

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : **2020**

**THESE 2020/TOU3/2098**

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement  
par :

Elsa GRELIER

**NOUVEAU REGLEMENT EUROPEEN RELATIF AUX ESSAIS CLINIQUES :  
PREPARATION A LA MISE EN APPLICATION  
PAR L'ANSM ET PAR UN LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE**

16 décembre 2020

Directeur de thèse : Professeur Florence TABOULET

**JURY**

Président : Pr Bettina COUDERC  
1er assesseur : Pr Florence TABOULET  
2ème assesseur : Dr Anne-Laure BAUMIER  
3ème assesseur : Dr Lucie CHABROL

**PERSONNEL ENSEIGNANT**  
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier  
au 1er octobre 2020

**Professeurs Emérites**

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

**Professeurs des Universités**

**Hospitalo-Universitaires**

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

**Universitaires**

Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

## Maîtres de Conférences des Universités

### Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

### Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
Mme DERAËVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

### Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme LARGEAUD L.	Immunologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S	Biophysique
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique

### Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

M. François-Xavier TOUBLET	Chimie Thérapeutique
----------------------------	----------------------

# À mes collègues de travail

Je remercie l'ensemble des collaborateurs du département GCTO (Global Clinical Trial Operations), au sein du laboratoire MSD France, pour m'avoir entourée et soutenue durant l'écriture de ma Thèse. Un immense merci à l'équipe des COM (Clinical Operations Managers), et tout particulièrement à mes amis Hanane, Juliette et Lucas, pour leur esprit de bienveillance, de partage et leur bonne humeur quotidienne. Enfin, j'adresse mes remerciements les plus sincères à Laurence, Dorothée et Régis pour avoir cru en moi et m'avoir donné la chance de m'épanouir professionnellement.

# À mes amis de la faculté

Je vous remercie d'avoir égayé mon quotidien durant ces six années consacrées à la formation initiale du métier de Pharmacien. Malgré la distance géographique actuelle, vous avez su être à mes côtés et vos encouragements m'ont permis d'achever ce projet. Merci d'avoir contribué à de si beaux moments. À nos prochaines retrouvailles qui, je l'espère, auront lieu sous peu...

# À mes amies de toujours

Bérengère et Justine, je vous remercie pour votre soutien et votre folie omniprésents. L'amitié que nous partageons depuis notre plus jeune âge nous a permis de forger de merveilleux souvenirs. Pour toutes les occasions manquées où je n'ai pas su vous la montrer, je vous exprime ici toute mon affection.

# À mes grands-parents

Je vous remercie pour m'avoir encouragée et soutenue depuis toujours. Je vous suis reconnaissante d'avoir contribué à mon éducation et d'avoir fait de moi la personne que je suis aujourd'hui. J'ai une pensée toute particulière pour mon grand-père paternel, lui qui accordait une grande importance à la réussite scolaire, universitaire et professionnelle ; j'aurais aimé partager cette étape de ma vie avec toi.

# À mon compagnon

Clément, je te remercie infiniment pour le soutien, la force et le bonheur que tu m'apportes chaque jour. Je sais à quel point cette année fut difficile et je te suis reconnaissante de m'avoir épaulée au quotidien. Merci d'être à mes côtés, de partager mes rires et mes peines, depuis plus de six ans maintenant. Nos plus beaux moments sont encore à venir...

# À mes parents

Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez donné et inculqué. Sans vous, rien n'aurait été possible ; je vous dédie ce travail. J'espère, un jour, faire aussi bien que vous. Parce que je ne l'exprime pas suffisamment, je l'écris ici : dans mon cœur, il n'y aura jamais assez de place pour porter tout l'amour que j'ai pour vous. MERCI.

# À mes Juges

Madame le Professeur Florence Taboulet, Professeur de Droit pharmaceutique et Économie de la Santé à la Faculté des Sciences pharmaceutiques - UMR 1027 Inserm-Université de Toulouse III, Epidémiologie et analyses en santé publique - Trajectoires d'innovations en santé : enjeux bioéthiques et impact en santé publique, je tiens à vous adresser mes plus sincères remerciements pour avoir accepté de diriger cette thèse, pour vos précieux conseils et votre expertise. Je vous remercie également pour votre implication dans la formation académique des étudiants en Pharmacie. Soyez assurée de mon profond respect et de ma gratitude.

Madame Anne-Laure Baumier, Docteur en Pharmacie et Chef de Projet Opérations Cliniques au sein du laboratoire pharmaceutique MSD, je te remercie chaleureusement pour ton intérêt, ton soutien et ta grande disponibilité tout au long de ce projet. Dès mon apprentissage, tu m'as partagé tes riches connaissances et expériences variées. Tu as su me transmettre les compétences nécessaires pour exercer, aujourd'hui, ce métier qui me plaît tant. Pour tout cela, je ne te remercierai jamais assez.

Madame Lucie Chabrol, Docteur en Pharmacie et Chargée d'affaires réglementaires au sein du laboratoire MEDAC, je vous remercie de prendre part à mon Jury de Thèse ainsi que pour votre investissement.

# À mon Président de Thèse

Madame le Professeur Bettina Couderc, Professeur de Biologie Moléculaire et Biotechnologies à l'UFR Pharmacie - Université Paul Sabatier Toulouse, vous me faites l'honneur de présider ma thèse ce jour et je vous en remercie. Je vous exprime également ma gratitude pour vos enseignements dispensés durant mon cursus universitaire. Veuillez recevoir ici toute ma reconnaissance et mon profond respect.

# Table des matières

Liste des abréviations.....	9
Table des illustrations.....	11
Introduction .....	13
Première partie - Les essais cliniques .....	15
Chapitre I - L'évolution historique des essais cliniques .....	16
Section I - L'Antiquité.....	16
Section II - Le Moyen Âge.....	17
Section III - La Renaissance .....	18
Section IV - Le XVII <sup>ème</sup> siècle .....	19
Section V - Le XVIII <sup>ème</sup> siècle .....	20
Section VI - Le XIX <sup>ème</sup> siècle .....	21
Section VII - Du XX <sup>ème</sup> siècle à aujourd'hui .....	23
Chapitre II - Les étapes du développement du médicament .....	28
Section I - La recherche et la découverte.....	28
Section II - Le développement pré-clinique .....	31
Section III - Le développement clinique .....	34
Section IV – La demande d'autorisation de mise sur le marché.....	39
Section V – La gestion du cycle de vie post-AMM et pharmacovigilance .....	41
Chapitre III - Le cadre éthique et juridique de la recherche clinique .....	42
Section I - Les fondements de la recherche clinique éthique .....	42
Section II - La réglementation internationale.....	43
Section III - Le cadre législatif et réglementaire national : en France .....	46
Deuxième partie - Le Règlement (UE) No 536/2014 du Parlement Européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain.....	50
Chapitre I - Un contexte actuel appelant au changement.....	51
Section I - Le déclin progressif de la recherche clinique en Europe .....	51
Section II - La délocalisation de la recherche clinique.....	56
Chapitre II – L'évolution réglementaire au service de l'attractivité européenne .....	62
Section I - La recherche clinique redéfinie .....	62
Section II - Une autorisation unique et simplifiée .....	63
Section III - La reconnaissance du rôle des patients .....	71
Section IV - Une volonté de transparence.....	72
Chapitre III - Des défis à relever .....	75
Section I - Une mise en application tardive et timide.....	75
Section II - Des comités d'éthique marginalisés.....	75
Section III - De vagues exigences en matière de qualifications des investigateurs .....	77

Troisième partie - La préparation nécessaire à l'introduction du règlement .....	80
Chapitre I - L'ANSM, une autorité réglementaire pionnière en matière d'anticipation .....	81
Section I - La Voluntary Harmonisation Procedure ou VHP .....	81
Section II - La « phase pilote » .....	82
Section III - Les procédures Fast-Track ou les dispositifs accélérés d'autorisation d'essais cliniques .....	90
Section IV - Le Guichet Innovation et Orientation (GIO) .....	94
Chapitre II - MSD, un laboratoire pharmaceutique international engagé dans le processus de préparation .....	96
Section I - Travail d'anticipation mené sur le plan national : exemple de la filiale MSD France .....	97
Section II - Phase préparatoire menée par une cellule de travail internationale .....	103
Conclusion .....	114
Bibliographie .....	116
RESUME .....	121



# Liste des abréviations

- ADME : Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion
- ADN : Acide DésoxyriboNucléique
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
- ARNm : Acide RiboNucléique messenger
- ARS : Agence Régionale de Santé
- BPC : Bonnes Pratiques Cliniques
- BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication
- BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire
- CIOMS : Council for International Organizations of Medical Sciences
- CMV : CytoMégaloVirus
- CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
- CNRIPH : Commission Nationale de la Recherche Impliquant la Personne Humaine
- CPP : Comité de Protection des Personnes
- CSIS : Conseil Stratégique des Industries de Santé
- CSP : Code de la Santé Publique
- CTD : Common Technical Document
- CTFG : Clinical Trials Facilitation Group
- CTIS : Clinical Trials Information System
- DAEC : Dossier d'Autorisation d'Essai Clinique
- DME : Dossier du Médicament Expérimental
- DMT : Dose Maximale Tolérée
- EEE : Espace Economique Européen
- EMA : European Medicines Agency
- EMC : États Membres Concernés
- EMR : État Membre Rapporteur
- FDA : Food and Drug Administration
- FDAAA : Food and Drug Administration Amendments Act
- FT1 : procédure Fast-Track 1
- FT2 : procédure Fast-Track 2
- GCD : Global Clinical Development
- GCTO : Global Clinical Trial Operations
- GIO : Guichet Innovation et Orientation

- GRACS : Global Regulatory Affairs and Clinical Safety
- ICH : International Conference on Harmonization
- ICMJE : International Committee of Medical Journal Editors
- MSD : Merck Sharp & Dohme
- NA : Non Applicable
- NOAEL : No Observed Adverse Effect Level
- OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Economiques
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- PIP : Plan d'Investigation Pédiatrique
- QA : Quality Assurance
- RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
- RGPD : Règlement Général sur la Protection des Données
- RIPH : Recherche Impliquant la Personne Humaine
- R&D : Recherche et Développement
- SUSAR : Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
- UE : Union Européenne
- VHP : Voluntary Harmonisation Procedure
- VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
- WMA : World Medical Association

# Table des illustrations

Figure 1 : Les étapes clés de la Recherche et Développement (R&D) sur les médicaments (6).....	27
Figure 2 : Répartition des cibles exploitées dans le domaine de la R&D des médicaments (8) .....	30
Figure 3 : Constitution du protéome et implication dans la recherche de la cible thérapeutique (8).....	30
Figure 4 : Caractéristiques et objectifs des phases du développement clinique (6) .....	35
Figure 5 : Les dépenses, indiquées en milliards de dollars américains et corrigées de l'inflation, occasionnées par le domaine de la R&D biomédicale, entre 2007 et 2012, dans les diverses zones géographiques du monde (35) .....	57
Figure 6 : Le nombre total d'essais cliniques enregistrés sur ClinicalTrials.gov, par an, de 2000 à 2020 (dernière estimation datée du 17 août 2020). .....	58
Figure 7 : Evolution de la répartition des nouveaux essais cliniques, dans les différentes régions du monde, entre 2006 et 2012 (37).....	60
Figure 8 : Constitution harmonisée du Dossier d'Autorisation d'Essai Clinique (DAEC) déposé par le promoteur auprès des États Membres Concernés, selon le règlement européen n°536/2014.....	64
Figure 9 : Constitution du rapport d'évaluation du DAEC et répartition des aspects examinés entre la partie I et la partie II, selon le règlement européen n°536/2014 .....	66
Figure 10 : Délais d'évaluation parallèle des aspects relevant de la partie I et de la partie II du rapport d'évaluation du DAEC (39).....	68
Figure 11 : Délais maximums d'évaluation des aspects relevant uniquement de la partie I du rapport d'évaluation du DAEC (39).....	69
Figure 12 : Délais maximums d'évaluation des aspects relevant uniquement de la partie II du rapport d'évaluation du DAEC (39).....	70
Figure 13 : Documents constitutifs du DAEC, évalués par le CPP en France, dans le cadre de la « phase pilote » (48).....	85
Figure 14 : Documents constitutifs du DAEC, évalués par l'ANSM, dans le cadre de la « phase pilote » (48).....	86
Figure 15 : Délais d'instruction des Demandes d'Autorisation d'Essais Cliniques, selon le règlement européen n°536/2014 et la « phase pilote » (48) .....	87
Figure 16 : Bilan quantitatif de la « phase pilote » à 24 mois .....	88
Figure 17 : Qualification et quantification des dossiers soumis dans le cadre de la « phase pilote » .....	89
Figure 18 : Evolution des délais moyens de notification finale, dans le cadre de la « phase pilote » (49).....	89
Figure 19 : Objectifs et critères d'éligibilité aux dispositifs « Fast-Track » pour les essais cliniques portant sur le médicament (51) .....	92

<i>Figure 20 : Objectifs et critères d'éligibilité aux dispositifs « Fast-Track » pour les essais cliniques portant sur le médicament de thérapie innovante (51) .....</i>	<i>92</i>
<i>Figure 21 : Délais d'instruction des Demandes d'Autorisation d'Essais Cliniques portant sur le médicament, dans le cadre des procédures « Fast-Track » 1 et 2 (51) .....</i>	<i>94</i>
<i>Figure 22 : Délais d'instruction des Demandes d'Autorisation d'Essais Cliniques portant sur le médicament de thérapie innovante, dans le cadre des procédures « Fast-Track » 1 et 2 (51) .....</i>	<i>94</i>
<i>Figure 23 : Délais moyens d'instruction observés lors du dépôt des DAEC dans le cadre de la « phase pilote », à l'initiative de MSD France, en 2018 et 2019.....</i>	<i>100</i>
<i>Figure 24 : Délais moyens d'instruction observés lors du dépôt des DAEC dans le cadre des procédures « Fast-Track » (FT1 et FT2), à l'initiative de MSD France, en 2019 et 2020 ...</i>	<i>102</i>
<i>Figure 25 : Structure de la cellule de travail internationale MSD créée afin d'anticiper la mise en application du règlement européen n°536/2014.....</i>	<i>104</i>
<i>Figure 26 : Calendrier de préparation établi par la cellule de travail internationale MSD afin d'anticiper la mise en application du règlement européen n°536/2014 .....</i>	<i>106</i>
<i>Figure 27 : Délais observés, en nombre de jours, pour obtenir/finaliser certains documents du DAEC relatifs à la partie II du rapport d'évaluation, selon différents pays européens participant à une ou deux études pilotes.....</i>	<i>112</i>

# Introduction

Depuis les débuts des essais cliniques, les techniques se sont développées et améliorées. Malheureusement, de nombreuses dérives ont été observées, à l'instar des études menées lors de la période nazie, plus proches des expérimentations scientifiques douteuses que des recherches sérieuses et respectueuses de la personne humaine. Ces tristes passages de l'histoire nous ont fait prendre conscience du gouffre juridique et éthique à combler, principalement en matière de protection des personnes.

Les essais cliniques n'ont cessé de progresser au fil des siècles et constituent aujourd'hui un ensemble vaste et varié, répondant à de nombreuses définitions. Leur évolution et leur multiplicité constantes nécessitent un cadre éthique et juridique strict, précis et rapidement adaptable.

A l'ère de la mondialisation ou globalisation, les essais cliniques franchissent les frontières et s'exportent : la conduite d'études multicentriques à l'international est devenue chose courante. Ultime étape pour l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), les essais cliniques incarnent la phase charnière du développement du médicament. Ils représentent une activité centrale pour l'industrie de la santé, avec le développement de l'innovation et la croissance économique qui en découle. En ce sens, il est primordial de favoriser l'attractivité de l'Union Européenne (UE), dans le domaine de la recherche clinique. Depuis un certain nombre d'années, l'Union exprime le désir d'améliorer sa compétitivité en tant que lieu attrayant pour la réalisation d'essais cliniques. En réponse, la directive européenne n°2001/20/CE<sup>1</sup> fut adoptée puis mise en œuvre, dans une volonté d'harmonisation des pratiques au sein des pays membres de l'Espace Economique Européen<sup>2</sup> (EEE). Cependant, les objectifs ne furent que partiellement atteints, avec la poursuite de la délocalisation des études cliniques vers des zones moins exigeantes. Etant l'un des principaux déterminants de l'attractivité, le cadre législatif et réglementaire relatif aux essais cliniques doit inéluctablement évoluer. Le règlement européen n°536/2014<sup>3</sup> du Parlement Européen et du Conseil du 16 avril 2014, relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain, a donc été publié.

---

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> L'EEE compte les 28 États membres de l'Union européenne ainsi que trois États supplémentaires : Islande, Liechtenstein et Norvège.

<sup>3</sup> Règlement (UE) No 536/2014 du Parlement Européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE

L'objectif de cette thèse est d'apporter des éléments de réponse à la question suivante : Quels changements majeurs résulteront de la prochaine mise en application du règlement européen n°536/2014 et comment une autorité compétente et un promoteur d'essais cliniques s'y préparent ?

Ce travail se compose de trois parties : la première nous permet de comprendre ce qu'est un essai clinique, au travers des différents univers qui le façonnent et le caractérisent. La deuxième section décrit les motivations ainsi que les principaux objectifs de la future mise en application du règlement européen n°536/2014. Enfin, le troisième et dernier chapitre est consacré aux diverses activités d'anticipation menées par l'Autorité Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et par MSD (Merck Sharp and Dohme), exemples respectifs d'une autorité compétente et d'un promoteur industriel d'essais cliniques internationaux.

**Première partie**

**Les essais cliniques**

L'expression « essai clinique » unit littéralement deux notions : la recherche en vue du développement de connaissances et l'implication de l'être humain.

Appliqués à l'Homme, les essais cliniques portant sur les médicaments poursuivent trois objectifs essentiels : démontrer ou confirmer certaines données pharmacodynamiques (dont le mécanisme d'action du médicament), thérapeutiques (efficacité, tolérance et sécurité d'emploi) et pharmacocinétiques (modalités d'absorption, de distribution, du métabolisme et d'excrétion des substances actives). Ces recherches portent sur un nouveau médicament ou sur une manière inédite d'utiliser un traitement connu. (1)

Les essais cliniques peuvent se définir de bien des façons ; leur contribution au développement du médicament, leur déroulement en phases successives ou bien encore leur cadre réglementaire en constituent quelques-unes. Afin d'appréhender au mieux les divers aspects des essais cliniques actuels, nous nous intéresserons, en premier lieu, à leur histoire.

## **Chapitre I - L'évolution historique des essais cliniques**

### **Section I - L'Antiquité**

Dans le domaine de la santé, les premières expérimentations remontent à l'Antiquité. Les Égyptiens de l'Antiquité, les maîtres en ingénierie structurelle, mirent à profit leur savoir dans ce domaine pour l'élaboration de traitements chirurgicaux efficaces. Les modalités d'exploration biomédicale, qu'ils ont employées à cette fin, demeurent inconnues, à ce jour. Nous pouvons supposer que la méthode essai-erreur a certainement joué un rôle primordial dans le succès de ces thérapies, basées sur des principes mécaniques simples. (2)

La première expérimentation documentée, se rapprochant d'avantage d'un essai clinique, fut conduite par Nabuchodonosor II<sup>4</sup>. Croyant que ce régime garantirait une bonne condition physique durable, il ordonna au peuple babylonien de se nourrir exclusivement de viande et de boire uniquement du vin. Cependant, il permit temporairement une diète composée de légumes et d'eau à certains jeunes hommes de sang royal. Après dix jours de test, le roi autorisa le végétarisme, sans délai, puisque les végétariens paraissaient en meilleure forme que les carnivores. De cette expérience en ouvert et non contrôlée découla ainsi une décision de santé publique, pour l'une des premières fois depuis le début de l'humanité. (3; 4)

---

<sup>4</sup> Roi de Babylone (605 - 562 avant J.-C.)



Babylone ne fut pas seulement le lieu d'essais alimentaires. En ce sens, Hérodote<sup>5</sup> témoigne de l'expérimentation de remèdes perpétrée en cette capitale, à travers un ouvrage : l'exposition fréquente de malades sur une place publique permettait aux passants d'apporter leurs conseils et de proposer un traitement, qui leur semblait le plus approprié, selon leur expérience.

La Grèce, berceau présumé de la médecine moderne, vit apparaître l'empirisme, théorie philosophique selon laquelle la connaissance dérive de l'expérience. Ce courant a permis l'approfondissement des connaissances sur les drogues ; les poisons et les antidotes y ont été amplement étudiés. Dans ce contexte, un essai clinique dit « inversé », mené sur des criminels, a vu le jour, afin d'établir l'effet des poisons. Un arsenal thérapeutique varié résulta de cette concentration des recherches sur les remèdes. Cependant, la négligence des principes étiologiques et diagnostiques entrava le progrès thérapeutique.

La médecine pratiquée à Rome fut très proche de celle établie en Grèce. La récurrence des blessures infligées aux combattants déclencha certainement des avancées chirurgicales. A cette époque, Galien<sup>6</sup>, le successeur d'Hippocrate<sup>7</sup>, intervint auprès de gladiateurs, en tant que médecin, et devint l'un des fondateurs de la médecine scientifique. Il enrichit ainsi ses connaissances en anatomie et en traumatologie et développa son sens de l'observation clinique. Contrairement à son approche expérimentale, il établit des théories générales, telles que la loi des contraires<sup>8</sup>, suite au déroulement d'essais inadaptés, ignorant les résultats issus de la pratique sur les patients.

La chute de l'Empire romain sonna l'interruption de la tendance scientifique qui accompagnait la médecine en Europe. (2)

## **Section II - Le Moyen Âge**

La culture musulmane émergente préserva les préceptes de l'enseignement médical chrétien. Les doctrines de l'Islam favorisaient la thérapie conservatrice et, en particulier, l'objection à manipuler le corps humain ; en ce sens, elles constituèrent un frein face aux progrès anatomiques et chirurgicaux. (2)

Lors de l'étude d'un remède, Avicenne<sup>9</sup> conseille l'usage de celui-ci dans un état naturel (physiologique) et sur la maladie simple (non compliquée), puis l'observation des deux

---

<sup>5</sup> Historien grec (Halicarnasse, v. 480 – v. 420 avant J.-C.)

<sup>6</sup> Médecin grec (Pergame vers 131 - Rome ou Pergame vers 201)

<sup>7</sup> Le plus grand médecin de l'Antiquité (île de Cos 460 - Larissa, Thessalie, vers 377 avant J.-C.)

<sup>8</sup> Prescription de remèdes opposant les humeurs et les qualités du traitement

<sup>9</sup> Médecin et philosophe iranien (Afchana, près de Boukhara, 980 - Hamadan 1037)

cas opposés. Il préconise de réaliser l'essai lors de l'action et de la reproductibilité des effets (2; 3). Il souligne l'importance de l'expérimentation sur le corps humain et suppose l'existence de différences entre espèces sur les effets ressentis ou observés (2). Bien que ces principes suggèrent une approche contemporaine des essais cliniques, il ne semble pas y avoir de trace de leur mise en pratique (3).

Dans de nombreux domaines, de pertinentes observations continuent d'être réalisées et des progrès constants en résultent. La thérapeutique s'inscrit également au sein de ces controverses touchant les mœurs de l'époque. Henri de Mondeville<sup>10</sup> et son opinion sur la prise en charge des blessures, défendant le rôle bénéfique de l'hygiène, en est l'exemple. Ses affirmations impliquent une observation directe et un appel à l'expérience plutôt qu'à l'autorité. (2)

### **Section III - La Renaissance**

La Renaissance débuta aux XV<sup>ème</sup> et XVI<sup>ème</sup> siècles, en Italie. C'est lors de cette grande période de rénovation culturelle que les fondements de la science moderne furent établis. La médecine n'échappe pas à l'influence de l'humanisme<sup>11</sup>, avec l'étude des textes antiques, tels que ceux rédigés par Hippocrate et Galien.

Parallèlement à l'émergence de l'humanisme, l'empirisme demeure, avec Paracelse<sup>12</sup> notamment. En tant qu'alchimiste, il réalisa des essais au sujet de l'usage des métaux en thérapie. Dans ce cadre-ci, il souligna l'importance de l'ordre à suivre : selon lui, la théorie doit nécessairement dériver de l'expérience. De son point de vue, cette étape initiale est cruciale dans la poursuite ou non de l'investigation ainsi que déterminante dans le fondement ou non d'une théorie.

Pendant ce temps, Léonard de Vinci<sup>13</sup> développa la théorie et la pratique de l'expérience scientifique moderne. Tout comme Paracelse, il place l'expérience *a priori* comme méthode : suite à l'essai, un raisonnement doit prendre place afin d'éclaircir le déroulement de l'expérience et d'en identifier la cause. Bien que les essais cliniques portant sur des médicaments auraient tout à fait leur place au sein de ce système inductif, Léonard de Vinci n'a pas appliqué ces méthodes à la thérapeutique. (2)

---

<sup>10</sup> Médecin français, chirurgien des rois de France (Philippe le Bel et Louis le Hutin), premier écrivain français en chirurgie (Mondeville ou Émondeville, 1260 – 1320)

<sup>11</sup> Mouvement intellectuel qui tire ses méthodes et sa philosophie de l'étude des textes antiques et qui s'épanouit, en particulier, dans l'Europe du XVI<sup>ème</sup> siècle.

<sup>12</sup> Médecin et philosophe suisse (Einsiedeln, près de Zurich, vers 1493 – Salzbourg 1541)

<sup>13</sup> Artiste et savant italien (Vinci, près de Florence, 1452 – Amboise 1519)

Ambroise Paré<sup>14</sup>, quant à lui, réalisa involontairement le premier essai clinique portant sur un nouveau remède. Suite à la prise du château de Villaine, en 1537, une multitude de blessés devaient être soignés. A cette époque, la thérapie de référence employée était la cautérisation, effectuée grâce à l'application d'huile bouillante sur les plaies. Cependant, la quantité d'huile disponible était trop faible au vu du grand nombre de guerriers mutilés. Ainsi, seule une partie des blessés a pu bénéficier de ce traitement de référence ; ces guerriers constituèrent le groupe contrôle dans cet essai. Les autres personnes mutilées au combat se virent appliquer un mélange de jaunes d'œufs, d'huile de roses et de térébenthine sur leurs plaies. Ce second bras de traitement engendra un bénéfice supérieur à celui produit dans le groupe contrôle. En effet, les guerriers du bras « expérimental » ressentait une faible douleur, n'avaient pas de blessures gonflées ni enflammées et avaient trouvé le sommeil durant toute la nuit. Les blessés ayant reçu le traitement de référence présentaient, quant à eux, de la fièvre ainsi qu'un gonflement au niveau des plaies cautérisées et ressentait une douleur vive. A la suite de cet essai, Ambroise Paré n'utilisera plus la cautérisation comme thérapie appliquée aux blessures de guerre. Malgré l'avancée thérapeutique réalisée grâce à cette expérience, il faudra attendre deux cents ans supplémentaires pour observer le prochain essai clinique contrôlé. (2; 3)

## **Section IV - Le XVII<sup>ème</sup> siècle**

Au cours du XVII<sup>ème</sup> siècle, la méthode scientifique s'est répandue et est employée dans des domaines variés. Cependant, la médecine demeura hermétique face à l'expansion de celle-ci. Par conséquent, le développement des essais thérapeutiques en fut négativement impacté.

Comme lors des périodes précédentes, les hommes ont appris de leurs observations comparatives. Pour illustrer ce propos, prenons l'exemple de la première expédition en Inde par la nouvelle Compagnie des Indes orientales, en 1600 : l'équipage d'un seul navire, sur la totalité de la flotte, a bu du jus de citron pendant le voyage. Le scorbut a fortement touché tous les autres navires, exempt de jus de citron. Suite à cette constatation, la Compagnie a fourni du jus de citron à tous les navires participant aux voyages suivants. Ce n'est qu'au siècle suivant, qu'un essai, corroborant l'effet préventif du jus de citron sur le scorbut, verra le jour.

Contrairement à la thérapeutique qui était à la merci de la mode et du charlatanisme, la chirurgie connut des progrès plus réguliers. Notamment, des observations précises furent effectuées sur le traitement de l'œdème touchant les jambes : l'application de bas lacés

---

<sup>14</sup> Chirurgien français (Bourg-Hersent, près de Laval, vers 1509 – Paris 1590)

permettait de réduire cet œdème tandis que leur retrait entraînait une intensification du gonflement. Ce genre d'essai simple a bien souvent contribué à l'établissement de techniques chirurgicales inédites. (2)

## **Section V - Le XVIII<sup>ème</sup> siècle**

Au XVIII<sup>ème</sup> siècle, les nouvelles avancées, effectuées en termes de connaissances et de méthodes scientifiques, se virent enfin appliquées à la thérapeutique. En ce temps-là, la science générale, l'exploration et la recherche médicale étaient étroitement liées. De nouveaux traitements furent empruntés à la médecine populaire et la nécessité d'en déterminer les effets, grâce à des essais adéquats, devint une évidence.

En 1721, en Angleterre, l'inoculation, pour prévenir la variole, fut testée sur six condamnés. Tous survécurent à l'opération et furent libérés. L'inoculation échoua chez l'un d'entre eux (il avait déjà été confronté à cette infection dans son passé), tandis qu'elle s'avéra efficace chez un autre sujet : une immunité anti-variole s'est développée chez ce dernier. Ainsi, lorsqu'il fut exposé à cette pathologie, en post-inoculation, cette infection ne fut responsable d'aucun symptôme. Suite à cet essai, testant l'innocuité plutôt que l'efficacité de la procédure, l'inoculation fut largement pratiquée. Cette expérience ultérieure, effectuée sur un grand échantillon de personnes, a montré que l'inoculation entraînait un taux de mortalité considérable ainsi qu'une protection incomplète. Les résultats obtenus sur la population réelle, contradictoires avec ceux observés sur le groupe des six condamnés, soulignent la nécessité de conduire des essais avec une puissance suffisante afin d'obtenir des résultats statistiquement significatifs et savoir si le traitement est réellement efficace. (2)

La première personne à conduire une étude clinique composée de plusieurs bras parallèles fut James Lind<sup>15</sup>, considéré par beaucoup comme le père des essais cliniques. En 1747, consterné par les ravages du scorbut, il planifia un essai comparatif des « remèdes » les plus prometteurs de cette maladie, responsable d'un important taux de mortalité chez les marins. Il devint ainsi le premier médecin à effectuer un essai clinique contrôlé de l'ère moderne. Au sein de cette expérience, il inclut douze sujets atteints du scorbut, au même stade d'avancement de la pathologie, vivant dans des conditions identiques (suivant un régime commun et dormant au même endroit). Le médecin divisa cet échantillon en six groupes de deux de patients. James Lind administra à chaque binôme une substance différente : du cidre, de l'élixir de vitriol, de l'eau de mer, du vinaigre, des agrumes (oranges et citrons) ou bien une

---

<sup>15</sup> Chirurgien écossais et pionnier de l'hygiène dans la marine navale britannique (Edimbourg 1716 – 1794 Gosport)

préparation recommandée par un confrère. Les effets bénéfiques des agrumes furent rapidement constatés : le binôme ayant reçu les agrumes fut apte à effectuer des activités (reprise du service ou apport de soins aux autres malades), en seulement quelques jours. Mis à part le cidre, certainement grâce à son apport fruité, les autres substances testées s'avérèrent inefficaces. (2; 3; 4)

William Withering<sup>16</sup> mena plusieurs essais sur des préparations à base de digitale pourpre. Il s'intéressa, tout d'abord, à l'estimation de la dose et de la posologie optimales, grâce à l'étude de 163 cas. A cette occasion, il nota les effets diurétiques du traitement expérimental ainsi qu'un ralentissement du pouls chez certains sujets, suite à l'administration de ce dernier. Afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la digitale pourpre, William Withering s'appuya sur l'observation étroite des patients ainsi que sur la comparaison des résultats obtenus chez ces sujets vis-à-vis de leur état en pré-administration ou bien en post-arrêt du traitement.

