelle est faite d'une manière telle qu'il est aujourd'hui bien plus complexe de ne pas prouver les bénéfices de tels essais, pour la simple et bonne raison que les preuves devront être rédigées et implémentées dans le module 5 du CTD, avec toutes les preuves à disposition comme base de réflexion.

Ainsi, l'obtention des résultats des essais cliniques permet de finaliser les documents nécessaires à l'élaboration du module 5 du CTD, permettant la soumission du médicament aux autorités compétentes pour revue et potentielle obtention d'autorisation de mise sur le marché.

Cette première partie a permis de retracer l'historique et l'évolution, tant humaine que légale, de la prise en charge de la recherche clinique sur la santé humaine et de son encadrement. Le développement croissant des règles encadrant les essais sur l'être humain, aujourd'hui appelé essais cliniques, en conséquence aux atrocités commises par l'Homme lui-même, mais aussi par un besoin grandissant de légiférer sur les sujets de société, notamment lors de la création d'entité comme l'Union Européenne. C'est en réaction à cette unification que des modèles tels que le CTD ont été créés et implémentés, dans le but de faciliter et simplifier l'harmonisation des règles dans la communauté.

Maintenant que le cadre légal général des essais cliniques a été évoqué en détails, il est important de s'intéresser à l'aspect pratique de ceux-ci. Leur enregistrement, autorisation et mise en place ne sont pas toujours choses faciles. Aussi, il n'est pas uniforme sur le continent européen, où certains pays restent attachés à leur façon de faire, dans une Europe de l'unité en création. C'est ainsi que l'étude approfondie de l'enregistrement réglementaire et éthique des

essais cliniques sera faite, mettant en opposition le modèle de la communauté européenne à celui du territoire Suisse, péninsule enclavée mais réfractaire au droit communautaire.

Seconde Partie / L'enregistrement des essais cliniques : la réglementation commune de l'Union Européenne versus la procédure individualiste du territoire Suisse

L'Union Européenne, bloc communautaire visant à étendre son influence et prétendant à rivaliser avec les grandes forces économiques du globe terrestre, à chercher à apprendre des erreurs du passé et à harmoniser de manière efficace la soumission et approbation des essais cliniques sur son territoire. Comprenant de nombreux pays très différents les uns des autres, un règlement, transposable en l'état dans le Droit des États membres, a été la voix préférée pour se faire. Malgré un projet ambitieux et complexe à mettre en place, l'Union a réussi à aplanir le dossier de soumission pour en faire une entité presque commune à tous les pays concernés, avec notamment une portion (appelée Partie 1) totalement similaire dans tous les pays choisis. Ce choix d'instaurer un dossier commun sera contrasté par la procédure individuelle et binaire du territoire Suisse, territoire enclavé dans le continent européen, qui semble résister encore et toujours à l'appel de la communauté.

Chapitre I. Le règlement (UE) 536/2014 : le modèle CTIS et son homogénéité communautaire

Le règlement (UE) 536/2014, remplaçant la directive 2001/20/CE précédemment explicitée, a été publié au Journal Officiel le 27 mai 2014 et est entré en vigueur seulement le 31 janvier 2022. Un laps de presque 8 ans peut être constaté entre l'adoption et l'entrée en vigueur, ce qui démontre une certaine forme de complexité dans sa mise en application. Mais, depuis que celui-ci est appliquée, on note une simplification dans la soumission des essais cliniques, qui est désormais découpée en deux parties soumises : l'une soumise de manière globale, partie 1, l'autre de manière plus spécifique à chaque pays membres, partie 2.

Section I. L'entrée en vigueur complexe du modèle européen

La mise en place du portail CTIS, projet complexe et long, a connu de nombreux retards notamment dus à la pandémie de la COVID-19. Il marque le début d'une nouvelle ère et l'aboutissement d'un projet ambitieux, visant à aplanir les soumissions d'essais cliniques, tant au niveau réglementaire qu'éthique, sur l'intégralité du territoire de l'Union Européenne.

A – Le projet ambitieux d'une réglementation unique sur le territoire de l'UE

Adopté en ses termes finaux en avril 2014, le règlement (UE) n°536/2014 sur les essais cliniques a modernisé, voire même révolutionné, la réglementation européenne en matière d'essais cliniques. En combinant les attentes et besoins pour l'approbation des essais sur la

totalité du territoire de l'Union, il simplifie et harmonise les procédures d'autorisation, en renforçant certains aspects essentiels concernant les patients et leurs données associées.

Long de 99 articles et complété par sept annexes, compilé en 75 pages (dans sa version française), le règlement donne un grand nombre d'informations précieuses sur les différentes étapes et sur le contexte réglementaire dans lequel il s'inscrit, pour les essais cliniques en cours et à venir. Ce projet a donc demandé une importante charge de travail et de coordination entre les pays, pour s'accorder sur le fond, mais aussi sur la forme. La rédaction du règlement n'était finalement qu'une première étape dans la consécration du système uniformisé aujourd'hui en place.

Le but principal de ce texte de loi est indiqué dans son Considérant quatre en ces termes : « La directive 2001/20/CE a pour but de simplifier et d'harmoniser les dispositions administratives relatives aux essais cliniques dans l'Union. Toutefois, l'expérience montre que la réglementation des essais cliniques n'a été que partiellement harmonisée. Ceci complique en particulier la réalisation d'un essai clinique donné dans plusieurs États membres. L'évolution de la science montre cependant que les futurs essais cliniques seront pratiqués sur des populations de patients plus spécifiques, telles que des sous-groupes déterminés au moyen d'informations génomiques. Afin qu'un nombre suffisant de patients participent à de tels essais cliniques, il peut s'avérer nécessaire de faire intervenir plusieurs États membres, voire la totalité d'entre eux. Les nouvelles procédures d'autorisation d'essais cliniques devraient encourager la participation du plus grand nombre possible d'États membres. Par conséquent, afin de simplifier les procédures de dépôt d'un dossier de demande d'autorisation d'essai clinique, la communication répétée d'informations en grande partie identiques devrait être évitée et remplacée par un seul dossier de demande transmis via un portail unique à l'ensemble des États membres concernés. Étant donné que les essais cliniques conduits dans un seul État membre sont tout aussi importants pour la recherche clinique européenne, le dossier de demande pour ces essais cliniques devrait également être déposé par l'intermédiaire de ce portail unique⁵⁰ ».

Ainsi, la réglementation des essais cliniques s'harmonisent pour le bien et dans l'intérêt des patients, au travers du territoire européen. En essayant d'anticiper et simplifier l'évolution des essais dans le temps, et notamment en tenant compte du nombre grandissant d'études sur des populations très restreintes (notamment dans le cas des études de maladies orphelines),

⁵⁰ Règlement (UE) n°536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE, considérant 4

l'harmonisation de la réglementation devient nécessaire pour permettre une homogénéisation des règles et pour limiter la répétition des informations communiquées aux différentes autorités de santé. C'est dans ce but premier que la création d'un portail commun a été envisagé, et *in fine* créé.

Concernant la forme juridique à utiliser pour faciliter cette ambition d'harmonisation, le considérant cinq adresse ce point en ces termes : « [...] l'expérience montre également que la forme juridique d'un règlement présenterait des avantages pour les promoteurs et les investigateurs, notamment dans le cadre des essais cliniques conduits dans plus d'un État membre, puisqu'ils pourront invoquer directement ses dispositions, mais également dans le cadre des notifications relatives à la sécurité et de l'étiquetage des médicaments expérimentaux. Les divergences d'approche entre les différents États membres seront de ce fait réduites au minimum⁵¹ ».

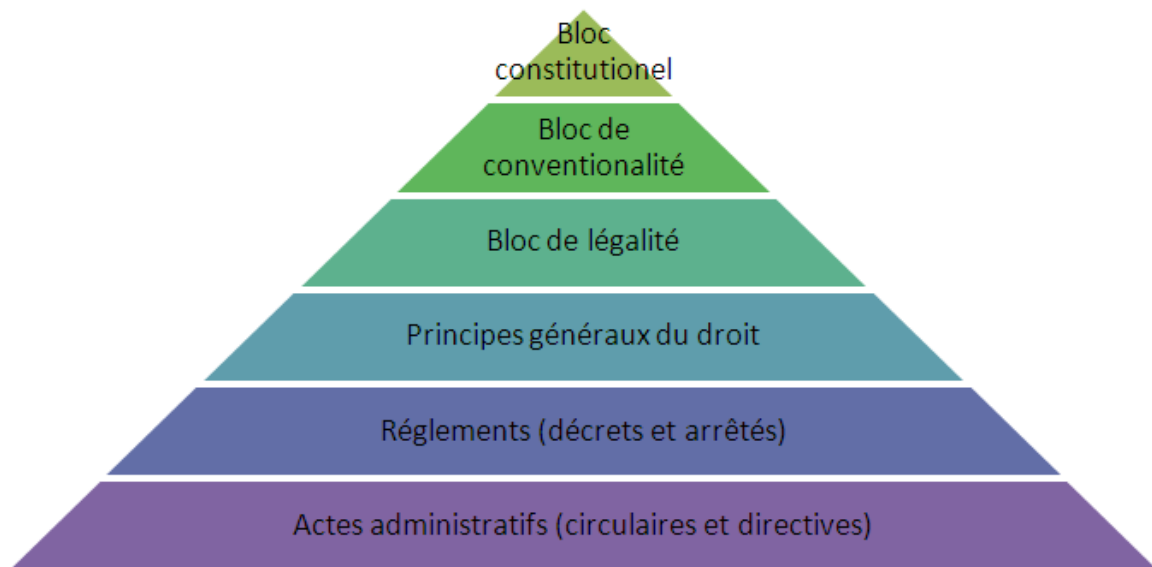


Image 3 - La hiérarchie des normes

Ainsi, pour reprendre les définitions des différents types d'actes juridiques possiblement implémentés dans l'Union Européenne, les législateurs ont ici préféré choisir un règlement à une nouvelle directive, comme celle de 2001/20. En effet, comme définies par la Commission Européenne, « les directives instaurent une obligation de résultat, mais laissent les États membres libres quant aux moyens d'y parvenir. Les pays de l'UE doivent adopter des mesures pour intégrer les directives dans leur législation nationale (transposition), afin d'atteindre les

⁵¹ Règlement (UE) n°536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE, considérant 5

objectifs fixés par la directive⁵² ». Une directive ne permet donc pas de fixer un moyen spécifique pour atteindre l'obligation de résultat demandée et attendue par ce texte. Ainsi, par l'expérience tirée de la directive 2001/20, la manière et les moyens utilisés pour la soumission des dossiers d'essais cliniques sont les clefs de voûte d'une harmonisation territoriale communautaire. C'est pourquoi le recours à un règlement prend tout son sens. En effet, « les règlements sont des actes législatifs qui s'appliquent, dès leur entrée en vigueur, de manière automatique et uniforme dans tous les pays de l'UE, sans devoir être transposés dans la législation nationale. Ils sont obligatoires dans tous leurs éléments dans tous les pays de l'UE⁵³ ». Outre le fait que les règlements imposent un système bien défini et établi pour atteindre les objectifs fixés, ils sont directement applicables et appliqués, facilitant ainsi le travail d'équipe entre promoteurs et investigateurs qui pourront se référer aux mêmes textes et aux mêmes procédés pour avancer à une vitesse similaire sur la mise en place des essais.

C'est dans la compréhension du considérant six que l'aspect ambitieux de ce projet prend tout son sens et toute sa complexité : « Les États membres concernés devraient coopérer dans le cadre de l'évaluation des demandes d'autorisation d'essai clinique⁵⁴ ». La coopération européenne doit ainsi mettre en place un système unitaire, uniformisé et simplifié pour assurer son exécution de manière efficace et efficiente dans tous les États membres. Ce nouveau système a donc changé les règles ainsi que les dossiers des essais cliniques. Bien que la composition qualitative de ce dossier soit discutée en section II de ce chapitre de manière bien plus détaillée, le système harmonisé auquel se réfère la nouvelle réglementation est une plateforme informatique unique, appelé *Clinical Trials Information System*, abrégé en CTIS. Il avait déjà été anticipé comme point le plus complexe pour la mise en application du règlement, dans son chapitre XIX « Dispositions finales » en son article final, l'article 99 : « Il est applicable à compter de six mois après la publication de la notice visée à l'article 82, paragraphe 3⁵⁵ ». L'article 82, étant sur le Fonctionnement du portail et de la base de données de l'Union, inscrit en ces termes les paragraphes combinés suivants : « 1. L'Agence, en collaboration avec

⁵² Types d'actes juridiques de l'Union, selon le glossaire virtuel de la Commission européenne en date du 07 Aout 2023 dans sa version française : https://commission.europa.eu/law/law-making-process/types-eu-law_fr

⁵³ *Ibid.*

⁵⁴ Règlement (UE) n°536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE, considérant 6

⁵⁵ Règlement (UE) n°536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE article 99

les États membres et la Commission, définit les spécifications fonctionnelles du portail et de la base de données de l'Union et établit le calendrier de leur mise en œuvre.

2. Le conseil d'administration de l'Agence, sur la base d'un rapport d'audit indépendant, informe la Commission lors qu'il a vérifié que le portail et la base de données de l'Union sont pleinement opérationnels et que les systèmes correspondent aux spécifications fonctionnelles définies conformément au paragraphe 1.

3. La Commission, lorsqu'elle estime que les conditions visées au paragraphe 2 sont remplies, publie un avis à cet effet au Journal officiel de l'Union européenne⁵⁶ ». L'entrée en vigueur du règlement est donc conditionnée à la mise en place et au bon fonctionnement de la plateforme unique CTIS, qui sera communiqué par une notice au journal officiel de l'Union Européenne, ne devant pas être plus tôt que le 28 mai 2016. La notice sera publiée le 31 juillet 2021, prouvant ainsi le bon fonctionnement et déclenchant les périodes de transition inscrites dans le règlement. De ce fait, le règlement deviendra applicable à compter du 31 janvier 2022 et les délais énoncés en article 98 pourront être calculés. De cet article, énonçant les dispositions transitoires, on peut tirer les conclusions suivantes :

- Les promoteurs peuvent soumettre, au choix discrétionnaire, sous le régime de la directive ou sous celui du règlement jusqu'au 31 janvier 2023. Si le promoteur choisit de soumettre sous le régime de la directive dans ce laps de temps, l'essai restera sous ce régime jusqu'au 31 janvier 2025 ;
- À partir du 31 janvier 2025, tous les nouveaux essais cliniques devront être soumis sous le régime du règlement, équivalent à une soumission via le portail unique CTIS. Les essais en cours, approuvés sous le régime de la directive 2001/20, continueront de relever de ce texte de loi et ne seront pas soumis à la nouvelle réglementation.

Ainsi, la rédaction et réalisation de ce nouveau règlement aura changé les règles de la soumission des essais cliniques sur le territoire européen dans leur intégralité. Il y aura donc une unité communautaire, jusqu'ici encore inaccomplie, qui imposera une unité dans la revue des autorités réglementaires, pour simplifier et harmoniser l'implémentation des essais cliniques. Mais, il est important de la constater, le texte rédigé en 2014 n'aura pu être appliqué qu'à partir du 31 janvier 2022, laissant ainsi un fossé temporel de presque huit ans pour sa

⁵⁶ Règlement (UE) n°536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE, article 82

réalisation. On en conclut donc que la communauté européenne a rencontré de nombreuses déconvenues quant à la mise en place de ce nouveau règlement, et une grande partie d'entre elles ont résidé dans la réalisation et validation de l'utilisation de la plateforme numérique unique CTIS.

