

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS
UNIVERSITÉ DE TOURS
FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2022-2023

N°8

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Mathilde CHRISTOPHE née le 21/10/1997 à Châteaudun

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 10 FEVRIER 2023

**« MISE EN PLACE DU NOUVEAU REGLEMENT N° 536/2014 RELATIF AUX ESSAIS CLINIQUES
DANS UNE FILIALE FRANÇAISE D'UNE ENTREPRISE PHARMACEUTIQUE »**

JURY

Présidente : Pr Claire POUPLARD, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier Tours -
faculté de Pharmacie de Tours

Membres :

Dr Laurence DOUZIECH EYROLLES, Pharmacien, enseignant-chercheur de la faculté de
Pharmacie de Tours

Pr Francis BARIN, Pharmacien, Professeur émérite de la faculté de Pharmacie de Tours

Dr Sophie de BUTTET, Pharmacien, Pharmacien associé à la transformation – Guerbet -
Villepinte

ANNEE : 2022 - 2023

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAudeau, Mme Claire POUPLARD

ENSEIGNANTS

12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUESOCQUE-DELAIE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAudeau	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

36 MAITRES DE CONFÉRENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAIE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE

HERVE-AUBERT
JUSTE
LAJOIE
LANOUE
MARC
MAVEL
OUDIN
POUPET
PASQUALIN
PRIE
SOUCE
TAUBER
VELGE-ROUSSEL
VERCOILLIE
VERGOTE
VIERRON
ZHANG

Katel
Matthieu
Laurie
Arnaud
Jillian
Sylvie
Audrey
Cyril
Côme
Gildas
Martin
Clovis
Florence
Johnny
Jackie
Emilie
Bei-Li

CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
CHIMIE THERAPEUTIQUE
BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PHARMACOLOGIE
CHIMIE ORGANIQUE
CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
PHARMACOLOGIE

3 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD
FOUCAULT
MARLET

Laura
Amélie
Julien

PHARMACIE CLINIQUE
HEMATOLOGIE
MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

POUPIN
RAMDANI
TULOUP

Pierre
Yanis
Vianney

BIOSTATISTIQUES ET SANTE PUBLIQUE
IMMUNOLOGIE
PHARMACIE CLINIQUE

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

AMRANE
MEHENNI
VERGER

Dyhia
Lyes
Alexis

CHIMIE ORGANIQUE
CHIMIE ANALYTIQUE
PHARMACIE GALENIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN

Susan

ANGLAIS

1 contrat d'enseignement

GERBIER (contrat enseig)

Soledad

ANGLAIS

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD
MEVELEC
MOIRE

Mathieu
Marie-Noëlle
Nathalie

INRAE
INRAE
INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date :

L'étudiant

10.02.2023

Christophe

Le Doyen de la Faculté

Professeur Denys BRAND

REMERCIEMENTS

Au jury :

Madame le Professeur Claire POUPLARD, Présidente

Vous me faites un grand honneur en acceptant de juger mon travail. Vos compétences et vos connaissances sont reconnues de tous, soyez certaine de ma plus grande gratitude et de ma respectueuse considération.

Madame le Docteur Laurence DOUZIECH EYROLLES, Directrice

Merci pour votre rôle de conseil et d'encadrement tout au long de cette thèse. Merci de m'avoir donné la possibilité de réaliser mon projet de thèse. Pour tout cela, soyez assurée de ma plus grande reconnaissance et de mon plus profond respect.

Monsieur le Professeur Francis BARIN,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury afin de juger mon travail. Soyez assuré de ma plus grande considération et respectueuse reconnaissance.

Madame le Docteur Sophie de BUTTET,

Tu me fais l'honneur de participer à ce jury. L'apport de ton expertise dans le jugement de mon travail est pour moi une source d'enrichissement et de progression. Sois certaine de ma plus profonde et respectueuse reconnaissance.

A mes collègues de Pfizer qui m'ont aidé dans ce travail :

Merci à mon maître d'apprentissage Virginie BEAURENT pour ton accompagnement bienveillant durant toute mon année chez Pfizer. Tu as su partager tes connaissances et ton expérience avec générosité et patience et tu as su te rendre disponible pour m'épauler.

Merci également à toi, Clémence DAVROUX, responsable Affaires Réglementaire Sénior et responsable des essais cliniques dans le service pour ton temps, ton aide, ton expertise précieuse lors de la préparation de ma thèse.