Edward Jenner<sup>17</sup> remarqua que les sujets ayant contracté la vaccine, une maladie contagieuse de la vache, n'attrapaient pas la variole. Il suggéra alors que la vaccine prévenait de la variole. A la fin du XVIII<sup>ème</sup> siècle, Edward Jenner publia ses célèbres études sur l'inoculation de la vaccine, l'origine de la vaccination. (2)

## **Section VI - Le XIX<sup>ème</sup> siècle**

Au début des années 1800, le terme « placebo » apparut, pour la première fois, dans la littérature médicale. Cependant, il fallut attendre 1863 afin d'observer le premier essai clinique comparant un remède fictif (extrait d'herbes), jouant le rôle de placebo, à un traitement actif ; il fut mené par Austin Flint<sup>18</sup>, sur treize patients souffrant de rhumatismes (3; 4).

L'emploi de groupes contrôles et l'usage du placebo, deux piliers des essais cliniques d'aujourd'hui, ont permis une meilleure comparaison et appréciation des traitements par les chercheurs. Pourtant, certaines entraves, comme l'influence des biais, persistent. L'application des statistiques aux domaines de la thérapeutique et de la médecine apparut alors indispensable afin de démontrer des résultats médicaux non biaisés par un mauvais jugement, une illusion, un enthousiasme excessif, l'imagination ou encore la fraude (4). Pierre Charles Alexandre Louis<sup>19</sup> développa cette approche grâce à sa méthode numérique. Il considéra comme nécessaire l'usage des statistiques afin de prendre en compte les différents

---

<sup>16</sup> Médecin et botaniste britannique (Wellington 1741 – Birmingham 1799)

<sup>17</sup> Médecin britannique (Berkeley, Gloucestershire, 1749 - Berkeley, Gloucestershire, 1823)

<sup>18</sup> Médecin américain (Petersham, Massachusetts, 1812 – New York City, New York, 1886)

<sup>19</sup> Médecin français (Ay 1787 – Paris 1872)

facteurs de confusion et d'observer des résultats réels (non dus au hasard). Il employa cette méthode dans le cadre de la recherche sur les effets de la saignée. Il n'observa aucune différence en termes de mortalité et de symptômes (durée et types), après la réalisation de saignées sur des patients atteints de pathologies variées ou d'une même maladie mais à des stades distincts. Cette expérience leva le voile sur la pratique standard de l'époque et son résultat lui porta le coup fatal.

Au même moment, un nouveau versant de la recherche thérapeutique se développa : les tests pré-cliniques. François Magendie<sup>20</sup> et son équipe étudièrent les toxicités et les actions pharmacologiques de nouvelles substances chimiques sur des animaux. Ce chercheur était persuadé qu'un médicament agissait à l'identique chez les animaux et chez l'Homme. Réalisés sur des sujets sains, les essais cliniques furent ainsi réduits à des tests de confirmation des effets observés chez l'animal. Cependant, une telle approche est inadéquate pour l'évaluation de la valeur curative d'un traitement. L'investigation autour de l'action pharmacologique est une condition préalable essentielle pour un essai clinique mais elle ne peut être un substitut suffisant.

Face à l'accroissement rapide des connaissances en chimie, en physiologie et en pharmacologie, la qualité des essais cliniques dut également s'amplifier. Elisha Bartlett<sup>21</sup> affirma que les sujets ou groupes de sujets, comparés dans les essais thérapeutiques, devaient comporter des facteurs de distribution identiques. Ainsi, l'absence de sélection des cas étudiés contribuerait à améliorer la certitude des résultats.

Le savoir grandissant dans le domaine de la bactériologie conduisit à de nouvelles applications de l'immunité dans le domaine de la thérapeutique. Le premier essai en ce sens porta sur le vaccin de Louis Pasteur<sup>22</sup> pour la prophylaxie de l'anthrax chez les animaux. Sur les soixante moutons inclus dans l'expérience, vingt-cinq furent inoculés et infectés, vingt-cinq autres furent seulement infectés et les dix restants constituèrent le groupe témoin (ni inoculés ni infectés). Les résultats n'auraient guère pu être plus concluants : parmi les animaux infectés, tous les inoculés survécurent contrairement aux autres. Quelques années plus tard, Louis Pasteur s'intéressa à la rage, dont il comprit que la prophylaxie était efficace après morsure, grâce à la conduite d'expériences en amont. L'efficacité de la vaccination contre cette pathologie mortelle fut plus difficile à démontrer. L'administration des vaccins fut réalisée sur plusieurs patients asymptomatiques, précédemment mordus par des animaux infectés. Cette pratique permit de sauver ces sujets. (2)

---

<sup>20</sup> Physiologiste et neurologue français (Bordeaux 1783 – Sannois 1855)

<sup>21</sup> Médecin, poète et homme politique américain (Smithfield 1804 – Smithfield 1855)

<sup>22</sup> Chimiste et biologiste français (Dole 1822 – Marnes-la-Coquette 1895)

## **Section VII - Du XX<sup>ème</sup> siècle à aujourd'hui**

Suite à l'accomplissement de nombreux progrès scientifiques, plusieurs traitements testés et reconnus durant les siècles passés, tels que la digitale pourpre, font l'objet de nouveaux essais, conduits selon les connaissances en vigueur au XX<sup>ème</sup> siècle.

La Première Guerre mondiale souleva des problématiques inédites en termes de traitements médicaux et chirurgicaux ainsi que de prophylaxie à grande échelle. Le sérum antitétanique et l'inoculation anticholérique sont deux exemples d'innovations testées à cette époque pour répondre aux besoins rencontrés pendant la Grande Guerre. Les conséquences de celle-ci provoquèrent la mise en place d'essais cliniques précis sur la thérapie antirachitique. En effet, à cette période, le régime alimentaire était généralement déficient en vitamines. Une équipe de chercheurs britanniques effectua un essai clinique contrôlé sur les suppléments en vitamines et l'irradiation, en prenant soin d'appliquer des corrections sur les facteurs de variation, tels que la saison de l'année et l'exposition au soleil. Les progrès dus à l'apport en vitamines furent aisément constatés. Un comparatif a pu être établi entre deux frères jumeaux : le premier, atteint du scorbut et du rachitisme, reçut des vitamines et le second incarna le témoin (non atteint par les deux pathologies). Du côté des maladies chroniques, comme l'anémie pernicieuse ou bien la fibrillation auriculaire, les patients, traités dans le cadre d'essais cliniques, constituaient leur propre témoin.

Depuis 1935, une croissance exponentielle du nombre d'essais cliniques a été constatée. Le développement spectaculaire de la production de médicaments de synthèse, comme les sulfonamides, permit le passage à une plus grande échelle : les études thérapeutiques furent réalisées sur une population bien plus large. En outre, la prise de conscience grandissante de l'importance de l'application de contrôles adéquats et de méthodes statistiques aux essais cliniques, encouragea l'obtention de résultats fiables. (2)

L'aveugle et la randomisation sont deux concepts essentiels à la validité d'un essai clinique. L'aveugle permet de réduire les risques de biais provoqués lorsque la répartition des sujets dans les bras de traitement (actif ou contrôle) est connue. Ainsi, dans une étude clinique en simple ou double aveugle, la nature du traitement administré est masquée et demeure inconnue pour une partie des personnes intervenant sur l'essai. La mise en place et le maintien de l'aveugle pourraient toutefois être difficilement réalisables si le processus d'affectation du groupe de traitement n'était pas lui-même exempt de partialité. Ce problème est résolu grâce à la randomisation, méthode d'affectation aléatoire de sujets à différents volets ou groupes de l'essai (pour recevoir le médicament de l'essai ou le placebo, par exemple). Les chances de prédire la nature du traitement reçu et la constitution des bras de traitements sont ainsi réduites. (4)

Dès 1943, le Conseil de recherche médicale du Royaume-Uni mit en place le premier essai clinique comparatif en double aveugle pour évaluer les effets de la patuline sur le rhume. Malgré la période de guerre, cet essai national a recruté plus d'un millier de travailleurs atteints de rhume. Cette étude fut rigoureusement contrôlée grâce au maintien de l'aveugle pour le médecin traitant et le patient. Réalisée par l'infirmier, l'allocation du traitement fut effectuée selon une rotation stricte, dans une pièce séparée. Malheureusement, l'analyse des résultats de l'essai ne permit pas de mettre en évidence un effet protecteur de la patuline sur le rhume (3). Le Conseil de recherche médicale du Royaume-Uni poursuivit sa contribution et son implication au sein du processus d'amélioration méthodologique des essais cliniques. Dès 1948, plus de vingt ans après l'introduction du principe de randomisation, il l'appliqua lors du premier essai clinique randomisé, très largement médiatisé : la streptomycine y fut testée comme traitement contre la tuberculose pulmonaire. A l'époque, la quantité disponible de ce médicament était limitée et il était éthiquement acceptable que le bras contrôle ne reçoive aucune substance active. Cette étude comportait plusieurs caractéristiques méthodologiques innovantes, telles que l'allocation masquée du bras de traitement, déterminée au moment de l'inclusion du sujet et le choix d'un critère de jugement objectif avec l'évaluation d'imageries par des experts en aveugle. L'allocation du bras de traitement était accomplie en fonction d'une série statistique basée sur des numéros d'échantillonnage aléatoires, établis pour chaque sexe, dans chaque site investigateur. Le détail des séries était contenu dans des enveloppes scellées, chacune identifiée par un numéro et le nom de l'hôpital. En amont de l'admission au centre de soins, l'enveloppe, identifiée par le numéro correspondant au patient, était ouverte et la nature du traitement attribué était divulguée au personnel médical. Les sujets inclus n'étaient pas informés de leur participation à un essai thérapeutique. Ce premier essai randomisé devint un modèle de conception avec la mise en place de la collecte de données et l'utilisation systématique de critères d'éligibilité. Un autre processus vital pour le succès d'un essai, accompli au sein de cette expérience, réside dans la détermination *a priori* de la taille appropriée de l'échantillon de sujets à inclure. Avec ses avancées significatives en méthodologie, cette étude influença profondément le monde de la recherche clinique et demeure aujourd'hui une référence dans ce domaine. (3; 4)

Au cours des années suivantes, le développement et l'expansion des essais cliniques randomisés et contrôlés par placebo, médicament ne contenant pas de principe actif, mirent en lumière les effets placebo, effets bénéfiques ou secondaires perçus par les patients recevant cette substance inerte. En effet, les chercheurs constatèrent une amélioration, parfois spectaculaire, chez les sujets du bras contrôle (sous placebo). Parfois importants en milieu clinique, les effets placebo sont bien réels : ils dérivent de nombreux mécanismes, dont psychologiques et neurobiologiques, et représentent un véritable phénomène



psychobiologique imputable au contexte thérapeutique global (5). Afin de confirmer l'efficacité d'un traitement testé, la conduite d'un essai clinique randomisé et contrôlé par placebo apparaît donc indispensable ; l'étude permet alors de distinguer les effets produits par la substance active de ceux du placebo.

Malheureusement, l'expérimentation ayant le progrès scientifique pour finalité fut parfois menée au détriment de la personne humaine. La Seconde Guerre mondiale en compte bien des exemples. Suite aux atrocités perpétrées durant ce conflit international, des avancées éthiques virent le jour, avec les rédactions successives du Code de Nuremberg<sup>23</sup>, de la Déclaration d'Helsinki<sup>24</sup>, du Rapport Belmont<sup>25</sup> et des directives de la Conférence Internationale sur l'Harmonisation<sup>26</sup> (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH), dont les Bonnes Pratiques Cliniques<sup>27</sup> (BPC). Parallèlement aux considérations éthiques, les autorités gouvernementales reconnurent la nécessité de définir la pratique de ces essais cliniques grâce à un cadre réglementaire, dès le début du XX<sup>ème</sup> siècle. Dès lors, l'environnement éthique et réglementaire évoluera conjointement à l'apparition de nouvelles disciplines et technologies scientifiques, nécessaires au développement du médicament. (3)

---

<sup>23</sup> Formulation des principes de recherche éthique chez la personne humaine, établis lors du procès de Nuremberg (1947) (17)

<sup>24</sup> Elaborée par l'Association Médicale Mondiale (ou World Medical Association, WMA), comme un énoncé de principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains. La première version de ce document fut adoptée en 1964 ; la dernière révision, actuellement en vigueur, date de l'Assemblée Générale d'octobre 2013. (20)

<sup>25</sup> Principes éthiques et directives pour la protection des sujets humains participant à la Recherche, identifiés puis écrits par la Commission Nationale américaine pour la protection des êtres humains participants à la Recherche biomédicale et comportementale (National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research), le 18 avril 1979. (22)

<sup>26</sup> Association fondée en 1990 dans le but d'harmoniser la réglementation pharmaceutique entre les États-Unis d'Amérique, l'Europe et le Japon. (57)

<sup>27</sup> Directive décrivant les responsabilités et les attentes de tous les participants à la conduite des essais cliniques et couvrant certains aspects de la surveillance, de la production de rapports et de l'archivage des essais cliniques. (24)

Au cours de l'histoire, les essais cliniques furent confrontés à une grande variété de défis, relevant de la science, des mœurs, de l'éthique et de la réglementation. Leur évolution donne une indication sur les circonstances favorisant leur exécution et leur succès ainsi que sur les sources de difficultés entravant leur déroulement. Au fil des siècles, les découvertes croissantes de nouvelles substances actives stimulèrent le besoin d'essais cliniques fiables afin d'en connaître les effets et la sécurité d'emploi. De tout temps, l'usage de traitements, en situation réelle, chez les patients ayant une pathologie donnée n'est effectué qu'après investigation précise et concluante. Aujourd'hui, cette recherche suivie et approfondie est omniprésente au sein du développement du médicament, de sa création à son administration, au sein de la population générale, en post-commercialisation.

# Aperçu des points décisifs et des étapes de développement en R&D sur les médicaments

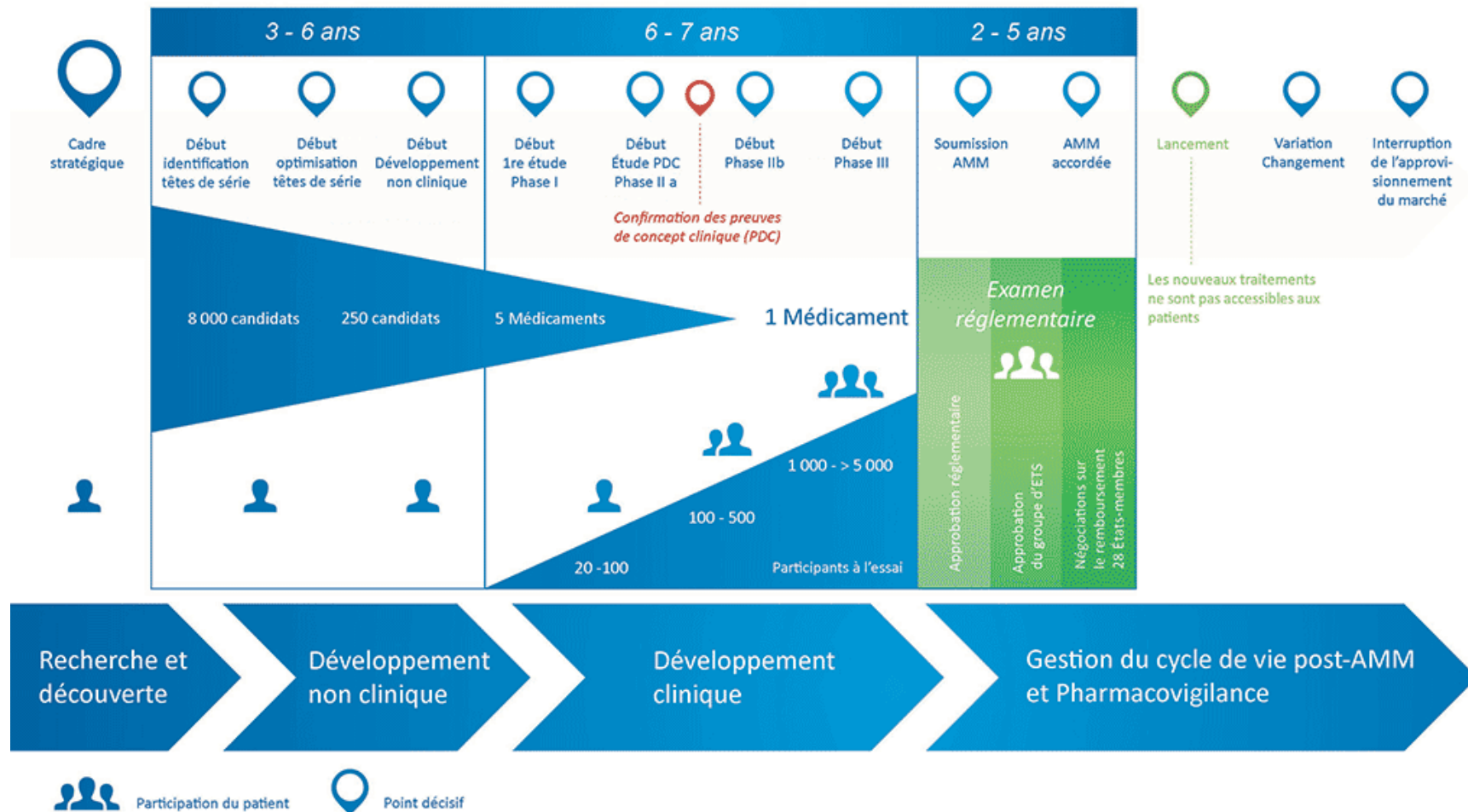


Figure 1 : Les étapes clés de la Recherche et Développement (R&D) sur les médicaments (6)

## **Chapitre II - Les étapes du développement du médicament**

Une quinzaine d'années et plus d'un milliard d'euros dédiés aux activités de recherche et de développement sont les prérequis nécessaires à la mise au point d'un produit innovant puis à une possible commercialisation. Les moyens humains, matériels et financiers mis en œuvre dans l'espoir d'obtenir un nouveau traitement sont considérables. Ceci s'explique par la complexification des protocoles entraînant un enrichissement des essais cliniques, l'augmentation de la durée des études ainsi que l'accroissement du taux d'échec au sein de certains domaines thérapeutiques (6; 7). Seules quelques substances (environ 2%), parmi toutes celles identifiées ou créées, deviendront de nouveaux médicaments commercialisés. Le développement du médicament est un processus risqué, long, coûteux et règlementé ; il correspond à un enchaînement d'étapes sélectives permettant l'émergence d'un potentiel traitement commercialisable parmi les milliers de candidats initiaux (Figure 1). Le coût, la complexité et le nombre des activités s'amplifient au fur et à mesure que le composé candidat progresse et atteint un nouveau palier du développement. Avant le démarrage de chaque phase, la décision d'investissement, accord concernant le financement et les collaborateurs du projet, doit être obtenue. Le résultat de chaque étape est soumis à examen avant le début de la phase suivante. Le cycle « décision d'investissement – activité – résultats – décision d'investissement » est omniprésent tout au long du développement du médicament. Ainsi, l'aventure cesse dès l'obtention des premiers résultats insatisfaisants à l'issue d'une étape. (6)

### **Section I - La recherche et la découverte**

Au cours de l'histoire, la découverte de médicaments fut accomplie via des procédés variés. Quelquefois, le hasard joue un rôle déterminant dans cette aventure, comme pour la pénicilline, antibiotique révélé par Alexandre Fleming grâce à la sérendipité<sup>28</sup>. L'ethnopharmacologie a également contribué à l'identification et à la création de traitements, à partir des observations empiriques de la flore et de ses propriétés. Par ailleurs, les effets indésirables des médicaments peuvent s'avérer très utiles pour corriger un dysfonctionnement, différent de celui initialement ciblé. De cette façon, le sildénafil, développé et testé pour traiter l'angor, est finalement utilisé face aux troubles de l'érection. Dans la

---

<sup>28</sup> Emprunt de l'anglais *serendipity*, « don de faire par hasard des découvertes fructueuses »

majorité des cas, les traitements sont élaborés grâce à la connaissance des mécanismes physiopathologiques. (8)

Aujourd'hui, la détection d'un besoin non couvert ou non satisfait est généralement une condition *sine qua non* à la recherche et au développement d'un médicament. Dans le cadre d'une maladie donnée, la recherche d'un médicament pourra être initiée s'il n'existe pas de traitement adéquat ou si les médicaments disponibles ne sont pas suffisamment efficaces ou s'ils présentent d'importants effets secondaires, parfois inacceptables pour certains patients.

Ainsi, les chercheurs universitaires et industriels s'intéressent en premier lieu à la pathologie. En comprenant les causes ou les symptômes de la maladie à guérir, à prévenir ou à soulager, ils pourront ainsi identifier la cible thérapeutique. Les chercheurs pourront diminuer et/ou résoudre le dysfonctionnement causé par la pathologie, en agissant sur cette cible. Il s'agit généralement d'une molécule, perturbant le fonctionnement normal de l'organisme, par son taux, sa nature, sa structure ou son niveau d'activité (6). Dans 90% des cas, la cible thérapeutique est une protéine appartenant à l'une des familles suivantes : les récepteurs membranaires, les récepteurs nucléaires, les enzymes, les transporteurs ainsi que les canaux, pompes ioniques et transporteurs (Figure 2). C'est pourquoi, l'approche protéomique est fréquemment employée dans cette phase de recherche exploratoire. Le protéome correspond à la caractérisation et à la quantification de l'ensemble des protéines codées et exprimées par le génome (ensemble du matériel génétique d'une cellule), à un instant donné, dans un environnement défini. Au sein du protéome, une part des protéines est fonctionnelle, suite à l'application de modifications post-traductionnelles, et constitue des cibles potentielles (Figure 3). Si on estime le génome humain à environ 50 000 gènes, alors, plus de 6500 cibles protéiques potentielles sont disponibles. L'établissement du protéome est donc une sérieuse piste à exploiter par les chercheurs (8). Cependant, il est souvent impossible de déterminer avec précision une cible unique, celle responsable de la maladie. Quelquefois, la cible choisie n'est pas la bonne ; les substances testées, pour exercer une action correctrice sur cette dernière, n'entraînent alors aucun bénéfice vis-à-vis de la pathologie à traiter. Dans ce cas, le développement du médicament échoue, parfois, après plusieurs années de tentatives. Il est donc crucial d'identifier, dès le départ, la meilleure cible thérapeutique afin de lancer un projet ayant une chance d'aboutir.

Répartition des cibles pharmacologiques exploitées dans le domaine de la R&D

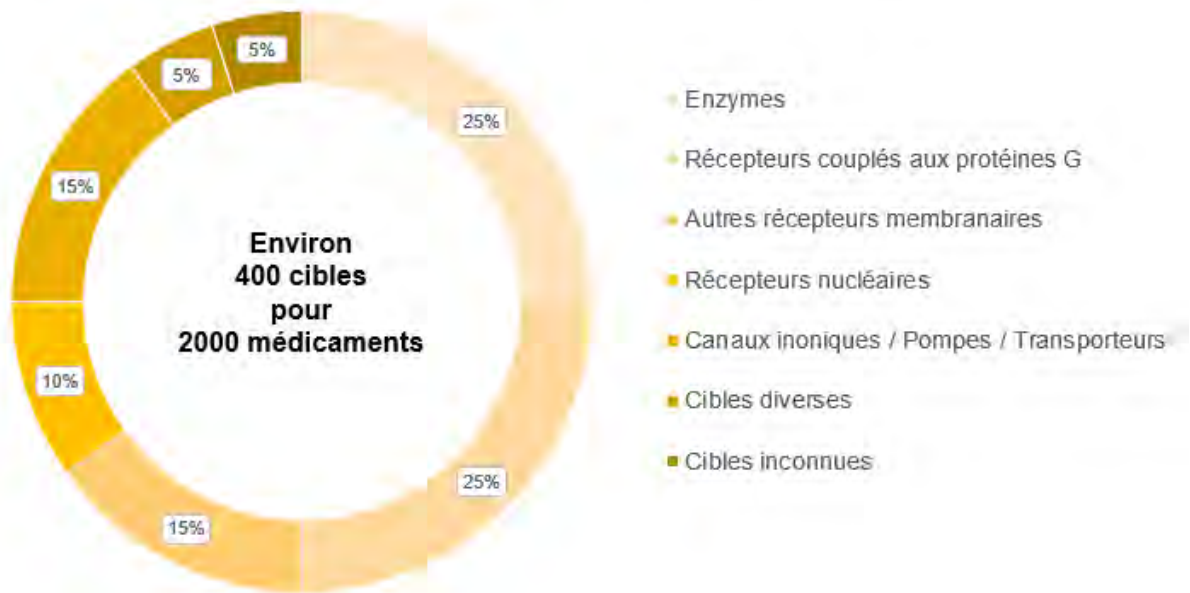


Figure 2 : Répartition des cibles exploitées dans le domaine de la R&D des médicaments (8)

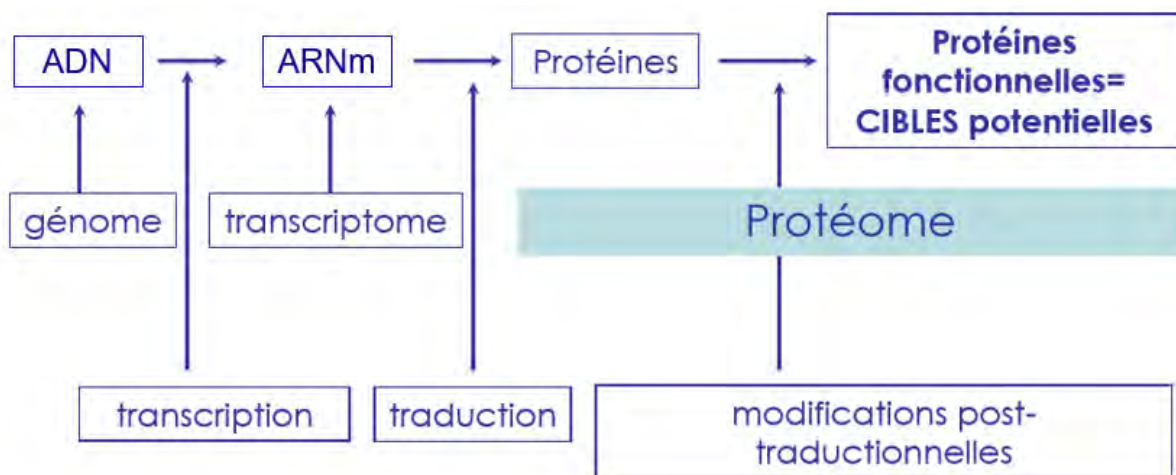


Figure 3 : Constitution du protéome et implication dans la recherche de la cible thérapeutique (8)

Ensuite, les chercheurs s'emploient à créer ou à trouver des molécules susceptibles d'interagir avec la cible thérapeutique choisie. Ces dernières peuvent être extraites du milieu naturel ou fabriquées par synthèse chimique ou bien issues de procédés biotechnologiques. Celles d'origine naturelle ou organique sont de petite taille moléculaire, contrairement aux substances biologiques, comme les protéines, produites par des cellules hôtes (bactéries, levures ou cellules animales), au sein de cuves de fermentation, avant d'être extraites et purifiées. Un très grand nombre de molécules seront testées sur leur affinité vis-à-vis de la

cible thérapeutique et sur leur capacité à interagir avec celle-ci. Ces mises en contact, appelés processus de criblage, gagnent en efficacité grâce à des techniques modernes robotisées permettant de vérifier des bibliothèques de millions de molécules en un court délai ; il s'agit du criblage à haut débit (6; 8). La structure chimique des têtes de séries sélectionnées est ultérieurement modifiée afin d'améliorer l'action de ces molécules vis-à-vis de la pathologie visée. Cette phase d'optimisation met à profit les connaissances des chercheurs en chimie thérapeutique, notamment au sujet des relations « structure-activité ». L'ajout ou la suppression de fonctions chimiques permet d'accroître le potentiel thérapeutique des têtes de série précédemment générées, et de leur conférer, parfois, des effets supplémentaires. Toutes les molécules modifiées sont évaluées *in vitro* afin de sélectionner celles présentant les propriétés recherchées pour un médicament potentiel. Ces tests *in vitro* sont une analyse multiparamétrique et fonctionnelle sur les cellules. Ils permettent d'acquérir des informations sur les propriétés biopharmaceutiques des têtes de séries, telles que la perméabilité, le métabolisme, la capacité à lier les protéines et la solubilité. La masse de connaissances capitalisées s'accroît au fur et à mesure des expériences effectuées, de plus en plus pointues et onéreuses (8; 9). A l'issue de ces essais *in vitro*, les molécules ne présentant pas d'intérêt pour le projet sont écartées au profit des têtes de série, molécules les plus prometteuses qui poursuivront l'aventure.

Après un investissement de 4,5 années de recherche et de 500 millions d'euros, en moyenne, les données techniques et scientifiques caractérisant ces composés candidats sont brevetées lorsque des résultats satisfaisants sont obtenus (6). Grâce à ce brevet, élément essentiel au financement de la recherche, les molécules sont protégées de la concurrence pendant vingt ans et sont associées à des droits de propriété intellectuelle. Cependant, cette protection commerciale ne sera effective que pour une dizaine d'années environ, une fois le traitement commercialisé, s'il a connu le succès lors des séries de tests pré-cliniques, cliniques et obtenu l'autorisation de mise sur le marché. Une extension pour une durée de cinq ans maximum pourra être obtenue grâce à un certificat complémentaire de protection. (7)

## **Section II - Le développement pré-clinique**

Les essais non cliniques constituent un passage nécessaire et indispensable avant d'atteindre l'être humain. Ils visent principalement à identifier le traitement potentiel présentant la plus forte probabilité de réussite. Ces expériences *in vitro*, sur des tissus et organes animaux, puis *in vivo*, sur des modèles animaux physiopathologiques, concourent aux criblages phénotypiques des molécules sélectionnées à l'issue de l'étape précédente. Le choix d'un modèle animal conditionne la réussite de cette étape pré-clinique. Ce dernier doit

présenter des symptômes et des mécanismes identiques à ceux rencontrés dans le cadre de la maladie chez l'Homme.

En outre, le développement non clinique d'un médicament est complexe et soumis à la réglementation. Régis par les Bonnes Pratiques de Laboratoires (BPL), les tests pré-cliniques permettent d'établir le profil de sécurité des composés candidats, grâce à la conduite d'études toxicologiques suivant l'administration d'une dose unique puis de doses répétées, dont l'évaluation de :

- la reprotoxicité (toxicité sur le développement et les fonctions reproductrices),
- la génotoxicité (capacité à produire des lésions cellulaires engendrant des mutations génétiques),
- la carcinogénicité (induction de tumeurs).