B – La mise en application longue et difficile du portail commun CTIS

Le portail unique CTIS est le nouvel outil de pointe, mis en place par *l'European Medical Agency*, qui permet d'offrir au déposant de dossiers d'essais cliniques un point d'accès unique à la base de données partagées entre tous les États Membres de l'Union, pour harmoniser et simplifier l'approbation des essais sur le territoire. Par ce biais, les grandes nouveautés mises en place par ce nouveau portail sont énoncées en ces mots, dans l'avis aux promoteurs rédigés par l'ANSM concernant les dispositions générales de la partie 1 : « Les grandes nouveautés de ce règlement sont :

- D'une part, la création d'un système d'information des essais cliniques (nommé CTIS) dont l'interface web devient le portail unique pour les informations sur les Essais Cliniques (EC) dans l'UE. Il prend en charge les procédures administratives des autorités et des promoteurs tout au long du cycle de vie des EC, grâce à des outils de collaboration et de communication pour les promoteurs et les autorités ainsi que pour les autorités entre elles. Il propose également des fonctions de flux de travail, de gestion des documents et de rapport. Enfin, le CTIS renforcera la transparence pour le grand public au niveau des données des EC menés dans l'UE grâce à un site Web public ;
- D'autre part, pour les EC menés dans plusieurs États Membres (EM) de l'UE, la mise en place d'une procédure d'évaluation coordonnée de la partie scientifique (partie I) du dossier initial de demande d'EC et des demandes de modifications substantielles. La coordination de l'évaluation scientifique est assurée par un EM dit rapporteur (nommé EMR dans cet avis aux promoteurs), désigné parmi les autres EM dans lesquels l'EC est mené (dits EM concernés – EMC). L'évaluation éthique (partie II des dossiers de demandes) reste quant à elle réalisée au niveau national ;

- Le principe d'une décision unique (regroupant la décision relative à la partie scientifique et à la partie éthique) rendue par chaque EMC par l'EC⁵⁷ ».

L'harmonisation de la revue de la partie scientifique aura donc demandé un travail de fond très important, facilitant l'approbation globale des essais cliniques. La mise en fonction de cette plateforme a cependant connu un certain nombre de reports, durant les huit années de gap entre sa publication au Journal Officiel en mai 2014 et son entrée en vigueur en janvier 2022. Entre la complexité de mise en place de la base de données et de la plateforme informatique en elle-même, le CTIS aura aussi été victime du contexte de pandémie mondiale due à la COVID-19, mais aussi à la refonte complète des documents à déposer dans la partie scientifique, qui a demandé un grand nombre d'alignements entre les EM avant d'être validé.

Alors que le monde était mis à l'arrêt pendant près de deux années à cause du déversement de virus SARS-CoV-2 sur la totalité du globe terrestre, le développement de la plateforme a lui aussi dû être ralenti, faute de personnes pouvant travailler dessus. Ce retard, aura induit de nombreux reports de la date de mise en service du système informatique. Mais ceux-ci n'étaient que la conséquence des précédents ajournements, dus aux nombreux soucis informatiques concernant le portail mais aussi la base de données et sa protection, notamment avec les changements politiques ayant eu lieu entre 2014 et 2022, à noter en particulier le Brexit et l'obligation de relocalisation des locaux de l'EMA, de Londres à Amsterdam. L'audit de vérification de la viabilité et bon fonctionnement de la plateforme aura été reportée plus de trois fois, entre 2019 et jusqu'à sa date effective en juillet 2021. Mais la raison la plus complexe à appréhender reste la refonte globale des documents mis à disposition lors de la revue de la partie 1, avec notamment le dossier *Investigational Medicinal Products* (IMPs) qui devra, pour certains pays, changer complètement d'approches. On assiste à une révision complète et profonde du dossier pour viser à une harmonisation des informations présentes dans tous les pays de l'Union afin d'avoir le même type de dossier, focalisé sur :

- Les risques associés à l'utilisation de la molécule à l'essai ;
- La phase de développement ;
- La population cible ;
- La nature et la sévérité de l'indication étudiée ;

⁵⁷ Avis aux Promoteurs – Essais cliniques de médicaments relevant du règlement européen n°536/2014, partie 1, Disposition générales, version du 01 février 2022

- La durée de l'essai clinique⁵⁸ ;

Des retards précoces dans la mise en place de ce système harmonisé peuvent aussi être noté, mettant en cause le temps de formation des parties prenantes à l'évaluation des dossiers. Les timelines de revue et les documents à étudier et évaluer ont été modifiées, comparé à ceux établis sous la directive, ce qui rend l'étude des nouveaux dossiers complètement différente des expériences passées et demande une connaissance accrue des nouveautés incorporées par ce règlement, pour rester efficient dans n'importe quel pays concerné. Ainsi, tous les chercheurs, membres des comités d'éthique et des autorités compétentes de chaque territoire ont dû être formés aux nouveautés, aux délais et à la revue de ses dossiers. Cela a pris du temps, a eu un coût et a malheureusement été aussi impacté par la pandémie de la COVID-19, résultant en un délai substantiel dans l'aboutissement de la réforme.

Malgré ces obstacles, de nombreux efforts ont été déployé pour surmonter les défis et obstacles présents pour mettre en œuvre le Règlement (UE) n° 536/2014. C'est ainsi que ce règlement a pu être validé par l'audit réussi en juillet 2021 et par la publication de la notice au Journal Officiel le 31 juillet 2021. Ainsi, la constitution des parties 1 et 2 des dossiers de soumission des essais cliniques a été approuvé par les EM et la plateforme informatique associés à la base de données européennes était alors en place et prête à l'emploi.

Section II. La simplification discutée du processus d'autorisation des essais cliniques

Par la création de ce nouvel outil, les régulateurs ont voulu simplifier et homogénéiser les documents soumis pour revue aux autorités réglementaires compétentes de chaque pays, amenées à décider de la valeur éthique et réglementaire des essais leur étant proposés. Cette volonté, bien qu'organisée en ce sens dans la partie 1, trouve sa singularité pays-dépendante dans la partie 2, où les documents sont spécifiques des pays déposés. Dans cet exposé, la partie 2 française sera étudiée comme exemple, pour contextualiser au mieux l'exhaustivité des documents soumis aux comités éthiques du territoire en question.

⁵⁸ Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials (27 January 2022, EMA/CHMP/QWP/545525/2017 Rev. 2)

A – La partie 1 commune et homogène pour tous les pays européens déposants

La partie 1, aussi appelée partie scientifique, regroupe les informations générales et communes à tous les territoires impliqués dans l'essai. C'est cette partie qui résulte de l'important travail d'harmonisation réalisé et implémenté par ce nouveau règlement. Le règlement n°536/2014 consacre son article 6 à l'énumération et explication des aspects relevant de la partie 1. Y sont listés les aspects qui doivent être étudiés par l'évaluateur, qui sont les clefs de voute de la validation d'un EC en UE. Au travers de ces huit paragraphes, sont étudiés le niveau d'intervention, la conformité des pièces du dossier, la constitution du rapport d'évaluation, les phases d'évaluation, ainsi que les dates clefs de transmission des données. L'intérêt est maintenant de développer au mieux les pièces contenues dans ce-dit dossier. Celles-ci sont explicitées en Annexe 1 du règlement, nommée « Dossier de demande initiale », entre les sections B et J. On y retrouve un développement exhaustif des pièces à joindre sur le CTIS, qui sont nécessaire pour l'évaluation du dossier d'EC. Pour résumer, les pièces nécessaires à la constitution de la partie 1 sont :

- Lettre d'accompagnement, indiquant le numéro UE ainsi que le numéro universel de l'essai et devra contenir un certain nombre d'informations, spécifiques à chaque essai, pour en faire un résumé exhaustif et pointant au maximum les informations cruciales sur son fonctionnement ;
- Le formulaire de demande l'Union, qui est à saisir directement sur CTIS, en langue anglaise, qui est la seule acceptée sauf si certains champs sont destinés à être rendus publics en français⁵⁹ ;
- Protocole de l'essai clinique ainsi que son résumé traduit en langue française, contenant les identifiants suivants obligatoirement : le titre complet ainsi qu'un intitulé court de l'essai, le numéro UE, le numéro de code de protocole du promoteur, la date et le numéro de version et les coordonnées du promoteur, ainsi que ses représentants habilités à signer le document et futures potentielles modifications substantielles. De nombreux autres critères sont nécessaires pour assurer la validité du document ;
- La Brochure pour l'Investigateur, qui sera élaborée conformément à l'état des connaissances scientifiques et aux lignes directrices internationales transmises avec le

⁵⁹ Avis promoteurs – *Essais cliniques de médicaments relevant du règlement européen n°536/2014 (REC) – partie II – demande d'autorisation d'essai clinique, début de l'essai et conversion des essais de la directive 2001/20/EC vers le REC*, ANSM

dossier de soumission. Ce document tend à faciliter la compréhension et le raisonnement autour de l'essai clinique aux personnes impliquées dans son déroulement ;

- Documents relatifs au respect des bonnes pratiques de fabrication (BPF), notamment applicables pour les médicaments expérimentaux non autorisés qui devront être accompagnés d'une autorisation de fabrication et d'importation comme définis dans l'article 61 du règlement ;
- Dossier du médicament expérimental (DME ou IMP en anglais) qui fournira les informations sur la qualité de tout médicament expérimental, sur sa fabrication et son contrôle ainsi que les données pharmacologiques, toxicologiques, sur les risques et bénéfices ainsi que le ratio bénéfice-risque, et les résultats des études précédemment faites sur la molécule à l'essai dans l'indication utilisé pour l'EC ;
- Dossier du médicament auxiliaire (AxMP en anglais) si applicable pour l'essai, comportant les mêmes données sur le DME mais appliquées à la molécule secondaire ;
- Avis scientifique et Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP), si applicable et disponible au moment de la soumission ;
- Contenu d'étiquetage pour les médicaments expérimentaux (labelling du produit) avec les informations nécessaires pour le type de produits testés, conformément à l'annexe VI du règlement n°536/2014 ;
- Modalité de recrutement nécessaire à fournir par chaque EMC, correspondant à la procédure d'inclusion des participants détaillée et donnée dans un document distinct, indiquant quel est le premier acte défini comme acte de recrutement ;

Sous conditions que les pièces fournies soient complètes et représentent un état fidèle des informations disponibles concernant l'essai en question, la partie 1 commencera à être évaluée. Comme la liste préparée ci-dessus le laisse transparaître, les documents demandés et analysés en partie scientifique sont les documents ne requérant pas d'adaptations locales (ou très peu, ces variations étant seulement des traductions en langue officielle des pays concernés) et ne comprenant que très peu d'informations spécifiques des patients inclus. Pour résumer l'examen de la partie scientifique par l'ANSM, voici les informations que l'autorité compétente française devra analyser et évaluer :

- Les bénéfices escomptés sur le plan thérapeutique et de la santé publique :
 - Caractéristiques des médicaments expérimentaux ;
 - Pertinence de l'essai clinique ;

- Fiabilité et robustesse des données obtenues lors de l'essai clinique (méthodologie) ;
- Les risques et inconvénients pour les participants : caractéristiques des médicaments expérimentaux et auxiliaires, des interventions vs pratique normale, mesures de sécurité, risques pour la santé ;
- Les exigences de fabrication, d'importation, d'étiquetage ;
- Le caractère exhaustif de la brochure d'investigateur⁶⁰ ;

L'objectif premier de la revue par les autorités compétentes est de « s'assurer de la sécurité des personnes se prêtant à l'EC en considérant notamment la sécurité et la qualité des médicaments administrés au cours de l'EC conformément, le cas échéant, aux référentiels en vigueur, leurs conditions d'utilisation et la sécurité des personnes au regard des actes pratiqués et des méthodes utilisées ainsi que les modalités prévues pour le suivi des personnes, et en se prononçant sur la pertinence de l'EC, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus et sur le bien-fondé des conclusions⁶¹ ».

Une fois les pièces soumises sur CTIS et l'EMR choisi (soit par défaut car l'EC n'a lieu que dans un seul pays, soit par accord entre les pays et le promoteur), la plateforme va envoyer les pièces constituant la partie 1 à toutes les autorités compétentes des pays concernés (dans le cas de la France, les pièces sont envoyées à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)), pour une revue qui se fera dans un délai de 10 jours à compter du jour de dépôt de dossier, J0. Au terme de ce délai, l'ANSM transmettra ses conclusions sur le dossier sur CTIS. De là, plusieurs cas de figures sont à envisager, mais nous focaliserons cet exposé sur un EC multinational, donc l'EMR serait la France :

- Si le dossier de partie 1 est considéré comme complet par l'ANSM, la validation est notifiée au promoteur via CTIS.
- Si le dossier de partie 1 est considéré comme incomplet, un délai de 10 jours calendaires est accordé au promoteur de l'EC pour fournir les compléments.

⁶⁰ Avis promoteurs – *Essais cliniques de médicaments relevant du règlement européen n°536/2014 (REC) – partie II – demande d'autorisation d'essai clinique, début de l'essai et conversion des essais de la directive 2001/20/EC vers le REC*, ANSM

⁶¹ *Ibid.*

- Si le promoteur arrive à fournir les informations supplémentaires dans ce temps imparti, un délai de 5 jours, à compter de la réception des pièces justificatives et répondant au complément demandé, est accordé aux autorités pour leur revue séparée dans chaque autorité compétente des EMC, qui rendront leur avis et en feront part à l'EMR qui rendra une conclusion collégiale de validation du dossier sur la plateforme CTIS ;
- Si le promoteur n'arrive pas à fournir les pièces justificatives répondant au complément demandé dans le temps imparti de 10 jours calendaires, la demande d'EC est réputée caduque.

La phase de validation peut être résumée ainsi :

Initial CTA: Validation

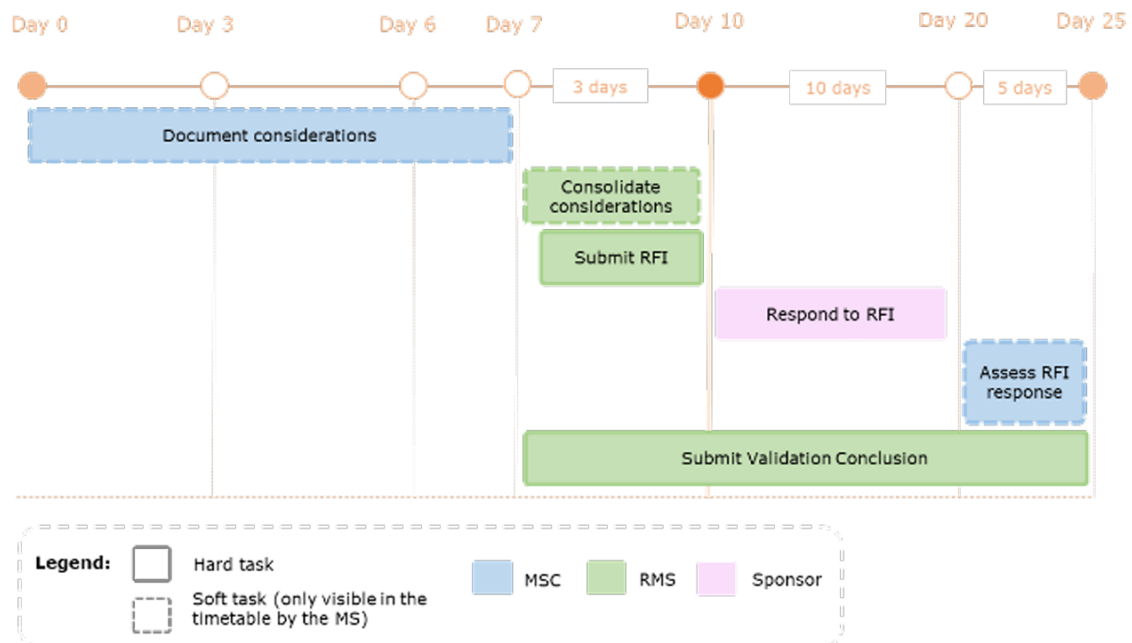


Image 4 - Timeline de la phase de validation initiale d'un essai clinique sous CTIS⁶²

À la suite de la phase de validation, dans le cas d'essais internationaux (comme c'est le cas dans notre postulat de base), les 45 jours d'évaluation prévus sont divisés en trois phases⁶³ :

⁶² CTIS Evaluation timelines, CTIS Training Programme, version 1.2, January 2023, European Medicines Agency

⁶³ Avis promoteurs – Essais cliniques de médicaments relevant du règlement européen n°536/2014 (REC) – partie II – demande d'autorisation d'essai clinique, début de l'essai et conversion des essais de la directive 2001/20/EC vers le REC, ANSM

- La phase d'évaluation initiale : l'EMR a 26 jours maximum pour élaborer un projet de partie 1 du rapport d'évaluation et le soumet ainsi aux EMC ;
- La phase d'évaluation coordonnée : les EMC impliqués ont 12 jours maximum pour examiner conjointement le projet de rapport proposé par l'EMR et ajouter de potentielles observations ;
- La phase de consolidation : l'EMR a 7 jours maximum pour implémenter les observations des EMC et finaliser la partie 1 définitive du rapport d'évaluation, qu'il transmettra sur CTIS pour communication au promoteur.