Je souhaite également remercier la directrice du service Affaires Réglementaires, Madame Susana CHAMORRO de m'avoir confié de gérer des produits du portefeuille Pfizer.

Merci également à toute l'équipe Affaires Réglementaires de Pfizer France : Mathilde, Charlotte, Kimia, Chadia, Florence, Stéphanie, Déborah, Caroline, Jeannette, Lucie, Evgeniia et Pauline pour vos conseils, votre aide, votre sympathie et votre disponibilité. Grâce à vous toutes, j'ai pu découvrir les affaires réglementaires.

Je te remercie toi aussi Lauren, ma co-alternante. Merci de m'avoir guidée, aidée et soutenue durant toute cette année passée ensemble.

A ma famille, mes amis :

Merci à mes parents de m'avoir soutenue et aidée depuis toujours ! Si j'en suis là aujourd'hui c'est grâce à vous. Merci de m'avoir toujours encouragée pendant toutes mes études ! Merci de tout ce que vous avez fait pour moi !

Merci à mes grands-parents ! Merci pour votre amour, votre soutien et votre accompagnement sans faille ! Merci de m'avoir toujours encouragée et fait en sorte que je réussisse mes études ! Merci pour tout !

Merci à ma sœur, Adèle de m'avoir toujours soutenue et épaulée, d'être venue me voir le week-end quand j'étais en PACES et que j'habitais chez les sœurs.

Merci à mon oncle et parrain Philippe ! Merci de ton soutien et de tout ce que tu as fait pour moi depuis toujours.

Merci à ma tante et marraine Catherine ! Merci pour ton accompagnement et ton soutien.

Merci à Louis, mon ami depuis la petite section à l'école maternelle Louis Pergaud qui me suit depuis 22 ans ! Merci pour ton amitié pérenne et nos moments de rigolades !

Merci à Sybille, ma voisine tourangelle et acolyte, pour tous nos moments passés ensemble pendant nos années pharma. Merci de ton amitié ! Tu es la prochaine à passer ta thèse, mets la bouteille au frais !

Merci à Pauline, mon binôme de TP/ronéos et amie depuis la PACES. Merci de ton amitié, de ton écoute et tes conseils ! J'ai de super souvenirs de nos TP. Nous étions des boulettes parfois mais nous gérons quand même.

Merci à Mélanie, ma marraine de cœur et présidente ! Merci de m'avoir guidée pendant toutes mes études, que ce soit concernant les cours, le stage, l'asso pendant mes études et encore maintenant pour ma vie !

Merci à Almedin, mon binôme d'anglais et véritable soutien pendant mes années pharma. Merci de ton écoute et de ton soutien à toutes épreuves ! Tu mérites une médaille pour m'avoir écouté me plaindre pendant toutes ces années !

Merci à Chloé, mon binôme de voyage que ce soit pour aller à Budapest ou pour faire un Châteaudun-Tours. Merci de ton amitié et de ta générosité ! Vivement notre prochain voyage !

Merci Clémence et Alexis, pour votre amitié et tous les bons moments passés pour un « tea time » ou autour d'une bonne bouteille et d'un bon repas ! Je passe toujours d'agréables moments avec vous !

Merci Lou pour tes conseils mode ! Merci pour ton amitié et pour tous les moments passés ensemble !

Merci à Thomas, pour nos bons moments passés en TP. Merci de ton amitié, de ta franchise et de ta grande générosité !

Merci à Camélia, mon amie du master toujours partante pour un week-end ou une sortie dans Paris, pour ton soutien pendant la rédaction de ma thèse, pour tes petits conseils et pour les moments de détente !

Merci aussi à mes camarades d'alternance et amis, Lisa, Carla, Cyril et Renaud pour les moments passés ensemble pendant cette année de préparation et nos fous rires.