Le profil de sécurité est défini par :

- la réversibilité des effets secondaires,
- la toxicité sur les organes cibles ainsi que par la Dose Maximale Tolérée (DMT ; dose la plus élevée d'un traitement qui produira l'effet escompté sans entraîner d'effets indésirables inacceptables),
- le niveau auquel les effets indésirables ne sont pas observés (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL).

Lors du développement pré-clinique, des données pharmacodynamiques sont également recueillies afin de déterminer les effets que les molécules à l'étude produisent sur l'organisme ; la mesure de leur efficacité et de leur puissance permet d'apprécier la relation effet-dose. De plus, les tests chez l'animal apportent des informations cruciales sur les caractéristiques pharmacocinétiques avec l'analyse du parcours des composés candidats au sein de l'organisme, soit la succession des étapes d'Absorption, de Distribution, de Métabolisme et d'Excrétion (ADME). (6; 8)

Les BPL ont été élaborées, en 1978, par des experts membres de l'Organisation de Coopération et de Développement Economiques (OCDE), en s'appuyant sur la réglementation publiée en 1976, par la Food and Drug Administration (FDA), agence américaine compétente en matière de produits alimentaires et médicamenteux. Par la suite, ces principes ont été revus, modifiés puis adoptés par le Conseil de l'OCDE en 1997. Les principes BPL de l'OCDE



ont été retranscrits en droit européen, notamment par la directive 2004/10/CE<sup>29</sup>, puis transposés en droit français, par l'arrêté du 14 mars 2000<sup>30</sup>, pour le médicament à usage humain (10). Les principes des BPL garantissent la qualité du processus organisationnel et fonctionnel des laboratoires effectuant des études de sécurité environnementales et de santé non-cliniques. Les BPL ont pour finalité d'assurer la qualité, la reproductibilité et l'intégrité des données générées. Ainsi, la conduite d'études homologues, tout comme l'expérimentation animale qui en découle, est limitée. (6; 10)

L'éthique animale occupe une place primordiale tout au long du développement non-clinique, avec notamment le respect incontournable de la « règle des 3R » :

- Réduire (le nombre d'animaux et d'études conduites chez ces êtres vivants ainsi que les investigations discutables),
- Raffiner (avec la mise en place de comités d'éthique, l'assurance du bien-être animal, l'aménagement des protocoles),
- Remplacer (par des méthodes alternatives *in vitro*, grâce aux banques de données et aux approches informatiques). (8)

Cette étape pré-clinique permet la sélection de molécules présentant à la fois un profil de sécurité acceptable et la capacité d'interférer avec une fonction d'intérêt dans le cadre de la pathologie ciblée. Toutes les informations non-cliniques pertinentes sont analysées afin d'évaluer si une première étude pourrait être conduite chez l'Homme et d'estimer la première dose à administrer en essai clinique. Si la poursuite du développement est confirmée, certaines études de sécurité non cliniques, telles que les études de carcinogénicité à long terme, se prolongent parallèlement aux essais cliniques. Cependant, les tests pré-cliniques aboutissent fréquemment à un échec, dont les raisons sont variées. Elles comptent parmi elles l'indisponibilité ou la non-pertinence du modèle animal utilisé, le manque d'efficacité, souvent dû au mauvais choix de la cible thérapeutique ou à des propriétés pharmacocinétiques médiocres ainsi que la multitude ou la sévérité des effets secondaires engendrés, résultant parfois d'un manque de spécificité et d'une toxicité sur le(s) organe(s) cible(s). (6; 8)

---

<sup>29</sup> Directive 2004/10/CE du Parlement européen et du Conseil du 11 février 2004 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à l'application des principes de bonnes pratiques de laboratoire et au contrôle de leur application pour les essais sur les substances chimiques

<sup>30</sup> Arrêté du 14 mars 2000 relatif aux bonnes pratiques de laboratoire

### **Section III - Le développement clinique**

Basé sur les données collectées lors de la recherche non-clinique, le développement clinique correspond à des essais réalisés sur les personnes humaines. Ces essais cliniques se déroulent en plusieurs phases successives : I, II, III puis IV, en vie réelle, après l'AMM du médicament (Figure 4). Les recherches impliquant la personne humaine sont conduites au sein d'un environnement strictement réglementé ; elles ne peuvent débuter et se poursuivre qu'après l'obtention des autorisations et avis nécessaires. Aussi, toute activité s'inscrivant dans le développement clinique doit être menée dans le respect fondamental des BPC, considérées comme la norme de qualité scientifique et éthique internationale pour la conception, la conduite, l'enregistrement et le rapport de l'étude clinique. (6)

## Phases de développement clinique

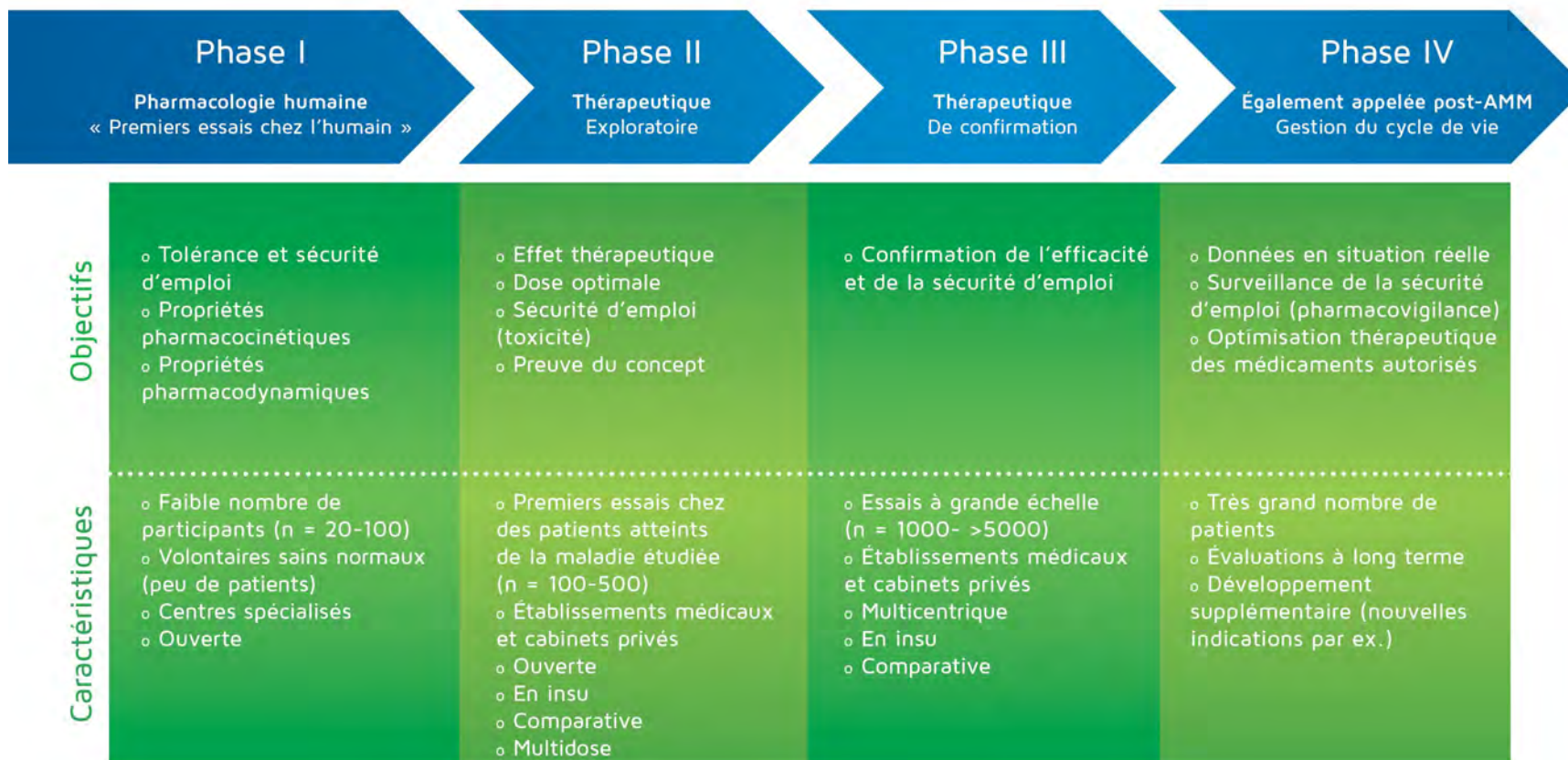


Figure 4 : Caractéristiques et objectifs des phases du développement clinique (6)

## **A - Phase I**

A l'issue du développement pré-clinique, la prise en compte des spécificités d'espèce et une extrapolation de l'espèce animale à l'Homme sont nécessaires à l'élaboration des études de phase précoce. (11)

Habituellement synonymes de première administration chez l'Homme, les études de phase I ont pour objectif premier d'étudier les effets secondaires induits par le médicament testé et donc sa tolérance. Pour ce faire, l'administration du composé candidat est initiée à une très faible dose qui sera progressivement augmentée, jusqu'à ce que la DMT soit atteinte. Les médecins procèdent par escalade de dose : seuls quelques sujets sont inclus et reçoivent un premier niveau de dose. Si aucun événement indésirable grave n'est détecté, une nouvelle vague d'inclusion a lieu. Une dose plus élevée est prise par les quelques nouveaux participants. Ce schéma se répète avec la succession de paliers de dose jusqu'à l'apparition d'un événement indésirable grave. La DMT est ainsi déterminée.

Ces études exploratoires visent également à définir les propriétés pharmacocinétiques (comment l'organisme agit sur le médicament) et pharmacodynamiques (comment le médicament agit sur l'organisme) du médicament expérimental. Elles permettent de rechercher les effets de l'alimentation, des traitements concomitants et des autres maladies ou comorbidités (insuffisance hépatique ou rénale, par exemple) pouvant nécessiter un ajustement de dose du médicament à l'étude. Le recueil de l'ensemble de ces données est essentiel afin d'estimer et de définir les modalités d'administration (dose, fréquence, avec ou sans nourriture...) qui seront recommandées pour les études cliniques ultérieures. (6; 11; 12)

Ces essais sont réalisés sur un petit groupe de volontaires (moins d'une centaine), usuellement sains (non malades) et de sexe masculin (6; 11). Dans le cadre de pathologies graves, telles que les cancers, les participants à la phase I sont des patients atteints de la maladie. En effet, ces essais sont à considérer comme une option thérapeutique possible parmi les alternatives envisageables pour certains sujets. (12)

La sécurité étant une priorité, ces études exploratoires sont menées sous surveillance étroite, au sein d'unités spéciales habilitées à mettre en place les études de phase I (6; 11). En amont, les centres doivent avoir reçu l'autorisation de lieu de recherches impliquant la personne humaine pour réaliser des essais de phase précoce, délivrée par l'Agence Régionale de Santé (ARS). Cette entité veille à l'adéquation des moyens humains, matériels et techniques à la conduite de tels essais et aux impératifs de sécurité des sujets qui s'y prêtent. (12)

Lorsque les résultats de l'essai clinique de phase I sont concluants, le processus de développement du médicament peut se poursuivre vers l'étape ultérieure : la phase II. (6; 11)

## **B - Phase II**

Les études cliniques de phase II, également appelées essais de preuve de concept, évaluent l'effet du médicament expérimental chez des patients atteints de la pathologie ciblée. Elles visent à confirmer l'activité clinique préliminaire et/ou pharmacologique du médicament chez des malades. Une escalade de dose sera entreprise à ce stade afin de déterminer la dose optimale. Par la suite, cette dose sera conservée et utilisée sur un nombre grandissant de participants.

Menées chez des malades, les études de phase II sont habituellement conduites au sein d'hôpitaux ou de cliniques privées, sous la responsabilité d'un investigateur principal (médecin). Une phase II dure en moyenne deux à trois ans, selon la pathologie à traiter/prévenir/soulager et du nombre de malades traités.

Seules quelques centaines de patients sont incluses dans ces essais. Par conséquent, le nombre de participants est trop faible pour apporter suffisamment de preuves de l'efficacité et de la sécurité du médicament. Cependant, il est impératif de collecter le plus d'informations précises possible concernant le mécanisme d'action du composé testé. L'analyse de ces données accumulées permet de réduire le risque d'échec lors de la phase III, ou essai de développement en vue du lancement, qui est la période la plus complexe et la plus coûteuse, sous réserve que les résultats de phase II soient probants. (6; 11)

En oncologie, il n'est pas rare d'observer des essais cliniques de phase I/II. Ils se composent en deux temps : une phase d'escalade de dose, restreinte à un nombre limité de participants, est ensuite suivie d'une phase d'extension, ouverte à un plus grand nombre de sujets, afin de confirmer le profil de tolérance et l'activité pharmacologique du traitement à l'étude. Ces essais précoces combinés permettent une accélération du développement des médicaments antitumoraux et un accès rapide à l'innovation pour les patients. (12)

La phase II s'achève généralement après 8,5 ans et coûte un milliard d'euros en moyenne, consacrés au développement du médicament testé. Malgré ces efforts considérables, seuls deux composés sur dix, testés en phases I et II, poursuivront leur parcours vers la phase III. (6)

## **C - Phase III**

Les études cliniques de phase III, ou essais de confirmation, représentent un maillon crucial du développement d'un médicament et nécessitent un investissement colossal. La décision de lancer une telle recherche impliquant la personne humaine n'est prise qu'après analyse de toutes les informations recueillies lors des étapes précédentes et auprès des unités

de développement industriel, de production et commerciales. Lors de la conception d'une phase III, des échanges avec les experts, les autorités réglementaires et les associations de patients sont communément entrepris.

Ces études « pivots » visent à confirmer l'efficacité et la sécurité d'emploi du médicament expérimental, dans des conditions aussi proches que possible des conditions habituelles d'usage des traitements. C'est pourquoi, ils sont menés au sein d'un large groupe de personnes, comptant jusqu'à plusieurs milliers de patients résidant dans plusieurs pays. La composition et la taille de l'échantillon de sujets inclus sont des facteurs essentiels dans l'interprétation des résultats issus de ces études et par conséquent dans le devenir du composé candidat.

Les essais comparatifs, tels que les études cliniques de phase III et certaines de phase II, sont constitués de plusieurs bras de traitement. Un des groupes reçoit le composé candidat face à l'administration du/des traitement(s) de référence actuellement disponible(s) sur le marché, ou à défaut d'un placebo, chez les patients assignés aux autres bras. Les groupes de traitement sont habituellement constitués grâce au processus de randomisation, c'est-à-dire par tirage au sort assisté par ordinateur générant un code aléatoire. Ainsi, la répartition des patients est indépendante et ne peut être influencée ; les groupes de patients sont ainsi considérés comme comparables. Dans le cadre des études contrôlées par placebo, les participants recevront le médicament expérimental actif ou le placebo dans les mêmes conditions exactes, afin de distinguer les effets réellement liés au composé candidat. Les essais de phase III sont fréquemment conduits en double aveugle : le personnel médical et le patient ne connaissent pas la nature du traitement reçu. (6)

La randomisation ainsi que le double aveugle sont deux aspects fondamentaux de la conception d'une étude de phase III, afin de permettre l'imputation des différences observées au traitement testé. L'usage des statistiques est nécessaire pour prévenir et réduire les biais, c'est à dire l'interférence de facteurs de confusion (autres que les données scientifiques). Les méthodes statistiques indiquent si la différence observée est significative (non attribuable au hasard) avec un risque alpha, dit de première espèce, ou si elle est due au hasard avec un risque bêta, dit de deuxième espèce. (13)

La phase III représente un tournant décisif dans le circuit du composé candidat. En effet, dans plus de 50% des cas, le médicament testé terminera sa course à ce stade (6). Dans les circonstances les plus favorables, le promoteur pourra entreprendre une demande d'AMM auprès des autorités réglementaires, dans l'espoir de commercialiser le composé candidat (11).

## **Section IV – La demande d’autorisation de mise sur le marché**

En amont de sa commercialisation, tout médicament doit obtenir une AMM. La délivrance d’une telle autorisation est fondée sur l’évaluation de trois piliers : la qualité, la sécurité et l’efficacité du traitement. Si son profil est satisfaisant vis-à-vis de ces exigences et que son rapport bénéfices/risques est favorable, le médicament sera mis à la disposition de la population générale, dans des conditions précises définies selon l’AMM.

Le laboratoire pharmaceutique élabore un dossier de demande d’AMM, selon une trame commune internationale (États-Unis, Europe et Japon), définie par l’ICH : le document technique commun (Common Technical Document, CTD). Cette harmonisation vise à simplifier la compilation des données et à faciliter l’évaluation par les autorités compétentes (6; 14). Le CTD est composé de divers modules :

- Le premier regroupe les informations administratives régionales (à ce titre, il ne fait pas partie du CTD),
- Le deuxième comporte notamment les résumés des modules 3, 4 et 5,
- Le troisième correspond aux données qualité de la substance active et du produit fini, dont les aspects liés à la fabrication industrielle du médicament,
- Le quatrième collecte les informations non cliniques, recueillies lors de l’usage du médicament chez l’animal (développement pré-clinique),
- Le cinquième contient les données cliniques, issues de l’utilisation du traitement sur l’Homme (développement clinique). (15)

Une fois constitué, le dossier de demande d’AMM est déposé auprès de l’autorité compétente européenne (Commission européenne, après avis de l’Agence Européenne des Médicaments ou European Medicines Agency, EMA) ou nationale (telle que l’ANSM, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, en France), en fonction de la procédure d’accès au marché choisie (6; 7).

Lorsque le médicament a un caractère innovant et/ou est destiné à être commercialisé dans plusieurs États membres de l’Union européenne, le demandeur suit une procédure européenne parmi les suivantes (14; 16) :

- La procédure centralisée, instituée par le règlement n°2309/93<sup>31</sup> et modifiée par le règlement européen n°726/2004<sup>32</sup>. Elle est obligatoire pour les médicaments issus des biotechnologies, les médicaments orphelins et pour tout médicament innovant (contenant une nouvelle substance active) ayant une indication thérapeutique particulière, telle que le traitement d'un dysfonctionnement immunitaire, d'une maladie virale, d'un cancer, d'une neurodégénérescence, du diabète. Dans le cadre de cette procédure centralisée, une AMM unique est délivrée par la Commission européenne au titulaire et est valable d'emblée pour tous les pays membres de l'Union européenne.
- La procédure décentralisée, prévue dans la directive 2004/27/CE<sup>33</sup>. Dans ce cas, le laboratoire pharmaceutique soumet le dossier de demande auprès de plusieurs États membres de l'Union européenne, au même moment. Cependant, un seul parmi ces derniers effectue l'évaluation ; il s'agit de l'État membre de référence. Une AMM commune est ensuite octroyée simultanément par les agences compétentes nationales concernées.
- La procédure de reconnaissance mutuelle, prévue dans la directive 2001/83/CE<sup>34</sup> et modifiée par la directive 2004/27/CE. Ici, le demandeur dépose son dossier auprès de l'autorité compétente d'un seul État membre de l'Union européenne. Une fois l'AMM accordée au sein de cet État, elle est étendue aux autres États membres de l'Union.

De moins en moins utilisée, la procédure nationale entraîne, quant à elle, l'enregistrement d'un médicament dans un seul État membre de l'Union Européenne ; elle ne s'applique qu'à des demandes de mise sur le marché limitées au territoire national. (16)

Synonyme de concrétisation pour ce fastidieux et onéreux projet, la mise sur le marché d'un nouveau produit permet l'amortissement financier des dépenses engendrées par les multiples étapes du circuit de développement des composés candidats, qu'ils aient connu un succès ou bien un échec. (6)

---

<sup>31</sup> 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 à usage vétérinaire et instituant une agence européenne pour l'évaluation des médicaments

<sup>32</sup> Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement Européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments

<sup>33</sup> Directive 2004/27/CE du Parlement Européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

<sup>34</sup> Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain



## **Section V – La gestion du cycle de vie post-AMM et pharmacovigilance**

Une fois commercialisé, le médicament connaît un cycle de vie dynamique avec, d'une part, l'application d'une vigilance constante, et d'autre part, la recherche de nouvelles indications, d'associations de traitements inédites et d'optimisation galénique.

Le médicament reste toujours sous surveillance et ce, durant toute son existence. Les centres régionaux de pharmacovigilance assurent cette surveillance afin de déceler les effets indésirables graves ou non identifiés lors du développement clinique, de découvrir les facteurs favorisant leur survenue et de prévenir leur apparition. En situation réelle de consommation, les données de sécurité sont recueillies et font l'objet d'une analyse permanente. Lors de l'usage post-AMM, l'évaluation du rapport bénéfices/risques est omniprésente, en tenant compte des effets indésirables connus et nouvellement identifiés. Les professionnels de santé et les laboratoires pharmaceutiques sont dans l'obligation de déclarer l'ensemble des effets indésirables portés à leur connaissance, auprès des centres régionaux de pharmacovigilance ou des autorités sanitaires, respectivement. Les patients et associations de patients peuvent également signaler les effets indésirables suspectés. Si un danger pour la santé est identifié ou si le rapport bénéfices/risques devient défavorable, le champ des indications thérapeutiques peut être modifié en conséquence, voire jusqu'au retrait de l'AMM, si nécessaire. (6; 7; 16)

Une dynamique certaine accompagne le médicament, tout au long de son cycle de vie, qu'il soit en cours de développement ou commercialisé. Depuis près de deux siècles, l'innovation est dite « incrémentale » ou progressive ; les progrès scientifiques, réalisés au sein d'aires thérapeutiques variées, sont continus (7). Parallèlement, un cadre éthique et juridique évolutif apparaît nécessaire dans le domaine de la santé, et en particulier celui des essais cliniques, afin de répondre aux défis à relever. (3)

## **Chapitre III - Le cadre éthique et juridique de la recherche clinique**

Les essais cliniques sont conçus et conduits dans un environnement règlementaire strict et selon des principes éthiques. Ces normes, établies au niveau international, européen et national, évoluent parallèlement aux avancées scientifiques afin de conserver les objectifs fondamentaux, à savoir :

- les droits, la sécurité et le bien-être des êtres humains se prêtant à la recherche,
- la pertinence des expérimentations,
- la qualité de la recherche pour obtenir des résultats crédibles.

### **Section I - Les fondements de la recherche clinique éthique**

Depuis sa création en 1947, en réponse aux atrocités perpétrées par les Nazis sur les prisonniers, le Code de Nuremberg représente communément le berceau des fondements éthiques en recherche clinique. Ce document de référence succède à une volonté antérieure de définir la conduite acceptable à tenir lors d'essais cliniques, traduite notamment par l'élaboration des lignes directrices du Conseil de la santé du Reich en 1930, suite aux expérimentations de Neisser sur la syphilis (17; 18).

A l'issue du procès condamnant les Nazis impliqués dans les tortures perpétrées sur des personnes humaines, durant la Seconde Guerre Mondiale, les juges, assistés de conseillers médicaux, publièrent le Code de Nuremberg : un ensemble de dix principes centrés sur les droits fondamentaux des participants à la recherche impliquant la personne humaine et les responsabilités des investigateurs. Fondé sur le principe d'inviolabilité du corps humain, celui-ci présente des notions inédites et fondamentales : le caractère éthiquement acceptable de l'essai clinique doit être établi avant toute recherche du recueil de consentement éclairé, volontaire et préalable à la participation à l'étude. Ce texte reconnaît la nécessité prévoir la supériorité des bénéfices attendus, à l'échelle de l'individu, face aux risques encourus. Les critères listés tendent également de définir les responsabilités, devoirs et obligations des personnes à l'initiative de l'essai clinique et des investigateurs.

Incarnant la trame des réflexions portées sur les requis éthiques, le Code de Nuremberg entraîna des efforts ultérieurs visant à établir des lignes directrices à la fois pertinentes dans l'environnement actuel, pérennes face aux défis à venir et applicables universellement. (17)

Un effort collectif, à l'échelle internationale, permit l'adoption de la Déclaration d'Helsinki, en juin 1964, lors de la 18<sup>ème</sup> assemblée de l'Association médicale mondiale. Amendée régulièrement, elle se définit comme « *un énoncé de principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains, y compris la recherche sur du matériel biologique humain et sur des données identifiables.* ». En ce sens, elle apporte des clarifications aux concepts proposés par le Code de Nuremberg et recommande la procédure à suivre pour concevoir et conduire un essai clinique éthique. (17; 19; 20)

Au niveau national, des lignes directrices sont également élaborées, comme le Rapport Belmont, établi en 1979, suite à la constitution de la Commission Nationale américaine pour la protection des êtres humains participants à la Recherche biomédicale et comportementale (National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research). La genèse de cette organisation, et par conséquent la publication du Rapport Belmont, texte essentiel à la recherche bioéthique, résultent de la pratique de diverses activités contraires à l'éthique, dont l'étude sur la syphilis, menée à Tuskegee (Alabama), par le service de santé publique américain. Le Rapport Belmont réaffirme les principes éthiques basiques et fondamentaux pour la recherche clinique éthique, en soulignant l'importance du respect de la bienfaisance, de la justice et de l'autonomie des personnes se prêtant à la recherche. (17; 21; 22)

De leur côté, les agences gouvernementales, dont la FDA, les organisations internationales, telles que l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et le Conseil des organisations internationales des sciences médicales (ou Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS), et les conférences, comme l'ICH, ont participé elles aussi à renforcer les pratiques éthiques dans le monde de la santé, au travers de politiques plus générales. (17)

## **Section II - La réglementation internationale**

Les réglementations, indications, lignes directrices et formulaires concernant les médicaments à usage humain et vétérinaire (hors ceux à usage pédiatrique), orphelins, à base de plantes et de thérapies avancées, au sein de l'Union européenne, sont compilés au sein d'EudraLex. Cette publication, intitulée « Les règles régissant les médicaments dans l'Union européenne », est composée de dix volumes. Le dixième et ultime volume rassemble les documents de référence s'appliquant aux essais cliniques, sur le sol de l'Union européenne (23) ; nous en citerons les principaux ci-après.

Les bonnes pratiques cliniques sont des normes internationales de qualité éthique et scientifique pour la conception, la réalisation, le suivi et l'enregistrement d'essais cliniques.

Elles définissent les responsabilités et les attentes de tout protagoniste impliqué dans la recherche. Conformément à la Déclaration d'Helsinki, le respect de ces lignes directrices assure, d'une part, la protection des droits, de la sécurité et du bien-être des sujets participants, et d'autre part, la crédibilité des données issues de la recherche. Tenant compte des recommandations actuelles de l'Union européenne, du Japon et des États-Unis, ainsi que de celles de l'Australie, du Canada, des pays nordiques et de l'OMS, l'ICH a élaboré puis mis à jour les principes de BPC unifiées (24). De nombreux pays les ont adoptées, en tant que lois ou règlements. L'adhésion aux BPC devient ainsi obligatoire pour toute institution ou entité impliquée dans un essai clinique et située sur un territoire national concerné, comme par exemple un Comité de Protection des Personnes (CPP), un laboratoire pharmaceutique ou un centre investigateur. Cette conformité est notamment exigée sur le sol de l'Union européenne, qui approuva ce guide établi par l'ICH, définissant les normes de BPC harmonisées entre l'Europe, les États-Unis et le Japon, en juillet 1996. Depuis, l'EMA joue un rôle primordial dans l'harmonisation et la coordination des activités liées aux BPC au sein de l'Union.

En juillet 2009, l'EMA et la FDA lancèrent une initiative conjointe pour collaborer aux activités internationales d'inspection des BPC. Dans le contexte de la mondialisation croissante des essais cliniques, ce projet vise à assurer la protection des sujets se prêtant à ce type de recherche et à garantir l'intégrité des données issues des études puis soumises pour l'enregistrement des médicaments.

En vue de fixer les mêmes objectifs à atteindre par tous les États membres de l'Union européenne, des directives européennes ont été introduites. Ainsi, tous les essais cliniques concernés par les demandes d'AMM de médicaments à usage humain dans l'Espace économique européen doivent avoir été menés conformément aux exigences énoncées à l'annexe 1 de la directive 2001/83/CE, quel que soit le lieu de leur réalisation. Cela signifie que :

- les essais cliniques réalisés dans l'EEE doivent être conformes à la législation de l'Union européenne en matière d'essais cliniques (directive 2001/20/CE) ;
- les essais cliniques menés en dehors de l'EEE doivent être conformes à des principes éthiques équivalents à ceux définis dans l'EEE, y compris l'adhésion aux bonnes pratiques cliniques internationales et à la Déclaration d'Helsinki. (25)

Emise le 6 novembre 2001 par le Parlement européen et le Conseil de l'Union européenne, la directive 2001/83/CE institue un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. L'annexe I du texte pré-cité correspond aux normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques à respecter en matière d'essais de médicaments.

D'importance capitale dans le processus d'harmonisation, la directive 2001/20/CE, datée du 4 avril 2001, concerne 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. Elle impose l'adoption des BPC et des lignes directrices détaillées conformes à ces principes lors de la planification, la mise en œuvre, l'enregistrement et la notification d'un essai clinique ; ce dernier est défini comme « *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* ». Par ailleurs, elle renforce la protection des participants à la recherche clinique, en particulier ceux considérés comme vulnérables, incapables de donner leur consentement éclairé et les mineurs. Cette nouvelle législation européenne a conduit à un renforcement de la responsabilité des promoteurs et des États membres de l'EEE dans les essais cliniques, au partage de certaines responsabilités des comités d'éthique avec les autorités compétentes. Un promoteur unique dans l'UE, couvert par une assurance de responsabilité civile pour les dommages liés à l'étude subis par les participants, doit désormais soumettre une demande d'autorisation d'essai clinique à l'autorité nationale compétente et, parallèlement, une demande d'avis favorable au(x) comité(s) d'éthique. Etayant le principe de transparence, cette directive prévoit la surveillance des essais cliniques et des effets indésirables survenus au cours de la recherche, grâce à des procédures communautaires. Ainsi, une base de données pour l'identification des études (EudraCT) a été mise en place et une section pour les essais cliniques a été ajoutée à la base de données EudraVigilance, afin de faciliter le partage d'informations.

Comme indiqué par l'article 9, paragraphe 8, de la directive 2001/20/CE, la Commission européenne formula des indications détaillées portant sur la demande présentée aux autorités compétentes en vue d'obtenir l'autorisation de procéder à l'essai clinique d'un médicament à usage humain, sur la notification de modifications substantielles et sur la déclaration de fin de l'essai clinique. Un rectificatif 2011/C 148/08<sup>35</sup> fut appliqué à la communication de la Commission portant sur ces indications dites « CT-1 ».

---

<sup>35</sup> Rectificatif à la communication de la Commission — Indications détaillées portant sur la demande présentée aux autorités compétentes en vue d'obtenir l'autorisation de procéder à l'essai clinique d'un médicament à usage humain, sur la notification de modifications substantielles et sur la déclaration de fin de l'essai clinique («CT-1») («Journal officiel de l'Union européenne» C 82 du 30 mars 2010) (2011/C 148/08)

Publiée quelques années plus tard au Journal officiel de l'Union européenne, la directive 2005/28/CE<sup>36</sup> fixe des principes et des lignes directrices détaillées relatifs à l'application de bonnes pratiques cliniques en ce qui concerne les médicaments expérimentaux à usage humain, ainsi que les exigences pour l'octroi de l'autorisation de fabriquer ou d'importer ces médicaments. Elle énonce également les règles à suivre au sujet de la documentation des essais cliniques, de leur archivage et matière d'inspection ainsi que les modalités de sauvegarde du dossier permanent de l'essai. Enfin, cette directive rappelle les responsabilités du promoteur et souligne l'importance de la brochure de l'investigateur.