Dans de nombreux cas, des demandes d'informations complémentaires (*Request for Information*, RFI) peuvent être demandées au promoteur de l'étude avant le rendu du rapport d'évaluation final. Dans ce cas, une extension de délai de revue de 31 jours est accordée (portant ainsi à 76 jours le temps d'évaluation complet du dossier de partie 1 de l'EC) au promoteur pour y répondre. De même que dans une situation sans RFI, les jours additionnels sont répartis ainsi ⁶⁴:

- Le promoteur dispose de 12 jours maximum pour répondre à la RFI ;
- Les informations complémentaires sont transmises aux EMC pour revue ;
- Durant les 19 jours restant dans le délai accordé, les phases de révision et consolidation seront décomposées ainsi :
 - La phase de révision coordonnée entre les EMC ne devra pas excéder 12 jours ;
 - La phase de consolidation effectuée par l'EMR sera d'une durée maximum de 7 jours.

La suite de la revue et conclusion se fera en parallèle de la partie éthique, partie 2, discutée ci-dessous en section B.

⁶⁴ Ibid.

La phase de revue de la partie 1 peut être résumée selon la timeline suivante :

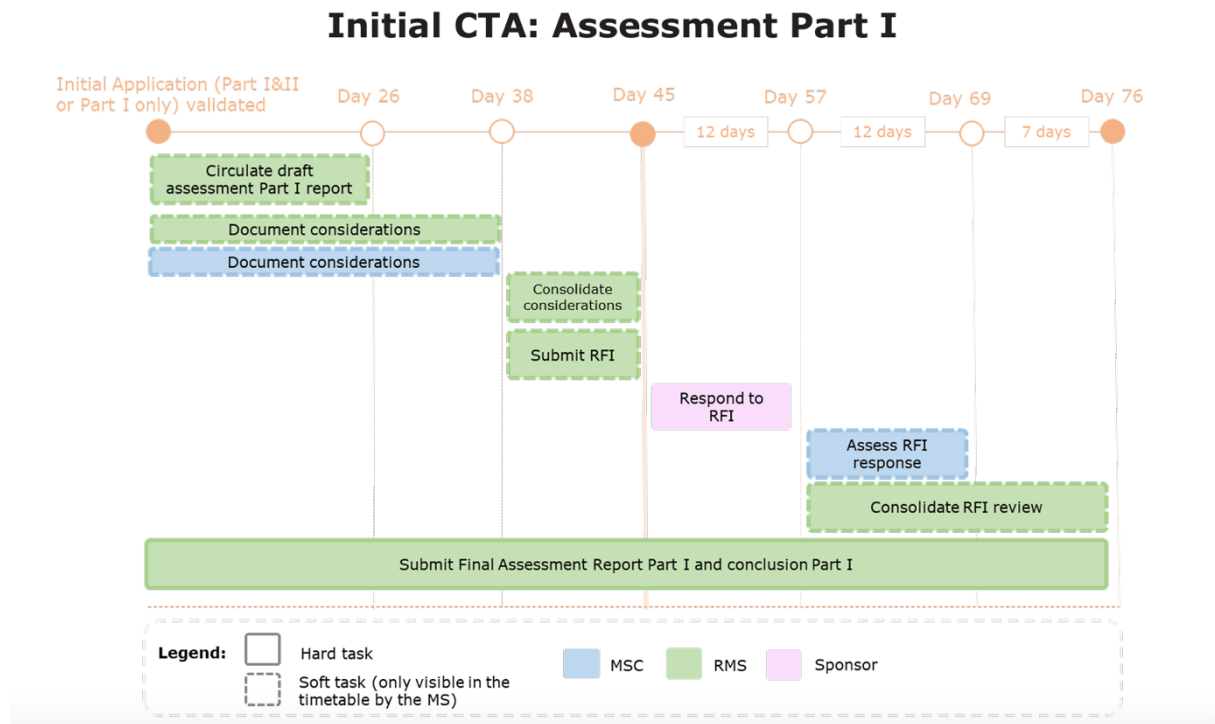


Image 5 - Timeline de la phase de revue de la partie 1 d'un essai clinique sous CTIS⁶⁵

Ainsi, ce nouveau système de dépôt des dossiers, avec les nouveaux documents harmonisés sur tout le territoire européen, permet d'assurer la qualité, la transparence et la conformité de l'essai clinique au nouveau règlement et aux attentes mondiales dans ce domaine si cruciales pour la mise sur le marché des nouveaux produits de santé. La partie 1 s'intéressant à l'aspect scientifique de l'EC, il est désormais très important de s'attacher à l'aspect éthique de la partie 2, qui est tout aussi important pour l'approbation de l'EC et pour sa bonne conduite dans les Etats Membres choisis pour la conduite de l'essai.

B – La partie 2, éthique, spécifique et singulière pour chaque pays européens déposants : l'exemple français

La partie 2, aussi appelée partie éthique, est la section du dossier d'essai clinique contenant les données relatives aux patients intégrés ainsi que les données nationales des centres associés à l'essai. Cette section est incontournable pour la protection des patients ainsi que celle de leurs données de santé, sujets aujourd'hui plus que jamais essentiels pour le futur de la médecine.

⁶⁵ CTIS Evaluation timelines, CTIS Training Programme, version 1.2, January 2023, European Medicines Agency

Cette partie est développée à l'article 7 du règlement, rappelant que l'évaluation se fera sur les aspects de conformité⁶⁶ :

- Des consentements éclairés présentés aux patients ;
- Des modalités de rétribution ou d'indemnisation des participants ;
- Des modalités de recrutement des participants ;
- Du respect des données de santé ;
- De l'adéquation des personnes participant à la conduite de l'EC, notamment son investigateur ;
- De l'adéquation des sites inclus dans l'essai clinique ;
- De compensation de dommages encourus lors du suivi de l'essai clinique ;
- De la conformité avec les règles applicables en matière de biobanques.

L'article 7 fait ainsi état des aspects étudiés lors de cette revue, et la documentation demandée est colligée en annexe I, entre les sections K et R. Ces documents étant pays dépendants, tous les EMC devront les fournir, généralement dans la ou les langues nationales des pays concernés. On y retrouve donc :

- Les modalités de recrutement, qui sont généralement retrouvés dans le protocole mais qui peuvent nécessiter la création d'un document séparé si cela n'est pas le cas ;
- Les informations des participants, formulaires de consentement éclairé et procédure de consentement éclairé ;
- Les aptitudes de l'investigateur, qui résultent en une liste des différents sites prévus pour l'essai clinique, avec le nom et les fonctions de tous les investigateurs principaux dans chaque centre, accompagné d'un curriculum vitae actualisé ainsi qu'une preuve de formation aux principes de bonnes pratiques cliniques (BPC, GCP) ;
- L'adéquation des équipements dans chaque centre, sous la forme d'une déclaration dûment justifiée et présentée ;
- La preuve d'affiliation à une assurance ou à un mécanisme d'indemnisation ;
- Les dispositions financières de l'essai clinique, soit une brève description du financement de l'essai
- La preuve du paiement de droits ;

⁶⁶ Règlement (UE) n°536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE, article 7

- La preuve de la conformité du traitement des données avec la législation de l'Union sur la protection des données ;

Ainsi, le dossier de la partie 2 est composé de documents relevant de l'humain, qu'ils soient investigateurs ou patients. Tous les documents qui seront présentés aux participants doivent être revus dans cette partie.

Il est important de rappeler à quoi correspond un consentement éclairé, qui est la partie principale sur laquelle repose l'étude éthique faite par les comités d'éthique, appelés Comités de Protection des Personnes (CPP) sur le sol français. Selon l'article 2, paragraphe 21 du règlement n°536/2014, un consentement éclairé est « l'expression, par un participant, de son plein gré et en toute liberté, de sa volonté de participer à un essai particulier, après avoir pris connaissance de tous les éléments de l'essai clinique qui lui permettent de prendre sa décision ou, dans le cas des mineurs et des personnes incapables, une autorisation ou un accord de leur représentant désigné légalement de les faire participer à l'essai clinique ». Ce document sera d'ailleurs développé et approfondi dans le chapitre V (des articles 28 à 35) dudit règlement.

La particularité de cette partie 2 est qu'elle reste pays-dépendante. L'exposé, ici fait, ne correspond qu'à la revue française. D'autres documents, dans d'autres EMC, seront demandés. L'harmonisation des pièces réglementaires dans cette section n'a pas pu être totalement réalisée, pour des raisons de législations différentes dans le nombre conséquent de pays impliqués. Il est nécessaire de noter aussi l'exigence linguistique, discutée en article 26 du règlement. Les documents spécifiques pour le patient devront être soumis dans la ou les langues nationales du pays. Pour le reste, « [...] les États Membres envisagent la possibilité d'accepter, pour les documents non destinés au participant, une langue communément comprise dans le secteur médical⁶⁷ », qui est généralement l'anglais.

Ainsi, la timeline de revue des dossiers de phase 2 est grandement correspondante à celle du dossier de phase 1. Lors de la soumission du dossier sur CTIS par l'EMR, les différents comités d'éthique des EMC recevront les pièces qui leurs sont attribuées. En France, les CPP feront leur évaluation dans un délai de 45 jours. Tout comme pour la partie 1, l'EMR émettra un projet de rapport de partie 2 en 26 jours maximum, qui sera dûment revu par les EMC en 12 jours. L'EMR devra alors colliger et consolider les remarques et observations faites par les

⁶⁷ Règlement (UE) n°536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE, article 26

différents pays dans le rapport d'évaluation de la partie 2, dans un délai de 7 jours maximum.

Ce rapport sera transmis au promoteur et aura deux issues possibles :

- Le dossier est validé en l'état, sans demande d'informations complémentaires.
- Les États Membres demandent des informations complémentaires (RFI) dans le rapport et le Sponsor devra y répondre dans un temps imparti. Un délai de 31 jours supplémentaires sera accordé pour la revue du dossier. Le promoteur aura 12 jours pour envoyer ses réponses, qui seront transmises aux EMC pour revue conjointe, dans un délai de 12 jours aussi. A la suite de cela, l'EMR va consolider les observations faites par les EMC en un délai de sept jours. Finalement, le rapport d'évaluation de la partie 2 sera remis au promoteur.

Au terme de cette revue, le rapport d'évaluation final de la partie 2 sera soumis sur CTIS par l'EMR, qui est censé représenter la conclusion de tous les EMC. Trois possibilités peuvent résulter de cette revue :

- L'EC est autorisé ;
- L'EC est autorisé sous réserve du respect des conditions spécifiques ;
- L'EC est rejeté.

Cette décision finale sera en association avec la revue éthique de la partie 2, qui aura eu lieu en parallèle.

La phase de revue de la partie 2 peut être résumée selon la timeline suivante :

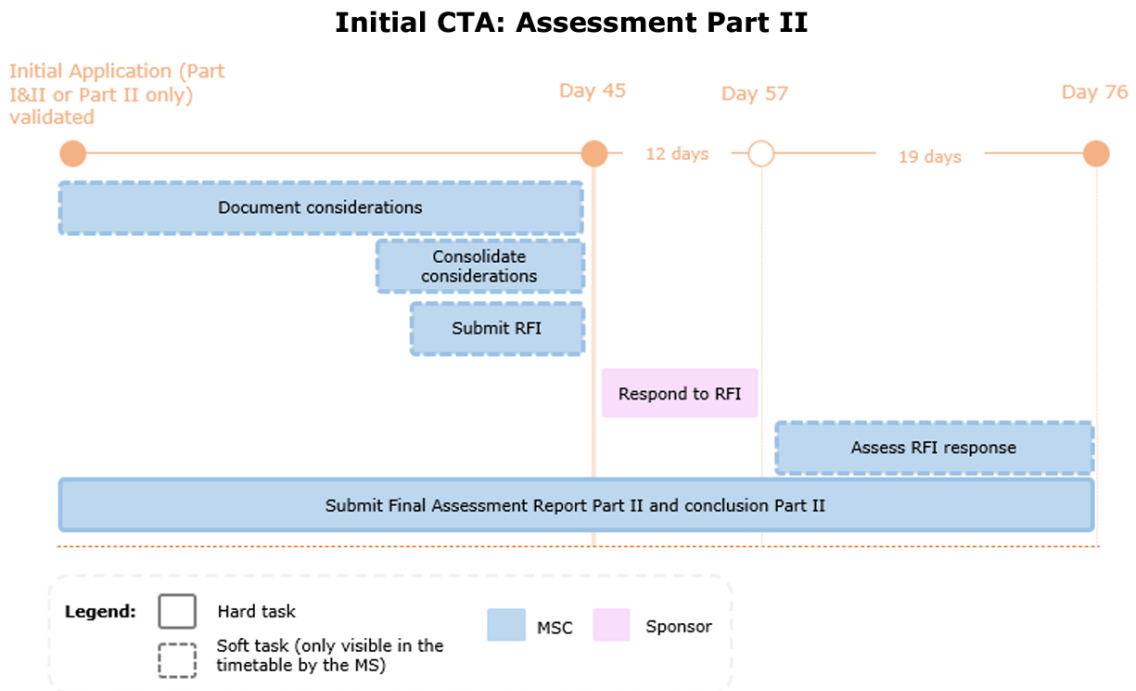


Image 6 – Timeline de la phase de revue de la partie 2 d'un essai clinique sous CTIS⁶⁸

La décision finale sera faite en association avec la revue scientifique de la partie 1, qui a eu lieu en parallèle. Celle-ci a été discuté dans la section A ci-dessus. Elle sera communiquée aux EMC sous un délai de 5 jours, suivant la date la plus tardive entre le rapport d'évaluation sur la partie 1 et celui sur la partie 2.

⁶⁸ CTIS Evaluation timelines, CTIS Training Programme, version 1.2, January 2023, European Medicines Agency

Ainsi, l'initiation d'un essai clinique sur le territoire européen aura trois grands temps forts sous le nouveau règlement qui peuvent être résumés par le schéma suivant :

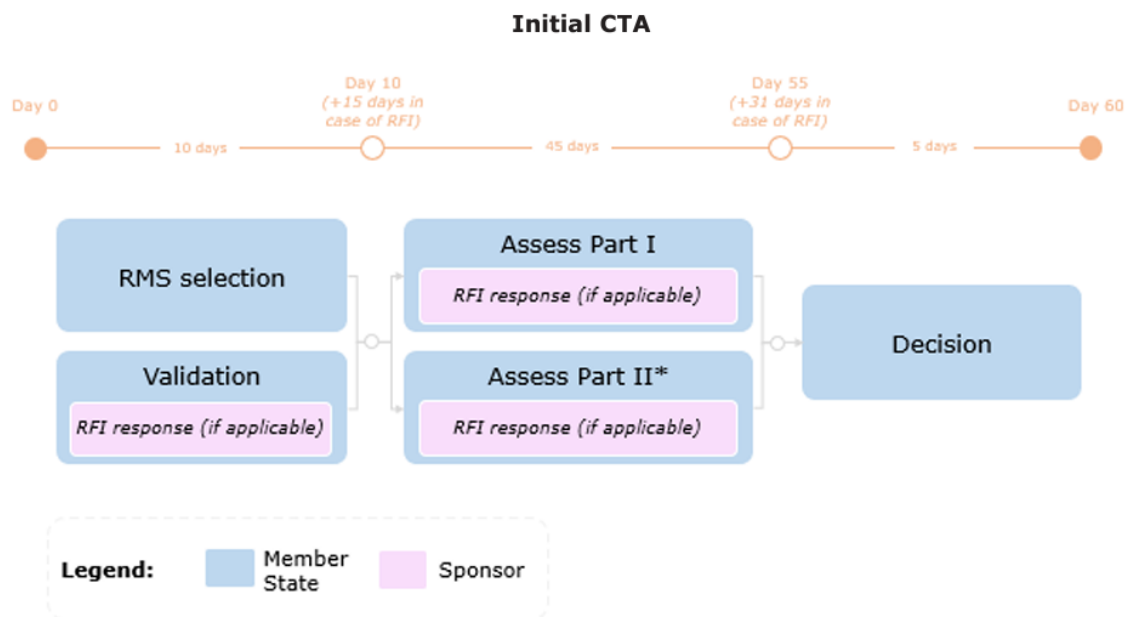


Image 7 - Timeline approbation d'un EC en UE via le nouveau règlement et sa plateforme CTIS⁶⁹

Par cette étude exhaustive du système de revue des essais cliniques, soumis via la plateforme unique et commune CTIS, nous avons pu étudier le modèle européen dans toute sa nouvelle complexité et harmonisation scientifique. Ce désir de fédéralisation de la revue, par la combinaison des points de vue des EMC qui seront colligés et mis en commun par l'EMR désigné dans chaque essai soumis, démontre le désir d'unité que l'Union essaye d'insuffler sous toutes ses facettes. Ceci tranche grandement avec la Suisse, enclave dans le territoire européen, qui se refuse à intégrer le droit communautaire. C'est ainsi que cette thèse va conjointement aborder la procédure de soumission des essais cliniques sur le territoire suisse, indépendante de celle détaillée ci-dessus, mais qui reste, en substance, relativement similaire.