LISTE DES ABREVIATIONS

AC : Autorité compétente

AcN : Anticorps

AEC : Autorisation d'essai clinique

AEMPS : Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

Ag : antigène

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ATMP : Médicaments de thérapie innovante

BI : Brochure Investigateur

BPC : Bonnes pratiques cliniques

CCPPRB : Comité consultatif de protection dans la recherche biomédicale

CE : comité d'éthique

CHR : Centre Hospitalier Regional

CIOMS: Council for International Organizations of Medical Sciences

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CNRIPH : Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine

CRO : Contract Research Organization

CSP : Code de la Santé Publique

CTA : Clinical Trial Application

CTCAE1 : Common Terminology Criteria for Adverse Events

CTEG : Clinical Trial Expert Group

CTIS : Clinical Trials Information System

CTR : Clinical Trial Register

CV : Curriculum vitae

DAEC : demande d'autorisation d'essai clinique

DDAVP : 1-désamino-8-D-arginine vasopressine

DFGe : estimation du débit de filtration glomérulaire

DME : dossier médicament expérimental

EC : essai clinique

EEE : espace économique européen

EI : effet indésirable

EIG : effet indésirable grave

EM : Etat Membre

EMA : Agence européenne du médicament

EMAS : Etat Membre concerné par la sécurité

EMC : Etat Membre Concerné

EMR : Etat Membre Rapporteur

FDAAA : Food and Drug Administration Amendments Act

GPC : Good Practices Clinical

ICC : informations confidentielles à caractère commercial

ICH : International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

ICMJE : International Committee of Medical Journal Editors

IgG1 :Immunoglobuline G1

IgIV : Immunoglobuline humaine normale intraveineuse

INFT : Inhibiteur de la voie du FT

INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale

JCPA : journées cumulées de présence de l'antigène

JO : Journal Officiel

JOUE : Journal Officiel de l'Union Européenne

MR : Méthode de référence

MS : Modification Substantielle

MTI : Médicament de Thérapie Innovante

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PFP : Prefilled pen

PL : Phospholipides

PTA1 : Platelet and T Cell Antigen 1

QVLS : Qualité de Vie Liée à la Santé

R&D : Recherche & Développement

RAS : Rapport Annuel de Sécurité

RFI : Request For Information

RGPD : Règlement Général sur la Protection des Données

SA : substance active

SUSAR : Serious Unexpected Serious Adverse Reaction

TAH : taux annualisé d'hémorragies

TCA : temps de céphaline activé

TFPI : Inhibiteur de la voie du FT

TQ : Temps de Quick

UE : Union Européenne

VHP : Voluntary Harmonisation Procedure

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

WMA : World Medical Association

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	9
LISTE DES FIGURES	17
LISTE DES TABLEAUX	18
INTRODUCTION	19
I- CONTEXTE DE LA REGLEMENTATION DES ESSAIS CLINIQUES	19
A) HISTORIQUE DE LA REGLEMENTATION INTERNATIONALE/EN EUROPE	19
B) LOI HURIET-SERUSCLAT, VIRAGE DANS LA REGLEMENTATION PHARMACEUTIQUE EN FRANCE	23
1) Avant 1988	23
2) A partir de 1988	24
3) Loi de Santé Publique	25
4) Loi Jardé	26
i. Différentes catégories de recherches impliquant la personne humaine	26
ii. Avis éthique obligatoire (auprès du comité de protection des personnes : CPP)	27
iii. Obligation de déclaration du traitement des données lors de l'essai clinique à la CNIL	28
iv. Autorisation de l'ANSM	28
v. Vigilance des essais cliniques	28
C) DIRECTIVE 2001/20/CE	28
1) Objectifs	28
2) Procédure (26)	30
a) Procédure d'autorisation de l'essai clinique en 60 jours	30
i. Soumission de la demande	30
ii. Evaluation de la demande	31
b) Procédure d'autorisation d'une modification substantielle (MS)	31
3) Faiblesses	31
a) Forme juridique	31
c) Harmonisation incomplète entre les Etats membres de l'espace économique européen	32
i. Compétences des AC variables	32
ii. Différences en termes d'avis du(es) comité(s) d'éthique	33
iii. Coordination entre les AC et les CE	33
iv. Définitions du médicament expérimental	34
v. Champ d'application	34
d) Gestion des essais cliniques complexe	34
e) Charge de travail importante et coûts importants	35
II- LE NOUVEAU REGLEMENT	36
A) OBJECTIFS	37
1) Relance des essais cliniques	37
a) Baisse de l'attractivité de la France	37
b) Progression de zones géographiques émergentes en matière de recherche clinique	40
2) Harmonisation	44
3) Centralisation	46
4) La reconnaissance du rôle des patients	46
5) Une volonté de transparence	47
B) PORTAIL EUROPEEN CTIS	48
1) Objectifs du portail européen	49