### **Section III - Le cadre législatif et réglementaire national : en France**

L'encadrement législatif et réglementaire de la recherche biomédicale a été mis en place initialement par la loi n°88-1138<sup>37</sup> du 20 décembre 1988, dite loi Huriet-Sérusclat. Inspirée de la Déclaration d'Helsinki, cette loi est relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. Elle définit les protagonistes principaux impliqués (tels que le promoteur, l'investigateur, l'investigateur coordonnateur) ainsi que les recherches biomédicales et distingue, parmi ces dernières, celles « à finalité thérapeutique directe ». Elle se concentre sur l'évaluation préalable et permanente du rapport bénéfices/risques et met l'accent sur la protection des personnes au regard du risque encouru dans le domaine de la recherche. Par ailleurs, cette loi institue un devoir d'information écrit vis-à-vis de ces personnes et explicite la nécessité de recueillir leur consentement libre et éclairé, avant tout acte de recherche. De plus, elle prévoit la mise en place régionale de Comités Consultatifs pour la Protection des Personnes dans la recherche biomédicale, aujourd'hui connus sous le nom de Comités de Protection des Personnes.

Le cadre juridique de la recherche biomédicale introduit en France depuis 1988 par la loi dite Huriet-Sérusclat a été profondément remanié par la loi n°2004-806<sup>38</sup> du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, transposant en droit national la directive européenne 2001/20/CE relative à l'application des bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais

---

<sup>36</sup> Directive 2005/28/CE de la Commission du 08 avril 2015 fixant des principes et des lignes directrices détaillées relatifs à l'application de bonnes pratiques cliniques en ce qui concerne les médicaments expérimentaux à usage humain, ainsi que les exigences pour l'octroi de l'autorisation de fabriquer ou d'importer ces médicaments.

<sup>37</sup> Loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales

<sup>38</sup> Loi n°2004-806 du 09 août 2004 relative à la politique de santé publique

cliniques de médicaments à usage humain. Cette loi a notamment été explicitée par le décret d'application n°2006-477<sup>39</sup> du 26 avril 2006 relatif aux recherches biomédicales.

Sont ensuite entrés en vigueur, le 18 novembre 2016, la loi n°2012-300<sup>40</sup> du 5 mars 2012 relative aux Recherches Impliquant la Personne Humaine (RIPH), dite loi Jardé, telle que modifiée par l'ordonnance n°2016-800<sup>41</sup> du 16 juin 2016 et le décret n°2016-1537<sup>42</sup> du 16 novembre 2016 (qui a depuis été modifié par le décret n°2017-884<sup>43</sup> du 9 mai 2017). Ainsi, les RIPH sont entendues comme les « *recherches organisées et pratiquées sur des personnes volontaires saines ou malades en vue de développer les connaissances biologiques ou médicales* ». Aujourd'hui, un cadre juridique unique s'applique à toutes les RIPH qui sont réparties en trois catégories, en fonction de leur niveau d'intervention sur la personne, selon l'article L.1121-1 du Code de la Santé Publique (CSP) :

- Recherches mentionnées au 1° : « *Recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle* ». L'intervention comporte des risques ou contraintes ne pouvant être considérés comme minimales. Elles correspondent à ce qui était défini sous la législation précédente comme « *recherches biomédicales* » ;
- Recherches mentionnées au 2° : « *Recherches interventionnelles qui ne comportent que des risques et des contraintes minimales* ». Une partie de ces recherches correspond à ce qui était défini antérieurement comme « *recherches visant à évaluer les soins courants* » ;
- Recherches mentionnées au 3° : « *Recherches non interventionnelles qui ne comportent aucun risque ni contrainte dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle* ». Dans ce cas, les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance ; la recherche est dite non interventionnelle ou observationnelle.

Ce nouveau socle commun consiste essentiellement à étendre les règles, jusqu'ici applicables aux seules recherches biomédicales, à tous les types de recherche. Désormais, tous sont systématiquement soumis à l'avis d'un CPP. En amont de sa mise en œuvre en France, une RIPH doit nécessairement obtenir :

---

<sup>39</sup> Décret n°2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre 1er du titre II du livre 1er de la première partie du code de la santé publique relatif aux recherches biomédicales

<sup>40</sup> Loi n° 2012-300 du 05 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine

<sup>41</sup> Ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine

<sup>42</sup> Décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine

<sup>43</sup> Décret n° 2017-884 du 9 mai 2017 modifiant certaines dispositions réglementaires relatives aux recherches impliquant la personne humaine

- l'avis favorable d'un CPP,
- l'autorisation de l'ANSM, lorsqu'il s'agit d'une recherche mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du CSP uniquement.

L'ANSM est l'autorité compétente en charge d'autoriser, surveiller et inspecter les RIPH mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1 du CSP et dispose d'un pouvoir de police sanitaire, notamment en cas de risque pour la santé publique. Pour autoriser un essai clinique, l'ANSM se prononce au regard de la sécurité des personnes qui se prêtent à l'essai en considérant notamment la sécurité et la qualité des produits utilisés au cours de la recherche, leurs conditions d'utilisation, et la sécurité des personnes au regard des actes pratiqués, des méthodes utilisées et des modalités prévues pour le suivi de ces personnes.

Le CPP rend son avis sur les conditions de validité de la recherche, notamment au regard de la protection des personnes, des informations des participants, de la procédure à suivre pour obtenir leur consentement éclairé, de la qualification des investigateurs, de l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre.

Bien que l'information doive systématiquement être délivrée préalablement à la réalisation de la recherche, les modalités de consentement varient selon le niveau de risque encouru par le participant :

- Recherches mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1 du CSP : le consentement doit être libre, éclairé et recueilli par écrit. Lorsqu'il est impossible à la personne concernée d'exprimer son consentement par écrit, celui-ci peut être attesté par une autre personne désignée (la personne de confiance ou un membre de la famille ou, à défaut, un des proches de la personne concernée), sous réserve qu'elle soit indépendante de l'investigateur et du promoteur.
- Recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du CSP : le consentement doit être libre, éclairé et peut être exprès (non obligatoirement recueilli par écrit).
- Recherches mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 du CSP : la non-opposition suffit.

En raison de l'hospitalisation de cinq volontaires sains et d'un décès, survenus dans le cadre d'un essai clinique de phase I, à Rennes en janvier 2016, les essais cliniques de première administration d'un médicament ou produit de santé à l'homme sont sous vigilance renforcée (26). Afin d'assurer une meilleure protection des sujets se prêtant à la recherche, des mesures supplémentaires sont appliquées :

- La désignation du CPP devient aléatoire, par tirage au sort, afin que son indépendance soit renforcée, notamment vis-à-vis du promoteur de l'étude.



- La période de validité de l'autorisation d'un lieu de RIPH, pour réaliser des essais cliniques de première administration à l'homme d'un médicament, délivrée par l'ARS, s'élève à 3 ans (au lieu de 7 dans les autres cas).
- Pour toutes les RIPH, un fait nouveau correspond désormais à « *toute nouvelle donnée pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche ou du produit objet de la recherche, à des modifications dans l'utilisation de ce produit, dans la conduite de la recherche, ou des documents relatifs à la recherche, ou à suspendre ou interrompre ou modifier le protocole de la recherche ou des recherches similaires* ».
- Dans le cadre d'essais portant sur la première administration ou utilisation d'un produit de santé chez des personnes qui ne présentent aucune affection, tout effet indésirable grave est constitutif d'un fait nouveau. Il doit donner lieu à la suspension par le promoteur de l'administration ou de l'utilisation du produit, à des mesures de sécurité urgentes appropriées ainsi qu'à une déclaration sans délai auprès de l'ANSM, du CPP et de l'ARS.

L'évolution du cadre législatif et réglementaire constitue un progrès majeur pour la qualité scientifique des essais cliniques ainsi que pour la protection des personnes se prêtant à la recherche. La mondialisation croissante du développement clinique et l'espérance grandissante d'un accès à l'innovation pour les patients nécessitent une adaptation complexe et constante de la réglementation afin de garantir la sécurité sanitaire des essais cliniques. C'est pourquoi un nouveau règlement européen relatif aux essais cliniques (le règlement européen n°536/2014) a vu le jour.

**Deuxième partie**

**Le Règlement (UE) No 536/2014**

**du Parlement Européen et du Conseil**

**du 16 avril 2014 relatif aux essais**

**cliniques de médicaments**

**à usage humain**

Dans un contexte appelant au changement, la Commission européenne a adopté le règlement européen n°536/2014, le 16 avril 2014. La gestion des essais cliniques, menés dans l'Espace économique européen, va subir un changement majeur lors de sa mise en application. Ce règlement abrogera la directive européenne sur les essais cliniques n°2001/20/CE et la législation nationale, précédemment mise en place pour appliquer cette directive. Il s'appliquera également aux essais autorisés en vertu de la législation précédente, s'ils sont toujours en cours trois ans après l'entrée en vigueur du règlement. Il tend à harmoniser les processus d'évaluation et de supervision des essais cliniques dans tout l'EEE, par le biais d'un système d'information sur les essais cliniques (ou Clinical Trials Information System, CTIS). (25)

Nous découvrirons les motivations et les caractéristiques d'une telle évolution puis les défis relatifs à sa mise en application, qui devront être anticipés.

## **Chapitre I - Un contexte actuel appelant au changement**

### **Section I - Le déclin progressif de la recherche clinique en Europe**

Jusqu'au début 2004, une forte hétérogénéité caractérisait les processus et les exigences en matière d'autorisation d'essais cliniques entre les États membres de l'Union européenne. Ces divergences occasionnaient des complications et des délais préjudiciables à la conduite d'études au sein de l'UE. En conséquence, la directive 2001/20/CE fut préparée puis adoptée le 4 avril 2001 pour une entrée en vigueur le 1 mai 2004. Il s'agit d'une première étape dans l'uniformisation des réglementations entre les différents États membres, notamment en ce qui concerne l'application des bonnes pratiques cliniques, la protection des patients, les modalités de réalisation d'essais cliniques (le système d'autorisation préalable et la qualité des médicaments expérimentaux), le principe de transparence et le partage d'informations. (27; 28)

Toutefois, la force de ce nouveau concept est atténuée par des faiblesses majeures, dont les principales sont présentées ci-après.

## **A - Une harmonisation incomplète entre les États membres de l'Espace économique européen**

La législation relative aux essais cliniques de médicaments à usage humain est établie sous la forme d'une directive, nécessitant ainsi la transposition de ses principes dans le droit national de chaque État membre. Comme la plupart des pays de l'Espace économique européen disposaient déjà de leurs propres législations et pratiques avant l'adoption de la directive, leur interprétation de cette dernière et les changements apportés à la législation nationale furent fortement dépendants de ce cadre préexistant. En conséquence, l'objectif d'harmonisation fut partiellement manqué pour les essais cliniques portant sur le médicament. Les principales différences d'interprétation concernent le nombre et le rôle des autorités compétentes, le nombre et le rôle des comités d'éthique, le processus conduisant à l'avis favorable éthique unique, l'interaction entre les autorités compétentes et les comités d'éthique ainsi que l'obligation de soumettre l'étude à un (ou plusieurs) conseil(s) de protection des données personnelles.

Après application de la directive 2001/20/CE, les autorités nationales ont des compétences variables à travers l'Europe : seuls les essais cliniques portant sur le médicament (les études de phases I à IV ainsi que les essais sur les produits biotechnologiques et les produits de thérapie avancée) sont revus par la majorité des instances. Les autres types de recherches cliniques font face à une diversité plus large en matière d'évaluation par une autorité compétente selon les États membres. (29)

En outre, l'impact de la directive sur le comité d'éthique a été majeur, car elle exige de rendre un avis unique dans chaque pays de l'EEE. Toutefois, cette disposition a été mise en œuvre de manière très différente entre les États membres, et souvent, l'avis unique exige encore de multiples soumissions d'informations et d'examen ainsi que des délais prolongés. A ce jour, il n'y a pas de tentative structurée d'alignement des systèmes de comités d'éthique et de leurs procédures d'approbation dans les différents pays. Dans certains États, comme en France, au Portugal et en Grèce, l'avis d'un seul comité éthique vaut pour l'ensemble du territoire. Au sein d'autres pays, comme en Autriche ou en Finlande, il existe des systèmes plus complexes avec une procédure différente selon le type de l'étude clinique : si elle est monocentrique, un comité éthique local émettra un avis, tandis qu'en cas d'essai multicentrique, l'avis émanera d'un comité central. La situation de pays comme l'Allemagne ou l'Italie est également très complexe, avec un avis provenant à la fois de comités d'éthique centraux et locaux. En résumé, bien que la directive exige un avis unique, les procédures d'émission de cet avis sont parfois complexes et peuvent faire appel à un ou plusieurs organismes, selon les pays. (28)

Etonnamment, les comités d'éthique au sein de l'UE, issus d'un échantillon composé de comités locaux et centraux, ont un champ de compétence uniforme : ils évaluent généralement toutes les catégories de recherche clinique (29). Cependant, la composition, la formation, les rémunérations, l'indépendance, le nombre et l'activité des comités d'éthique présentent des divergences majeures entre les pays. En effet, la directive stipule que le comité doit être composé d'un nombre égal d'experts scientifiques et de membres issus de la société civile, mais cela n'est pas appliqué dans tous les pays. Chaque pays est libre de décider du nombre de membres, de leur mode de désignation et des qualifications requises. Selon le pays, les comités d'éthique peuvent compter 7 à 25 membres.

De plus, nous observons une même variabilité dans la nature des tâches assignées aux autorités compétentes et aux comités d'éthique. Par exemple, la revue des documents d'information et formulaires de recueil de consentement, destinés aux patients, est réalisée par le seul CPP en France, alors que l'autorité compétente y participe dans d'autres pays.

Le dialogue entre les autorités compétentes et les comités d'éthique diffère à travers les frontières dans l'EEE. Dans la majorité des cas, il n'y a pas d'échange entre les deux entités lors de l'analyse du dossier de demande. Cependant, la plupart des comités d'éthique transmettent leur avis à l'autorité compétente, la Pologne faisant exception à la règle. La Hongrie utilise une approche de guichet unique où l'autorité compétente, et non le promoteur, interagit avec le comité d'éthique central, alors que la soumission parallèle par le promoteur est la règle dans la plupart des pays. En France, les commentaires de l'ANSM sont automatiquement transmis au CPP concerné. Les autres autorités nationales ne transmettent pas leurs remarques aux comités d'éthique. De même, la décision finale de l'autorité compétente n'est transmise au(x) comité(s) d'éthique que dans 4 pays sur 20. L'Espagne est un cas unique, avec un site web permettant des échanges constants entre les deux organisations, pendant le processus d'examen du dossier, jusqu'à l'obtention d'une décision définitive. Ces collaborations, variables d'un pays à l'autre, entraînent des différences significatives dans les procédures de demande d'essais cliniques. (28)

Aussi, il existe des variations dans l'interprétation de la définition du médicament expérimental, ce qui entraîne des conséquences majeures sur la déclaration des effets indésirables graves inattendus (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction, SUSAR), l'étiquetage et l'approvisionnement par le promoteur. (29)

L'étendue de la législation relative à la recherche clinique varie d'un pays à l'autre : certaines législations nationales se concentrent sur les essais cliniques de médicaments, tandis que d'autres législations considèrent la protection des participants dans toutes les catégories de recherche clinique. En effet, le champ d'application de la directive 2001/20/CE est centré sur le médicament expérimental. De ce fait, les études cliniques ne portant pas sur

ce dernier ne sont pas prévues par ce texte, tout comme la protection de leurs participants. Plusieurs États membres de l'UE ont alors choisi d'appliquer un champ plus large que celui présenté par la directive (30). Cependant, la révision des législations nationales, couvrant ces autres types d'études cliniques, a été effectuée sans aucune coordination européenne, ce qui constitue une source supplémentaire de variation. (29)

## **B - La gestion d'essais cliniques en Europe rime avec complexité**

Les divergences présentes sur le territoire de l'Union européenne ont conduit à des niveaux de complexité encore plus élevés, notamment dans la planification et l'exécution d'essais cliniques multinationaux, aujourd'hui très répandus afin de garantir l'usage de méthodologies adéquates et un nombre de participants suffisamment important. Ainsi, le promoteur doit avoir une connaissance très détaillée des exigences nationales de chaque pays en matière d'évaluation et d'approbation d'essais cliniques par les autorités compétentes et les comités d'éthique nationaux. Ceci lui permettra ensuite de les intégrer au protocole et au Dossier du Médicament Expérimental (DME) en vue des demandes d'autorisation d'essai clinique multinational, effectuées en parallèle, auprès des instances de chaque pays participant. (29; 31)

Afin d'atteindre les mêmes normes de qualité pour tous les types d'essais cliniques portant sur des médicaments, des exigences quasi similaires ont été introduites et appliquées à ces derniers. La directive ne tient pas compte des différentes catégories de recherche clinique entre celles réalisées par les promoteurs industriels (études d'enregistrement de traitements innovants) et celles menées par les promoteurs académiques (principalement des études comparant les stratégies de traitement et les combinaisons utilisant des médicaments commercialisés, ou explorant le potentiel de nouvelles indications). L'utilisation de règles et d'exigences similaires pour tous les types d'études entrave la recherche académique (29). La charge bureaucratique pour les chercheurs universitaires, en particulier, s'est amplifiée, sans pour autant contribuer à la sécurité des patients ou à la valeur scientifique de la recherche. En outre, certains grands essais universitaires européens n'ont pas pu être menés à bien en raison de la nouvelle législation, ce qui a entraîné une diminution globale du nombre d'essais et du nombre de patients participant à la recherche clinique (32). A titre d'exemple, la proportion d'essais cliniques non commerciaux en oncologie a baissé d'environ 7%, en Europe, dans les trois ans suivant l'entrée en vigueur de cette directive (33). Sur cette même période, une diminution du nombre de nouveaux essais cliniques, de promotion académique, a été constatée en Suède (-25%), en Irlande (-60 %) ainsi qu'en Pologne (-90%). (34)

L'augmentation des responsabilités et des tâches des promoteurs, suite à la mise en œuvre de la directive 2001/20/CE, n'est pas un obstacle majeur pour les grands laboratoires pharmaceutiques. Cependant, les plus petites entreprises rencontrent de grandes difficultés à agir en tant que promoteur unique au niveau de l'Union européenne pour leurs essais commerciaux, principalement les essais de preuve de concept précoce. En outre, dans différents États membres de l'UE, les chercheurs universitaires n'ont pas du tout la couverture juridique nécessaire pour jouer le rôle et assumer les responsabilités d'un promoteur conformément aux exigences de la directive sur les essais cliniques.

### **C - Une augmentation de la charge de travail et des coûts associés**

Plusieurs des exigences liées aux essais cliniques ont entraîné une augmentation des tâches administratives pour toutes les parties prenantes, d'où la nécessité d'accroître les ressources humaines, avec les coûts que cela implique. En conséquence, la préparation ainsi que la réalisation des études cliniques sont retardées et la protection des participants à l'essai peut être réduite en raison de l'embolisation administrative des comités d'éthique, qui les empêche d'assumer pleinement leurs responsabilités.

La directive 2001/20/CE a un impact majeur sur la structure et l'activité de la plupart des autorités nationales compétentes, entraînant le besoin de ressources supplémentaires. La charge de travail moyenne de ces instances, évaluée par des équivalents temps plein (tenant compte des ressources internes et externes) travaillés, a augmenté au fil du temps en Europe. En effet, l'évaluation scientifique des essais cliniques et les tâches administratives effectuées par les autorités compétentes dans l'Union, ont nécessité en moyenne plus de 3 équivalents temps plein de plus en 2007 par rapport à 2003. Ces ressources humaines additionnelles ont un coût. Ainsi, le budget annuel moyen par institution en 2007 était 2,3 fois plus élevé qu'en 2003.

Du côté des comités d'éthique, l'évaluation scientifique et éthique des projets de recherche clinique requiert, en moyenne, une élévation significative du nombre équivalents temps plein (+13,29 %), en 2007 par rapport à 2003. L'augmentation du nombre équivalents temps plein, s'impliquant sur le plan administratif, est également significative et s'élève à +22,49%. (29)

Concernant la revue des données relatives à la sécurité des participants, les comités d'éthique sont démunis, en termes d'expertise, de ressources et d'organisation, face à cette masse d'informations. En conséquence, la pertinence de la transmission de ces données, en vue de protéger les sujets qui participent à la recherche, est remise en cause. (28)

La mise en œuvre de la directive 2001/20/CE provoque des changements relatifs au statuts, aux responsabilités et aux tâches des comités d'éthique. La majoration de leur charge de travail est bel et bien réelle. Elle s'accompagne d'une hausse conséquente et significative des frais engendrés : +52,91% sur un échantillon de comités européens, entre 2003 et 2007.

Parallèlement, l'augmentation de la charge de travail des promoteurs est notable ; elle s'accompagne de l'allongement de la période de mise en place des essais cliniques portant sur le médicament. En moyenne, la période entre la finalisation du protocole et l'inclusion du premier patient compte 34 jours supplémentaires en 2007, par rapport à 2003.

Le niveau de préoccupation concernant l'impact de la directive 2001/20/CE sur les activités de recherche clinique est intense et s'étend à toutes les parties prenantes. Les opinions et les résultats des enquêtes quantitatives dressent un tableau de l'augmentation de la bureaucratie et des coûts, de la réduction des recherches importantes, sans créer de bénéfices pour les patients. Le manque d'harmonie dans l'application nationale de cette directive soulève également des inquiétudes sur l'attractivité de l'Union européenne, dans le contexte de la mondialisation de la recherche clinique avec l'émergence de centres investigateurs en Asie-Pacifique. (29)

## **Section II - La délocalisation de la recherche clinique**

Entre 2007 et 2012, les dépenses mondiales nominales (non corrigées de l'inflation), générées par la R&D biomédicale, ont bondi de 18,4%, ce qui représente 41,8 milliards de dollars. Après correction de l'inflation (calcul réalisé sur la base des valeurs monétaires de 2012), les dépenses mondiales réelles évoluent de +2,4%, soit une hausse de 6,3 milliards de dollars. Cependant, cet accroissement est exclusivement dû à la zone géographique Asie-Océanie où le niveau des dépenses s'est élevé alors qu'il a décliné en Amérique du Nord et en Europe (Figure 5). (35)

Parallèlement, à cette même période, entre 2007 et 2012, le nombre d'essais cliniques menés dans le monde a quasiment triplé, passant de 48 289 à 137 498. Depuis 2012, cette tendance de croissance exponentielle s'est confirmée grâce au reflet de la base informatique *Clinicaltrials.gov* où 349 159 essais cliniques conduits dans le monde y sont recensés à ce jour (Figure 6) (36). Plusieurs raisons expliquent ce nombre grandissant d'essais cliniques à l'international, dont le vieillissement de la population, la forte prévalence des maladies chroniques et l'espoir de l'accès à l'innovation pour les patients.



Region	2007	2008	2009	2010	2011	2012
	<i>billions of U.S. \$</i>					
United States	131.3	123.8	119.1	126.3	120.0	119.3
Public	48.0	46.9	47.9	51.4	50.6	48.9
Industry	83.3	76.9	71.2	74.9	69.4	70.4
Canada	6.0	6.1	5.6	5.6	5.6	5.3
Public	4.0	4.1	3.8	3.5	3.4	3.3
Industry	2.0	2.0	1.8	2.1	2.2	2.0
Europe	83.6	90.0	85.6	80.9	84.9	81.8
Public	27.7	31.1	29.0	28.0	28.4	28.1
Industry	55.9	58.8	56.7	52.9	56.5	53.6
Asia-Oceania	41.1	45.6	49.3	52.9	59.8	62.0
Total						
Public	13.5	14.4	15.9	17.3	19.1	19.3
Industry	27.6	31.3	33.4	35.6	40.7	42.7
China	2.0	2.9	4.6	4.0	7.0	8.4
Public	0.6	1.1	1.2	1.1	1.7	2.0
Industry	1.5	1.8	3.4	2.9	5.4	6.3
Japan	28.2	31.3	33.1	34.9	37.5	37.2
Public	7.3	7.6	8.6	9.0	9.6	9.5
Industry	20.9	23.7	24.5	26.0	27.9	27.6
South Korea	3.5	3.6	3.4	4.3	4.9	6.0
Public	0.9	0.9	0.8	1.0	1.0	1.1
Industry	2.6	2.7	2.6	3.3	3.9	4.9
India	1.4	1.7	1.7	1.8	1.8	2.0
Public	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
Industry	1.1	1.3	1.3	1.3	1.4	1.6
Australia	4.4	4.3	4.6	5.8	6.3	6.1
Public	3.3	3.1	3.6	4.4	4.9	4.7
Industry	1.1	1.2	1.0	1.4	1.4	1.4
Other Asia-Pacific	1.6	1.8	1.9	2.1	2.2	2.4
Public	1.2	1.2	1.3	1.4	1.5	1.6
Industry	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7	0.8
Total	262.1	265.6	259.6	265.7	270.3	268.4
Total in nominal values	226.6	240.4	241.8	254.9	266.6	268.4

Figure 5 : Les dépenses, indiquées en milliards de dollars américains et corrigées de l'inflation, occasionnées par le domaine de la R&D biomédicale, entre 2007 et 2012, dans les diverses zones géographiques du monde (35)

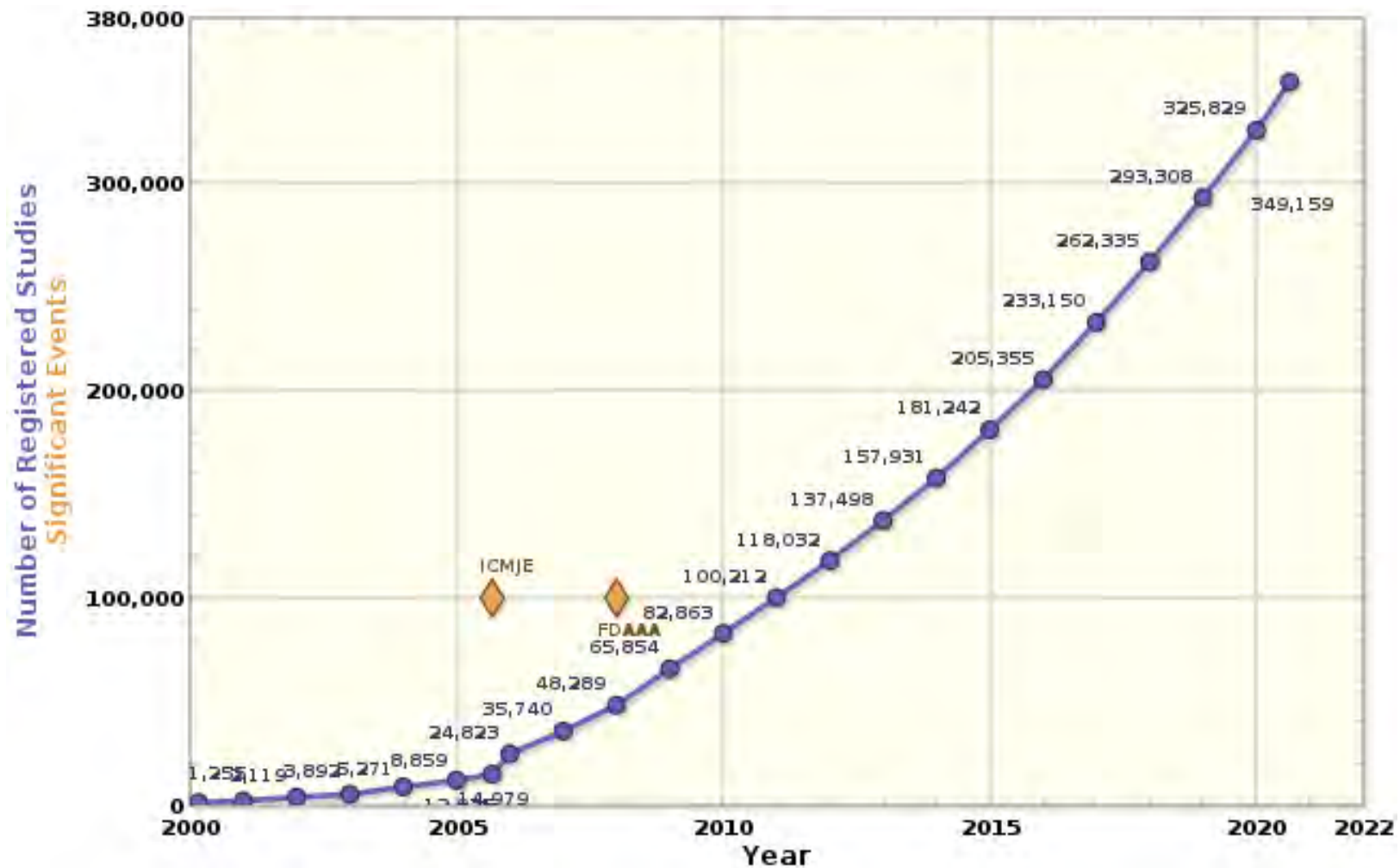


Figure 6 : Le nombre total d'essais cliniques enregistrés sur ClinicalTrials.gov, par an, de 2000 à 2020 (dernière estimation datée du 17 août 2020).

L'évènement ICMJE indique lorsque l'International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) a commencé à exiger l'enregistrement des essais comme condition de publication (septembre 2005).