Chapitre II. La procédure binaire indépendante suisse : le modèle général de la double autorisation réglementaire et éthique

Le pays helvète reste une singularité dans l'unité du continent européen. Du fait de ses particularités politiques, ne faisant pas partie de l'Union européenne, ni de l'Espace Economique Européen mais appartenant à l'espace Schengen, la Suisse continue d'avoir un

⁶⁹ CTIS Evaluation timelines, CTIS Training Programme, version 1.2, January 2023, European Medicines Agency

système purement national pour la mise en place des essais cliniques sur son territoire. Ce système, qui ressemble grandement au modèle précédemment appliqué dans tous les pays européens avant l'uniformisation créée par le règlement européen 536/2014, est divisé en deux études de cas : une par l'autorité réglementaire compétente, connue sous le nom de Swissmedic, et l'autre par les autorités compétentes d'éthique, regroupées sous l'égide de l'entité Swissethics.

Cette procédure binaire reste une parenthèse singulière sur un continent européen, cherchant à consolider son pouvoir de développement et de mise sur le marché de médicaments innovants.

Section I. Le principe accompli de l'autorisation bipartite indépendante sur le territoire Suisse

L'approbation des essais cliniques, dans quelques pays du monde occidental, revêt deux volets différents et complémentaires : l'un est réglementaire, l'autre est éthique. La Suisse ne déroge pas à cette règle. Malgré une volonté de combinaison et d'harmonisation de revue dans leur temporalité, édictée et désormais appliquée via le modèle CTIS en Union Européenne, la Suisse garde encore son modèle segmenté, bien qu'entremêlé et dépendant l'un de l'autre *in fine*.

Après un exposé historique et administratif des entités autoritaires suisses que sont Swissmedic et Swissethics, le détail de leurs fonctionnements et temporalités de revue des dossiers de soumission d'essais cliniques, des pièces nécessaires au dépôt et, *de facto*, à l'autorisation d'un essai clinique sur le sol suisse, sera fait.

A – La continuité usuelle de la double-soumission réglementaire et éthique

La santé, qu'importe la définition que l'on en prend, est « une donnée fondamentale pour la santé publique⁷⁰ ». Du fait de sa nécessité pour le bon fonctionnement de la société, cette notion entrera dans la Constitution Suisse dans sa version de 1999, engendrant un changement fondamental des systèmes adjacents au maintien de cette santé. L'accessibilité aux médicaments et produits chimiques nouveaux et existants est l'une des institutions sur laquelle le gouvernement helvète légifèrera plusieurs fois, pour aboutir au système que nous connaissons

⁷⁰ S. Brändli (trad. Madeleine Kobel), « Santé », sur *Dictionnaire historique de la Suisse (DHS)*, 6 décembre 2012

aujourd'hui. Mais avant tout, il est nécessaire de retracer le développement et la création des institutions contemporaines, de leur genèse à leurs formes actuelles, abouties et fonctionnelles.

Initialement attribuée aux autorités indépendantes de chacun des 26 cantons qui forment le pays, la volonté d'unification et d'harmonisation fédérale suisse induira la création de nombreux concordats intercantonaux qui seront signés dès le XIX^{ème} siècle. Cela aboutira à la création d'un organe de concertation appelé l'Union Intercantonale de Contrôle des Médicaments (UICM) en 1900. Affinant sa législation par l'édiction de la Convention intercantonale du 3 juin 1971 sur le contrôle des médicaments, dont découlera la création de l'Office Intercantonale de Contrôle des Médicaments (OICM), cette corporation de droit public siégeant à Berne a pour but de « simplifier, de faciliter et d'unifier le contrôle des médicaments utilisés en médecine humaine et vétérinaire⁷¹ ». Sa tâche première est un rôle d'« analyse, d'expertise et d'enregistrement des agents thérapeutiques dont la vente est subordonnée à une autorisation cantonale⁷² ». Malgré un maintien de la gouvernance cantonale, une unité territoriale commençait à voir le jour, notamment sur les sujets du commerce de gros de médicaments.

Souhaitant élaborer un droit compatible avec les conventions européennes, s'étendant sur tous les territoires mitoyens de la Suisse, la loi fédérale sur les produits thérapeutiques (LPT_h), acceptée par tous les cantons, sera approuvée par le Parlement suisse le 1^{er} mars 1999 pour une entrée en vigueur le 1^{er} janvier 2002. Cette loi sera l'acte de naissance de l'institut juridiquement indépendant, connu sous les noms, français d'Institut suisse des produits thérapeutiques, allemand de *Schweizerische Heilmittelinstitut*, et italien de *Istituto svizzero per gli agenti terapeutici*, qui a pour acronyme international Swissmedic.

Depuis sa création, l'institution Swissmedic, qui encadre plus de 1079 entreprises et contrôle 8502 médicaments autorisés (données en date de l'année 2012⁷³), a signé de nombreux traités de collaboration internationale, notamment connus sous le nom d'accords de reconnaissance mutuelle (ARM), ainsi que des conventions pour simplifier et renforcer les échanges d'informations, notamment sur l'innovation et la santé. Après le refus par référendum de la Suisse de ratifier l'accord sur l'Espace Économique Européen en 1992, l'Union

⁷¹ Convention intercantonale du 3 juin 1971 sur le contrôle des médicaments, 821.20.1, §art. 1.

⁷² *Ibid.*

⁷³ Swissmedic, Rapport d'activité 2012, p.8

Européenne a toutefois voulu sceller les relations entre la particularité helvète et le reste du continent européen. Entre autres, l'ARM entre la Suisse et l'Union Européenne fait partie des accords bilatéraux¹, entrés en vigueur le 1^{er} juin 2002. Ces accords de 150 pages, couvrant les domaines de l'agriculture, la libre circulation des personnes, du marché public, de la recherche et des transports aérien et terrestres, ont pour volonté première de donner accès au marché intérieur de l'UE de la manière la plus libre possible, selon les limitations du droit communautaire. Ainsi, d'un point de vue pharmaceutique, lorsqu'un produit reçoit une autorisation suisse de mise sur le marché, les ARM, en leur article 1, alinéa 2, « de manière à éviter la duplication des procédures, lorsque les exigences suisses sont jugées équivalentes aux exigences communautaires, [...] acceptent mutuellement les rapports, certificats et autorisations délivrés par les organismes d'évaluation de la conformité reconnus ainsi que les déclarations de conformité du fabricant, attestant la conformité à leurs exigences respectives dans les domaines couverts par l'art. 3 [explicité ci-après]. Les rapports, certificats, autorisations et déclarations de conformité du fabricant indiquent notamment la conformité avec la législation communautaire. Les marques de conformité exigées par la législation d'une Partie doivent être apposées sur les produits mis sur le marché de cette Partie⁷⁴ ». En son article 3, les accords élaborent la composition des annexes des Accords entre la Confédération suisse et la Communauté européenne relatives à la reconnaissance mutuelle en matière d'évaluation de la conformité, notamment celle de l'annexe 1 en sa section II sur les organismes d'évaluation de la conformité, qui est la plus pertinente dans l'exposé ici fait. Cette annexe sera le fondement des accords en matière de médicaments et de transparence quant à la reconnaissance mutuelle des évaluations faites par les autorités suisses pour les autorités compétentes européennes. Dans cette annexe 1 sur les Secteurs de produits, chapitre 14 sur les Bonnes pratiques de laboratoire (BPL), section 1 sur les Disposition législatives, réglementaires et administratives, les dispositions, visées par l'article 1 alinéa 2 cité ci-dessus, s'appliquent aux domaines des produits chimiques nouveaux et existants (alinéa 4 et 5) ainsi qu'aux médicaments (alinéa 6 et 7), aux médicaments vétérinaires (alinéa 9) mais aussi aux dispositifs médicaux (alinéa 15 et 100 à 106). Ces dispositions, énonçant les différents textes de lois, qu'ils soient issus de l'Union Européenne ou de la loi Suisse, permettent à ces multiples types de produits d'être aussi

⁷⁴ Accord du 21 juin 1999 entre la Confédération suisse et la Communauté européenne relatif à la reconnaissance mutuelle en matière d'évaluation de la conformité (avec annexes et acte final), RS 0.946.526.81, entrée en vigueur le 1^{er} juin 2002

autorisés sur le territoire européen sans vérifications supplémentaires que celles déjà effectuées en Suisse par les autorités compétentes certifiées. De manière plus spécifique, on notera que le règlement (UE) n°536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE, a déjà été incorporé dans la dernière révision des Accords entre la Confédération suisse et la Communauté européenne en matière d'évaluation de conformité dans sa revue du 22 décembre 2017, pour fluidifier la passation de droits entre la directive ancestrale de 2001 et la nouvelle 536/2014, entrée en vigueur en Janvier 2022.

Swissmedic a ainsi un pouvoir décisionnel fort, tant au sein de son propre pays que dans le bon fonctionnement des RAM et de la continuité d'évolution et de compétitivité du marché européen du point de vue de la santé, *via* une mise sur le marché simplifiée sur le continent, malgré certaines divergences politiques et des non-adhésions aux mêmes partages d'espaces et unions.

De plus, dès 2006 et encore plus depuis 2012, Swissmedic collabore étroitement avec l'Agence Européenne des Médicaments (plus connue sous son acronyme anglais d'EMA, European Medical Agency), étant le premier pays de la « liste des pays tiers » dont aucune attestation écrite d'une autorité du pays d'origine n'est requise pour les actions d'import de principes actifs à visée de fabrication de médicaments innovants et usuels⁷⁵. Cette preuve de confiance, en mettant la Suisse comme premier pays, prouve le haut niveau qualitatif de contrôle des produits thérapeutiques de ce pays⁷⁶. Cette confiance mutuelle vient du fait que « les prestations de Swissmedic sont notamment mesurées par rapport à celles de l'EMA (l'Agence européenne des médicaments) et de la FDA (la Food and Drug Administration des Etats-Unis)⁷⁷ », qui ont une forme de similitude accrue dans leurs systèmes de revue. La Suisse et son système d'évaluation des dossiers d'autorisation de mise sur le marché, et en amont des dossiers d'autorisations d'essais cliniques, est considérée comme très compétitive par rapport aux autres autorités⁷⁸, ce qui prouve la légitimité de ces accords de non-duplication des revues, qui sont pour la plupart longues, chères et exhaustives.

⁷⁵ Swissmedic, Rapport d'activité 2012, p.82

⁷⁶ *Ibid.*

⁷⁷ *Ibid.*

⁷⁸ *Ibid.*

La création et mise en place d'autant de réglementations de reconnaissance mutuelle ont permis à la Suisse de rester un pays compétitif mais aussi attractif dans le domaine de la santé, notamment sur les procédures d'approbation d'essais cliniques et de mise sur le marché de médicaments. Swissmedic, malgré de nombreux scandales et restructurations pour améliorer son efficacité et son fonctionnement, reste aussi un institut mondialement reconnu et valorisé par ses standards de qualité et d'excellence sur le continent européen, sans pour autant appartenir à l'Union Européenne.

Concernant les essais cliniques, qui ont aujourd'hui pour but de récolter des informations sur les médicaments testés sur la personne humaine, Swissmedic est l'autorité qui vérifie si les dispositions à la protection de la santé et des droits propres aux patients sont appliquées et si la qualité des documents préparés reflète les mesures de sécurité et de qualité énoncées par les promoteurs pharmaceutiques, en conformité avec les critères de sélection de Swissmedic. Cela permet d'assurer le bon fonctionnement de l'étude, mais aussi que les résultats rendus respectent les critères de transparence et de véracité exigés par l'Institut suisse des produits thérapeutiques.

Swissmedic est ainsi devenue une référence européenne au niveau de la qualité de ses revues, des dossiers réglementaires, des essais cliniques et des dossiers d'autorisation de mise sur le marché qui en découlent.

En sus de ce chapitre européen, la Suisse fait aussi partie depuis 2007 du Consortium Access, qui regroupe les autorités compétentes d'Australie (Therapeutic Goods Administration, TGA), du Canada (Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSA) de Santé Canada), de Singapour (Health Sciences Authority (HSA) Singapore) et du Royaume-Uni (*Medicine & Healthcare products Regulatory Agency*, MHRA), ce dernier depuis 2021. La création de cette initiative collaborative, entre les différentes autorités de ces pays isolés, a pour but de s'entraider à relever les défis d'augmentation croissante de la charge de travail de revue des dossiers qui leur sont proposés, en créant une synergie et un partage de connaissances, voire de mise en commun des études de cas et approbations dans le Consortium, pour alléger le fardeau réglementaire de revue des autres membres⁷⁹. Par la création et la ratification d'accords de confidentialité bilatéraux et de protocoles d'accord, les institutions des pays membres ont pu

⁷⁹ Mandat Consortium Australie, Canada, Singapour, Suisse et Royaume-Uni (Consortium Access), version 1.1, septembre 2020

créer des groupes de travail dans l'espoir de relever les défis de pression constante imposés sur leurs ressources humaines individuelles limitées⁸⁰. Ainsi, comme le résume le rapport Swissmedic de 2012, « Swissmedic a intensifié sa collaboration avec les autorités d'Australie, du Canada et de Singapour [et depuis le 1^{er} janvier 2021, du Royaume-Uni] dans le domaine des autorisations de mise sur le marché de médicaments génériques et de médicaments contenant des principes actifs connus ainsi que de médicaments contenant de nouveaux principes actifs. Les missions, à moyen terme de cette collaboration, consistent à se référer davantage aux résultats des expertises de ces autorités, voire de répartir des examens entre elles »⁸¹. Les objectifs sont ⁸² :

- Offrir une solution de rechange efficace et efficiente aux organismes de réglementation participants qui travaillent indépendamment à des travaux scientifiques et réglementaires semblables ;
- Permettre aux organismes de réglementation participants de tirer parti des données, des informations, des expertises et des ressources scientifiques et techniques les plus avancées au monde pour mieux éclairer les décisions en matière de réglementation, y compris les évaluations des risques, tout au long du cycle de vie des produits ;
- Améliorer l'efficacité et l'efficience de chaque organisme de réglementation participant en établissant un cadre qui permet de cerner les possibilités de partage du travail, de faciliter les mesures et d'obtenir des résultats tangibles ;
- Fournir aux organismes de réglementation participants un mécanisme de partage de leurs connaissances uniques dans des domaines scientifiques précis, par exemple la conformité et l'application de la loi et la surveillance après la mise sur le marché, ainsi que les pratiques exemplaires, apportant ainsi une contribution importante à la résolution des questions de santé et d'innocuité à l'échelle du globe ;
- Créer ou compléter les réseaux de communication existants, promouvoir le dialogue entre les organismes de réglementation et les décideurs et aider à comprendre le fondement des conseils scientifiques tout au long du cycle de vie des produits ;
- Explorer de nouvelles initiatives et de nouveaux concepts.

⁸⁰ Swissmedic, Access Consortium, révision du 30 Septembre 2020

⁸¹ Swissmedic, Rapport d'activité 2012, p. 82

⁸² Swissmedic, Access Consortium, révision du 30 Septembre 2020

C'est dans cette optique que, dans son plan stratégique 2021-2024, le Consortium Access a pour vision de « fournir un accès plus rapide à des médicaments sécuritaires, efficaces et de haute qualité pour toutes nos populations⁸³ » et ainsi d' « obtenir une harmonisation des systèmes réglementaires et politiques pour faciliter le partage du travail sur les médicaments et réduire les chevauchements afin de garantir à nos populations [collectives de base de 150 millions de personnes] l'accès aux produits de santé dont elles ont besoin pour une meilleure santé et un meilleur bien-être⁸⁴ ». Ce consortium d'amélioration stratégique souhaite, *in fine*, augmenter et harmoniser les organismes de réglementations et ainsi réduire les chevauchements réglementaires pour les industriels mais aussi pour les autorités.