a)	Digitalisation et amélioration de l'efficacité (56)	49
b)	Augmentation de la transparence (56)	50
c)	Amélioration de la sécurité des patients (56)	50
d)	Encourager l'innovation et la recherche (56)	50
2)	Côté promoteur (56)	51
3)	Côté Etats membres (56)	51
4)	Partie publique (56)	52
C)	DEMANDE INITIALE D'AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE (57)	52
1)	Constitution du dossier de demande	52
2)	Dépôt du dossier sur le portail européen CTIS	54
3)	Validation de la demande	54
4)	Evaluation de la demande	55
a)	Partie scientifique, partie I (article 6)	55
b)	Partie éthique, partie II (article 7)	56
5)	Notification de la décision	57
6)	Calendrier	58
D)	L'AJOUT D'ETATS MEMBRES	60
E)	POUVOIRS DES AUTORITES COMPETENTES	60
F)	FONCTIONS DES PROMOTEURS ET INVESTIGATEURS	61
G)	RECONNAISSANCE DU ROLE DES PATIENTS	61
1)	« Essais en grappes »	62
2)	Majeurs sous tutelle ou curatelle et mineurs	62
3)	Femmes enceintes et allaitantes	62
4)	Situation d'urgence	63
5)	Autre situation	63
H)	MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX ET AUXILIAIRES	63
I)	PROCEDURE D'EVALUATION DE MODIFICATION SUBSTANTIELLE (57)	64
1)	Déroulé de l'instruction de la demande de modification substantielle	64
2)	Calendrier	65
J)	REDEFINITION DE LA RECHERCHE CLINIQUE	65
K)	ENJEUX DU REGLEMENT EUROPEEN N°536/2014	67
1)	Comités d'éthique marginalisés	67
2)	Vagues exigences en matière de qualification des investigateurs	67
L)	RETOURS D'EXPERIENCES	68
1)	Nombre d'essais cliniques soumis selon le Règlement n°536/2014 dans CTIS	68
2)	Nombre d'essais ongoing	69
3)	Nombre d'essais pour lesquels une décision a été rendue dans le cadre du CTR avec/sans report du protocole	69
4)	Nombre d'essais mononationaux-multinationaux pour lesquels une décision a été rendue par les EMC en vertu du règlement sur les EC, ventilé par type de promoteur (commercial vs non commercial) et nombre moyen d'EMC.	70
5)	Essais avec une décision dans CTIS selon le type de promoteur et s'il est mono ou multinational	71
6)	Nombre d'essais cliniques pour lesquels une décision a été rendue par phase (c'est-à-dire I, II, III, IV, ainsi que CT premier chez l'homme ou phases combinées précoces (I et II)) sous CTR	72
7)	Nombre d'essais pour lesquels une décision a été rendue dans le cadre du CTR, par domaine thérapeutique	73
8)	Nombre d'essais pour lesquels une décision a été rendue sur des médicaments de thérapie innovante (MTI) dans le cadre du CTR	73