L'évènement FDAAA indique quand les exigences d'enregistrement, telles qu'établies par le Food and Drug Administration Amendments Act (FDAAA), ont commencé et ont été mises en œuvre sur ClinicalTrials.gov (décembre 2007). (36)

Pourtant, l'inflation de la recherche clinique n'est pas homogène dans toutes les parties le monde. En effet, dès 2012, sa croissance est plus grande dans certaines régions, principalement l'Asie, et décélère en Europe, en comparaison à 2006 (Figure 7). De multiples raisons contribuent à la délocalisation de la R&D, notamment les avantages présentés par les pays d'Asie concernés, qui les rendent attractifs aux yeux des promoteurs (37) :

- Une réduction des coûts  
L'économie engendrée peut être substantielle grâce à la conduite d'essais cliniques dans les pays en développement, comme certains pays d'Asie. Ceci s'explique notamment par l'infériorité des salaires du personnel investigateur, comparativement aux pays plus développés, sachant que les moyens humains mis en œuvre représentent une part importante du coût engendré par la recherche clinique. A titre d'exemple, un centre médical universitaire de premier plan en Inde demande environ 1 500 à 2 000 dollars américains pour un cas, ce qui correspond à moins du dixième du coût dans un centre de deuxième catégorie aux États-Unis.
- Un potentiel de recrutement de sujets intéressant  
La croissance démographique élevée combinée à des dépenses restreintes offre l'opportunité d'accélérer le recrutement et donc de limiter la durée d'un essai clinique.
- Un environnement réglementaire moins contraignant  
Contrairement aux pays plus développés, les demandes d'AMM se heurtent à peu d'obstacles, grâce à un environnement réglementaire moins exigeant. Ainsi, les médicaments testés peuvent atteindre plus rapidement et plus facilement la mise sur le marché.
- L'accès à des marchés en expansion  
La taille de la population de ces pays d'Asie offre à elle seule la promesse d'atteindre des marchés commerciaux de grande ampleur pour le médicament à l'étude.
- L'adoption généralisée des BPC proposées par l'ICH permet la conduite d'essais cliniques à l'international selon des standards de qualité éthique et scientifiques. Ainsi, les promoteurs présents au sein des pays développés ont la possibilité de

mener des études dans des pays en développement (à un coût moindre et durant un laps de temps restreint), tout en conservant la validité des résultats. (38)

- L'usage courant de l'anglais, la langue internationale. (37)

	2006 (% of all new global trials)	2012 (% of all new global trials)	Percentual substitution
Africa	1.85%	1.74%	-6.30
Central America	1.00%	0.61%	-38.94
East Asia	3.80%	8.64%	127.53
Japan	1.16%	1.61%	39.42
Europe	41.35%	39.21%	-5.17
Middle East	3.43%	3.45%	0.57
North America	35.27%	34.41%	-2.44
North Asia	1.94%	1.60%	-17.39
Pacifica	2.88%	1.76%	-38.99
South America	3.83%	3.37%	-12.14
South Asia	1.39%	1.45%	4.54
Southeast Asia	2.09%	2.13%	2.19

Figure 7 : Evolution de la répartition des nouveaux essais cliniques, dans les différentes régions du monde, entre 2006 et 2012 (37)

Les essais cliniques sont essentiels pour la science, le développement des connaissances sur les maladies et leurs traitements ainsi que pour la santé de la population. Source d'emplois et de revenus, ils représentent une activité centrale pour l'industrie de la santé, avec le développement de l'innovation et la croissance économique qui en découle. En ce sens, il est primordial de favoriser l'attractivité de l'Union européenne dans le domaine de la recherche clinique. Ses acteurs ont toujours exprimé le désir d'améliorer sa compétitivité en tant que lieu attrayant pour la réalisation d'essais cliniques. La directive 2001/20/CE, conçue pour soutenir cet objectif, a échoué, en partie à cause des mises en œuvre différentes entre les États membres, de la bureaucratie excessive, de la nécessité de demandes multiples, des difficultés à traiter les décisions réglementaires divergentes et des intervalles de temps longs/incertains

pour les autorisations. La délocalisation des études cliniques vers des territoires plus conciliants, constitue un signal d'alarme. Etant l'un des principaux déterminants de l'attractivité, le cadre législatif et réglementaire relatif aux essais cliniques doit inéluctablement évoluer vers de nouvelles procédures efficaces d'autorisation. Ainsi, le besoin accru de simplification des procédures et d'harmonisation des pratiques est à l'origine de l'émergence du règlement européen n°536/2014. Répondra-t-il aux nombreuses et diverses attentes émises par l'ensemble des parties prenantes ?

## **Chapitre II – L'évolution réglementaire au service de l'attractivité européenne**

L'expérience de la transposition de la directive 2001/20/CE dans le droit national a montré que la forme juridique du règlement présenterait des avantages pour les promoteurs et les investigateurs, puisqu'ils pourront invoquer directement ses dispositions. Grâce à une meilleure harmonisation, les divergences d'approche entre les différents États membres seront de ce fait réduites au minimum.

La finalité du règlement européen n°536/2014 consiste donc à garantir dans l'ensemble de l'Espace économique européen, la fiabilité et la robustesse des données des essais cliniques, tout en veillant au respect des droits, de la sécurité, de la dignité et du bien-être des participants.

### **Section I - La recherche clinique redéfinie**

La définition actuelle d'essai clinique, telle qu'elle figure dans la directive 2001/20/CE, est imprécise et constitue une source de divergences d'interprétation effectuée par les États membres ; une clarification serait appréciée par l'ensemble des parties prenantes. À cette fin, la recherche clinique est présentée en diverses catégories, définies plus précisément :

- « *étude clinique* », toute investigation en rapport avec l'homme destinée :
  - a) à mettre en évidence ou à vérifier les effets cliniques, pharmacologiques ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs médicaments ;
  - b) à identifier tout effet indésirable d'un ou de plusieurs médicaments ; ou
  - c) 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 médicaments ;
  
- « *essai clinique* », 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 participants ;

- « *essai clinique à faible niveau d'intervention* » : un *essai clinique* obéissant à l'ensemble des conditions suivantes :
  - a) *les médicaments expérimentaux, à l'exclusion des placebos, sont autorisés ;*
  - b) *selon le protocole de l'étude clinique :*
    - i) *les médicaments expérimentaux sont utilisés conformément aux conditions de l'autorisation de mise sur le marché ; ou*
    - ii) *l'utilisation des médicaments expérimentaux est fondée sur des données probantes et étayée par des publications scientifiques concernant la sécurité et l'efficacité de ces médicaments expérimentaux dans l'un des États membres concernés ; et*
  - c) *les procédures supplémentaires de diagnostic ou de surveillance impliquent au plus un risque ou une contrainte supplémentaire minimale pour la sécurité des participants par rapport à la pratique clinique normale dans tout État membre concerné ;*
  
- « *étude non interventionnelle* », *une étude clinique autre qu'un essai clinique ;* »

Ainsi, l'essai clinique fait l'objet d'une définition plus précise et doit respecter des critères spécifiques. De plus, il est compris dans le champ d'une nouvelle notion, plus large : celle d'étude clinique.

Dans une approche basée sur le risque, une nouvelle catégorie de recherche clinique est également définie : les essais cliniques à faible niveau d'intervention. En effet, certains essais ne présentent qu'un risque additionnel minimal pour la sécurité des participants, par rapport à la prise en charge clinique courante. Ils sont souvent d'une importance fondamentale pour l'évaluation de traitements et de diagnostics standards ; ils visent à optimiser l'utilisation des médicaments et à garantir un niveau élevé de santé publique. Compte tenu, pour les participants, du faible risque supplémentaire encouru, les essais cliniques à faible niveau d'intervention seront soumis à des règles moins strictes afin de faciliter leur conduite.

## **Section II - Une autorisation unique et simplifiée**

La directive 2001/20/CE avait pour but de simplifier et d'harmoniser les dispositions administratives relatives aux essais cliniques dans l'UE. 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 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. Afin qu'un nombre suffisant de sujets 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, souples et efficaces, visent à encourager la participation du plus grand nombre possible de pays membres de l'Espace économique européen, grâce à une simplification des processus de dépôt. En ce sens, la communication répétée d'informations en grande partie identiques sera évitée et remplacée par un seul dossier de demande transmis, par voie centralisée et dématérialisée, via un portail unique, à l'ensemble des États Membres Concernés (EMC). Afin de garantir la mise à disposition des mêmes informations auprès de tous les EMC, le promoteur déposera un Dossier d'Autorisation d'Essai Clinique (DAEC), dont le contenu sera défini et harmonisé (Figure 8).

Section de l'Annexe I	Document du DAEC	Partie I du rapport d'évaluation	Partie II du rapport d'évaluation
<b>B</b>	Lettre d'accompagnement	X	
<b>C</b>	Formulaire de Demande de l'Union	X	
<b>D</b>	Protocole	X	
<b>E</b>	Brochure pour l'Investigateur	X	
<b>F</b>	Documents relatifs au respect des Bonnes Pratiques de Fabrication pour le médicament expérimental	X	
<b>G</b>	Dossier du médicament expérimental	X	
<b>H</b>	Dossier du médicament auxiliaire	X	
<b>I</b>	Avis scientifique et plan d'investigation pédiatrique	X	
<b>J</b>	Contenu de l'étiquetage pour les médicaments expérimentaux	X	
<b>K</b>	Modalités de recrutement		X
<b>L</b>	Information des participants, formulaire de consentement éclairé et procédure de consentement éclairé		X
<b>M</b>	Aptitude de l'investigateur		X
<b>N</b>	Adéquation des équipements		X
<b>O</b>	Preuve d'affiliation à une assurance ou à un mécanisme d'indemnisation		X
<b>P</b>	Dispositions financières et autres		X
<b>Q</b>	Preuve de paiement de droits	X	X
<b>R</b>	Preuve de la conformité du traitement des données avec la législation de l'Union sur la protection des données		X

Figure 8 : Constitution harmonisée du Dossier d'Autorisation d'Essai Clinique (DAEC) déposé par le promoteur auprès des États Membres Concernés, selon le règlement européen n°536/2014



L'autorisation de mener un essai clinique doit couvrir tous les aspects liés à la protection du participant ainsi qu'à la fiabilité et à la robustesse des données. Par conséquent, ladite autorisation fera l'objet d'une décision administrative unique émanant de l'EMC.

Dans le cadre de l'évaluation des demandes d'autorisation d'essai clinique, telle que définie dans le règlement européen n°536/2014, la coopération entre les EMC est un processus clef et indispensable. Elle sera coordonnée par l'État Membre Rapporteur (EMR) au travers d'un nouvel outil innovant et d'utilisation conviviale : le portail de l'Union, point d'entrée unique pour la transmission de données et d'informations relatives aux essais cliniques, après la mise en application de ce règlement. Les données et informations communiquées par l'intermédiaire du portail de l'Union seront ensuite archivées dans la base de données de l'Union.

A l'issue de l'étude du dossier de demande par les États Membres Concernés (EMC), un rapport d'évaluation sera émis. Il portera sur divers aspects, répartis entre deux parties :

- La partie I, représentant l'examen des aspects scientifiques de l'essai,
- La partie II, qui correspond à l'évaluation des aspects éthiques, confiée à un comité d'éthique conformément au droit de l'EMC (Figure 9).

Le promoteur pourra déposer une demande d'autorisation complète (partie I et partie II) ou bien demander une évaluation séquentielle, c'est-à-dire que l'examen des aspects relevant de la partie I précèdera celui de la partie II. Dans ce cas, la deuxième partie du dossier devra faire l'objet d'un dépôt dans un délai de deux ans à compter de la notification de la conclusion rendue sur la partie I, sans quoi la demande relative aux aspects relevant de la partie I du rapport d'évaluation sera réputée caduque.

## Rapport d'évaluation du DAEC

Partie I	Partie II
Elle sera élaborée puis transmise via le portail de l'Union, au promoteur et aux autres EMC, si applicable, par l'EMR. Ce dernier tiendra dûment compte des observations des autres EMC pour la finalisation de la partie I du rapport d'évaluation et consignera la façon dont toutes ces observations ont été traitées, dans le cas d'un essai clinique faisant intervenir plus d'un État membre.	Elle sera soumise par chaque EMC, après une évaluation sur chaque territoire. Les États membres veilleront à ce que les délais et les procédures pour l'examen par les comités d'éthique soient compatibles avec ceux établis dans le règlement européen n°536/2014.
Si le promoteur le présente comme tel, est-ce que l'essai clinique est effectivement à <b>faible niveau d'intervention</b> ?	L'essai clinique est-il en conformité avec les exigences relatives au <b>consentement éclairé</b> , fixées au chapitre V ?
Les <b>bénéfices escomptés sur le plan thérapeutique et de la santé publique</b> ainsi que les <b>risques et les inconvénients</b> sont-ils en conformité avec le chapitre V, relatif à la protection des participants ?	Les <b>modalités de rétribution ou d'indemnisation</b> des participants sont-elles en conformité avec les exigences fixées au chapitre V et des investigateurs ?
L'essai clinique est-il en conformité avec les exigences fixées au chapitre IX en matière de <b>fabrication et d'importation de médicaments expérimentaux et auxiliaires</b> ?	Les <b>modalités de recrutement des participants</b> sont-elles en conformité avec les exigences fixées au chapitre V ?
L'essai clinique est-il en conformité avec les exigences <b>d'étiquetage</b> fixées au chapitre X ?	L'essai clinique est-il en conformité avec la <b>directive 95/46/CE</b> <sup>44</sup> relative à la <b>protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données</b> ?
La <b>brochure pour l'investigateur</b> a-t-elle un caractère exhaustif et approprié ?	L'essai clinique est-il en conformité avec l'article 49 concernant l' <b>adéquation des personnes participant à la conduite de l'essai clinique</b> ?
	L'essai clinique est-il en conformité avec l'article 50 traitant de l' <b>adéquation des sites d'essais cliniques</b> ?
	L'essai clinique est-il en conformité avec l'article 76 relatif à la <b>compensation de dommages</b> ?
	L'essai clinique est-il en conformité avec les règles applicables en matière de <b>collecte, de conservation et d'utilisation future des échantillons biologiques du participant</b> ?

Figure 9 : Constitution du rapport d'évaluation du DAEC et répartition des aspects examinés entre la partie I et la partie II, selon le règlement européen n°536/2014

<sup>44</sup> Directive 95/46/CE du Parlement européen et du Conseil du 24 octobre 1995 relative à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données

L'évaluation du DAEC sera régie par des procédures et des délais fixés, devant être respectés par l'ensemble des EMC (Figure 10).

Via le Portail de l'Union, le promoteur déposera son DAEC auprès des États Membres de l'EEE au sein desquels il souhaitera mener l'essai, et proposera l'un des EMC comme EMR. Si aucun EMC n'est disposé à devenir rapporteur ou si plusieurs le sont, l'EMR sera choisi moyennant un accord mutuel. Ce dernier en informera l'ensemble des EMC ainsi que le promoteur dans un délai de six jours après le dépôt.

Parallèlement, tous les EMC reverront les pièces constituant le dossier et pourront formuler des observations auprès de l'EMR. Dans un délai de dix jours à compter du dépôt du dossier de demande, l'EMR validera la demande et le fera savoir au promoteur par l'intermédiaire du portail de l'Union.

Dans le cadre de l'évaluation de la partie I du DAEC, l'EMR disposera de quarante-cinq jours à compter de la date de validation du dossier pour transmettre au promoteur le rapport final d'évaluation de la partie I. Pour les essais cliniques faisant intervenir plus d'un État membre, cette période inclura successivement :

- une phase d'évaluation initiale par l'EMR : dans un délai maximum de vingt-six jours, l'EMR étudiera le dossier et transmettra un rapport intermédiaire à tous les EMC,
- une phase d'examen coordonné par tous les EMC, permettant la mise en commun d'éventuelles observations, durant douze jours au maximum,
- une phase de consolidation, pendant sept jours maximum, à l'issue de laquelle le rapport d'évaluation sera finalisé puis transmis au promoteur et à l'ensemble des EMC par l'EMR.

Simultanément ou successivement, chacun des EMC bénéficiera de quarante-cinq jours pour évaluer la partie II du DAEC pour son territoire.

Dans un délai de cinq jours à compter de la transmission de la partie I du rapport ou de l'évaluation de la partie II (date la plus tardive), chaque EMC devra faire part au promoteur de sa décision concernant l'essai clinique, en tenant compte du rapport final de la partie I réalisé par l'EMR et de l'évaluation de la partie II, par son comité d'éthique. Il est prévu que la décision de l'EMC au regard de la partie I sera celle de l'EMR, sauf dans certains cas très spécifiques qui devront être documentés. La décision finale revient à chaque EMC d'autoriser ou non l'essai dans son pays. Trois issues sont possibles :

- L'essai clinique est autorisé ;
- L'essai clinique est autorisé sous conditions ;
- L'autorisation d'essai clinique est rejetée.

Les délais précédemment énoncés pourront être prolongés si des informations complémentaires sont requises de la part du promoteur (Figure 11, Figure 12).

**Dossier d'autorisation d'essai clinique :**  
**Évaluation parallèle des aspects relevant la partie I et de la partie II**

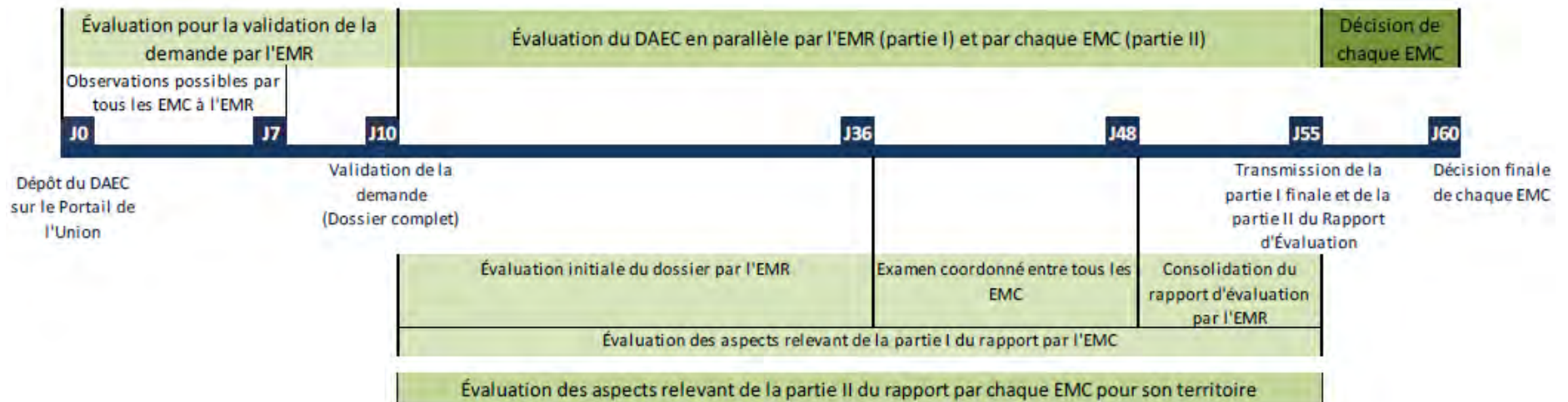


Figure 10 : Délais d'évaluation parallèle des aspects relevant de la partie I et de la partie II du rapport d'évaluation du DAEC (39)

**Évaluation séparée - Demande d'évaluation uniquement sur les aspects relevant de la partie I**  
**Pire des cas - questions avec délais maximums de réponses**

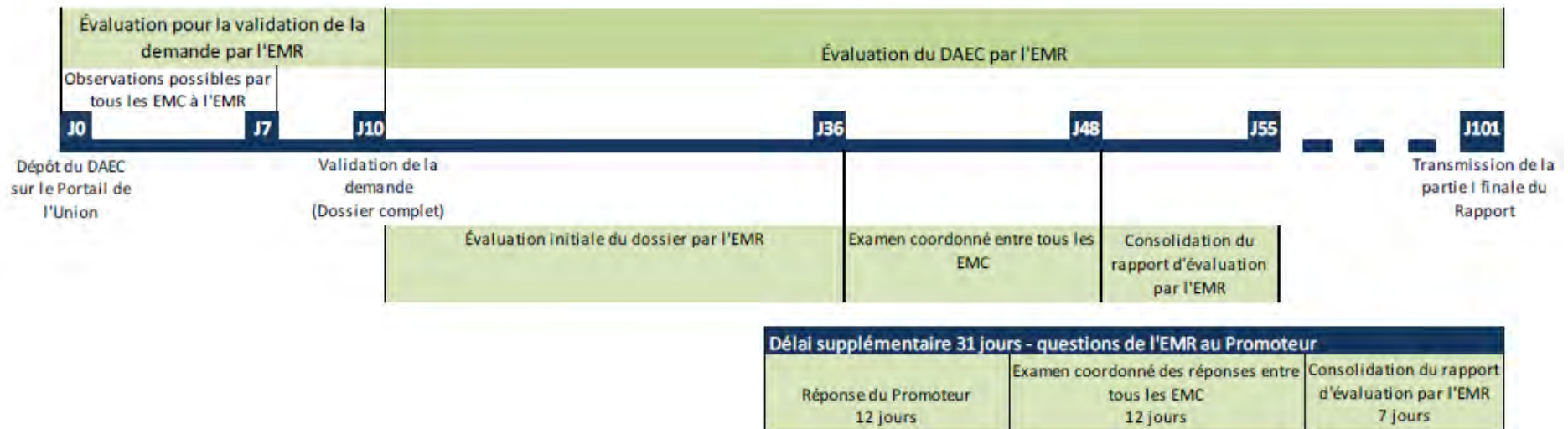


Figure 11 : Délais maximums d'évaluation des aspects relevant uniquement de la partie I du rapport d'évaluation du DAEC (39)

**Évaluation séparée - Demande d'évaluation uniquement des aspects relevant de la partie II (demande pour la partie I déjà réalisée)  
Pire des cas - questions avec délais maximums de réponses**



Figure 12 : Délais maximums d'évaluation des aspects relevant uniquement de la partie II du rapport d'évaluation du DAEC (39)

Afin d'éviter le retard dans les délais d'autorisation d'essai clinique, ces derniers reposeront sur le principe de l'accord tacite, ce qui implique qu'une non-réponse des EMC, le cas échéant, vaudra validation ou accord. En revanche, lorsque le promoteur sera sollicité pour des compléments d'information et qu'il ne répondra pas dans les délais, sa demande sera réputée caduque.

Afin d'atteindre les objectifs de recrutement ou pour d'autres motifs, les promoteurs peuvent avoir intérêt à étendre l'essai clinique à d'autres États membres après la délivrance de l'autorisation initiale d'essai clinique. Un mécanisme d'autorisation sera mis en place afin de permettre une telle extension, tout en évitant que la demande ne soit réévaluée par l'ensemble des EMC ayant été impliqués dans l'autorisation initiale de l'essai clinique. Par l'intermédiaire du portail de l'Union, le nouvel EMC notifiera au promoteur, sous la forme d'une décision unique, l'autorisation d'essai clinique, l'autorisation sous conditions ou le rejet de l'autorisation, dans un délai de cinquante-deux jours, à compter de la date de dépôt du dossier de demande.

En pratique, les essais cliniques subissent généralement de nombreuses modifications après avoir été autorisés. Si de telles modifications ont des conséquences importantes pour la sécurité ou les droits des participants ou pour la fiabilité et la robustesse des données obtenues lors de l'essai clinique, elles feront l'objet d'une procédure d'autorisation semblable à la procédure d'autorisation initiale.

### **Section III - La reconnaissance du rôle des patients**

L'engagement croissant des patients est l'une des promesses du règlement européen n°536/2014. En effet, il a établi l'obligation pour le promoteur de retranscrire les résultats des études cliniques au sein d'un résumé écrit dans un langage clair et d'une manière compréhensible pour les profanes. Ces résumés s'adresseront aux patients qui ont participé à l'essai ou aux membres de leur famille et à tout autre individu concerné par l'affection médicale associée. Pour cette raison, il ne s'agira pas de résumés techniques ou de récapitulatifs promotionnels. Un vocabulaire et un lexique familiers à des personnes non spécialisées dans le domaine médical seront employés. Cet aspect représente une véritable innovation puisqu'actuellement, les résultats des essais cliniques (hors ceux de phase I menés chez l'adulte) sont publiés seulement dans la base de données EudraCT, afin d'alimenter le registre européen des essais cliniques, et sont rédigés dans un langage technique. Par conséquent, les résultats ne sont pas facilement accessibles ni compréhensibles par tous. Les résumés en langage simple regrouperont toutes les données relatives aux essais cliniques, y compris :

- les informations générales et l'identification de l'essai,
- les détails sur le promoteur,
- la population de patients,
- les médicaments expérimentaux,
- les données sur les effets indésirables et leur fréquence,
- les résultats globaux de l'essai clinique.

Ils ne contiendront pas d'informations commercialement confidentielles (toute information qui n'est pas dans le domaine public et dont la divulgation pourrait porter atteinte à l'intérêt économique du demandeur), de données personnelles (toute information relative à une personne identifiée ou identifiable), de communications confidentielles entre les États membres de l'EEE. Pour les essais cliniques pédiatriques, une version du résumé vulgarisé axée sur l'enfant pourra être élaborée. Celle-ci pourra différer principalement en termes de présentation, avec ajout d'illustrations, afin d'aider les enfants à comprendre les résultats de l'essai clinique.

En outre, l'avis de personnes profanes, notamment des patients ou des associations de patients, devra être pris en compte pour l'émission de l'avis du comité d'éthique, nécessaire au lancement et à la poursuite d'essais cliniques. Cette dernière exigence vise à intégrer le point de vue du patient dans le processus d'évaluation, ce qui peut être considéré comme un élément de transparence dans le processus complexe de réalisation d'un essai clinique (40). Le règlement européen n°536/2014 introduit également la possibilité d'impliquer les patients ou leurs représentants dans la conception de l'essai clinique.

## **Section IV - Une volonté de transparence**

Afin d'améliorer la transparence dans le domaine des essais cliniques et d'en maintenir un degré suffisant, les données provenant d'un essai clinique ne seront transmises que si ce dernier a été enregistré dans la base de données de l'Union. Celle-ci attribuera un numéro UE d'essai unique à chaque essai clinique. Ensuite, le promoteur fera référence à ce numéro UE d'essai dans toute transmission ultérieure relative à cet essai clinique ou visant celui-ci.

La base de données de l'Union sera constituée et gérée par l'EMA, en collaboration avec les États membres et avec la Commission européenne, pour rationaliser et faciliter le flux d'informations (entre les promoteurs et les États membres de l'EEE ainsi qu'entre les États membres). Lors des mises à jour de ce registre, l'Agence Européenne des Médicaments veillera à éviter les doubles emplois inutiles entre cette dernière et les bases de données EudraCT et Eudravigilance.



La base de données de l'Union a été créée afin d'élever le niveau de transparence, d'encourager la coopération entre les autorités compétentes des EMC et de favoriser la communication entre les promoteurs et les EMC.

Elle contiendra toutes les informations concernant l'essai clinique communiquées via le portail de l'Union. Afin de faciliter la recherche d'informations spécifiques, toutes les données y seront consignées sous une forme facilement consultable grâce :

- au numéro UE d'essai, qui reliera les données apparentées,
- aux liens hypertextes, qui associeront les données et les documents afférents.

Les défenseurs de la transparence, principalement les associations de patients et la communauté universitaire, font référence à un certain nombre de cas où un processus d'enregistrement des médicaments plus transparent aurait pu sauver des vies, éviter de graves problèmes de santé ou des handicaps, ou permettre d'économiser d'importantes sommes d'argent public. Toutefois, les partenaires industriels, bien qu'ils aient reconnu la nécessité d'un processus plus transparent, soulignent également la nécessité de protéger les informations commerciales confidentielles afin d'éviter la menace d'une concurrence déloyale qui pourrait rendre le marché européen moins attrayant. (41)

Ainsi, les renseignements de la base de données de l'Union seront accessibles publiquement, sauf dans certains cas. La confidentialité sera préservée pour l'un des motifs suivants :

- le droit à la vie privée et la protection des données à caractère personnel,
- la protection d'informations confidentielles à caractère commercial, à moins qu'un intérêt public supérieur ne justifie la divulgation,
- la protection de communications confidentielles entre des EMC concernant l'élaboration du rapport d'évaluation,
- la surveillance effective de la conduite d'un essai clinique par des EMC.

A noter que les informations contenues dans le DAEC ne seront accessibles au public qu'une fois la décision prise, à moins qu'un intérêt public supérieur n'en justifie la divulgation.

Par ailleurs, dans un délai d'un an à compter de la fin d'un essai clinique, le promoteur transmet un résumé des résultats de l'essai clinique à la base de données de l'Union. Il est obligatoire de rendre public tous les résultats des études cliniques, que ces résultats soient positifs ou négatifs, et permettre ainsi l'accès aux données recueillies au cours de la recherche clinique. Cette disposition présente un intérêt évident d'un point de vue scientifique, notamment pour la réalisation de méta-analyses (techniques d'analyse visant à combiner toutes les études connues sur un médicament). Déploré depuis des décennies par les scientifiques, le phénomène de l'iceberg (les résultats positifs sont publiés plus largement que

les résultats négatifs) devrait être amené à disparaître au sein de l'UE. La base de données de l'Union permettra un accès gratuit et libre aux informations cliniques contemporaines sur les médicaments. Ainsi, moyennant évidemment un travail de synthèse, chacun devrait être à même de se forger une opinion sur les alternatives thérapeutiques disponibles pour la prise en charge de telle ou telle pathologie<sup>45</sup>.

L'activation d'un portail et d'une base de données uniques au sein de l'EEE, ainsi que la disponibilité de résumés en langage profane et la participation accrue des patients, représentent les principaux aspects susceptibles d'accroître le niveau de transparence dans le domaine des essais cliniques. L'accès aux informations sur les essais cliniques aura plusieurs finalités :

- renforcer la confiance du public dans la recherche clinique,
- améliorer la diffusion des résultats, des questions critiques et des données expérimentales,
- stimuler la croissance de l'activité des essais cliniques. (40)

---

<sup>45</sup> Association Française des entreprises de la recherche clinique et épidémiologique (AFCROs). Publication du nouveau règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain - Les entreprises françaises de la recherche clinique se félicitent et attendent des mesures nationales de simplification.

## **Chapitre III - Des défis à relever**

### **Section I - Une mise en application tardive et timide**

La mise en application du règlement européen n°536/2014 devra relever toute une série de défis. Tout d'abord, l'une des principales critiques porte sur le délai nécessaire à son exécution, qui ne cesse de s'allonger depuis 2014. En effet, ce texte représente un acte législatif applicable dans tout l'Espace économique européen, ne nécessitant aucune transposition ou mise en œuvre nationale. Cependant, les divergences qui existent actuellement entre les pays risquent de retarder encore son entière adoption. En conséquence, le processus d'harmonisation n'est toujours pas achevé.

Ce retard est également lié à des difficultés techniques concernant la transmission et l'archivage des données relatives aux essais cliniques ainsi que les flux d'informations engendrés (entre l'EMA et les États membres, entre les EMC et le promoteur...). Au vu de l'importance des fonctionnalités informatiques élargies, nécessaires pour la procédure d'autorisation, le règlement européen n°536/2014 ne deviendra applicable qu'après confirmation du fait que le portail et la base de données de l'Union sont parfaitement opérationnels (40). Cette vérification sera accomplie par le biais d'un audit du système à partir de novembre 2020, selon les dernières estimations. La mise en œuvre du règlement sera effective six mois après la publication d'un avis de confirmation, émanant de la Commission européenne et relatif à la pleine fonctionnalité du CTIS, dont la mise en service devrait avoir lieu en décembre 2021. (25)

Afin de veiller à ce qu'un seul ensemble de règles s'applique à la conduite des essais cliniques dans l'EEE, la directive 2001/20/CE sera abrogée. En revanche, une période de transition entre l'ancienne et la nouvelle procédure est prévue : la directive précitée restera valable pendant trois ans après la date d'application du règlement européen n°536/2014. (40)

### **Section II - Des comités d'éthique marginalisés**

Le règlement européen n°536/2014 soulève également des interrogations concernant la bonne organisation des comités d'éthique, ce qui peut représenter un défi dans certains pays de l'UE. En effet, les États membres devront veiller à ce que les délais et les procédures d'examen par les comités d'éthique soient compatibles avec ceux établis dans ce règlement. Puisque l'éthique est étroitement liée à la culture et à l'histoire, chaque pays conservera sa structure de validation éthique afin de pouvoir se prononcer en fonction de ses habitudes et

traditions. Ainsi, le fonctionnement, le domaine de compétence et les avis des comités d'éthique resteront liés à des considérations nationales. (40)

Conformément au règlement européen n°536/2014, un essai clinique sera soumis à un examen scientifique et éthique, lors d'une procédure d'autorisation. L'examen par le comité d'éthique peut englober des aspects mentionnés dans la partie I du rapport d'évaluation pour l'autorisation d'un essai clinique, et dans la partie II dudit rapport d'évaluation, comme il convient pour chaque EMC. En ne précisant pas la répartition de l'évaluation entre les autorités compétentes et les comités d'éthique, le règlement européen n°536/2014 laisse une porte ouverte à l'interprétation par chaque État membre, substrat d'hétérogénéité. Une première interprétation serait de réduire cette évaluation à un système binaire : « Partie I scientifique – ANSM » et « Partie II éthique – CPP ».