Cet exposé ci-dessus montre l'étendu et l'impact que Swissmedic a réussi à créer dans le monde réglementaire et les différents biais par lesquels elle a réussi à étendre son influence, que ce soit en Europe ou à l'International. Tout en gardant un indépendantisme historique affirmé, la Suisse a toujours cherché à collaborer pour augmenter son efficacité et efficience dans les domaines significatifs et nécessaires à son développement personnel, comme celui de l'industrie pharmaceutique et de la santé dans sa définition globale.

Cet impact réglementaire va donc de pair avec le versant éthique, lui aussi indépendant dans sa revue. Du fait du fédéralisme suisse, les 26 cantons ont un droit de regard sur les dossiers déposés pour les essais cliniques visant à se dérouler dans les hôpitaux dépendants de leur juridiction. Pour rassembler les efforts de la Confédération, le pays a décidé de regrouper certains cantons sous l'égide d'une même commission cantonale. On note donc sept commissions d'éthiques en Suisse :

- La commission cantonale d'éthique de la recherche du canton de Berne, située à Berne, compétente dans les cantons de Berne, Fribourg (partie allemande) et du Valais (partie allemande), avec comme langue de communication officielle l'allemand ;
- L'*Ethikkommission Nordwest- und Zentralschweiz* (EKNZ), située à Bâle, compétente pour les cantons de Basel-Stadt, Basel-Landschaft, Jura, Luzern, Nidwalden, Obwalden, Solothurn, Schwyz, Uri et Zug, avec comme langue officielle de communication l'allemand ;

⁸³ Consortium Access, Plan stratégique 2021-2024, 22 Juin 2021, Swissmedic webpage

⁸⁴ *Ibid.*

- L'*Ethikkommission Ostschweiz* (EKOS), située à Saint-Gall, compétente pour les cantons d'Appenzell Innerrhoden, Appenzell Ausserrhoden, St. Gallen et Thurgau, avec comme langue officielle de communication l'allemand ;
- La Commission Cantonale d'Éthique de la Recherche sur l'être humain (CCER), située à Genève, compétente pour le seul canton de Genève et dont la langue officielle de communication est le français ;
- La *Comitato etico cantonale*, située à Bellinzona, compétente pour le canton du Tessin et dont la langue officielle de communication est l'italien ;
- La commission cantonale d'éthique de la recherche sur l'être humain (CER-VD), située à Lausanne, compétente pour les cantons du Vaud, de Fribourg (partie française), du Valais (partie française) et de Neuchâtel, donc la langue officielle de communication est le français ;
- L'*Ethikkommission Zürich*, située à Zürich, compétent pour les cantons de Glarus, des Grisons, Schaffhausen, Zürich et du Liechtenstein, et dont la langue de communication officielle est l'allemand.

Ces sept commissions d'éthique sont sous l'égide d'une organisation faitière appelée Swissethics, qui vise à l'harmonisation et la coordination au niveau suisse des commissions cantonales d'éthiques de la recherche sur l'être humain, ainsi qu'au maintien des standards éthiques en matière de recherche⁸⁵. En se basant sur l'article 1, fondamental, de la LRH, le but de cette organisation est de « protéger la dignité, la personnalité et la santé de l'être humain dans le cadre de la recherche. En outre, elle poursuit les buts suivants : aménager des conditions favorables à la recherche sur l'être humain ; contribuer à garantir la qualité de la recherche sur l'être humain ; assurer la transparence de la recherche sur l'être humain ⁸⁶». De plus, selon l'article 51, « les commissions d'éthique vérifient, dans le cadre des compétences qui leur sont attribuées [...] si les projets de recherche et leur réalisation sont conformes aux exigences éthiques, juridiques et scientifiques de la présente loi [LRH]⁸⁷ ». Ces projets sont des dossiers conséquents, contenant un nombre grandissant de documents, au fur et à mesure des avancées réglementaires et légales, notamment concernant la protection des patients. L'impact du Règlement Général sur la Protection des Données, bien que non-applicable en Suisse mais

⁸⁵ Swissethics, Association suisse des Commissions d'éthiques de la recherche, Accueil (web page)

⁸⁶ Loi relative à la recherche sur l'être humain, LRH, du 30 septembre 2011 (État le 1er Juillet 2023), article 1

⁸⁷ Loi relative à la recherche sur l'être humain, LRH, du 30 septembre 2011 (État le 1er Juillet 2023), art. 51, al. 1

transposable en l'espèce, ainsi que les répercussions de la pandémie COVID-19, sur les visites faites à domicile, ont incité la création - et donc soumission - de documents spécifiques pour répondre à ces exigences légales de santé publique.

Il est important de noter la souveraineté de chaque comité éthique impliqué dans chaque étude clinique. En fonction du type d'étude, selon qu'elle soit monocentrique ou multicentrique sur le sol suisse, une revue combinée est nécessaire. Dans le cas d'un essai clinique désirant être implémenté dans plusieurs centres hospitaliers sur le territoire, situés dans différents cantons, chaque comité d'éthique correspondant aux cantons sélectionnés (la distinction a été faite plus haut dans l'énumération des sept comités d'éthiques), plusieurs revues indépendantes seront nécessaires pour avoir une revue complète des documents qui pourra satisfaire tous les centres impliqués. Dans un souci de fluidification des correspondances inter-comités d'éthique, le système suisse a décidé de nommer un comité « lead » dans ceux concernés par chaque étude. Celui-ci sera choisi en fonction du lieu où le centre d'exercice de l'Investigateur National Coordinateur est situé. Par exemple, si l'Investigateur Principal de l'étude travaille en nom et pour le compte de l'hôpital universitaire de Bâle, l'EKNZ deviendra naturellement le *Lead Ethic Committee* de l'étude, et les autres centres impliqués seront des centres de consultation, qui reverront les documents de manière indépendante, mais qui renverront leurs commentaires à l'EKNZ, qui les colligera pour les renvoyer au déposant en une seule fois. Ce travail demandant une forme de collaboration avancée, le système helvète a jugé pertinent de mettre en place un système informatique centralisé. Ainsi, par soucis de simplification du dépôt des

1. **Basic project info and funding**
2. Project details
3. Further use
4. SNCTP
5. Addresses
6. Lead EC: General and main site's documents
7. EC BE: additional sites
8. EC EKNZ: additional sites
9. EC GE: additional sites
10. EKOS: additional sites
11. EC TI: additional sites
12. EC VD: additional sites
13. EC ZH: additional sites
14. Submission Summary

Image 8 – Organisation des écrans sur BASEC

dossiers, Swissethics a pu créer, en 2015, une plateforme de soumission électronique d'essais cliniques, facilitant la revue par les différents comités impliqués.

Cette plateforme, appelée BASEC, *Business Administration System for Ethics Committees*, permet un dépôt facilité des dossiers, souvent conséquents et contenant de nombreux documents sensibles à l'attention des futurs patients inclus. Cette plateforme est segmentée en écran, ou « screen », chacun représentant une entité définie et demandant un dépôt de document spécifique.

Comme cela est affiché ci-contre, les 14 écrans concernent chacun une spécificité éthique demandée par les comités.

Le premier screen contiendra toutes les informations administratives, avec le titre, le type d'essais, le choix du

Lead Ethic Committee, la quantité de centres en Suisse et dans le monde, les autres pays où la même étude sera conduite, le nombre attendu de patients inclus dans l'étude, en Suisse et dans le monde ainsi que le moyen de financement de l'étude.

Le deuxième screen se réfère aux détails techniques du projet, avec notamment la catégorie de l'étude, quel type d'étude sera faite (sur médicaments, sur dispositif médical, sur transplant ou sur produits combinés), quelle phase, quels types de paramètres principaux et secondaires seront étudiés ainsi que les critères d'inclusion et d'exclusion.

Le troisième écran étant spécifique aux études sur transplants, ne sera pas traité dans cette thèse. Le quatrième, intitulé SNCTP, pour *Swiss National Clinical Trial Portal*, est une page contenant les informations qui seront divulguées au public. Elles doivent être insérées dans l'une des trois langues officielles du pays (français, allemand ou italien) et doivent être compréhensibles par une personne n'ayant pas de formation scientifique. On y retrouve listé le titre de l'étude, la maladie ou l'état de santé étudié, le résumé simplifié, l'intervention mise à l'épreuve ainsi que les critères d'inclusion et d'exclusion principaux. Les coordonnées de la personne de contact, pour recevoir de plus amples informations sur l'étude si besoin est, y sont aussi inscrites et les informations pour retrouver l'étude au niveau européen (via le numéro EudraCT) ou au niveau international (via le numéro international NCT) sont aussi fournis.

L'écran numéro cinq représente celui contenant les coordonnées du déposant, qui peut être soit l'investigateur principal de l'étude, soit le Sponsor (le laboratoire pharmaceutique à l'initiative de l'étude), soit le représentant légal suisse de ce Sponsor, soit la CRO (Contract Research Organization) contracté par le Sponsor pour faire la démarche en son nom et pour son compte. Les coordonnées de la personne déposante, de l'investigateur principal ainsi que les informations relatives au Sponsor et à son représentant suisse sont obligatoires.

Ainsi, les écrans pour le Lead Ethic Committee et les comités annexes sont les suivants. Il est important de noter que, selon la configuration de l'étude, tous les écrans ne seront pas nécessaires. Seul l'écran pour le Lead EC sera obligatoire, quel que soit le type et la configuration de l'essai soumis. Les documents spécifiques à l'étude et spécifiques au site seront soumis ici (et détaillé ultérieurement dans le point B de cette section I).

Ainsi, l'écran 14 représente un récapitulatif des informations soumises dans les précédentes pages. Il sera le récapitulatif faisant foi et preuve de soumission (le *printout*).

Cette soumission, organisée et répartie en plusieurs écrans/pages, permet une délivrance des informations aux différents comités éthiques de manière groupées et simplifiées. Chaque comité recevra son écran spécifique (allant du 7^{ème} au 13^{ème} selon son rattachement) ainsi que

les informations compilées dans les écrans 1 à 5, sans pour autant voir les documents soumis à ces homologues des autres cantons. Les revues sont donc bien indépendantes, mais regroupées.

Cette soumission électronique pour les comités d'éthique tend à s'élargir aussi à la soumission réglementaire, qui travaille depuis plusieurs années à la réalisation d'une plateforme eGov portal, pour faciliter la soumission et éviter les envois de CD et autres documents papiers par voie postale. La plateforme a ouvert ses portes le 19 juin 2023, et semble être en état de marche, malgré une demande d'autorisations multiples en amont de son utilisation.

Maintenant que la structure des soumissions réglementaires et éthiques a été étudié, il serait judicieux de s'intéresser au contenu des packages soumis aux autorités, pour connaître les informations que Swissmedic et Swissethics demandent pour approuver les essais cliniques sur le territoire suisse.

B – La composition spécifique et qualitative des dossiers suisses

Comme pour chaque autorité mondiale, les documents demandés et révisés par les personnes compétentes peuvent varier selon les priorités des pays. Qu'il s'agisse de la partie réglementaire, revue par Swissmedic, ou de la partie éthique, revue par le consensus de comités éthiques appelé Swissethics, chacune des autorités compétentes exige une liste exhaustive de documents que le laboratoire doit soumettre, dûment complétés et répondant à des critères de qualité et d'exhaustivité spécifiques.

Ainsi, le texte de référence en matière d'essais cliniques compile la liste des pièces obligatoires à soumettre. Appelée Ordonnance sur les essais cliniques hors essais cliniques de dispositifs médicaux⁸⁸ (souvent abrégé en Ordonnance sur les essais cliniques, ou encore en OClin ou ClinO), cette loi est la référence en matière d'essais cliniques. On y retrouve le socle légal des informations essentielles pour la compréhension du fonctionnement des essais cliniques sur le territoire suisse. C'est comme cela que l'on apprend la définition exacte des essais cliniques est indiquée dans son article 2, alinéa a. comme étant « tout projet de recherche sur des personnes dans lequel les participants sont affectés dès le départ à des interventions liées à la santé afin d'évaluer les effets de ces dernières sur la santé ou sur la structure et le fonctionnement du corps humain⁸⁹ ». Ces essais peuvent être classifiés et segmentés en 3

⁸⁸ Ordonnance sur les essais cliniques hors essais cliniques de dispositifs médicaux (Ordonnance sur les essais cliniques, OClin) du 20 Septembre 2013, 810.305 (Etat le 26 mai 2022)

⁸⁹ *Ibid.*

catégories, selon leur statut sur le sol suisse. Dans son chapitre 2 intitulé « Procédure d'autorisation et de déclaration pour les essais clinique de médicaments, de dispositifs au sens de l'art. 2a, al.2 LPTh ou de transplants standardisés », Section 1 « Dispositions générales », article 19 « Classification des essais cliniques de médicaments », la OClin créée comprend 3 catégories⁹⁰ :

1. Les essais cliniques de médicaments sont de catégorie A lorsque le médicament est autorisé en Suisse et que son utilisation :
 - a. A lieu conformément à l'information professionnelle ;
 - b. S'écarte de l'information professionnelle relative à l'indication ou au dosage, mais que les critères suivants sont remplis :
 1. L'indication se trouve dans le même groupe de maladies de la Classification internationale des maladies de l'Organisation mondiale de la santé (*International Classification of Diseases, ICD*) visée à l'annexe 1, ch. 3,
 2. Il s'agit d'une maladie auto-limitative et le médicament est moins dosé que ce qui est spécifié dans l'information professionnelle, ou
 - c. Est établie comme standard dans une directive dont l'élaboration obéit à des critères de qualité reconnus internationalement.
2. Les essais cliniques de médicaments sont de catégorie B lorsque le médicament :
 - a. Est autorisé en Suisse, et
 - b. N'est pas utilisé conformément à l'al. 1.
3. Ils sont de catégorie C lorsque le médicament n'est pas autorisé en Suisse.
4. Dans des cas justifiés, un essai clinique d'un médicament autorisé en Suisse peut être classé dans une autre catégorie si cela est possible ou nécessaire du point de vue de la sécurité des médicaments ou de la garantie de la sécurité et de la santé des personnes participant à l'essai clinique.

Cette définition, ainsi que catégorisation, s'applique aussi bien à la revue réglementaire qu'à l'éthique. C'est en partant de ce postulat que la OClin se sectionne en 2 parties, selon l'organisme de revue visé, et énonce les règles s'adaptant à l'un et à l'autre. De là, la section 2, allant de l'article 24 à 29, et l'annexe 3 de l'ordonnance font état de la partie éthique, et la section 3, allant de l'article 30 à 34, et l'annexe 4 sont les guides la partie réglementaire. Ces

⁹⁰ *Ibid.*

deux versants de l'étude du dossier d'essai clinique sont d'importance égale, étant donné que les deux entités délivrent une approbation distincte et que, selon les articles 45 de la Loi fédérale relative à la recherche sur l'être humain (LRH, RS 810.30)⁹¹ pour la revue éthique et l'article 54 de la LPT, RS 812.21⁹² pour la revue réglementaire, seuls les essais cliniques ayant reçu les deux peuvent être commencés sur le sol suisse.

L'exposé ci-dessous commencera par la partie réglementaire, envoyée pour revue à l'Institut suisse des produits thérapeutiques, Swissmedic.

En quatre articles de loi, la OClin fait un état des lieux clair et simple de la procédure de demande d'autorisation d'essais cliniques, ainsi que de leurs potentielles futures modifications. Cette explication manque cependant de quelques lignes directrices, qui sont répertoriées sur le site de l'Institut, dans de nombreux documents de référence mis à disposition et actualisés très fréquemment, pour coller au maximum aux avancées techniques et technologiques de Swissmedic. Les documents tels que la Directive relative au dossier de demande d'autorisation d'un essai clinique⁹³, Directive relative au dossier de qualité pharmaceutique⁹⁴, Liste des pays avec un système de reconnaissance des contrôles des GMP (*List of Countries with recognized GMP control systems*)⁹⁵ et l'Aide à l'interprétation des obligations concernant la représentation de promoteurs étrangers⁹⁶ sont des documents applicables aux dossiers de demande déposés et qui regroupent toutes les informations nécessaires pour le bon dépôt d'un dossier d'essais cliniques.

Selon la loi fédérale suisse, les essais cliniques ayant comme catégories B et C doivent être soumis à Swissmedic. Les catégories A, selon l'article 30 de la OClin, n'y sont pas soumis, en vertu des dispositions énoncées dans l'article 54, al. 1 de la LPT.

Dans un souci de clarté mais aussi pour une vision plus globale et complète de l'exercice de soumission, l'exposé ci-dessous se basera sur le postulat que l'essai clinique discuté porte sur une catégorie C, n'ayant donc pas été encore accepté en Suisse.