La Commission européenne ne reconnaît pas l'évaluation des risques et des bénéfices comme un élément crucial de l'examen éthique. Par conséquent, le règlement européen n°536/2014 n'exige pas la contribution d'un comité d'éthique lors de cette évaluation. Ainsi, il rendra possible la réduction du champ d'expertise des comités d'éthique aux seuls aspects de la partie II. Cependant, les comités d'éthique ont pour finalité la protection des sujets se prêtant à la recherche. Cette perspective est indispensable lorsque l'on évalue les risques de préjudice et les avantages potentiels d'un essai clinique. Il convient de noter que des études peuvent être éthiquement inacceptables, malgré un rapport bénéfices/risques scientifiquement favorable, lorsque leurs objectifs peuvent être atteints avec peu de risques ou de gênes attendus pour les sujets se prêtant à la recherche. De ce fait, l'exclusion de questions fondamentales de la partie I, portant sur la conception de l'essai clinique et le rapport bénéfices/risques, du champ de l'examen éthique, rendrait le travail des comités intrinsèquement incomplet et fragmenté. La protection des personnes participant à la recherche, y compris les plus vulnérables, pourrait donc en être altérée.

En outre, certains essais cliniques présentent un rapport bénéfices/risques favorable en raison des seuls avantages escomptés pour la société : ils n'apporteraient pas d'avantages aux sujets se prêtant à la recherche. Ces études doivent être évaluées très soigneusement, en particulier lorsqu'elles impliquent des enfants ou d'autres personnes considérées comme incapables de donner leur consentement éclairé. Le règlement fournit des lignes directrices pour la conduite de la recherche au sein de ces populations, mais leur application appropriée nécessite une expertise éthique spécifique. Un comité multidisciplinaire, doté d'une vaste expertise éthique, devrait évaluer de manière critique les risques et bénéfices potentiels, puis exiger des changements dans la conception du protocole d'étude clinique si nécessaire.

Un facteur supplémentaire de complication doit être anticipé : celui du libre choix des EMC par le promoteur. Dans de rares cas, des conséquences préjudiciables pourraient

survenir, si le promoteur décidait de conduire l'essai clinique au sein des seuls États membres limitant la portée du champ d'évaluation des comités d'éthique à la partie II du rapport d'évaluation. Ainsi, lorsque l'on vise un examen rigoureux et de haute qualité, le choix de l'organisme responsable de l'évaluation du rapport bénéfices/risques ne devrait pas être laissé à la discrétion des États membres. (42; 43)

Par chance, des répartitions plus complexes d'examen de DAEC pourraient voir le jour au sein de l'EEE. En effet, l'évaluation scientifique, retranscrite dans la partie I du rapport, reprend les aspects méthodologiques de l'essai (inclus dans le protocole), points actuellement examinés par les CPP français. Il pourrait être plus judicieux de ne pas séparer la partie I de la partie II mais plutôt d'améliorer les contacts et les échanges entre les autorités compétentes et les comités d'éthique, afin d'obtenir une évaluation conjointe (44). Certains pays, tels que le Danemark, l'Allemagne, la Belgique ou encore l'Espagne, se sont déjà engagés à appliquer un modèle d'évaluation éthique complète (non restreinte à la partie II du rapport d'évaluation du DAEC). (43)

Enfin, même si les questions éthiques sont considérées comme une affaire nationale, ce nouveau règlement offrirait une excellente occasion d'améliorer la qualité très variable des comités d'éthique de l'EEE en fixant des normes de qualité claires. En laissant ces comités aussi hétérogènes qu'auparavant, les citoyens européens des différents États membres ne pourront pas compter sur le même niveau de protection. C'est pourquoi, un système de qualité et d'accréditation des comités d'éthique devrait parallèlement être mis en place afin que tous les essais soient examinés par des comités compétents. (42)

### **Section III - De vagues exigences en matière de qualifications des investigateurs**

L'article 49 du règlement européen n°536/2014 définit l'investigateur comme « *docteur en médecine selon la définition du droit national, ou une personne dont la profession donne droit, dans l'État membre concerné, à exercer l'activité d'investigateur en raison des connaissances scientifiques et de l'expérience nécessaires dans le domaine des soins dispensés aux patients.* ». Cette disposition pourrait conduire à une situation où, dans certains pays, un médecin en formation (par exemple, une personne en première année d'internat) pourrait agir en tant qu'investigateur principal d'essais cliniques de phase I ou II. Toutefois, ces essais conduisent, dans certains cas, à des événements indésirables graves, nécessitant des professionnels de santé hautement qualifiés, capables d'y faire face en temps utile et de manière efficace.

Etant directement applicable, ce règlement ne permettra pas aux États membres d'introduire des exigences locales de qualification, comme l'obligation d'une formation spécifique et d'une expérience suffisante dans le domaine médical concerné (mesurée en nombre d'années par exemple), pour les médecins intervenant dans la conduite d'essais cliniques. De plus, les exigences concernant « *le niveau d'études, la formation et l'expérience appropriés pour accomplir les tâches qui lui incombent* » peuvent s'adresser uniquement aux professionnels autres que les médecins. D'autres passages du règlement européen n°536/2014 permettent de nous aiguiller, tels que :

- Le paragraphe 45 du préambule, qui stipule : « *Les personnes participant à la conduite d'un essai clinique, notamment les investigateurs et les autres professionnels de la santé, devraient être suffisamment qualifiées pour s'acquitter de leurs tâches, et les établissements dans lesquels doit se dérouler un essai clinique devraient être adaptés à la conduite dudit essai clinique.* » (Préambule – paragraphe 45)
- Le paragraphe 65 de l'Annexe I qui mentionne : « *Une description des qualifications des investigateurs est également présentée sous la forme d'un curriculum vitae à jour accompagné de tout autre document utile. Sont en outre indiquées toute formation préalable aux principes des bonnes pratiques cliniques ainsi que toute expérience acquise en travaillant dans le domaine des essais cliniques et des soins aux patients.* »

Cependant, ni le préambule ni l'annexe n'indiquent de critères détaillés sur le niveau de qualifications à atteindre. Cela peut être source d'incertitude pour l'ensemble des parties prenantes :

- Les comités d'éthique et/ou les autorités compétentes ne disposent pas d'une référence à suivre pour évaluer les qualifications des investigateurs,
- Les investigateurs ne sauront pas quelles formations ou expériences acquérir pour être éligibles en tant qu'investigateur dans un essai clinique particulier,
- Le promoteur doit notamment justifier de l'adéquation des moyens humains au projet de recherche impliquant la personne humaine, sans avoir connaissance, avec précision, des qualifications minimales d'un investigateur principal.

Le règlement européen n°536/2014 laisse planer une zone de flou sur certains aspects. Ainsi, l'harmonisation des pratiques au sein de l'Espace économique européen pourrait ne pas être totale. (43)

Afin de prévoir au mieux la mise en application du règlement européen n°536/2014, les travaux préparatoires doivent tenir compte des fonctionnalités et des procédures inédites présentées ainsi que des défis et des limites anticipés. En vue de l'entrée en vigueur de ces changements, certains États membres, tels que l'Espagne (avec le décret royal n°1090/2015<sup>46</sup> entré en vigueur en janvier 2016) et l'Italie (avec la loi n°3<sup>47</sup> mise en œuvre par un décret, en février 2019), se préparent en régissant d'ores et déjà les essais cliniques conformément aux règles établies par ce nouveau règlement (40). Parallèlement, les promoteurs ainsi que les autorités compétentes analysent ce règlement, élaborent des plans puis mettent en place des pilotes pour simuler cette prochaine mise en application.

---

<sup>46</sup> Décret royal 1090/2015, du 4 décembre, réglementant les essais cliniques avec des médicaments, les comités d'éthique pour l'investigation avec des médicaments et le registre espagnol des études cliniques

<sup>47</sup> Loi n° 3 du 11 janvier 2018 sur la délégation de pouvoirs au gouvernement en matière d'essais cliniques de médicaments ainsi que sur les dispositions relatives à la réorganisation des professions de santé et sur la direction de la santé au ministère de la Santé

**Troisième partie**

**La préparation nécessaire à**

**l'introduction du règlement**



Le règlement européen n°536/2014 révolutionnera l'organisation et les procédures relatives aux soumissions réglementaires effectuées tout au long du développement clinique d'une molécule. Dans l'attente de son application, la mise en œuvre et la conduite d'une phase de préparation apparaissent indispensables pour les autorités réglementaires compétentes nationales et les promoteurs d'essais cliniques.

Nous parcourons les activités réalisées au cours de cette phase préparatoire au travers de deux exemples connus :

- L'ANSM, en tant qu'autorité compétente en France ;
- MSD (Merck Sharp & Dohme), en tant que promoteur d'essais cliniques internationaux.

## **Chapitre I - L'ANSM, une autorité réglementaire pionnière en matière d'anticipation**

En France, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé a adopté une démarche novatrice et adaptative afin de se préparer à l'arrivée du règlement européen n°536/2014, et ce depuis plusieurs années. En effet, l'ANSM est engagée sur plusieurs plans :

- A l'international : au sein d'un groupe ralliant diverses agences réglementaires nationales de l'UE, dans un souci d'harmonisation des pratiques européennes ;
- Au niveau national : au travers de projets locaux innovants afin de développer l'attractivité française.

### **Section I - La Voluntary Harmonisation Procedure ou VHP**

Les chefs des agences nationales européennes du médicament, dont l'ANSM, ont créé un groupe opérationnel nommé le Groupe de facilitation des essais cliniques (ou Clinical Trials Facilitation Group, CTFG), dont l'objectif est d'harmoniser la mise en place de la directive européenne 2001/20/EC dans les États Membres et de coordonner l'évaluation des essais cliniques en Europe. Depuis 2009, le CTFG propose aux promoteurs une évaluation coordonnée et simultanée des essais cliniques multinationaux par les autorités compétentes nationales concernées et ce, sur une base volontaire : la Procédure d'harmonisation volontaire (ou Voluntary Harmonisation Procedure, VHP) (45; 46).

Malgré cette initiative qui encourage l'harmonisation au sein de l'Union européenne, des pratiques divergentes subsistent entre les États membres, comme :

- la répartition des tâches entre les autorités compétentes et les comités d'éthique,
  - les exigences en matière de contenu, de format ou de langue des documents soumis aux instances dans le cadre d'autorisations d'essais cliniques,
  - l'allocation de ressources humaines ainsi que la charge de travail engendrée par rapport au nombre de demandes d'évaluation par agence compétente nationale.
- (47)

## **Section II - La « phase pilote »**

### **A - Son objectif et sa mise en œuvre**

Pour se préparer à la mise en application du règlement européen n°536/2014 et aux nouvelles modalités de travail qu'il imposera, notamment en ce qui concerne les délais d'évaluation des dossiers et l'organisation de la coordination avec les 39 CPP français existants, l'ANSM, en concertation avec ces derniers, propose aux promoteurs qui le souhaitent de participer à une « phase pilote ». Elle simule la nouvelle organisation exigée par ce règlement, tout en respectant la réglementation actuelle, afin d'anticiper les prochaines conditions de coordination des évaluations réalisées par les CPP et l'ANSM. L'enjeu principal de la mise en place de cette procédure expérimentale pour les essais cliniques de médicaments est que la France soit prête au moment de la mise en œuvre du règlement européen n°536/2014.

Le projet, piloté par l'ANSM, est porté depuis le mois d'avril 2014 par les représentants de toutes les parties prenantes, à savoir :

- Les promoteurs académiques et industriels,
- Les Comités de protection des personnes,
- La Direction générale de la santé,
- L'autorité réglementaire : ANSM.

La France a été le premier pays d'Europe à mettre en place une procédure expérimentale. La « phase pilote » a connu une première phase d'adoption, lancée le 28 septembre 2015, avec la collaboration de 21 CPP volontaires sur les 39 existants en France. Ensuite, elle a été étendue à l'ensemble des 39 Comités de protection des personnes, suite à l'entrée en vigueur de la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (dite loi Jardé), telle que modifiée par l'ordonnance n°2016-800 du 16 juin 2016 et de son décret d'application n°2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine. (48)

## **B - Son champ d'application**

La « phase pilote » est une procédure optionnelle. Sur demande volontaire du promoteur, elle peut s'appliquer à tout essai clinique portant sur le médicament, peu importe la phase ou l'aire thérapeutique concernée. A noter qu'elle concerne uniquement la Demande d'Autorisation d'Essai Clinique (autorisation initiale), effectuée par tout promoteur, qu'il soit académique ou industriel. Les décisions, rendues par l'ANSM et le CPP concerné, dans le cadre de cette phase pilote, seront valides réglementairement et dans le respect des délais réglementaires actuels, définis par le Code de la Santé Publique.

En revanche, cette procédure expérimentale ne peut être employée dans les cas suivants :

- Les essais cliniques portant sur le médicament, dont la demande d'autorisation :
  - a été déposée selon une des procédures « Fast-Track » (détaillées dans le chapitre suivant),
  - a fait l'objet d'une évaluation coordonnée dans le cadre de la VHP, si la France a participé à cette procédure.
- Les obligations relatives au déroulement, au suivi et à la fin des essais cliniques portant sur le médicament, telles que les modifications substantielles, les déclarations d'effets indésirables graves, les rapports annuels de sécurité, les faits nouveaux...
- Les essais cliniques de médicament de thérapie innovante :
  - médicament de thérapie cellulaire somatique,
  - médicament de thérapie génique
  - médicament issu de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire
  - médicament combiné de thérapie innovante
  - médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement
  - médicament comportant en tout ou en partie des organismes génétiquement modifiés
- Les essais cliniques portant sur un produit de santé autre qu'un médicament, notamment les dispositifs médicaux, les produits cosmétiques, les préparations de thérapie cellulaire, les organes, les tissus, les produits sanguins labiles...
- Les essais cliniques ne portant pas sur des produits de santé,
- Les RIPH mentionnées au 2° et au 3° de l'article L.1121-1 du CSP, à savoir les recherches non interventionnelles et celles à risques ou contraintes minimales. (48)

## **C - Les modalités de sa mise en œuvre**

Dans le cadre de la « phase pilote », le promoteur transmet le dossier de DAEC aux deux instances le même jour. La date de cet envoi représente le J0, début de l'instruction du dossier. En pratique, pour obtenir la désignation aléatoire d'un CPP, le promoteur doit déposer le dossier (Figure 13) sur le portail informatique de la Commission Nationale de la Recherche Impliquant la Personne Humaine (CNRIPH) puis déclencher le tirage au sort, qui déterminera le CPP concerné (dont l'identité sera transmise au promoteur et à l'ANSM). Dès lors et le même jour, le promoteur doit soumettre son dossier à l'ANSM (Figure 14).

L'évaluation de l'ANSM aura pour finalité la sécurité des personnes se prêtant à la recherche, en considérant notamment :

- la sécurité et la qualité des produits de santé utilisés au cours de la recherche conformément, le cas échéant, aux référentiels en vigueur ;
- les conditions d'utilisation des médicaments étudiés ;
- les actes pratiqués ;
- les modalités prévues pour le suivi des sujets.

De son côté, le CPP s'assurera des conditions de validité de la recherche, notamment au regard :

- de la protection des personnes se prêtant à la recherche, principalement grâce à l'évaluation du document d'information et formulaire de recueil du consentement et des modalités de recrutement ;
- de la pertinence de la recherche ;
- du caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus et du bien-fondé des conclusions ;
- de la qualification des investigateurs et lieux de recherche ;
- des dispositions financières.

Le règlement européen n°536/2014 prévoit que l'instruction d'une demande d'autorisation suive un calendrier précis, organisé autour de plusieurs dates jalons. Ainsi, les délais prévus par la « phase pilote » sont basés sur ce dernier, avec des dates jalons superposables à celles fixées par le règlement. Les dates jalons ont été établies volontairement dans le cadre de cette « phase pilote » pour simuler les futurs délais et séquences d'instruction des demandes prévues par ce règlement. Toutefois, des aménagements ont été fixés en accord avec les parties prenantes, afin de respecter la réglementation en vigueur (CSP transposant la directive européenne 2001/20/CE) qui impose un délai d'instruction de 60 jours incompressibles (Figure 15).

## Dossier CPP

### PARTIE I (colonne D)

CT Annexe 1 du RE	Documents	A	B	C	D
B	Lettre d'accompagnement	■			■
C	Formulaire de demande	■			■
D	Protocole de l'essai Ainsi que : - résumé du protocole - charte du comité de surveillance indépendant	■	■		■
E	Brochure investigateur ou RCP	■			■
H	Dossier du médicament auxiliaire		■		■
I	Avis scientifique Plan d'investigation pédiatrique (PIP)		■		■

### PARTIE II (français impératif)

CT Annexe 1 du RE	Documents	A	B	C
K	Modalités de recrutement	■		
L	Lettre d'information Formulaire de consentement Procédure de consentement	■		
M	Aptitude des investigateurs dont les CV (avec n° CNQM / RPPS), datés, signés	■		
N	Adéquation des équipements Justification de l'adéquation des moyens humains, matériels et techniques au projet de recherche et compatibilité (L1121-13)	■		
O	Attestation d'assurance	■		
P	Dispositions financières	■		
R	Preuve de la conformité du traitement des données Déclaration du promoteur ou de son représentant certifiant la conformité au règlement n°2016/679 dit règlement général sur la protection des données (RGPD)	■		
	Document additionnel à la demande d'avis du CPP sur un projet de recherche	■		■

A : document requis dans tous les cas / B : document requis le cas échéant

C : demandé conformément à la réglementation actuelle en vigueur (ne sera plus requis avec le Règlement Européen n° 536/2014 du RE)

Figure 13 : Documents constitutifs du DAEC, évalués par le CPP en France, dans le cadre de la « phase pilote » (48)

Dossier ANSM					
<b>PARTIE I</b>					
Cf Annexe 1 du RE	Documents	A	B	C	D
B	Lettre d'accompagnement	■			■
C	Formulaire de demande	■			■
D	Protocole de l'essai Ainsi que : - résumé du protocole - charte du comité de surveillance indépendant	■	■		■
E	Brochure investigateur ou RCP	■			■
F	Documents relatifs aux BPF pour le médicament expérimental		■		
G	Dossier du médicament expérimental		■		
H	Dossier du médicament auxiliaire		■		■
I	Avis scientifique Plan d'investigation pédiatrique (PIP)		■		■
J	Contenu de l'étiquetage des médicaments expérimentaux	■			
	Attestation d'importation des médicaments expérimentaux			■	

**A : document requis dans tous les cas / B : document requis le cas échéant**  
**C : demandé conformément à la réglementation actuelle en vigueur (ne sera plus requis avec le Règlement Européen n° 536/2014 ou RE)**  
**D : à transmettre au CPP en plus de la partie II**

Figure 14 : Documents constitutifs du DAEC, évalués par l'ANSM, dans le cadre de la « phase pilote » (48)

L'objectif de la « phase pilote » est de mener une évaluation de la recevabilité (complétude du dossier : vérification de la liste des pièces constitutives de la demande, version électronique adéquate, langue des documents adéquate) sous 7 jours maximum, puis une première évaluation à J33 maximum (avec envoi des questions au promoteur, si applicable) afin de requérir une réponse du promoteur en cas de demande d'informations complémentaires à J45 maximum. Dans ce cas, la réponse finale de l'ANSM sera formulée à J60. Par conséquent, si l'évaluation initiale n'a donné lieu à aucune question nécessitant des informations complémentaires de la part du promoteur, la notification de l'ANSM pourrait être adressée avant J60.

Dans le cas où le dossier serait considéré non recevable, auprès d'une des deux instances et si le promoteur souhaite poursuivre sa participation à la phase pilote, il est proposé au promoteur de retirer sa demande auprès de ces deux entités et de procéder ensuite à un nouveau dépôt de ce même projet de recherche auprès de l'ANSM et du CPP initialement désigné (dans les conditions fixées par la phase pilote, c'est-à-dire le même jour), afin de redémarrer l'instruction de la demande avec un même J0.

La « phase pilote » étant une procédure expérimentale fondée sur le volontariat des promoteurs, les dates jalons indiquées ne sont pas juridiquement opposables. Cependant, l'ensemble des parties prenantes (ANSM, CPP, promoteur) s'efforcera de respecter scrupuleusement les délais prévus. De plus, la notification de la décision finale sera transmise conformément à la réglementation en vigueur (c'est-à-dire en 60 jours maximum).

Etape	Règlement européen n°536/2014	« Phase pilote » proposée par l'ANSM
Réception du DAEC	J0	J0
Envoi de la recevabilité	+ 10 jours = J10 + 25 jours = J25*	+ 7 jours = J7
Evaluation initiale du DAEC par l'EMR	+ 26 jours = J36	+ 19 jours = J26
Evaluation coordonnée entre tous les EMC	+ 12 jours = J48	
Consolidation du rapport d'évaluation par l'EMR + envoi des questions si applicable	+ 7 jours = J55	
<b>Finalisation du rapport initial d'évaluation + envoi des questions si applicable</b>	<b>J55</b>	<b>+ 7 jours = J33</b>
Réception des réponses du promoteurs	+ 12 jours = J67	+12 jours = J45
Examen coordonné des réponses entre tous les EMC	+ 12 jours = J79	
Consolidation du rapport d'évaluation par l'EMR	+ 7 jours = J86	
Finalisation du rapport final d'évaluation	J86 J101*	+ 12 jours = J57
<b>Envoi de la notification</b>	<b>+ 5 jours = J91 J106*</b>	<b>+ 3 jours = J60</b>

Figure 15 : Délais d'instruction des Demandes d'Autorisation d'Essais Cliniques, selon le règlement européen n°536/2014 et la « phase pilote » (48)

\*si demande d'informations complémentaires, de la part de l'EMR au promoteur, lors de l'évaluation de la recevabilité du DAEC.

Toute communication ou document, émis par l'ANSM ou le CPP, est notifié à l'autre instance. Ainsi, l'autorité réglementaire et le Comité de protection des personnes sont informés, à tout moment, des décisions et demandes transmises au promoteur et émises lors de la « phase pilote ». (48)

### **D - Son bilan à 24 mois**

L'ANSM a fourni des bilans à 6, 12, 18 et 24 mois après la mise en œuvre de la « phase pilote ». Le bilan à deux ans confirme les avancées identifiées lors des précédents bilans semestriels, à savoir :

- l'adhésion et les échanges constructifs entre les parties prenantes,
- l'augmentation du nombre de dossiers déposés dans le cadre de la « phase pilote »,
- l'intégration de la nouvelle organisation pour toutes les parties prenantes (ANSM, CPP, promoteurs).

Au 28 septembre 2017, les promoteurs ont déposé 260 dossiers dans le cadre de la « phase pilote » et 210 ont été gérés selon cette procédure (les 50 restants étant non recevables ou non instruits dans les délais impartis par le CPP désigné), ce qui représente 14,2 % des dossiers déposés à l'ANSM (Figure 16). Néanmoins, ce pourcentage était encore insuffisant pour permettre à la France d'anticiper pleinement la mise en application du règlement européen n°536/2014.

	<b>1<sup>e</sup> phase expérimentale 14 mois</b>	<b>2<sup>e</sup> phase expérimentale 10 mois (application loi Jardé)</b>	<b>Total</b>
période	14 mois	10 mois	24 mois
Nbre dossiers déposés	148	112	260
Nbre dossiers gérés	123	87	210
	8,8 par mois	8,7 par mois	

*Figure 16 : Bilan quantitatif de la « phase pilote » à 24 mois  
(du 28 septembre 2015 au 28 septembre 2017) - Nbre : Nombre (49)*

Bien qu'une large majorité d'essais cliniques réalisés en France soit généralement portée par des industriels, les promoteurs volontaires pour jouer le jeu de la « phase pilote » sont relativement bien répartis entre le public et le privé :

- 33 promoteurs académiques différents (concernant 97 dossiers déposés),
- 40 promoteurs industriels différents (concernant 113 dossiers déposés).



Parmi les dossiers déposés dans le cadre de cette procédure expérimentale, toutes les types d'essais cliniques sont représentés :

- phase I à IV,
- nationaux et internationaux (Figure 17).

Dossiers soumis	Type de promoteurs		Type d'essais					Etudes impliquant des centres de recherches	
	académiques	industriels	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4	NP*	nationaux	internationaux
6 mois (51 dossiers)	18	33	15	13	17	6	0	19	32
12 mois (112 dossiers)	50	62	24	28	53	7	0	52	60
18 mois (152 dossiers)	66	86	31	42	68	10	1	67	85
24 mois (201 dossiers)	97	113	40	56	98	14	2	96	114

Figure 17 : Qualification et quantification des dossiers soumis dans le cadre de la « phase pilote » (du 28 septembre 2015 jusqu'au 28 septembre 2017) – \* NP : Non Précisé (49)

Sur les 193 demandes clôturées au 28 septembre 2017, dans le cadre de la « phase pilote », 127 ont abouti à une autorisation de l'ANSM et à un avis favorable du CPP concerné, avec un délai moyen d'instruction (68,9 jours) supérieur à la réglementation en vigueur (Figure 18).

	Demandes clôturées	Nbre autorisation + AF	Délais moyens
Bilan 6 mois	26	21	57.4 j
Bilan 12 mois	89	73	64.3 j
Bilan 18 mois	128	98	65.5 j
Bilan 24 mois	193	127	68.9 j

Figure 18 : Evolution des délais moyens de notification finale, dans le cadre de la « phase pilote »  
Nbre : Nombre ; AF : Avis Favorable (49)

Pour l'ensemble des parties prenantes, la « phase pilote » est apparue comme une procédure privilégiée pour agir sur les délais d'autorisation des essais cliniques. Le bilan à 24 mois est encourageant mais n'est pas pleinement satisfaisant. En effet, les délais réglementaires ne sont pas toujours respectés, principalement par les CPP (date de session d'évaluation incompatible, refus de participation). Des améliorations, avec un objectif de 50% de l'ensemble des dossiers déposés en « phase pilote » et un travail visant à réduire les délais d'instruction, étaient attendues pour fin 2018. (49)

## **Section III - Les procédures Fast-Track ou les dispositifs accélérés d'autorisation d'essais cliniques**

### **A - Leurs objectifs et leur mise en œuvre**

Rendre l'innovation en santé accessible plus rapidement pour les patients est une priorité que le gouvernement français a affichée dans le cadre du 8ème Conseil Stratégique des Industries de Santé (CSIS) et que l'ANSM, garant de la sécurité et de la qualité des autorisations délivrées, a intégré dans son programme de travail pour 2018.

Ainsi, l'ANSM a mis en place deux circuits courts d'évaluation, appelés procédures « Fast-Track », proposés aux promoteurs volontaires depuis le 15 octobre 2018, afin de permettre un accès plus rapide :

- aux traitements innovants pour les patients : « Fast-Track 1 » (FT1) ou « Accès à l'innovation »,
- à la mise en place de nouveaux essais cliniques, évaluant une molécule connue : « Fast-Track 2 » (FT2) ou « Soutien au développement ».

Les objectifs de ces nouveaux dispositifs sont multiples :

- Réduire les délais d'instruction des demandes d'autorisation d'essais cliniques de médicaments dans le respect de la sécurité des patients.
- Accroître l'attractivité française en préparant l'ANSM à être plus réactive en prévision de l'entrée en vigueur du règlement européen n°536/2014.
- Améliorer la qualité et la sécurité des dossiers déposés. (50; 51)

### **B - Leur champ d'application**

Les procédures « Fast Track » sont optionnelles. Sur demande volontaire du promoteur, elles peuvent s'appliquer à tout essai clinique portant sur le médicament, peu importe la phase ou l'aire thérapeutique concernée, sous réserve de répondre aux critères d'éligibilité (Figure 19, Figure 20). A noter qu'elles concernent uniquement la Demande d'Autorisation d'Essai Clinique (autorisation initiale), effectuée par tout promoteur, qu'il soit académique ou industriel. Les décisions rendues par l'ANSM dans le cadre de ces procédures seront valides réglementairement.

En revanche, ces nouveaux dispositifs ne peuvent être employés dans les cas suivants :

- Les essais cliniques portant sur le médicament, dont la demande d'autorisation :
  - a été déposée dans le cadre de la « phase pilote »,
  - a fait l'objet d'une évaluation coordonnée dans le cadre de la VHP, si la France a participé à cette procédure.
- Les obligations relatives au déroulement, au suivi et à la fin des essais cliniques portant sur le médicament, telles que les modifications substantielles, les déclarations d'effets indésirables graves, les rapports annuels de sécurité, les faits nouveaux...
- Les essais cliniques ayant pour objectif de tester à la fois le médicament et un autre produit de santé (comme un dispositif médical).
- Les essais cliniques portant sur un produit de santé (autre qu'un médicament), notamment les dispositifs médicaux, les produits cosmétiques, les préparations de thérapie cellulaire, les organes, les tissus, les produits sanguins labiles...
- Les essais cliniques ne portant pas sur des produits de santé.
- Les RIPH mentionnées au 2° et au 3° de l'article L.1121-1 du CSP, à savoir les recherches non interventionnelles et celles à risques ou contraintes minimales. (51)

Dispositif	<b>FT1</b> FT1D avec document additionnel cf § III.2 FT1R sans document additionnel cf § IV	<b>FT2</b> FT2 avec document additionnel cf § III.2
Objectifs	<b>Accès à l'innovation :</b> Accès rapide pour les patients aux traitements innovants (nouvelle molécule ou nouvelle association) dans les essais cliniques	<b>Soutien au développement :</b> Accélérer la mise en place des essais cliniques pour les molécules ou associations de molécules déjà évaluées par l'ANSM
Critères d'éligibilité	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Essais précoces <sup>[1]</sup> (simple ou de design complexe <sup>[3]</sup>)</li> <li>- Onco pédiatrie et hémato pédiatrie</li> <li>- Maladies rares</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Molécule ou association de molécules déjà évaluées en France <u>Et</u> dans la même indication <sup>[2]</sup> que l'essai concerné</li> </ul>
Critères de non éligibilité	Essai portant sur le volontaire sain	1 <sup>er</sup> essai France Essai de design complexe <sup>[3]</sup>

<sup>[1]</sup> tout essai précoce : cela concerne les essais gérés par la cellule « essais de phase précoce » mais aussi les essais dits de phase 2

<sup>[2]</sup> même pathologie, population cible, traitement (symptomatique, curatif, préventif, diagnostique). De plus, les données en qualité pharmaceutique et sécurité non clinique doivent avoir déjà été évaluées (pas de nouvelles données qualité ou non clinique dans la demande d'AEC déposée)

<sup>[3]</sup> Essai design complexe sont des essais de type adaptatif composés d'un "master protocol" : protocole initial qui définit dans les grandes lignes le projet de recherche (une ou plusieurs pathologies, population plus ou moins homogène, traitements non définis précisément) et qui en fonction de la disponibilité de nouveaux biomarqueurs ou traitements est modifié et ce, dans le cadre de modifications substantielles déposées en cours d'essai en vue de modifier la population, l'indication ou ajouter des traitements à l'étude.

Figure 19 : Objectifs et critères d'éligibilité aux dispositifs « Fast-Track » pour les essais cliniques portant sur le médicament (51)

Dispositif	<b>FT1</b> FT1R sans document additionnel cf § IV	<b>FT2</b> FT2R sans document additionnel cf § IV
Objectifs	<b>Accès à l'innovation :</b> Accès rapide pour les patients aux traitements innovants (nouvelle molécule ou nouvelle association) dans les essais cliniques	<b>Soutien au développement :</b> Accélérer la mise en place des essais cliniques pour les molécules ou associations de molécules déjà évaluées par l'ANSM
Critères d'éligibilité	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Essais précoces <sup>[4]</sup></li> <li>- Pédiatrie</li> <li>- Maladies rares</li> </ul>	Médicament de thérapie innovante déjà évalué en France <u>Et</u> dans la même indication <sup>[5]</sup> que l'essai concerné
Critères de non éligibilité	Essai portant sur le volontaire sain Essai de design complexe <sup>[6]</sup>	1 <sup>er</sup> essai France Essai de design complexe <sup>[6]</sup>

<sup>[4]</sup> tout essai précoce : cela concerne les essais de phase 1 et 2.

<sup>[5]</sup> même pathologie, population cible, traitement (symptomatique, curatif, préventif, diagnostique). De plus, les données en qualité pharmaceutique et sécurité non clinique doivent avoir déjà été évaluées (pas de nouvelles données qualité ou non clinique dans la demande d'AEC déposée)

<sup>[6]</sup> Essai design complexe sont des essais de type adaptatif composés d'un "master protocol" : protocole initial qui définit dans les grandes lignes le projet de recherche (une ou plusieurs pathologies, population plus ou moins homogène, traitements non définis précisément) et qui en fonction de la disponibilité de nouveaux biomarqueurs ou traitements est modifié et ce, dans le cadre de modifications substantielles déposées en cours d'essai en vue de modifier la population, l'indication ou ajouter des traitements à l'étude.

Figure 20 : Objectifs et critères d'éligibilité aux dispositifs « Fast-Track » pour les essais cliniques portant sur le médicament de thérapie innovante (51)

## **C - Les modalités de leur mise en œuvre**

En amont du dépôt du dossier, le promoteur peut suivre une procédure alternative, dite de pré-dépôt (FT1R ou FT2R), à savoir, venir présenter le projet de recherche lors d'une réunion, dans le cadre :

- Du FT1 « Accès à l'innovation » ;
- Du FT2 « Soutien au développement » pour les essais cliniques portant sur le médicament de thérapie innovante uniquement.

Si cette procédure de pré-dépôt n'est pas suivie, le promoteur doit compléter un document additionnel spécifique afin de transmettre les informations nécessaires à l'ANSM pour le déroulement des procédures « Fast-Track », non partagées lors d'une réunion préalable au dépôt.

Dans le cadre des dispositifs « Fast-Track », le promoteur transmet à l'ANSM le dossier de DAEC qui comprend :

- Un document additionnel spécifique de ces nouveaux dispositifs et complété par le promoteur (selon la procédure « Fast-Track » concernée : FT1D ou FT2 pour les essais cliniques portant sur le médicament) – dans le cas où la procédure alternative de pré-dépôt n'a pas été suivie ;
- Une demande d'autorisation d'essai clinique, avec les documents prévus dans le cadre de la réglementation actuelle transposant la directive européenne 2001/20/CE.

La date de réception du dossier complet par l'Agence représente le J0, début de l'instruction du dossier. Ensuite, les délais d'instruction s'élèvent jusqu'à :

- 40 ou 25 jours maximum, selon le type d'essai clinique portant sur le médicament, contre 60 jours prévus actuellement par la réglementation (Figure 21).
- 110 ou 60 jours maximum, selon le type d'essai clinique portant sur le médicament de thérapie innovante (Figure 22).

Les échéances cibles ont été fixées volontairement dans le cadre de ces dispositifs, en lien avec les objectifs du CSIS ; elles ne sont pas juridiquement opposables. Toutefois, l'ensemble des parties prenantes (ANSM et promoteur) s'efforcera de respecter scrupuleusement ces jalons.

Dans le cas où le promoteur ne serait pas en mesure d'apporter les éléments de réponses aux questions de l'ANSM dans le délai fixé (8 ou 12 jours), alors le promoteur sera

informé que son dossier ne sera pas géré selon le calendrier établi « Fast-Track » mais sera instruit selon les délais standards règlementaires. (51)

Procédures « Fast-Track » pour les essais cliniques portant sur le médicament		
Etape	Echéances cibles	
	FT1R ou FT1D	FT2
Réception du dossier complet	J0	J0
Envoi de la recevabilité	+ 5 jours = J5	+ 5 jours = J5
Evaluation initiale + envoi des questions si applicable	+ 16 jours = J21	+ 9 jours = J14
Réponse du promoteur	+ 8 jours = J29	+ 8 jours = J22
<b>Evaluation finale et envoi de la notification</b>	<b>+ 11 jours = J40</b>	<b>+ 3 jours = J25</b>

Figure 21 : Délais d'instruction des Demandes d'Autorisation d'Essais Cliniques portant sur le médicament, dans le cadre des procédures « Fast-Track » 1 et 2 (51)

Procédures « Fast-Track » pour les essais cliniques portant sur le médicament de thérapie innovante		
Etape	Echéances cibles	
	FT1R	FT2R
Réception du dossier complet	J0	J0
Envoi de la recevabilité	+ 5 jours = J5	+ 5 jours = J5
Evaluation initiale + envoi des questions si applicable	+ 78 jours = J83	+ 28 jours = J33
Réponse du promoteur	+ 12 jours = J95	+ 12 jours = J45
<b>Evaluation finale et envoi de la notification</b>	<b>+ 15 jours = J110</b>	<b>+ 15 jours = J60</b>

Figure 22 : Délais d'instruction des Demandes d'Autorisation d'Essais Cliniques portant sur le médicament de thérapie innovante, dans le cadre des procédures « Fast-Track » 1 et 2 (51)

## **Section IV - Le Guichet Innovation et Orientation (GIO)**

L'ANSM renforce et facilite l'accompagnement des porteurs de projets, notamment en recherche clinique, depuis la création du « Guichet Innovation et Orientation » (GIO), survenue le 9 septembre 2020. Il s'agit d'une plateforme internet, proposant de nouvelles modalités d'échange et de dialogue précoce entre les équipes de l'Agence et les acteurs de l'innovation dans le domaine des médicaments et dispositifs médicaux, dont les promoteurs d'essais cliniques.

Le développement de nouveaux médicaments et dispositifs médicaux est soumis à des exigences réglementaires et scientifiques complexes. En favorisant une meilleure compréhension de ces exigences et en identifiant proactivement les éventuelles problématiques liées, le GIO encourage le développement de produits de santé conformes aux exigences de qualité et de sécurité pour les patients.

Grâce au remplissage d'un formulaire en ligne, ce service permet à tout porteur de projet innovant ou de développement en cours relatif aux produits de santé d'effectuer une demande d'accompagnement scientifique, technique, juridique et/ou réglementaire auprès des équipes de l'ANSM. Suite à une requête dématérialisée, l'Agence apportera son expertise à travers :

- Un accompagnement réglementaire ;
- Un avis scientifique ;
- Une réunion de pré-soumission (notamment dans le cadre des procédures FT1R et FT2R) ;
- Une présentation du développement du portfolio. (52; 53)

## **Chapitre II - MSD, un laboratoire pharmaceutique international engagé dans le processus de préparation**

Appelé Merck & Co. en Amérique du Nord, MSD (Merck Sharp & Dohme) est un laboratoire pharmaceutique présent dans 140 pays et comptant plus de 71000 collaborateurs, à travers le monde. Avec un chiffre d'affaires de plus de 46 milliards de dollars en 2019, il est un des leaders de l'industrie pharmaceutique et un acteur majeur de la santé internationale.

MSD présente une grande diversité de médicaments commercialisés, plus de 70 à ce jour, dans différentes aires thérapeutiques, telles que l'oncologie, les troubles cardio-métaboliques, la santé de la femme, les maladies infectieuses, les vaccins ou bien encore la santé animale.

En investissant plus de 20% de son chiffre d'affaires en R&D (9,9 milliards de dollars en 2019), MSD dispose d'un pipeline de molécules en développement prometteur. Ainsi, il est fortement impliqué dans le développement clinique, dont les principaux domaines thérapeutiques concernés sont : l'oncologie, les vaccins et les maladies infectieuses telles que le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) ou la COVID-19. (54)

En tant que promoteur d'essais cliniques, MSD sera également impacté par l'arrivée du règlement européen n°536/2014. Une adaptation des opérations de soumissions, aux agences compétentes et aux comités d'éthique, est alors nécessaire sur deux plans distincts :

- Au niveau national : en se tenant prêt pour la mise en œuvre des changements imposés par ce règlement, chaque filiale MSD, située dans l'UE, encouragera le démarrage fluide rapide des essais cliniques menés sur son territoire. Par ce moyen, elle tentera d'accroître son attractivité afin :
  - d'acquérir une meilleure allocation de la part de la maison-mère, c'est à dire un nombre plus élevé de centres investigateurs et de patients à inclure prévus ;
  - de favoriser le choix du pays, dans lequel elle évolue, en tant qu'EMR.
- Au niveau européen : une harmonisation des pratiques entre les filiales MSD, situées dans l'Union, devra être effective pour la mise en application du règlement.



## **Section I - Travail d'anticipation mené sur le plan national : exemple de la filiale MSD France**

### **A - MSD France et son activité en développement clinique**

En 2015, la filiale MSD France comptait 2300 collaborateurs, répartis sur cinq sites, et 1,3 milliards d'euros de chiffre d'affaires, soit le plus important du groupe. (55)

Aujourd'hui, environ 200 collaborateurs œuvrent au bon déroulement des essais cliniques, en veillant au respect des réglementations locales, des bonnes pratiques cliniques et du protocole tel qu'autorisé par l'ANSM et le CPP. Ceci permet d'assurer la sécurité du patient inclus dans ces études promues par MSD, et d'obtenir les données suffisantes pour espérer, *in fine*, obtenir une AMM.

En août 2020, un total de 110 essais cliniques promus par MSD sur le territoire français étaient en cours. Ces études évoluent à des stades différents : phase d'initiation, en cours avec un recrutement en cours ou non, en clôture. Pour la plupart, elles sont de phases avancées, phase II ou III, puisqu'une majorité des essais cliniques évalue le KEYTRUDA® (Pembrolizumab), médicament ayant reçu sa première AMM en 2015. Depuis 2012, année du premier essai clinique conduit sur le KEYTRUDA® [référence de l'essai : MK-3475-001 ou KEYNOTE-001 / N° EudraCT (identifiant) : 2011-002371-42], MSD a réalisé plus de 1000 essais cliniques avec ce médicament, seul ou en association. Certes le KEYTRUDA® occupe une place prépondérante dans le plan de R&D de MSD, mais il n'est pas seul : de nombreuses autres molécules en oncologie sont actuellement étudiées dans divers types de cancer :

- Un partenariat avec Astrazeneca et son produit Olaparib : dix essais cliniques expérimentent l'association KEYTRUDA®/Olaparib (cancer du sein, cancer de la prostate ...) ;
- Un partenariat avec Eisai et son produit Lenvatinib : douze essais cliniques en France évaluent l'association KEYTRUDA®/Lenvatinib (cancer du poumon, cancer de la vessie ...) ;
- Le rachat de Peloton Therapeutics en 2019 avec des molécules en développement telles que le MK-6482, un inhibiteur HIF-2 $\alpha$  utilisé dans le traitement du cancer du rein.

A ce jour, l'oncologie est le domaine privilégié de MSD en termes de recherche et de développement : elle représente 80% des essais en cours (soit 90 études cliniques), promus

par MSD sur le territoire français. Parallèlement, MSD France diversifie son activité R&D et s'implique dans plusieurs autres aires thérapeutiques :

- Les vaccins (développement du GARDASIL®9 chez les individus de sexe masculin),
- Les maladies infectieuses (cytomégalovirus ou CMV, VIH, COVID-19...),
- Les troubles cardio-métaboliques,
- Anesthésie-réanimation (développement du Sugammadex chez l'enfant de moins de deux ans).

MSD France poursuit sa diversification R&D et prendra part à la conduite d'essais cliniques sur la COVID-19, sur la stéatose hépatique non alcoolique, sur la maladie de Parkinson, sur le CMV ou encore sur l'endométriose, fin 2020 et début 2021. (56)

### **B - MSD France, promoteur volontaire pour la « phase pilote »**

MSD France fut le premier promoteur industriel à s'être porté volontaire pour déposer une demande d'autorisation d'essai clinique selon la procédure « phase pilote ». En 2018, 20 DAEC, puis 22 en 2019, ont été déposés dans le cadre de ce processus, auprès de l'ANSM et du CPP désigné par tirage au sort.

Au cours de ces deux années, le délai moyen observé entre le dépôt du DAEC et l'envoi de la notification ANSM, toute étude confondue, s'élève en moyenne à environ 47 jours, ce qui est inférieur de plus de 20% par rapport au délai théorique prévu selon la procédure « phase pilote ». En revanche, pour quatre études, MSD a reçu l'autorisation ANSM en retard (jusqu'à 89 jours post-soumission, suite à un problème de transfert interne auprès de l'évaluateur de l'ANSM). L'envoi de la recevabilité est généralement effectué sous plus de 8 jours (échantillons 2018 et 2019 confondus), au lieu de 7. Il est à noter que les questions de l'Agence ont été transmises en retard (jusqu'à 16 jours supplémentaires), pour 6 essais cliniques. Ces décalages sont généralement absorbés grâce à la compression des autres périodes : ainsi, il n'y a pas d'incidence, en moyenne, sur le délai total entre le dépôt et l'émission de l'autorisation initiale.

Côté CPP, le délai d'envoi de la recevabilité par le CPP n'a pas pu être évalué, car il ne s'agit pas d'une pratique systématique. Le délai moyen observé entre la soumission initiale et l'envoi de l'avis favorable (plus de 77 jours) est largement supérieur au seuil fixé (60 jours), sur les deux années consécutives. Le retard d'émission de l'avis favorable est consécutif aux écarts constatés sur les étapes précédentes, à savoir l'envoi des questions et la transmission des réponses du promoteur en conséquence (Figure 23). En effet, les comités d'éthique

français fonctionnent par session d'évaluation selon un calendrier préétabli. Ils se réunissent généralement une à deux fois par mois. Ainsi, l'évaluation initiale est parfois effectuée qu'un ou deux mois plus tard, voire plus, en fonction des prochaines sessions disponibles. En outre, les réponses fournies par le promoteur, suite aux questions reçues, doivent occasionnellement être revues, par le CPP, lors d'une session suivante, ou de plusieurs, ce qui prolonge le retard :

- Une session a été réalisée pour revoir les réponses aux questions transmises sur 14 essais cliniques ;
- Deux sessions ont été nécessaires pour évaluer les réponses aux questions, dans le cadre de 3 essais cliniques ;
- Trois sessions ont eu lieu avant d'obtenir un avis favorable pour 4 essais cliniques.

En adoptant la procédure expérimentale proposée par l'ANSM, la « phase pilote », MSD France s'engage dans la préparation de la mise en application du règlement européen n°536/2014. Cette « phase pilote » est une réussite avec l'obtention de l'autorisation initiale, délivrée par l'Agence, en un temps record. Malheureusement, l'organisation et le fonctionnement actuels des CPP ne permettent pas de répondre favorablement à cet exercice de simulation du règlement, en termes de délais fixés. Ce retard d'obtention de l'avis favorable initial nuit à l'attractivité de la France, avec un impact négatif sur le délai d'ouverture des centres investigateurs, et donc, sur l'accès à l'innovation pour les patients.

Comparativement à d'autres filiales MSD produisant une activité similaire, MSD France est, en moyenne, la première à recevoir l'autorisation d'essai clinique, émanant de l'autorité compétente, en 2019 :

- MSD Israël : délai moyen d'envoi de la notification s'élevant à 57,3 jours ;
- MSD Espagne : délai moyen d'envoi de la notification s'élevant à 75,7 jours ;
- MSD Italie : délai moyen d'envoi de la notification s'élevant à 81,6 jours ;
- MSD Allemagne : délai moyen d'envoi de la notification s'élevant à 114,4 jours ;
- MSD Russie : délai moyen d'envoi de la notification s'élevant à 115,5 jours.

Cependant, MSD France se place en avant-dernière position lorsqu'il s'agit de l'envoi de la notification par le comité d'éthique, vis-à-vis de ces autres filiales, en 2019 :

- MSD Russie : délai moyen d'envoi de la notification s'élevant à 14,7 jours ;
- MSD Italie : délai moyen d'envoi de la notification s'élevant à 34 jours ;
- MSD Espagne : délai moyen d'envoi de la notification s'élevant à 46,3 jours ;
- MSD Israël : délai moyen d'envoi de la notification s'élevant à 59,5 jours ;
- MSD Allemagne : délai moyen d'envoi de la notification s'élevant à 107,5 jours.

Etape	Délais et dates jalons théoriques dans le cadre de la « phase pilote »	Délais moyens d'instruction observés lors du dépôt des DAEC dans le cadre de la « phase pilote », à l'initiative de MSD France			
		En 2018 (20 essais cliniques)		En 2019 (22 essais cliniques)	
		ANSM	CPP	ANSM	CPP
Réception du DAEC	J0	J0	J0	J0	J0
Envoi de la recevabilité (pour les études ayant fait l'objet de questions)	+ 7 jours = J7	+ 8,07 jours = J8,07	Non applicable	+ 8,99 jours = J8,99	Non applicable
Envoi de la recevabilité (pour toutes les études confondues : ayant fait l'objet ou non de questions)		+ 7,5 jours = J7,5	Non applicable	+ 9,9 jours = J9,9	Non applicable
Envoi des questions (pour les études concernées)	+ 26 jours = J33	+ 23,41 jours = J30,91	+ 34,06 jours = J34,06	+ 23 jours = J32,9	+ 38,95 jours = J38,95
Réception des réponses du promoteurs (pour les études concernées)	+ 12 jours = J45	+ 10,1 jours = J41,01	+ 22,50 jours = J56,56	+ 9,5 jours = J42,4	+ 16,57 jours = J55,52
<b>Envoi de la notification</b> (pour les études ayant fait l'objet de questions)	<b>+ 15 jours = J60</b>	+ 8,8 jours <b>= J49,81</b>	+ 18 jours <b>= J74,56</b>	+ 11,2 jours <b>= J53,6</b>	+ 24,62 jours <b>= J80,14</b>
<b>Envoi de la notification</b> (pour toutes les études confondues : ayant fait l'objet ou non de questions)		<b>J48,05</b>	<b>J77,40</b>	<b>J45,8</b>	<b>J79,41</b>

Figure 23 : Délais moyens d'instruction observés lors du dépôt des DAEC dans le cadre de la « phase pilote », à l'initiative de MSD France, en 2018 et 2019

Ainsi, nous constatons l'impact réel et bénéfique de la « phase pilote » sur le délai d'envoi de la notification de l'ANSM, comparativement à ses homologues. Malheureusement, la portée de cette procédure expérimentale française est insuffisante pour gagner en rapidité sur l'envoi des notifications émanant des CPP.

Dans le contexte actuel, où chacun se prépare à l'arrivée du nouveau règlement et tente d'accroître son attractivité, les autres filiales MSD se remarquent, sans surprise, par une obtention plus rapide de l'avis favorable, délivré par leur(s) comité(s) d'éthique. Un retour d'expérience, de la part de la Russie et de l'Italie, concernant l'organisation et les pratiques nationales des comités d'éthique, serait appréciable. En effet, nous pouvons facilement imaginer une amélioration du délai d'obtention de l'avis favorable initial et du démarrage d'étude clinique, si nous mettions en œuvre certaines procédures menées au sein de ces deux pays.

### **C - MSD France, promoteur volontaire pour les procédures « Fast-Track »**

A ce jour, MSD France s'est porté volontaire pour effectuer quatre demandes d'autorisation d'essai clinique, selon les nouveaux dispositifs mis à disposition par l'ANSM : les procédures « Fast-Track ». Parmi ces quatre essais cliniques portant sur le médicament :

- Trois ont suivi la procédure FT1R car ils sont précoces, de design complexe et offrent un accès rapide pour les patients aux traitements innovants, grâce à de nouvelles associations de molécules ;
- Un a été soumis via la procédure FT2D, initiative permettant une évaluation accélérée des dossiers lorsque les molécules ou associations de molécules ont déjà été évaluées par l'ANSM. En effet, pour cet essai clinique, le Pembrolizumab a déjà été évalué en France dans le cadre de nombreuses études précédentes et dans la même indication.

Dans le cadre de la FT1R, le délai moyen observé, entre le dépôt et l'envoi de la notification (environ 39 jours), est très légèrement inférieur au seuil fixé théorique, malgré des retards constatés aux étapes précédentes (émission de la recevabilité puis des questions).

A l'inverse, les délais observés lors de l'instruction du DAEC selon la procédure FT2D, sont respectés pour l'ensemble des étapes préliminaires (émission de la recevabilité, des questions puis transmission des réponses du promoteur), alors que l'envoi de la notification a été réalisé avec une semaine de retard (J32), par rapport à la date jalon théorique (Figure 24).

Etape	Délais et dates jalons théoriques pour les essais cliniques portant sur le médicament		Délais moyens d'instruction observés lors du dépôt des DAEC dans le cadre des procédures « Fast-Track », à l'initiative de MSD France	
	FT1	FT2	FT1 (3 essais cliniques)	FT2 (1 essai clinique)
Réception du DAEC	J0	J0	J0	J0
Envoi de la recevabilité	+ 5 jours = J5	+ 5 jours = J5	+ 6,33 jours = J6,33	+ 3 jours = J3
Envoi des questions	+ 16 jours = J21	+ 9 jours = J14	+ 18 jours = J24,33	+ 11 jours = J14
Réception des réponses du promoteurs	+ 8 jours = J29	+ 8 jours = J22	+ 7 jours = J31,33	+ 8 jours = J22
<b>Envoi de la notification</b>	<b>+ 11 jours = J40</b>	<b>+ 3 jours = J25</b>	<b>+ 8 jours = J39,33</b>	<b>+ 10 jours = J32</b>

Figure 24 : Délais moyens d'instruction observés lors du dépôt des DAEC dans le cadre des procédures « Fast-Track » (FT1 et FT2), à l'initiative de MSD France, en 2019 et 2020

Globalement, l'envoi de l'autorisation initiale a lieu dans un délai inférieur à celui imposé par la réglementation en vigueur (CSP transposant la directive européenne 2001/20/CE), s'élevant à 60 jours incompressibles. En ce sens, les nouveaux dispositifs « Fast-Track » proposés par l'ANSM remplissent leur promesse d'une évaluation accélérée des DAEC.

MSD France poursuivra son engagement pour un accès rapide à l'innovation pour les patients, avec le dépôt initial de deux nouvelles études cliniques éligibles à la procédure FT1R, d'ici fin 2020.

## **Section II - Phase préparatoire menée par une cellule de travail internationale**

### **A - Création et structure de la cellule de travail internationale dédiée à l'anticipation des besoins face au règlement européen n°536/2014**

Le règlement européen n°536/2014 nécessite une adaptation et une réflexion autour d'une nouvelle approche du travail par MSD. Afin de répondre au mieux à ces besoins, une cellule de travail internationale a été créée (Figure 25). Ce groupe de travail a pour finalité :

- La conception d'un modèle révisé de soumission des études cliniques aux autorités compétentes et exploitable pour une mise en œuvre efficiente du nouveau règlement européen, par MSD ;
- Un alignement stratégique et une coopération interfonctionnels, entre les différents départements de MSD impliqués dans la R&D, à savoir :
  - 'Affaires Réglementaires Globales et Sécurité Clinique' (ou Global Regulatory Affairs and Clinical Safety, GRACS)
  - 'Développement Clinique Global' (ou Global Clinical Development, GCD), comprenant le sous-département 'Opérations Globales d'Essais Cliniques' (Global Clinical Trial Operations, ou GCTO)
  - 'Assurance Qualité' (ou Quality Assurance, QA) ;
- Un renforcement de la collaboration entre GRACS et GCTO, au niveau international et national ;
- Une simplification des processus.

## Cellule de travail internationale fondée afin de répondre aux besoins d'anticipation et d'adaptation vis-à-vis du règlement européen n°536/2014

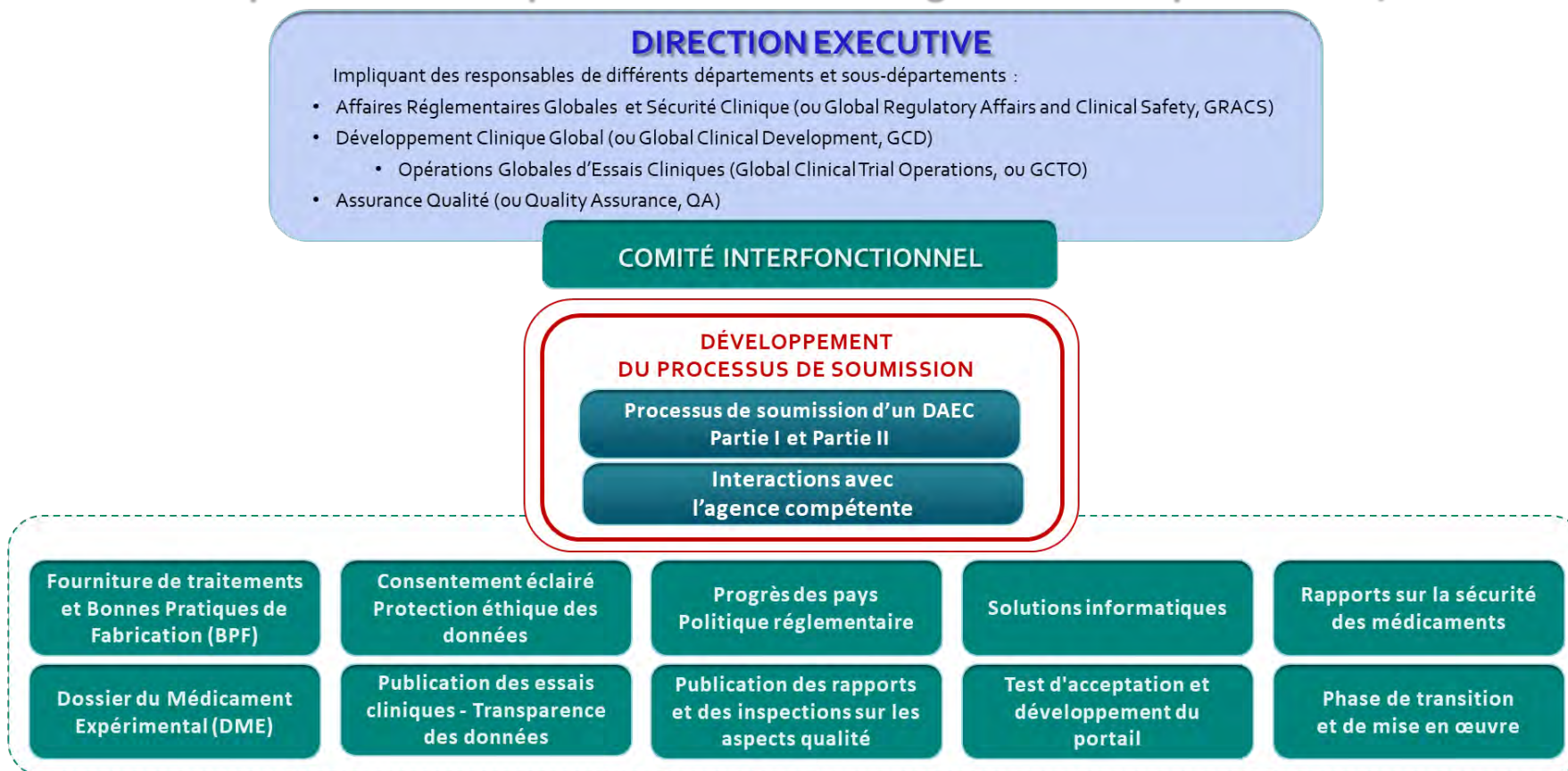


Figure 25 : Structure de la cellule de travail internationale MSD créée afin d'anticiper la mise en application du règlement européen n°536/2014



Afin de pouvoir répondre à l'ensemble de ces objectifs, cette cellule de travail internationale implique des responsables et points de contact des départements concernés : GRACS, GCD (dont GCTO) et QA. De plus, elle intègre différents niveaux :

- Niveau de coordination des sous-groupes, à l'initiative du changement chez MSD pour développer le futur processus de soumission (deux groupes) :
  - Direction exécutive ;
  - Comité interfonctionnel.
- Niveau spécialisé par principaux domaines d'activité (10 sous-groupes) :
  - Sous-groupe relatif à la fourniture des médicaments et aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) ;
  - Sous-groupe relatif au DME ;
  - Sous-groupe relatif au consentement éclairé des participants à la recherche et à la protection éthique des données collectées ;
  - Sous-groupe relatif à la publication des informations et des résultats d'essai clinique ainsi qu'à la notion de transparence ;
  - Sous-groupe relatif à la politique réglementaire de chaque pays et à l'état d'avancement vis-à-vis du nouveau règlement européen (par exemple, si mise en place d'une procédure de simulation, comme la « phase pilote » en France) ;
  - Sous-groupe relatif à la publication des rapports et à l'inspection des aspects qualité ;
  - Sous-groupe relatif aux solutions informatiques ;
  - Sous-groupe relatif au développement du portail de l'Union et au test d'acceptation par l'utilisateur ;
  - Sous-groupe relatif aux rapports de sécurité sur les médicaments ;
  - Sous-groupe relatif à la phase de transition et de mise en œuvre du nouveau règlement au sein de MSD.

## **B - Description du calendrier prévisionnel établi**

Une fois créée, la cellule de travail internationale MSD visant à anticiper la mise en application du règlement européen n°536/2014 établit un retro-planning ou calendrier prévisionnel afin d'atteindre ses objectifs dans les délais impartis (Figure 26).

## Calendrier de préparation de MSD face à la future mise en application du règlement européen n°536/2014



*Figure 26 : Calendrier de préparation établi par la cellule de travail internationale MSD afin d'anticiper la mise en application du règlement européen n°536/2014*

En premier lieu et dès 2018, elle a débuté sa mission en analysant l'ensemble des changements introduits par le règlement européen n°536/2014. Cet examen lui a permis d'imaginer et de planifier les processus futurs de MSD, ainsi que les départements impactés par ce nouveau règlement. En tenant compte des changements imposés par ce dernier, elle a réalisé très tôt la clarification nécessaire des nouveaux rôles et responsabilités des deux principaux départements impactés par le règlement, GCD et GRACS. Cette étape préliminaire est indispensable pour la finalisation des nouvelles définitions de chacun des rôles impliqués puis pour l'évaluation et l'ajustement des ressources qui se sont déroulés pendant l'année suivante.

Dès le début de l'année 2019, deux analyses essentielles ont été menées. La première concerne les délais de soumission observés pour chaque filiale MSD située dans l'EEE. Pour effectuer cet état des lieux à travers l'Europe, deux essais cliniques ont été retenus en tant qu'études pilotes : MK-3475-992 ou KEYNOTE-992 (N° EudraCT : 2019-004023-20) et MK-7902-013 (N° EudraCT : 2019-004441-33) (56). La méthode et les résultats de cette cartographie feront l'objet du chapitre suivant.