⁹¹ Loi fédérale relative à la recherche sur l'être humain du 30 septembre 2011 (Etat le 1^{er} Juillet 2023), 810.30

⁹² Loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux du 15 décembre 2000 (Etat le 1^{er} juillet 2023), 812.21

⁹³ BW101_10_004e_Working instructions, Guidance Clinical Trial Application Dossier, 12.05.2023

⁹⁴ BW101_10_006e_AW – *Anweisung*, Guidance Pharmaceutical Quality Dossier, 01.04.2015

⁹⁵ BW105_00_002f_Liste pays dont le système de contrôle des BPD est reconnu, 26.06.2023

⁹⁶ Aide à l'interprétation/ Obligations concernant la représentation de promoteurs étrangers, 22.04.2014

C'est ainsi que Swissmedic, comme énoncé en article 32 de la OClin, vérifie les points suivants :

- Le dossier de demande doit être complet ;
- La sécurité du médicament, notamment la pharmacologie préclinique et clinique, la toxicologie, la galénique, la pharmacocinétique ainsi que le dosage et l'indication sont prévus ;
- L'évaluation et la gestion des risques basés sur les données relatives à la sécurité du médicament ;
- La qualité du médicament et le respect des bonnes pratiques de fabrication (*Good Manufacturing Practice, GMP*) ;
- D'autres domaines dans la mesure où cela est nécessaire pour évaluer la sécurité ou la qualité du médicament.

Ces informations seront fournies par le promoteur de l'essai clinique et classées selon une organisation spécifique, demandée par l'Institut. Swissmedic demande la construction d'une structure de dossier caractéristique et pré-déterminée, appelé eDok_KLV (KLV signifiant Klinische Versuche en allemand, et essais cliniques en français). Cette ossature, accessible depuis le site web de Swissmedic, et actualisée régulièrement, se définit comme sur la figure ci-dessous :

Folder name	Subfolder name	Folder content
00F		Application form as PDF (no scan, no electronic signature) Scanned signature page of application form
01CL		Cover Letter
02EC		EC Correspondence
03RA		Foreign Regulatory Authorities
04P	41_TP	Trial protocol
	42_MP	Master Protocol
	43_TPA	Appendices to Trial Protocol or Master Protocol
05S	51_IB	Investigator's Brochure
	52_SmPC	SmPC or Information for healthcare professionals
06G	61_GMP_DS	GMP Documents DS
	62_GMP_DP	GMP Documents DP
	63_GMP_P_L	GMP Documents Packaging, Labeling
	64_GMP_rel	GMP Documents Release
07Q	71_sIMPD	TOC_s-IMPD_components
	72_one_doc	TOC_Full IMPD
	73_m3	TOC_IMPDS with m3-Structure
08LA		Labels
09PM		Pharmacy Manual
10ASR		ASR/DSUR
11USM		Urgent Safety Measures
12RAD		Radiopharmaceuticals
13SUSAR		SUSARs (CIOMS Form)
14FSR		Final Clinical Study Report
15ISR		Interim Reports
16DIL		Dear Investigator Letter
17PIP		Pediatric Investigational Plan
18SA		Scientific Advice
19TOX		Toxicology Reports, PK/PD modelling Reports
20TA		Temporary Authorization
21MEP		Medical Devices

Image 9 - BW101_10_007e – eDok_KLV structure - Guidance on the Submission Process for Clinical Trials with Medicinal Products⁹⁷

Ce dossier, sous format type .zip, est à compléter en insérant les documents correspondant à chaque section et sous-sections et en les gravant sur un CD à destination de Swissmedic. Cette application tend à évoluer vers une version électronique dans les prochains mois.

La classification en folder et sous-folder permet une automatisation de la revue des essais cliniques et donc une meilleure efficacité sur le respect des délais imposés pour les retours réglementaires et, *de facto*, l'approbation des études. Pour standardiser de manière maximale les soumissions, l'Institut a aussi préparé une liste de documents, qui est énumérée en annexe 4 « Documents requis pour la procédure auprès de l'Institut suisse des produits thérapeutiques et auprès de l'Office Fédéral de la Santé Publique (OFSP) pour les essais cliniques de médicaments, de dispositifs selon l'art. 2a, al. 2, LPT ou de transplants standardisés, pour les essais de thérapie génique, pour les essais avec des organismes

⁹⁷ BW101_10_007e - Guidance on the Submission Process for Clinical Trials with Medicinal Products, 19.06.2023

génétiquement modifiés ou pathogènes et pour les essais cliniques de transplantation » de la OClin, notamment en sa partie 2, pour les essais cliniques de catégorie C. Ainsi, le dossier de soumission devra regrouper :

- Le formulaire de base d'application, appelé *FO Form*, en section 00F du eDok
- La lettre de présentation de l'essai clinique, contenant les informations clefs de l'essai clinique, de manière simplifiée, pour expliquer de manière synthétique le sujet de l'étude ainsi que son intérêt, son rapport bénéfice-risque défini jusqu'ici et les propriétés de la molécule utilisée, en section 01CL du eDok
- Les éventuelles décisions relatives à l'essai clinique prises par des autorités chargées de la surveillance des médicaments dans d'autres pays, incluant d'éventuelles charges et leur motivation, en section 02RA du eDok;
- Les informations sur d'éventuelles demandes pendantes devant une commission d'éthique en Suisse, et sur d'éventuelles décisions de commissions d'éthique en Suisse, en section 03EC du eDok ;
- Le protocole de recherche en section 04P du eDok,
- La brochure de l'investigateur (Investigator's Brochure, IB) incluant des données relatives à l'évaluation des risques ; si le médicament testé est autorisé pour l'utilisation prévue aux fins de l'essai dans un pays ayant un système comparable de contrôle des médicaments, l'information professionnelle correspondante peut être fournie en section 05S_51_IB du eDok ;
- La documentation de la conformité aux bonnes pratiques de fabrication (*Good Manufacturing Practice, GMP*) en section 06G du eDok, dans la sous-section pertinente pour chaque document ;
- La documentation qualité, que cela soit sous la forme d'un dossier IMPD simplifié (sIMPD) en section 01Q du eDok, sous-section 07Q_71_sIMPD, en document complet sur l'IMPD en sous-section 07Q_72_one_doc, ou en plusieurs documents lors de la présence de plusieurs IMPD en même temps en sous-section 07Q_73_3m ;
- La documentation de la conformité à l'étiquetage (labelling) correct en section 08L du eDok;
- Le manuel de pharmacie associé à l'utilisation du produit proposé à l'essai en section 09PM du eDok ;
- Les potentiels avis scientifiques déjà émis par les autorités de santé en section 18SA du eDok, si applicable ;

- Les documents portant exclusivement sur le dispositif médical utilisé dans cet essai clinique, ainsi que les documents portant sur la combinaison entre l'IMPD et le dispositif médical comme ensemble en section 21MEP du eDok, si applicable.

La compilation de la totalité de ces documents est nécessaire pour une soumission initiale d'étude clinique. A compter du jour de réception du dossier par Swissmedic, qui sera confirmé dans les sept jours calendaires suivants par accusé de réception postal, le clock-stop de revue de 30 jours commence et peut déboucher sur deux différentes options. Il est possible de recevoir une revue avec des lacunes formelles (*formal deficiencies*) dans le dossier réglementaire. Dans un tel cas, le déposant a 30 jours pour y répondre et renvoyer un dossier, sous format CD, avec le même dossier eDok rempli des documents amendés et/ou ajoutés en réponse aux demandes de Swissmedic. En 30 jours, Swissmedic devra attester de la recevabilité du dossier et potentiellement renvoyer des questions techniques (*queries*). A nouveau, le déposant dispose d'un mois calendaire pour y répondre et renvoyer le dossier avec les documents répondant aux questions de l'Institut. Ainsi, Swissmedic émettra un avis final, d'approbation ou de rejet du dossier. Cette décision sera alors communiquée à la commission d'éthique compétente et aux autres autorités cantonales compétentes. Il est important de noter que l'autorisation émise par l'Institut a valeur d'autorisation d'import du produit testé sur le territoire suisse. Il n'est donc pas nécessaire de faire, en parallèle, une demande d'importation du produit à l'essai.

L'autorisation d'essais cliniques peut être obtenue bien plus rapidement, si le dossier correspond aux attentes de Swissmedic. Ainsi, en théorie, la durée de réception de l'*approval* peut varier de 30 à 120 jours après soumission initiale.

Les différents cas pouvant être rencontrés sont schématisés dans la figure suivante :

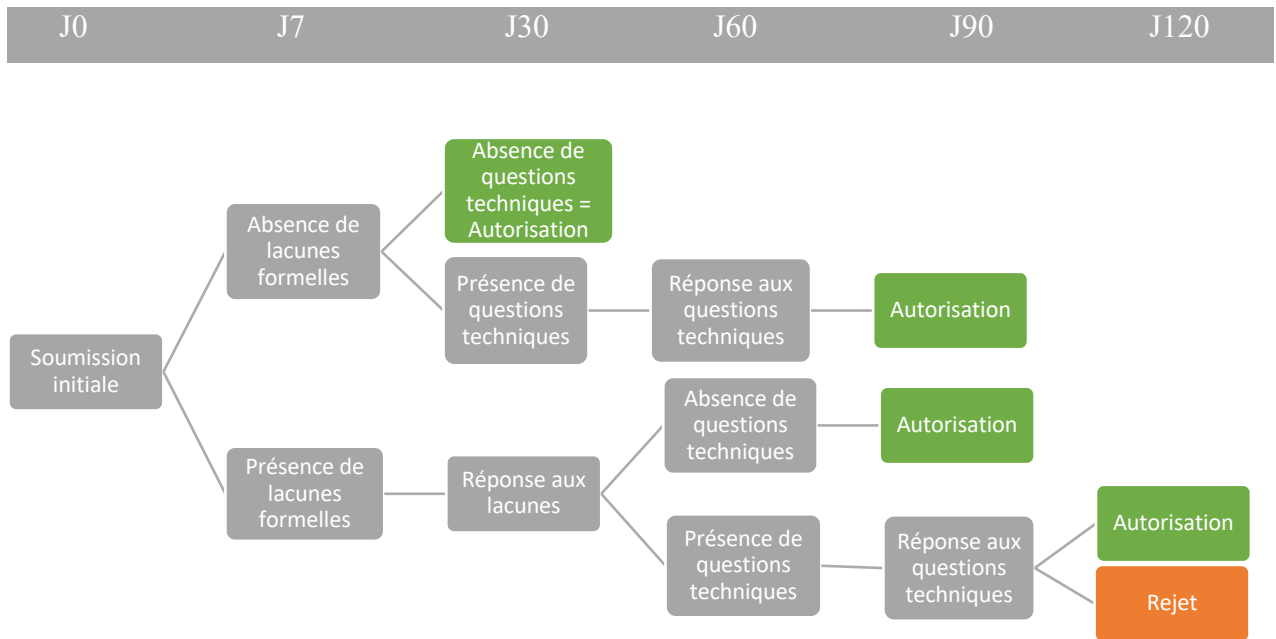


Figure 1 – Schéma de la timeline d'autorisation Swissmedic

Ainsi, la soumission réglementaire des essais cliniques reste un procédé d'autorisation relativement rapide avec un délai théorique de maximum 3 mois. Des cas de prolongation de délai, explicités dans l'article 33 de la OClin en son alinéa 3, sont possibles mais seront communiqués en amont au promoteur.

Cette autorisation conclut ainsi la validité du dossier réglementaire, selon les critères suisses et permettent de commencer la mise en place de l'essai clinique sur le territoire. Mais, comme énoncé en titre de ce chapitre, le lancement de l'étude reste conditionné à la réception de la seconde autorisation, délivrée par la commission éthique.

Il faut désormais étudier la versant éthique de la soumission des essais cliniques en Suisse. Comme cité ci-dessus, cette procédure est légalement explicitée en section 2 de la OClin, allant de l'article 24 à 29, et annexe 3.

Comme pour le dossier soumis à Swissmedic, l'ordonnance OClin fait état d'une liste, en annexe 3, des pièces réglementaires obligatoires pour la soumission de la partie éthique des essais cliniques. Dans sa section 2 « Procédure auprès de la commission d'éthique compétente » et dans les articles 24 à 29 suivants, les règles de soumission initiale et de modifications substantielles sont indiquées. Ainsi, l'article 25 définit le cadre des données requises pour l'approbation d'un essai clinique par les comités d'éthique :

« La commission d'éthique compétente vérifie :

a. que la demande soit complète ;

b. la classification dans la catégorie demandée ;

c. les données nécessaires à l'enregistrement en vertu de l'art. 64;

d. le protocole de recherche pour ce qui a trait :

1. à la pertinence de la problématique scientifique (art. 5 LRH), au choix d'une méthodologie scientifique appropriée et au respect des bonnes pratiques cliniques,

2. au rapport entre les risques et les contraintes prévisibles d'une part et l'utilité attendue d'autre part (art. 12, al. 2, LRH),

3. aux dispositions prises pour minimiser les risques et les contraintes des personnes participant à l'essai clinique et aux mesures engagées pour assurer leur protection et le suivi médical (art. 15 LRH), y compris les mesures de protection relatives au traitement des données collectées,

4. à la nécessité d'intégrer des personnes, notamment celles qui sont particulièrement vulnérables (art. 11 LRH),

5. aux critères de sélection des personnes prévues pour participer à l'essai clinique,

6. au déroulement prévu de l'information des personnes participant à l'essai clinique et de l'obtention du consentement, y compris la fixation d'un temps de réflexion approprié,

7. à un dédommagement équitable des personnes participant à l'essai clinique,

8. au respect des prescriptions relatives à l'intégrité scientifique ;

e. l'intégralité des documents relatifs au recrutement, à l'information et au consentement ainsi que leur intelligibilité, notamment en ce qui concerne l'intégration éventuelle de personnes particulièrement vulnérables ;

f. la garantie du droit à l'indemnisation en cas de dommages (art. 20 LRH) ;

g. que l'investigateur et les autres personnes qui réalisent l'essai clinique disposent de connaissances et d'une expérience suffisante dans le domaine concerné et pour la réalisation d'un essai clinique ;

h. l'existence d'infrastructures appropriées au lieu de réalisation de l'essai clinique ;

i. le financement de l'essai clinique et les accords entre le promoteur, les tiers et l'investigateur relatifs à la répartition des tâches, la rémunération et à la publication ;

j. en outre, pour les essais cliniques de médicaments ou de dispositifs au sens de l'art. 2a, al. 2, LPTh classés dans la catégorie A susceptibles d'émettre des rayonnements ionisants, la conformité à la législation sur la radioprotection ainsi que l'estimation de la dose ;

k. en outre, pour les examens de sources de rayonnement 33, la conformité à la législation sur la radioprotection ainsi que l'estimation de la dose, sauf si un avis de l'OFSP doit être sollicité en application de l'art. 28 ;

l. d'autres domaines dans la mesure où cela est nécessaire pour évaluer la protection des personnes participant à l'essai clinique.⁹⁸

Les documents sont ainsi listés en annexe 3 de la même OClin :

- « Formulaire de base incluant le résumé du protocole de recherche rédigé dans la langue nationale du lieu de réalisation et une motivation de la demande de classification dans la catégorie souhaitée ;
- Protocole de recherche ;
- Cahier d'observation (*Case Report Form, CRF*) ;
- Formulaire relatifs à l'information et au consentement, ainsi que les documents relatifs au recrutement, notamment la déclaration ou les textes des déclarations ;
- Autres documents remis à la personne participant au projet de recherche ;
- Données relatives au mode et au montant du dédommagement des personnes participant au projet de recherche ;
- Pour les essais cliniques de médicaments de catégorie B, l'information professionnelle et la brochure de l'investigateur (*Investigator's Brochure, IB*), uniquement en ce qui concerne les déviations de l'administration du produit ;
- Pour les essais cliniques de médicaments de catégorie C, la brochure de l'investigateur (*Investigator's Brochure, IB*) ;
- Curriculum vitæ de l'investigateur incluant l'attestation de ses connaissances et de son expérience, ainsi qu'une liste des autres personnes qui accomplissent l'essai clinique, avec leurs fonctions ainsi que leurs connaissances professionnelles en la matière ;

⁹⁸ Ordonnance sur les essais cliniques hors essais cliniques de dispositifs médicaux (Ordonnance sur les essais cliniques, OClin) du 20 Septembre 2013, 810.305 (Etat le 26 mai 2022), art. 25