La seconde analyse réalisée est relative à l'impact du règlement sur les outils informatiques actuellement utilisés au sein de MSD. De cette réflexion ont été déduits les différents changements et améliorations à réaliser en amont de l'arrivée du règlement européen n°536/2014, lors de la planification informatique, de juillet à septembre 2019.

L'ensemble des étapes préliminaires achevées depuis fin 2019 ont permis d'obtenir, en septembre de l'année suivante, de la part de chaque sous-groupe :

- La définition des processus détaillés prochainement rencontrés chez MSD dans les différents domaines d'activité, sous le règlement européen n°536/2014,
- Les ébauches des futures procédures opérationnelles standard et ressources exécutives (modèles de documents) dans les différents domaines d'activité, non proposées par l'EMA.

D'ici fin 2020, l'approbation finale de la stratégie globale et du nouveau modèle opérationnel applicables lors de la mise en place du règlement devrait avoir lieu. L'accord de la direction exécutive signera l'aboutissement des principales étapes planifiées de la phase préparatoire globale, au sein de MSD. Si une actualisation ou une mise à disposition de nouvelles lignes directrices relatives au règlement survient, les processus et les documents pourront être amenés à évoluer.

Au niveau local, l'adaptation de l'organisation et des pratiques nationales est toujours en cours. Jusqu'à la mise en application effective du règlement, le dialogue avec chacune des

filiales MSD concernées sera continu. Durant l'année 2021, la cellule de travail internationale MSD aura pour vocation :

- d'apporter tout le support nécessaire ainsi que leur expertise aux équipes locales,
- de superviser l'avancée de la préparation de chaque filiale au futur règlement.

Afin d'être prêt pour l'arrivée du règlement européen n°536/2014, un travail d'anticipation à tous les niveaux est indispensable. La conceptualisation du prochain modèle opérationnel, qui permettra des dépôts réglementaires effectifs sous le nouveau règlement, doit nécessairement être accompagnée d'un effort émanant de chaque pays pour :

- s'assurer que MSD au niveau européen puisse réaliser des soumissions coordonnées d'essais cliniques sous des délais compétitifs,
- vérifier que les instances nationales ont amorcé elles aussi le processus de préparation.

L'ensemble des activités s'inscrivant dans cette phase de préparation représente la promesse d'une transition en douceur vers la future organisation requise par le règlement européen n°526/2014. Cependant, cet objectif ne pourra être atteint qu'après cartographie et compréhension des spécificités locales, en matière de soumissions réglementaires.

### **C - Recensement des différences rencontrées sur les dépôts de DAEC, à travers l'EEE**

Comme démontré précédemment, de nombreuses disparités existent en termes de soumissions auprès des autorités compétentes et des comités d'éthique, au sein de l'Espace économique européen. De ce fait, cette hétérogénéité est également présente entre les filiales MSD situées sur ce territoire.

Selon l'organisation de MSD, la majorité des documents constituant le DAEC et évalués dans la partie I du rapport sont élaborés par la maison-mère puis transmis, une fois finalisés (en anglais), à chaque filiale MSD. Ainsi, des divergences sont majoritairement attendues sur les documents soumis dans le cadre de la future partie II du rapport d'évaluation du DAEC.

Afin d'être prêt pour la mise en application du règlement européen n°536/2014, il est primordial d'identifier, en amont, les différences en termes de :

- Délais de dépôt du DAEC, et plus particulièrement de délais de finalisation ou d'obtention des documents à soumettre (principalement dans le cadre de la future partie II) ;

- Nature des documents évalués et soumis pour approbation.

Pour ce faire, deux essais cliniques, de design varié, ont été sélectionnés en tant qu'études pilotes : MK-3475-992 ou KEYNOTE-992 (N° EudraCT : 2019-004023-20) et MK-7902-013 (N° EudraCT : 2019-004441-33). La KEYNOTE-992 est une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo évaluant l'efficacité et la sécurité du pembrolizumab en combinaison avec de la radiochimiothérapie versus la radiochimiothérapie seule chez des patients majeurs ayant un cancer de la vessie infiltrant le muscle. Quant à elle, la MK-7902-013 est une étude « basket »<sup>48</sup> de phase II, en ouvert évaluant l'activité antitumorale et l'efficacité du Lenvatinib chez les enfants, adolescents et jeunes adultes atteints de tumeurs solides réfractaires ou récidivantes (56).

La cellule de travail internationale imagina et créa un outil partagé afin de collecter les retours des filiales MSD situées dans l'EEE et participant à la mise en œuvre des deux essais cliniques identifiés précédemment, concernant la soumission des documents dans le cadre de la future partie II du rapport d'évaluation du DAEC.

Les informations à transmettre par chaque filiale à la cellule de travail internationale sont listées ci-dessous :

- La nature des documents évalués et soumis pour approbation, dans le cadre de la future partie II du rapport d'évaluation du DAEC ;
- Les dates de début et de fin relatives à la préparation/collecte de chacun de ces documents ;
- Le délai nécessaire à la traduction de certains de ces documents fournis par la maison-mère en langue nationale ;
- Le poste responsable de la préparation/collecte de chacun de ces documents ;
- Des commentaires pour expliquer ou justifier les spécificités pour chaque pays, si pertinents et applicables (selon l'appréciation de la filiale).

---

<sup>48</sup> L'essai clinique « basket » appartient à la catégorie des essais cliniques dits « plateforme ». Ces derniers sont des essais de type adaptatif au design complexe composés d'un « master protocol » : protocole initial qui définit dans les grandes lignes le projet de recherche (une ou plusieurs pathologies, population plus ou moins homogène, traitements non définis précisément) et qui en fonction de la disponibilité de nouveaux biomarqueurs ou traitements est modifié et ce, dans le cadre de modifications substantielles déposées en cours d'essai en vue de modifier la population, l'indication ou ajouter des traitements à l'étude.

Les essais « basket » concernent des patients présentant des tumeurs histologiquement différentes pour lesquelles une seule anomalie génomique est étudiée. (58)

Après collecte des renseignements de la part des filiales MSD concernées, la cellule de travail internationale a ainsi pu apprécier les divergences en termes de :

- Nature des documents évalués et soumis pour approbation, dans le cadre de la future partie II du rapport d'évaluation du DAEC : par exemple, une note d'information et formulaire de recueil de consentement spécifiques/supplémentaires sont nécessaires pour la conduite d'analyses et de collecte de données génétiques, en Hongrie, alors qu'en France, seul un recueil de consentement spécifique est mis en place (les informations relatives à la conduite d'analyses et à la collecte de données génétiques sont disponibles dans la note d'information dite principale).
- Délais de préparation/collecte de chacun de ces documents : par exemple, il n'y a aucun délai pour obtenir le certificat d'assurance, en Suède ou en Hongrie, car il est émis chaque année pour l'ensemble des études conduites par la filiale. *A contrario*, en France, une demande d'assurance est requise pour chaque nouvel essai clinique. En fonction de la période de l'année, les délais d'obtention du certificat d'assurance sont ainsi variables.
- Poste responsable de la préparation/collecte de chacun de ces documents : par exemple, certains documents sont collectés ou préparés par un prestataire, en Espagne ou en France, tandis que dans d'autres pays, l'entière préparation ou collecte est réalisée en interne, au sein de MSD.

Les disparités rencontrées sur les délais de préparation/collecte des documents se répercutent sur les délais de dépôt du DAEC et ainsi sur les délais d'ouverture des centres investigateurs, indice de l'attractivité du pays en recherche clinique. Ces délais, pour obtenir/finaliser certains documents du DAEC relatifs à la partie II du rapport d'évaluation, observés sur les deux études pilotes, sont reportés dans la Figure 27. Malheureusement, plusieurs délais sont considérés comme non applicables lorsque des informations sont manquantes (non transmises à la cellule de travail internationale) ou lorsque le document n'est pas déposé dans le cadre du DAEC.

Afin d'observer les divergences sur ce délai de préparation, ayant un impact majeur, nous prendrons comme exemple représentatif la note d'information et formulaire de recueil de consentement, car :

- Il s'agit d'un document soumis pour approbation dans l'ensemble des pays sondés,
- L'ensemble des informations ont été collectées ; tous les délais ont pu être mesurés.

Sur les deux études confondues, le délai varie de 4 à 109 jours. L'Estonie ainsi que les pays anglophones présentent la période la plus courte alors que la Belgique compte, de loin, le délai le plus long. Il est facile d'expliquer ces variations entre les pays anglophones et la Belgique : les pays anglophones ont un travail de préparation très limité sur ces documents, puisqu'ils sont préparés et transmis par la maison-mère en anglais. En revanche, la Belgique dispose de plusieurs langues officielles, ce qui nécessite plusieurs traductions et plusieurs documents à préparer pour un seul document transmis par la maison-mère.

Les retours de la part des différentes filiales offrent, à la cellule de travail internationale MSD, une cartographie grossière des variations au sein de l'EEE. Cette collecte de données constitue une base de discussion pour comprendre, connaître et approfondir les différentes procédures et organisations suivies au sein des filiales.

Sur le plan global, la préparation des outils et des ressources, face à la prochaine mise en application du règlement européen n°536/2014, est en cours de finalisation au sein de MSD. En revanche, des adaptations et des mises à jour sont attendues en cas d'actualisation de ce règlement. En outre, un dialogue avec les filiales, entre le niveau global et le niveau local, est en cours. Successivement au travail de cette cellule internationale, les filiales doivent, à leur tour, s'assurer d'être prêtes à leur échelle lors de l'arrivée du règlement.

Filiale MSD Pays	Etude pilote	Délais observés, en nombre de jours, pour obtenir/finaliser certains documents du DAEC relatifs à la partie II du rapport d'évaluation, d'après le règlement européen n°536/2014						
		Formulaire(s) de consentement éclairé	Procédure de consentement éclairé	Aptitude des investigateurs (Curriculum Vitae)	Adéquation des équipements	Preuve d'affiliation à une assurance	Preuve de paiement des droits	Preuve de la conformité du traitement des données
Hongrie	MK-3475-992	18	4	22	40	0	5	NA
	MK-7902-013	37	2	20	NA	0	9	NA
Estonie	MK-3475-992	4	NA	5	NA	1	NA	NA
République Tchèque	MK-3475-992	21	NA	36	NA	4	0	0
	MK-7902-013	32	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Danemark	MK-3475-992	21	0	4	NA	NA	NA	NA
Pologne	MK-3475-992	23	NA	65	69	7	15	NA
France	MK-3475-992	20	40	215	40	0	NA	32
	MK-7902-013	42	NA	7	NA	NA	NA	0
Lettonie	MK-3475-992	48	NA	30	NA	35	NA	NA
Italie	MK-3475-992	9	NA	NA	NA	7	19	NA
	MK-7902-013	41	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Pays-Bas	MK-3475-992	40	NA	0	NA	4	NA	NA
Royaume-Uni	MK-3475-992	5	NA	NA	NA	2	NA	NA
Irlande du Nord	MK-3475-992	5	NA	NA	NA	2	NA	NA
Espagne	MK-3475-992	12	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	MK-7902-013	42	NA	11	16	3	NA	NA
Roumanie	MK-3475-992	21	NA	35	NA	15	NA	NA
Belgique	MK-7902-013	109	13	14	NA	1	NA	0
Suède	MK-7902-013	85	NA	4	NA	NA	NA	NA
Croatie	MK-7902-013	35	NA	26	NA	22	12	NA

Figure 27 : Délais observés, en nombre de jours, pour obtenir/finaliser certains documents du DAEC relatifs à la partie II du rapport d'évaluation, selon différents pays européens participant à une ou deux études pilotes - NA : Non Applicable



A l'image de l'ANSM et de MSD, les autorités compétentes et les promoteurs d'essais cliniques conduits dans l'Espace économique européen doivent amorcer et mener une phase de préparation et d'anticipation face à la prochaine adoption des changements imposés par le règlement européen n°536/2014. D'importance capitale, ce travail d'adaptation est nécessaire afin de ne pas freiner le démarrage de nouveaux essais cliniques, l'accès à l'innovation pour les patients et l'attractivité de chaque pays, voire de l'Union européenne, en matière de recherche clinique.

# Conclusion

En France, et plus globalement au sein de l'Espace économique européen, la réglementation relative aux essais cliniques a suivi une maturation progressive, tout en conservant le même fil conducteur : la protection des personnes se prêtant à la recherche. Préalablement à la phase d'harmonisation des pratiques européennes, la France a construit seule le cadre juridique et éthique régissant les recherches impliquant la personne humaine. S'en est suivie l'entrée en vigueur de la directive européenne n°2001/20/CE, qui n'a répondu que partiellement à l'objectif d'uniformisation des pratiques au sein de l'EEE, en raison des mécanismes de transposition dans le droit national. Cet échec se traduit par une délocalisation des études cliniques vers des territoires plus conciliants afin de fuir la bureaucratie excessive, la multiplicité des demandes d'autorisation, la divergence des décisions réglementaires ainsi que les délais longs et incertains d'instruction.

Depuis plusieurs années, le besoin accru de simplification et d'harmonisation des procédures se fait ressentir. Dans ce contexte, la Commission européenne adopta le règlement européen n°536/2014, il y a six ans. Il vise à harmoniser et à simplifier les processus d'évaluation et de supervision des essais cliniques dans tout l'EEE, par le biais du CTIS, grâce au dépôt d'un unique DAEC menant à une évaluation coordonnée par l'ensemble des EMC. Si le support technique est conforme aux attentes, en matière de simplicité d'utilisation et de convivialité, et qu'il fonctionne correctement, les démarches pourraient en être grandement facilitées. En revanche, plusieurs défis, le principal étant la marginalisation des comités d'éthique, devront être relevés pour espérer une mise en application optimale de ce nouveau texte.

Le règlement européen n°536/2014 donnera lieu à une révolution certaine dans l'organisation et les procédures relatives aux soumissions réglementaires effectuées tout au long du développement clinique d'une molécule. Ainsi, un travail de préparation et d'anticipation est indispensable, aussi bien au niveau européen qu'au niveau national, de la part des autorités réglementaires compétentes et des promoteurs d'essais cliniques.

Pionnière en matière d'adaptation, l'ANSM a su s'investir sur ces deux plans grâce à la mise en place de multiples dispositifs, dont celui de la « phase pilote », initiative simulant la nouvelle organisation exigée par le règlement européen n°536/2014. D'après les résultats observés, cette procédure expérimentale promet une réduction significative des délais d'instruction et de l'envoi de la notification émise par l'Agence. Cependant, l'organisation et le fonctionnement actuels des CPP ne permettent pas de remplir les engagements prévus par la « phase pilote ».

Engagé en tant que promoteur volontaire pour déposer la majorité de ses demandes d'autorisation d'essai clinique selon la procédure « phase pilote » ou les dispositifs « Fast-Track », la filiale MSD France s'inscrit, à son tour, dans ce processus local de préparation. Globalement, cette volonté d'anticipation se concrétise grâce à la création et au fonctionnement d'une cellule de travail internationale, au sein de MSD. En lien constant avec les équipes nationales, ce groupe s'est activement impliqué ces dernières années dans le développement d'un nouveau modèle opérationnel MSD, pour assurer la conformité aux exigences du règlement européen n°536/2014. Jusqu'à la mise en application de ce dernier, la cellule de travail internationale apportera son soutien aux filiales MSD de l'EEE afin de s'assurer qu'elles sont prêtes pour le changement.

Selon les dernières estimations, le CTIS, qui comprendra le portail de soumission et la base de données de l'Union, devrait être mis en ligne en décembre 2021. Par conséquent, nous nous trouvons actuellement dans la dernière ligne droite avant l'entrée en vigueur du règlement européen n°536/2014. Pourtant, des préoccupations subsistent encore : le travail de préparation mené sera-t-il suffisant ? La protection des personnes se prêtant à la recherche sera-t-elle garantie dans tous les États membres de l'EEE ? Les comités d'éthique parviendront-ils à adopter une nouvelle organisation afin d'évaluer les DAEC selon les délais d'instruction exigés ? Malheureusement, les réponses à ces questions ne pourront être appréciées qu'après la mise en application du règlement européen n°536/2014, qui se fait attendre depuis plusieurs années.

# Bibliographie

1. ANSM. Qu'est-ce qu'un essai clinique ? [En ligne] [Citation : 22 mars 2020.] [https://www.anism.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Qu-est-ce-qu-un-essai-clinique/\(offset\)/4](https://www.anism.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Qu-est-ce-qu-un-essai-clinique/(offset)/4).
2. BULL, J. P. The historical development of clinical therapeutic trials. *Journal of Chronic Diseases*. 1959, Vol. 10, 3, pp. 218-248.
3. BHATT, Arun. Evolution of Clinical Research: A History Before and Beyond James Lind. *Perspectives in Clinical Research*. 2010, Vol. 1, 1, pp. 6-10 .
4. COLLIER, Roger. Legumes, lemons and streptomycin: A short history of the clinical trial. *Canadian Medical Association Journal*. 2009, Vol. 180, 1, pp. 23-24.
5. FINNISS, Damien G; KAPTCHUK, Ted J; MILLER, Franklin; BENEDETTI, Fabrizio. Placebo Effects: Biological, Clinical and Ethical Advances. *Lancet*. 2010, Vol. 375, 9715, pp. 686-695.
6. Académie Européenne des Patients (EUPATI). Découverte d'un médicament. [En ligne] [Citation : 03 mai 2020.] <https://www.eupati.eu/fr/decouverte-dun-medicament/>.
7. Les Entreprises du Médicament (Leem). Recherche et développement. [En ligne] [Citation : 15 août 2020.] <https://www.leem.org/recherche-et-developpement>.
8. GUIARD, Bruno. Les cibles pharmacologiques : identification, caractérisation, validation et utilisation pour la découverte de nouvelles substances bioactives. Cours dispensé dans le cadre de l'unité d'enseignement "Recherche et développement en pharmacologie" : Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse, 2020.
9. LANDIS, Margaret S.; BHATTACHAR, Shobba; YAZDANIAN, Mehran; MORRISON, John. Commentary: Why Pharmaceutical Scientists in Early Drug Discovery Are Critical for Influencing the Design and Selection of Optimal Drug Candidates. *AAPS PharmSciTech*. 2018, 19, pp. 1-10.
10. ANSM. Elaboration de bonnes pratiques : Bonnes pratiques de laboratoire. [En ligne] [Citation : 24 mai 2020.] <https://www.anism.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-laboratoire/>.
11. La Ligue Contre Le Cancer. Les essais cliniques et le comité de patients - Les différentes phases des essais cliniques. [En ligne] [Citation : 24 juin 2020.] [https://www.ligue-cancer.net/article/37840\\_les-differentes-phases-des-essais-cliniques](https://www.ligue-cancer.net/article/37840_les-differentes-phases-des-essais-cliniques).
12. La Ligue Contre Le Cancer. Les essais cliniques et le comité de patients. L'actualité du comité de patients en recherche clinique en cancérologie. *La recherche clinique côté patients*. avril 2014, 18.
13. KOHLER, François. Statistiques et essais cliniques. *Hegel*. 2013, Vol. 3, 1.
14. Les Entreprises du Médicaments (Leem). Comment se décide une autorisation de mise sur le marché (AMM) ? [En ligne] [Citation : 15 août 2020.] <https://www.leem.org/comment-se-decide-une-autorisation-de-mise-sur-le-marche-amm>.
15. European Medicines Agency (EMA). ICH M4 Common Technical Document (CTD) for the registration of pharmaceuticals for human use - organisation of CTD (CPMP/ICH/2887/99). 01 février 2004.

16. ANSM. Autorisations de Mise sur le Marché (AMM). [En ligne] [Citation : 11 août 2020.] <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/>.
17. MARKMAN, Jonathan R et MARKMAN, Maurie. Running an ethical trial 60 years after the Nuremberg Code. *Lancet Oncol.* 2007, 8, pp. 1139-1146.
18. LIGON, B. Lee. Albert Ludwig Sigismund Neisser: Discoverer of the Cause of Gonorrhea. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases.* 2005, 16, pp. 336-341.
19. World Medical Association (WMA). Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA.* 2013, Vol. 310, 20, pp. 2191-2194.
20. World Medical Association. *Association Médicale Mondiale.* [En ligne] [Citation : 17 août 2020.] <https://www.wma.net/fr>.
21. BRANDT, Allan M. Racism and Research: The Case of the Tuskegee Syphilis Study. *The Hastings Center Report.* 1978, Vol. 8, 6, pp. 21-29.
22. U.S. Department of Health & Human Services - Office for Human Research Protections. The Belmont Report. [En ligne] [Citation : 17 août 2020.] <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/belmont-report/index.html>.
23. Commission Européenne. EudraLex - EU Legislation. [En ligne] [Citation : 18 août 2020.] [https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex\\_fr](https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex_fr).
24. EMA. Guideline for good clinical practice E6(R2) (EMA/CHMP/ICH/135/1995). 2016.
25. EMA. Human Regulatory - Research and Development. [En ligne] [Citation : 17 août 2020.] <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/>.
26. D'AUTUME, Christine et DUHAMEL, Gilles pour l'Inspection Générale des Affaires Générales (IGAS). *Enquête sur des incidents graves survenus dans le cadre de la réalisation d'un essai cliniques - Rapport définitif.* 2016. 2016-012R.
27. SARRA, Massimiliano. Clinical Trial Applications in a Pan-European View. *Agenzia Italiana Del Farmaco (Agence compétente italienne).* [En ligne] 2019. [Citation : 20 août 2020.] [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/773129/2019-09-06\\_Master\\_Copenhagen\\_06.09.2019\\_SarraM.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/773129/2019-09-06_Master_Copenhagen_06.09.2019_SarraM.pdf).
28. BILBAULT, Pascal, et al. Clinical Trials Legislation - Preparing for the Revision of the European Directive Scheduled for 2011. *Thérapie.* 2010, Vol. 65, 4, pp. 301-308.
29. European Forum for Good Clinical Practice (EFGCP). *Impact on Clinical Research of European Legislation (ICREL).* 2009.
30. ECRIN -TWG Deliverable 4. *Clinical research in Europe: national differences in legislative and regulatory frameworks.* 2018.
31. GLUUD, Christian, et al. Typical investigational medicinal products follow relatively uniform regulations in 10 European Clinical Research Infrastructures Network (ECRIN) countries. *Trials.* 13, 2012, 27.
32. DRUML, C, SINGER, EA et WOLTZ, M. *Report of the 1st meeting of the Vienna Initiative to Save European Academic Research (VISEAR).* 2006.
33. HARTMANN, M et HARTMANN-VAREILLES, F. Outcome of the Clinical Trials Directive on clinical cancer research in Europe: a 3-years'-follow-up analysis. *Poster. Eur J Cancer Supplements.* 5, 2007, 4.
34. HOEY, Richard. The EU Clinical Trials Directive: 3 years on. *The Lancet.* 2007, Vol. 369, pp. 1777-1778.

35. CHAKMA, Justin, et al. Asia's Ascent — Global Trends in Biomedical R&D. *The New England Journal of Medicine*. 2014, Vol. 370, 1, pp. 3-6.
36. ClinicalTrials.gov - un service de l'US National Institutes of Health (NIH). Trends, Charts, and Maps. [En ligne] [Citation : 19 août 2020.] <https://clinicaltrials.gov/ct2/resources/trends#RegisteredStudiesOverTime>.
37. PAYEUR, Ginny, NOVAK, Tomas et BELOTSERKOVSKY, Maxim. Decline of Clinical Trials in Central and Eastern Europe: Fluctuation or Trend? *Applied Clinical Trials*. [En ligne] 2014. [Citation : 19 août 2020.] <https://www.appliedclinicaltrialsonline.com/view/decline-clinical-trials-central-and-eastern-europe-fluctuation-or-trend>.
38. GLICKMAN, Seth W., et al. Ethical and Scientific Implications of the Globalization of Clinical Research. *The New England Journal of Medicine*. 2009, Vol. 360, 8, pp. 816-823.
39. CHRETIENNOT, Marine. Thèse pour l'obtention du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie. *Evolution de la réglementation des essais cliniques en France : Les changements apportés par le règlement européen n° 536/2014*. Faculté de Pharmacie de Dijon - Université de Bourgogne, 09 juin 2016.
40. SCAVONE, Cristina, et al. The European Clinical Trials Regulation (No 536/2014): changes and challenges. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2019.
41. NEGROUK, Anastassia, et al. Clinical Trials, Data Protection and Patient Empowerment in the Era of the New EU Regulations. *Public Health Genomics*. 2015, 18, pp. 386-395.
42. WESTRA, Anna E, BOS, Wendy et COHEN, Adam F. New EU clinical trials regulation - Needs a few tweaks before implementation. *BMJ*. 348, 2014.
43. GEFENAS, Eugenijus, et al. Application challenges of the new EU Clinical Trials Regulation. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017, 73, pp. 795-798.
44. LEMAIRE, François, et al. Le règlement européen «essais cliniques» : articulation avec la loi Jardé : un atelier de Giens. *Thérapie*. 2015, Vol. 70, 1, pp. 21-28.
45. GIANNUZZI, Viviana, et al. Clinical Trial Application in Europe: What will Change with the New Regulation? *Sci Eng Ethics*. 22, 2016, pp. 451-466.
46. ANSM. CTFG et Evaluation coordonnée des essais cliniques multinationaux de médicaments au niveau européen (VHP). [En ligne] [Citation : 22 août 2020.] [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/CTFG-et-Evaluation-coordonnee-des-essais-cliniques-multinationaux-de-medicaments-au-niveau-europeen-VHP/\(offset\)/9](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/CTFG-et-Evaluation-coordonnee-des-essais-cliniques-multinationaux-de-medicaments-au-niveau-europeen-VHP/(offset)/9).
47. Clinical Trials Facilitation Groups. Guidance document for sponsors for a Voluntary Harmonisation Procedure (VHP) for the assessment of multinational Clinical Trial Applications. 2016, Version 4.
48. ANSM. Essais cliniques de médicaments déposés dans le cadre de la phase pilote de l'ANSM et au CPP. *Guide pratique d'information pour les demandeurs*. Version 7.0, 26 juin 2018.
49. ANSM. Autorisation des essais cliniques de médicaments : l'ANSM fixe l'objectif d'instruire la moitié des demandes dans le cadre de la phase pilote du règlement européen d'ici fin 2018 - Point d'Information. [En ligne] [Citation : 21 octobre 2020.] <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Autorisation-des-essais-cliniques-de-medicaments-l-ANSM-fixe-l-objectif-d-instruire-la-moitie-des-demandes-dans-le-cadre-de-la-phase-pilote-du-reglement-europeen-d-ici-fin-2018>.

50. ANSM. L'ANSM met en place un dispositif accéléré d'autorisation d'essais cliniques (Fast Track) - Point d'Information. [En ligne] [Citation : 21 octobre 2020.] <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-met-en-place-un-dispositif-accelere-d-autorisation-d-essais-cliniques-Fast-Track-Point-d-Information>.
51. ANSM. Essais cliniques de médicaments (dont les médicaments de thérapie innovante) déposés dans le cadre de la procédure Fast-Track auprès de l'ANSM. *Guide pratique d'information pour les demandeurs*. Version 2.0, 18 février 2019.
52. ANSM. Un Guichet unique pour accompagner l'innovation. [En ligne] [Citation : 21 octobre 2020.] <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Un-Guichet-unique-pour-accompagner-l-innovation>.
53. ANSM. Guichet Innovation et Orientation (GIO). [En ligne] [Citation : 21 octobre 2020.] [https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Guichet-Innovation-et-Orientation-GIO/Guichet-Innovation-et-Orientation/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Guichet-Innovation-et-Orientation-GIO/Guichet-Innovation-et-Orientation/(offset)/0).
54. MSD (Merck Sharp & Dohme). Site internet de MSD . [En ligne] [Citation : 22 octobre 2020.] <https://www.msd.com/>.
55. MSD France. Site internet de MSD France. [En ligne] [Citation : 22 octobre 2020.] <http://www.msd-france.com/>.
56. U.S. National Library of Medicine ClinicalTrials.gov. *Base de données sur les essais cliniques conduits dans le monde*. [En ligne] [Citation : 23 octobre 2020.] <https://clinicaltrials.gov/>.
57. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Site internet de l'ICH. [En ligne] [Citation : 01 novembre 2020.] <https://www.ich.org/>.
58. ANSM. Courrier de demande d'autorisation d'une recherche impliquant la personne humaine mentionnée au 1° de l'article L.1121-1 du code de la santé publique portant sur le médicament. AEC\_FOR018 V.04.

---

**TITLE: NEW EUROPEAN REGULATION ON CLINICAL TRIALS: PREPARATION FOR IMPLEMENTATION BY THE ANSM AND BY A BIOPHARMACEUTICAL COMPANY**

---

**ABSTRACT**

Starting with the Research and Development (R&D) phase, a certain dynamic surrounds the drug throughout its life cycle, and even after marketing. For nearly two centuries, innovation has been progressive. For this reason, and in order to meet future challenges, an evolving ethical and legal framework is essential in the field of healthcare, and particularly in the field of clinical trials, a pivotal stage in bringing a drug to market. The European regulation n°536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014, relating to clinical trials on medicinal products for human use, will soon repeal the currently applicable European directive n°2001/20/EC. As a regulation, no transposition into national law will take place prior to its implementation within the European Union (EU). The implementation of this text, synonymous of considerable changes, promises a real revolution in clinical trial authorization practices. Thus, all stakeholders involved in the EU will have to be ready when the new regulation comes into force. In order to initiate future changes, it is essential to conduct preparatory work and adaptation exercises. The ANSM (Autorité Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) - the French health authority - and MSD (Merck Sharp and Dohme), a major sponsor of international clinical trials, have already put in place measures to anticipate the upcoming reform.

---



## **RESUME**

Dès la phase de Recherche et Développement (R&D), une dynamique certaine accompagne le médicament, tout au long de son cycle de vie, et cela même après la commercialisation. Depuis près de deux siècles, l'innovation est progressive. C'est pourquoi et afin de répondre aux futurs défis à relever, un cadre éthique et juridique évolutif apparaît indispensable dans le domaine de la santé, et en particulier celui des essais cliniques, étape charnière pour la mise sur le marché du médicament. Le règlement européen n°536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014, relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain, abrogera prochainement la directive européenne n°2001/20/CE actuellement applicable. En tant que règlement, aucune transposition dans le droit national n'aura lieu en amont de sa mise en œuvre, au sein de l'Union Européenne (UE). Synonyme de changements considérables, la mise en application de ce texte constitue la promesse d'une véritable révolution des pratiques d'autorisation d'essais cliniques. Ainsi, l'ensemble des parties prenantes, impliquées sur le territoire de l'UE, devront être prêtes lors de l'arrivée de ce nouveau règlement. Afin d'amorcer les remaniements futurs, il est primordial de conduire un travail de préparation et des exercices d'adaptation. L'Autorité Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et MSD (Merck Sharp and Dohme), grand promoteur d'essais cliniques internationaux, ont déjà mis en place des mesures pour anticiper la réforme à venir.

---

**Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse**

---

**DISCIPLINE administrative :** Pharmacie

---

### **MOTS-CLES :**

Recherche clinique – Règlement européen n°536/2014 – Anticipation – Adaptation – Industrie pharmaceutique – Autorité compétente – Phase pilote – Fast-Track – Comité d'éthique

---

### **INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

Université Paul Sabatier Toulouse III  
Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
35, Chemin des maraîchers  
31062 Toulouse cedex 09  
France

**Directeur de thèse :** Pr Florence TABOULET