- Données relatives aux infrastructures appropriées et disponibles au lieu de réalisation de l'essai clinique ;
- Données relatives à la sécurité du traitement des données personnelles ;
- Accords entre le promoteur, ou les tiers qu'il a mandatés, et l'investigateur, notamment en ce qui concerne le financement de l'essai clinique, la rémunération de l'investigateur et la publication ;
- Certificat d'assurance ou autre attestation de garantie d'éventuels dommages, y compris les accords qui s'y rapportent entre le promoteur, ou les tiers qu'il a mandatés, et l'investigateur ;
- Décisions ou avis éventuels rendus sur l'essai clinique par des commissions d'éthique à l'étranger, y compris les éventuelles objections et leurs motivations⁹⁹ »

⁹⁹ Ordonnance sur les essais cliniques hors essais cliniques de dispositifs médicaux (Ordonnance sur les essais cliniques, OClin) du 20 Septembre 2013, 810.305 (Etat le 26 mai 2022), annexe 3

- ▶ 1. Cover Letter *
- ▶ 2. Synopsis of the study plan *
- ▶ 3. Participant information sheet and informed consent (ICF) *
- ▶ 4. Study plan (protocol), signed and dated *
- ▶ 4a. Monitoring plan *
- ▶ 5. CRF (Case Report Form) *
- ▶ 6. Investigator's / Project Leader's CV, dated *
- ▶ 7. Investigator's proof of GCP training *
- ▶ 8. Details on infrastructure suitability and availability at the location where the trial is executed
- ▶ 9. Agreement between sponsor/commissioned institution / grant provider or other third parties and the investigator (*)
- ▶ 10. Insurance *
- ▶ 11. Other documents handed over to study participants *
- ▶ 12. Details on nature and scope/value of compensation for participants *
- ▶ 13. Staff list
- ▶ 14. Information on secure handling of biological material and personal data, and in particular on the storage thereof *
- ▶ 15. Information on reviews of this proposal by other Ethics Committees or Regulatory Authorities (Foreign or Swiss)
- ▶ 19. Investigator's Brochure (IB): Current clinical and non-clinical information on the product under investigation and its components *
- ▶ 38. Sponsor's delegation letter, signed
- ▶ 39. Miscellaneous / Varia
- ▶ 41. Final report

Image 10 – Structure de l'écran « 6. Lead EC » sur BASEC

D'un point de vue pratique dans la soumission initiale d'un dossier de catégorie C, les documents à soumettre sur les différents écrans de BASEC seront, comme montré dans l'image ci-contre :

1. Une lettre de présentation, contenant un résumé des informations importantes sur l'étude soumise à l'étude, ainsi que les données décisives quant aux bénéfices et aux risques que comportent cet essai ;
2. Le résumé du protocole de l'étude, souvent trouvé dans les premières pages du protocole intégral ;
3. Les formulaires de consentements éclairés adaptés à chaque centre impliqué dans l'étude ;
4. Le protocole de l'étude, accompagné de la page de signature du protocole signé par tous les investigateurs principaux de chaque centre d'intérêt pour l'étude ;

5. Le Cahier d'observation (*Case Report Form, CRF*);
6. Curriculum vitæ de l'investigateur, daté de moins d'un an au moment de la soumission, incluant l'attestation de ses connaissances et de son expérience ;
7. La preuve de la compliance de l'investigateur au Good Clinical Practice (GCP) qui doivent être en accord avec les formations en ligne sur la plateforme Training and Resources in Research Ethics Evaluation (TRREE) niveau investigateur demandé par Swissethics, ainsi que les *refreshers* qui doivent être fait de manière régulière ;
8. Une liste détaillant et attestant de la conformité et aptitude du centre à pouvoir supporter et maintenir l'étude, d'un point de vue technique ;

9. Contrat signé entre le Sponsor, ou représentant légal, et l'institution, validant les règles légales et le budget attribué à l'étude ;
10. Le certificat d'assurance couvrant les patients pendant la durée de l'étude, des potentiels dommages causés lors de l'exécution de l'étude ;
11. Tous les documents patients fournis aux personnes sélectionnées pour participer à l'étude, tels que des questionnaires à remplir, une carte d'identification pour attester de la participation à l'étude ainsi que d'autres documents explicatifs des procédures et de la temporalité de l'étude. Le Sponsor est juge des documents qu'il souhaite mettre à disposition du patient lors du déroulement de l'étude ;
12. Il est important de noter que la rémunération d'un patient pour une participation à une étude quelconque, sur le territoire suisse, est prohibé par l'administration suisse. Toutefois, des aménagements tels que des remboursements concernant les moyens de transport et les potentiels repas pris dans le cadre des jours de visite pour le bon déroulement de l'étude peuvent être pris en charge par le Sponsor, pour limiter la gêne occasionnée au patient et ainsi faciliter son expérience à participer à l'étude ;
13. La liste de l'équipe impliquée dans l'étude, allant de l'investigateur principal jusqu'au pharmacien en charge de la réception et collection des principes actifs, est un document classifié comme non-obligatoire mais souvent nécessaire pour la fluidité de l'essai et pour éviter tout soucis de réapprovisionnement ou de perte d'information dans la chaîne de livraison des produits testés ;
14. Cette information concernant l'utilisation future des matériaux biologiques collectés lors de l'étude sont souvent des sujets adressés dans les formulaires de consentement, pour regrouper les informations que le patient devra connaître ;
15. Cette partie est seulement applicable si la Suisse fait partie d'une deuxième vague de soumission de l'essai clinique, ce qui est très rare – cette section est donc souvent vide, car il n'y a pas d'antécédent à proposer à la revue des comités d'éthique
19. La Brochure d'Investigateur (IB) est un document nécessaire pour la revue, puisqu'il contient les informations sensibles, nécessaires à la compréhension du rapport bénéfice/risque de la molécule lors de cet essai ;
38. La délégation de pouvoir juridique n'est valable que lorsque le Sponsor accepte, par écrit, de donner certains pouvoirs à une entité tierce, généralement une CRO, pour faire un certain nombre de tâches en son nom et pour son compte ;
39. Cette section permet de mettre toutes les informations qui peuvent être pertinentes pour la revue complète du dossier, sans pour autant avoir une structure spécifique.

Dans cette section, il est recommandé de déposer le dossier IMPD ainsi que les documents qui seront proposés aux investigateurs comme guide pour la bonne réalisation de l'essai.

Les comités d'éthiques apprécient la transparence que les Sponsors peuvent avoir avec eux, ainsi le plus de documents sont déposés, le plus de chance l'étude a d'être acceptée rapidement.

De manière similaire à la revue réglementaire faite par Swissmedic, Swissethics reverra le dossier sur la base d'une timeline indicative explicitée ci-dessous.

Dès lors que le dossier est soumis sur la plateforme, le Lead EC, ainsi que les différents comités d'éthique impliqués dans l'essai, ont un délai de 30 jours calendaires maximum pour revoir les documents soumis. A la suite de ce temps imparti, si le dossier est convenable et accepté en l'état, l'autorisation de tous les comités d'éthique sera regroupée sous l'égide d'une seule autorisation édicté par le Lead EC. Cependant, si l'un ou plusieurs des comités ont des observations, remarques, commentaires, comme cela est souvent le cas sur les documents éthiques et notamment sur les consentements éclairés, le Lead EC émettra un avis avec toutes les observations de chaque EC dans une seule lettre de *queries*. De là, le Sponsor a un délai de 30 jours pour répondre à ces interrogations et resoumettre les nouveaux documents sur la plateforme. A nouveau, 30 jours seront alloués aux comités d'éthique pour revoir les nouveaux documents et émettre un avis. Si celui-ci est positif, l'autorisation d'essai clinique sera transmise au Sponsor via la plateforme. Il se peut, dans des cas extrêmes, qu'une deuxième salve de *queries* soit envoyée au promoteur. A nouveau, 30 jours sont alloués au promoteur pour y répondre, et 30 jours sont alloués aux comités pour trancher du devenir de l'essai. Au terme de ces différents tours de revues, l'essai sera alors autorisé ou rejeté.

Les différentes situations pouvant être rencontrées sont schématisées dans la figure suivante :

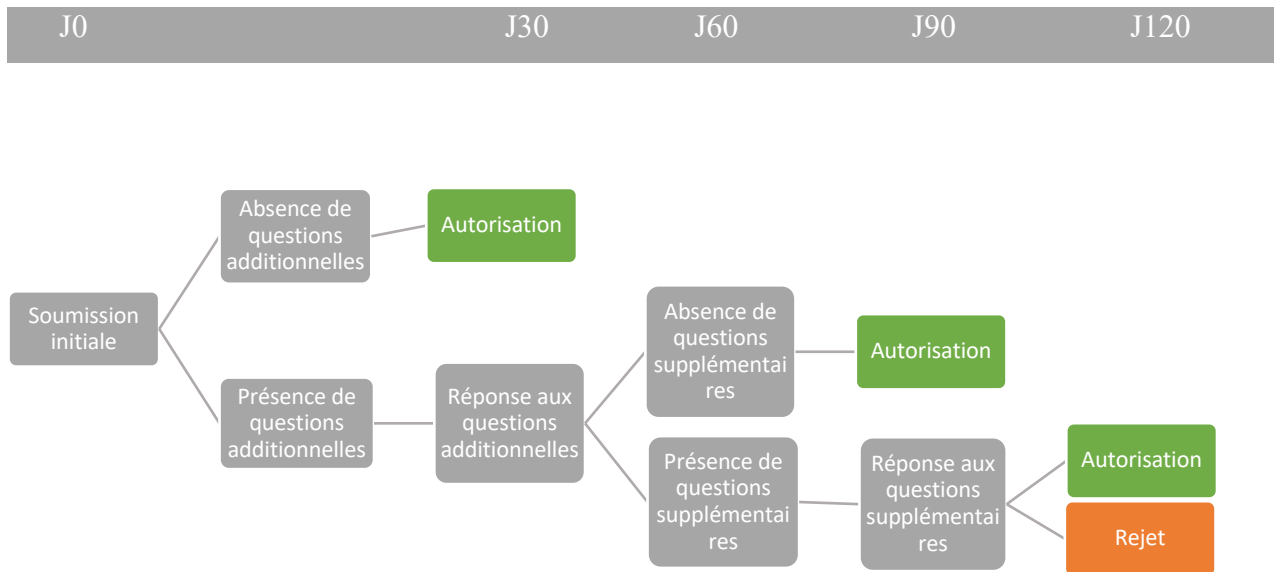


Figure 2 - Schéma de la timeline d'autorisation Swissethics

Cette étude montre ainsi un fort parallèle, voire une quasi-similitude entre les documents demandés par la plateforme CTIS et les autorités helvétiques, notamment dans la partie 1, qui représente la soumission faite à l'autorité Swissmedic. Il est donc pertinent de se demander les raisons de la non-adhésion à la soumission européenne centralisée par la Suisse, et si celle-ci sera un jour envisageable.

Section II. La particularité suisse discutée dans une Europe du médicament centralisé

Le règlement (UE) n°536/2014 du parlement européen et du conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain unifie la réglementation des pays de l'Union Européenne pour l'autorisation de mise en place des études cliniques interventionnelles. Cette harmonie a été créée dans le but de simplifier l'accès au marché des produits innovants dans tous les pays touchés et dans une temporalité similaire pour permettre à la population européenne une équité d'accès aux soins de pointe. Cet idéal d'homogénéité ne semble pourtant pas convaincre le pays helvète, ou ne semble pas accepter l'indépendantisme de ce pays envers l'Union européenne. Le choix de la Suisse de rester en dehors de l'Espace économique semble ancré d'une façon quasi-définitive.

Pour en comprendre les tenants et les aboutissants, il faut d'abord énumérer et étudier les raisons de ce recours à l'indépendantisme suisse, mais aussi les limites que cela peut apporter en matière d'éthique et de soins à la population helvète.

A – Le maintien insolite de l'indépendantisme suisse

La volonté de la Suisse de garder sa souveraineté nationale est liée à son histoire, sa culture et ses valeurs politiques. Pays de coutume neutre et autonome, c'est dans un esprit de continuité que la Suisse a désiré rester en retrait de la formation de l'Union Européenne. Depuis toujours, sa politique extérieure est basée sur une neutralité armée : depuis 1815, elle assume sa neutralité envers tous les conflits armés entourant ses frontières, mais est dans son droit d'être armée. La seule condition est de n'utiliser ces ammunitions seulement si le territoire helvète est attaqué, ce qui, pour le moment, n'a jamais été intenté. Cela renforce l'image internationale de pays pacifique et pacifiste. Cette volonté de neutralité est très ancrée dans sa politique générale et a d'ailleurs permis au peuple suisse de façonner sa souveraineté et son autonomie économique au fil des années, n'ayant finalement pas besoin de l'appui des pays frontaliers pour continuer à subsister sur la scène internationale.

Étant un pays relativement petit en superficie, la politique économique suisse peut se permettre d'être très malléable et s'ajustant de manière plus naturelle au fil des années, pour s'adapter au mieux aux besoins et intérêts du territoire. Cette autonomie économique permet de consolider les priorités nationales et d'y répondre sans tenir compte de tierces parties, comme cela peut être le cas dans le schéma de l'Union Européenne.

Le pays helvète semble aussi vouloir sa souveraineté par soucis de continuité et de maintien de son identité culturelle. Pays déjà très multiculturel, avec quatre langues officielles qui sont le français, l'italien, l'allemand et le romanche, le territoire a su regrouper, sur ses 41 285km² une diversité hors-norme, lui apportant déjà une richesse culturelle assez importante. De plus, de grandes diasporas portugaises et turques sont apparues ces derniers siècles, développant encore plus l'interculturalité du pays. La Suisse se suffit à elle-même en matière de diversité ? D'un point de vue strictement politique, la Suisse est une confédération de 26 cantons, précédemment énoncés dans ce rapport. Le pays est connu et respecté à travers le monde pour son système de démocratie directe très développé, avec une influence citoyenne très importante et impactante, par le biais de votations, de référendums et d'initiatives populaires mises en place dans chaque canton, en fonction de ses besoins et priorités. Une telle implication de la population dans la vie politique du pays n'est en effet pas aussi simple d'application dans une union de 27 pays, dont la superficie est 100 fois plus importante que le pays helvète. Cela permet aussi de ne pas impacter les institutions politiques et systèmes de gouvernance déjà bien établis et ancrés tant dans les populations que dans le fonctionnement journalier du pays.

En cherchant à garder son indépendance et sa particularité, la Suisse a réussi à créer une forme de marque de fabrique quant à ses produits et sa qualité. Ainsi, le système suisse semble être une machine apte à naviguer à travers l'Union Européenne, notamment grâce à la conclusion des nombreux accords bilatéraux, permettant une forme d'entre-deux pour l'enclave helvète dans le territoire de l'Union. Ces accords ont d'ailleurs eu un impact très important sur le droit pharmaceutique, avec des particularités qui restent propres au territoire suisse :

- Comme expliqué dans ce rapport en son A, en section I du chapitre II de la Seconde Partie, l'AMM suisse a une valeur très intéressante pour les pays de l'Union, mais la réciproque n'est pas applicable. Une AMM délivrée par l'EMA ne permet pas à un médicament d'être jugé de qualité suffisante pour être mis sur le marché suisse sans étude qualitative supplémentaire.
- D'un point de vue du *Market Access*, les prix des médicaments en Suisse sont fixés de manière arbitraire, contrairement aux pays de l'Union Européenne qui se doivent de s'aligner au maximum entre les territoires.
- Concernant les dispositifs médicaux, bien que les systèmes mitoyens présentent des similitudes, la révision de la réglementation récente de l'Union (par son règlement UE 2017/745) a créé une distorsion des attentes en matière d'évaluation et de surveillance. Ceux-ci seront sûrement étudiés et peut être implémentés lors de la revue de la législation suisse sur le sujet.

Globalement, bien que les règles de droit pharmaceutique entre les deux territoires présentent de nombreuses similitudes, il existe des différences liées au statut de la Suisse en tant que pays non-membre de l'UE. Ces différences peuvent affecter certains aspects de la réglementation pharmaceutique, mais les deux juridictions partagent des objectifs communs en matière de protection de la santé publique et de sécurité des médicaments. Tout en souhaitant garder sa particularité, la Suisse a un devoir d'homogénéisation de sa législation pour rester pertinente et compétitive sur le marché international.

B – La possibilité imprécise d'une homogénéisation des modèles suisse et européen

C'est avec la clôture de cet exposé, sur la soumission des essais cliniques sur le continent européen et l'étude de la particularité suisse, que vient naturellement le questionnement hypothétique d'une adhésion de la loi suisse au règlement UE n°516/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain, voire une potentielle future intégration à l'Union Européenne.

Il est vrai qu'une incorporation de la Suisse dans l'entité européenne aurait des avantages non-négligeables. En plus d'une unité géographique appuyée et du renforcement du pouvoir décisionnel de l'Union au niveau international, il y aurait des intérêts importants d'un point de vue de la santé des populations touchées ; notamment de la population helvète. Les objectifs et avantages du règlement, qui sont la mise sur le marché des médicaments dans une temporalité similaire, permettrait aux patients suisses de pouvoir accéder aux médicaments de pointe en même temps que tous les pays de l'Union Européenne l'englobant. Actuellement, il se peut qu'un retard soit constaté, dû aux délais spécifiques aux autorités suisses, qui découlent aussi de l'approbation binaire des essais cliniques sur le territoire. Si l'approbation des essais est plus longue que pour les pays de l'Union Européenne, ce qui est généralement le cas et engendre ainsi une fin d'essais cliniques plus tardive sur le sol suisse, l'AMM arrivera *in fine* de manière plus tardive et pourrait mettre en péril de quelques mois, voire dans certains cas de quelques années, la santé des patients qui n'auraient pas forcément accès aux dernières innovations pharmaceutiques. Il est vrai qu'objectivement une utilisation homogène de la CTR et du CTIS présenterait des avantages plus qu'importants, pour toutes les parties impliquées.

Malgré ces intérêts de santé publique, la contrainte première d'utilisation du règlement européen est, par définition, la non-appartenance du pays à l'Union. Ainsi, les infrastructures, la politique et les institutions ne sont pas aux normes de l'Union, comme cela a pu être discuté dans le A de cette section. Les Suisses, très attachés à leur système, ne pourraient que difficilement se plier aux exigences européennes, malgré l'attractivité que cela pourrait générer dans le domaine pharmaceutique. Cela ne semble pas être assez attractif pour eux afin de faire pencher la balance du côté de l'Union Européenne.

En reprenant une majorité des arguments avancés dans la section ci-dessus, la Suisse ne souhaite pas renoncer à sa souveraineté sur son territoire, sur ses décisions et sur sa capacité à choisir ses directives et lignes directrices quant au futur économique et social du pays mais aussi sur les politiques migratoires et étrangères effectuées sur son territoire, ce qui ne serait pas le cas si elle intégrait l'UE. Outre le coût très important pour une mise en adéquation, non-voulue par la société d'après les derniers référendums effectués à ce sujet sur le territoire, des institutions et de la législation suisse à celle de la communauté, les citoyens suisses et ne sont pas prêts à rentrer dans le système de l'Union, où leur devoir citoyen serait beaucoup plus restreint car calqué au modèle européen global. De plus, la question de l'intérêt personnel suisse, principe très ancré dans un pays ayant toujours fait cavalier seul, contre l'intérêt commun européen reste un sujet très controversé dans la population helvète, qui semble encore réticente

à partager et diversifier son point de vue sur la gestion des avantages et inconvénients de son territoire.

La réponse à la question fondamentale qu'est « l'Union Européenne peut-elle espérer un jour une adhésion de la Suisse en son sein ? » semble malheureusement déjà close par une réponse négative.

Mais, il reste envisageable de créer une particularité suisse nouvelle, tout comme déjà mise en place avec les accords bilatéraux I et II de 1999 et 2006 ainsi qu'avec l'adhésion à l'espace Schengen en 2008. Malgré quelques négociations malheureuses en 2021, lors de la révision des accords bilatéraux sur la potentialité d'un traité de collaboration plus approfondis entre l'UE et la Suisse, il reste encore beaucoup d'espoir pour qu'une entente soit trouvée entre les deux entités, permettant ainsi de garder une forme de prestige du continent européen dans sa globalité à l'international.

Cependant, dans une situation politique aussi délicate que celle vécue aujourd'hui, avec les différents conflits grevant le continent de sa prestance au niveau mondial, il ne faut pas exclure une potentielle révision et réduction des accords signés avec la Suisse, pour rappeler l'importance de l'appartenance européenne.

Dans une Union en plein mouvement et avec une forme d'instabilité, il se peut qu'un repli sur ses frontières, et de ce fait une forme de retenue quant aux prérogatives allouées à la Suisse par les RAM, se fassent sentir et isole un peu plus le pays. D'un point de vue pharmaceutique, l'impact peut aller d'une influence mineure à majeure, selon l'intensité du retrait européen dans les négociations. L'innovation scientifique étant internationale, restera-t-elle toujours à portée du peuple suisse, même si un remaniement politique advenait ?

Conclusion

L'expérimentation sur l'être humain est un sujet qui aura su passionner l'Homme, de l'Antiquité jusque de nos jours encore. Sa place dans le développement de la connaissance médicale et pharmacologique est restée centrale au fil des siècles. Mais tout avancée amène avec elle ses potentialités de débordements, qui ont pu être constatés lors de la seconde guerre mondiale. L'évènement tragique de l'Holocauste a été un électrochoc rappelant un aspect, jusqu'ici négligé, de l'expérimentation clinique : l'éthique.

Bien qu'effleurée par les philosophes du passé, il aura fallu attendre 1947 pour enfin obtenir un texte édictant les règles sur la considération de l'être humain participant à une expérimentation. De celui-ci a découlé un ensemble de nombreux textes, déclarations, directives, règlements, qu'ils soient internationaux ou communautaires, dédiés à encadrer la position du patient, dans ces situations sensibles et pourtant vitales au développement de la pharmacologie et médecine moderne. Le terme d'essais cliniques aura ainsi été défini et affiné au travers des derniers textes implémentés.

La nécessité d'un encadrement législatif des essais cliniques est devenue l'un des points d'ancrage de la réflexion réglementaire des dernières décennies, sur les différents continents et notamment dans une Union Européenne en pleine formation et expansion. Le continent européen, cherchant à créer une unité territoriale pour faire face aux autres entités mondiales, a réussi à mettre en place un règlement exceptionnel pour la réalisation des essais cliniques.

Combinant les efforts de toutes les institutions nationales et en leur assignant une revue simultanée et commune des aspects scientifiques et éthiques des essais cliniques en devenir, le règlement n°536/2014 aura réussi un tour de force qui simplifiera la mise sur le marché des médicaments sur l'ensemble du territoire européen.

Malgré toutes ces avancées communautaires louables, le territoire suisse, enclavé dans l'entité géographique européenne, persiste à vouloir garder son identité nationale souveraine. Avec un modèle de revue et d'approbation des essais cliniques relativement similaire à celui mis en place sur le territoire européen, la Suisse persiste comme compétiteur important dans le développement mondial de la recherche et du développement pharmaceutique.

Bien qu'une entité européenne totale rendrait le continent encore plus puissant dans l'échiquier mondial, le travail de coordination entre les nations le formant, notamment par le biais d'accords de reconnaissance mutuelle, continue de fonctionner et de permettre l'évolution parallèle et synergique des puissances européennes et suisses.

Bibliographie

1. Y. Bardie, « *Essais Cliniques - Du patient à l'objet de science* », Sauramps Médical, 2013.
2. B. Halioua, « *Le procès des médecins de Nuremberg, l'irruption de l'éthique biomédicale* », Éditions érès 2017
3. B. Massin, « L'euthanasie psychiatrique sous le IIIe Reich : la question de l'eugénisme », *L'information psychiatrique*, n°8, octobre 1996, p. 811-822.
4. Case No. 1, The Medical Case, charged twenty doctors and three medical assistants.
5. J.-M. Varaut, *Le procès de Nuremberg*, Paris, Plon, 1982, p. 35.
6. A.C. Celse, *Traité de médecine*, traduit par H. Ninnin, 1838, in praefatio, p. 5-9.
7. F. Regnault, *Revue de médecine et de chirurgie*, 27 (9), 1929, p. 285-286
8. J.K. Crellin, “*Anton Storck (1731-1803) and British therapeutics*”, *Clio. Med.*, n°9, 1974, p. 103-108.
9. A. Prochiantz, *Claude Bernard, la révolution physiologique*, Paris, Puf, 1990, p. 96.
10. A. Scholz, F. Wasik, “*Albert Neisser, 1855-1916*”, *Int. J. Dermatol.*, n°24, 1985, p. 73-77.
11. Hoerni B., Saury R., *Le Consentement en médecine*, Masson, 1998 ; pp. 71-82.
12. J.-F. Saluzzo, *La guerre contre les virus*, Paris, Plon, 2004, p. 52.
13. C. Nicolle, *L'Expérimentation en médecine*, 1934, p.52-81.
14. « “Code de Nuremberg” : traductions et adaptations en français », dans *Des cobayes et des hommes : expérimentation sur l'être humain et justice*, Paris, Belles Lettres, 2011.
15. Déclaration de Genève, adoptée par la 2e Assemblée générale de l'Association Médicale Mondiale, Genève, Suisse, Septembre 1948 (version amendée de 2020).
16. Declaration of Helsinki, Recommendations guiding doctors in clinical research, June 1964.
17. Déclaration d'Helsinki de l'AMM – Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains, adoptée par la 18^{ème} Assemblée générale de l'AMM, Helsinki, Finlande, Juin 1964 et amendés jusqu'en octobre 2013
18. Directive 65/65/CEE du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques.
19. Deuxième directive 75/319/CEE du Conseil du 20 mai 1975 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaire et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques.
20. Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.
21. Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain.
22. Règlement (UE) n°536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE.
23. ICH M2 EWG, Electronic Common Technical Document Specification, V 3.2.2, 16 Juillet 2008.
24. Format eCTD obligatoire pour toutes les procédures | AFMPS [Internet]. [cité 7 févr 2021]. Disponible sur: https://www.afmps.be/fr/news/format_ectd_obligatoire_pour_toutes_les_procedures
25. ICH M4 : The Common Technical, <https://www.ich.org/page/ctd>

26. ICH Harmonised Guideline, M4, Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use, current Step 4 version dated June 15, 2016.
27. ICH Harmonised Tripartite Guideline, The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality – M4Q(R1), current Step 4 version dated 12 septembre 2002, implémentée en Europe le 1er Mars 2003, reference: CPMP/ICH/2887/99.
28. ICH Harmonised Tripartite Guideline, The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Safety – M4S(R2), current step 4 version dated 20 décembre 2002, implémentée en Europe le 1er Mars 2003, reference: CPMP/ICH/2887/99.
29. ICH Harmonised Guideline, M4, Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use, current Step 4 version dated June 15, 2016.
30. European Medical Agency, ICH Topic E3, Structure and Content of Clinical Study Reports, step 5, Note for guidance on Structure and Content of Clinical Study Reports (CPMP/ICH/137/95).
31. ICH Harmonised Guideline, Revision of M4E guideline on enhancing the format and structure of benefit-risk information in ICH efficacy - M4E(R2), current step 4 version dated 15 june 2006, implémentée en Europe le 1er Janvier 2017, reference: CPMP/ICH/2887/1999.
32. Pharmacocinétique – paramètre pharmacocinétiques, les points essentiels, site du collège national de Pharmacologie Médicale, pharmacomedicale.org.
33. Bioéquivalence, Glossaire du Ministère de la Santé et de la Prévention française ; publié le 13 juin 2016.
34. GORTEC, Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête et Cou, section Grand Public, La recherche cliniques, les différentes phases des essais cliniques, « *Quelles sont les différents types d'essais cliniques ?* », <https://www.gortec.net/index.php/fr/grand-public/la-recherche-clinique/les-differentes-phases-des-essais-cliniques>.
35. Types d'actes juridiques de l'Union, selon le glossaire virtuel de la Commission européenne en date du 07 Aout 2023 dans sa version française : https://commission.europa.eu/law/law-making-process/types-eu-law_fr.
36. Avis aux Promoteurs – Essais cliniques de médicaments relevant du règlement européen n°536/2014, partie 1, Disposition générales, version du 01 février 2022.
37. Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials (27 January 2022, EMA/CHMP/QWP/545525/2017 Rev. 2).
38. Avis promoteurs – *Essais cliniques de médicaments relevant du règlement européen n°536/2014 (REC) – partie II – demande d'autorisation d'essai clinique, début de l'essai et conversion des essais de la directive 2001/20/EC vers le REC*, ANSM.
39. *CTIS Evaluation timelines, CTIS Training Programme*, version 1.2, January 2023, European Medicines Agency.
40. S. Brändli (trad. Madeleine Kobel), « Santé », sur *Dictionnaire historique de la Suisse (DHS)*, 6 décembre 2012
41. Convention intercantonale du 3 juin 1971 sur le contrôle des médicaments, 821.20.1.
42. Swissmedic, Rapport d'activité 2012, p.8.
43. Accord du 21 juin 1999 entre la Confédération suisse et la Communauté européenne relatif à la reconnaissance mutuelle en matière d'évaluation de la conformité (avec annexes et acte final), RS 0.946.526.81, entrée en vigueur le 1^{er} juin 2002.

44. Mandat Consortium Australie, Canada, Singapour, Suisse et Royaume-Uni (Consortium Access), version 1.1, septembre 2020.
45. Swissmedic, Access Consortium, révision du 30 Septembre 2020.
46. Consortium Access, Plan stratégique 2021-2024, 22 Juin 2021, Swissmedic webpage.
47. Swissethics, Association suisse des Commissions d'éthiques de la recherche, Accueil.
48. Loi relative à la recherche sur l'être humain, LRH, du 30 septembre 2011 (État le 1er Juillet 2023).
49. Ordonnance sur les essais cliniques hors essais cliniques de dispositifs médicaux (Ordonnance sur les essais cliniques, OClin) du 20 Septembre 2013, 810.305 (Etat le 26 mai 2022).
50. Loi fédérale relative à la recherche sur l'être humain du 30 septembre 2011 (Etat le 1^{er} Juillet 2023), 810.30.
51. Loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux du 15 décembre 2000 (Etat le 1^{er} juillet 2023), 812.21.
52. BW101_10_004e_Working instructions, Guidance Clinical Trial Application Dossier, 12.05.2023.
53. BW101_10_006e_AW – *Anweisung*, Guidance Pharmaceutical Quality Dossier, 01.04.2015.
54. BW105_00_002f_Liste pays dont le système de contrôle des BPD est reconnu, 26.06.2023.
55. Aide à l'interprétation/ Obligations concernant la représentation de promoteurs étrangers, 22.04.2014.
56. BW101_10_007e - Guidance on the Submission Process for Clinical Trials with Medicinal Products, 19.06.2023.

L'université n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses.

Les opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

Vu et permis d'imprimer

Montpellier, le

P/ le Président de l'Université de Montpellier et par délégation

Le Directeur d'U.F.R.

L'enregistrement réglementaire des essais cliniques : comparatif entre les modèles de l'Union Européenne et de la Suisse

Résumé

Plus de 2600 études cliniques ont été initié en 2021 sur le sol français. Un nombre extraordinaire, pour un sujet qui aura longtemps été l'élément central des discussions légale, éthique, philosophique, administrative, réglementaire. Pouvant être retracée jusque dans les années 2000 avant J.-C., l'expérimentation sur l'être humain anime encore et toujours les corps médical, pharmaceutique et législatif, qui tentent de les rendre les plus acceptables possibles, selon les dogmes des différentes époques.

Le règlement n°536/2014, relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain, vient de transformer le paysage réglementaire de l'Union Européenne dans le domaine de la recherche et de développement pharmaceutique. Après des décennies de légifération sur le sujet épineux de l'expérimentation sur l'être humain, ce texte vient instaurer les dernières règles pour l'approbation des essais cliniques sur le territoire communautaire. Cherchant à aplanir et harmoniser ce travail de revue, le règlement tire les leçons des horreurs du passé, des précédents textes de lois en la matière, et les met en application directe.

Dans un contexte où l'unité et l'harmonisation sont les clefs de voute d'une Union forte et compétitrice, la nation suisse reste indépendante et immuable face aux puissances mondiales. Avec un système national efficacement élaboré, l'enclave helvète semble tenir honorablement son rang de nation compétente pour continuer son développement et rester à la pointe de la technologie pharmaceutique, au niveau mondial.

Titre en anglais

Regulatory submission of Clinical Trials: comparison between the European Union's and the Swiss' models.

Mots-clés

Enregistrement ; réglementation ; essais cliniques ; Suisse ; Union Européenne ; CTIS ; Swissmedic ; Swissethics ; règlement (UE) n°536/2004