9)	Nombre d'essais pour lesquels une décision a été rendue, avec des ATMP (Médicaments de thérapie génique) de type "thérapie génique", "thérapie cellulaire somatique" et "thérapie par ingénierie tissulaire" dans le CTR	73
10)	Nombre de demandes d'essais cliniques au titre du CTR par statut d'essai applicable pendant la période sélectionnée, ventilé par type de promoteur : non commercial/commercial.	74
11)	Demandes au titre de l'article 14 : (re)soumission, autorisation, rejet, dossiers périmés et retirés.	74
12)	Nombre de demandes initiales d'essais cliniques avec dossier complet, soumises conformément à l'article 5 du CTR, par statut d'essai applicable pendant la période de référence, au niveau de l'UE, au niveau des États membres et avec les détails de l'État membre déclarant (EMS).	74
13)	Nombre de CTA Article 11 du CTR [demandes initiales de dossier partiel avec soumission ultérieure de la partie II] par statut d'essai applicable pendant la période de déclaration, au niveau de l'UE et des EM.	77
14)	Délai moyen entre la soumission et la date de déclaration (article 11 et article 5 du RCT), et la première décision (article 5 du RCT) pour les demandes initiales et les modifications substantielles partie I ou partie I et II.	77
15)	Nombre de demandes de modification substantielle (MS) soumises, validées, autorisées, rejetées, caduques et retirées, relatives aux parties I / II / I et II, par type de promoteur	77
16)	Nombre de substances actives (SA) dans les essais CTR UE (SA mononationales et multinationales).	77
17)	Nombre d'États membres évaluant la sécurité (EMS) par EM	77
M)	COMPARAISON ENTRE LE REGLEMENT ET LA DIRECTIVE	77
III-	APPLICATION : SOUMISSION D'UN ESSAI CLINIQUE SELON LE NOUVEAU REGLEMENT	79
A)	PRESENTATION DU MARSTACIMAB	79
B)	PRESENTATION DE LA PATHOLOGIE	79
1)	Définition	79
2)	Différents types d'hémophilie	79
3)	Hérédité de l'hémophilie	80
4)	Transmission	81
5)	Déficit en facteurs VIII et IX = perturbation du processus de coagulation	82
6)	Manifestations cliniques de l'hémophilie congénitale :	86
a)	Age de la découverte de l'hémophilie	86
b)	Sévérité de l'hémophilie	86
c)	Symptômes de l'hémophilie	86
7)	Diagnostic de l'hémophilie	89
8)	Traitements actuels sur le marché	90
a)	Le traitement des hémophiles sévères et des hémophiles modérés	90
b)	Le traitement des hémophiles mineurs	91
c)	Les autres traitements	91
d)	Le traitement lors des chirurgies en urgence et programmées	91
9)	Inhibiteurs	91
a)	Développement des inhibiteurs	91
b)	Diagnostic de l'inhibiteur	92
c)	Traitement de l'inhibiteur	92
d)	Le cas de l'hémophilie acquise	92
10)	Etat des lieux de la recherche clinique	93
C)	PRESENTATION DE L'ESSAI	93
1)	Etude d'extension	94

2)	<i>Sous-étude</i>	94
3)	<i>Nombre de patients</i>	94
4)	<i>Objectifs de l'étude</i>	94
a)	Objectif principal : innocuité et tolérance	94
b)	Objectifs secondaires :	95
i.	Efficacité à long terme	95
ii.	Effets sur la QVLS	96
5)	<i>Evaluation du rapport bénéfices/risques</i>	96
a)	Bénéfices potentiels	96
b)	Risques potentiels	97
6)	<i>Population de l'étude</i>	97
a)	Critères d'inclusion	97
b)	Critères d'exclusion	98
7)	<i>Durée de l'essai</i>	99
D)	DEMANDE D'AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE	99
1)	<i>Préparation du dossier</i>	99
a)	Modalités de recrutement (correspondant au point 1.K de l'annexe 1 du CTR)	100
i.	Formulaire européen « Recuitment and Informed consent procedure template »	100
ii.	Document additionnel version 1 du 10 janvier 2022	101
b)	Information des participants, formulaire de consentement éclairé et procédure de consentement éclairé (correspondant au point 1.L de l'annexe 1 du CTR)	101
i.	Formulaire européen « Recuitment and Informed consent procedure template »	101
ii.	Le formulaire de recueil du consentement des personnes se prêtant à la recherche	101
c)	Aptitude de l'investigateur (correspondant au point 1.M de l'annexe 1 du CTR)	102
i.	Liste des sites et des investigateurs principaux	102
ii.	CV formation aux bonnes pratiques cliniques (BPC)	102
iii.	Le formulaire européen « Declaration of Interest Template »	102
d)	Adéquation des équipements (correspondant au point 1.N de l'annexe 1 du CTR)	102
i.	Le formulaire européen « Site Suitability Template »	102
ii.	Autorisation de lieu	103
e)	Preuve d'affiliation à une assurance ou à un mécanisme d'indemnisation (correspondant au point 1.O de l'annexe 1 du CTR)	103
i.	Attestation d'assurance	103
f)	Dispositions financières et autres (correspondant au point 1.P de l'annexe 1 du CTR)	103
i.	Document additionnel version 1 du 10 janvier 2022	103
g)	Preuve de la conformité du traitement des données avec la législation de l'union sur la protection des données (correspondant au point 1.R du CTR)	104
h)	Conformité avec les règles applicables en matière de collecte, de conservation et d'utilisation future des échantillons biologiques du participant (en vue de l'application du point 1.H de l'article 7 du CTR)	104
2)	<i>Dépôt sur le portail CTIS</i>	105
3)	<i>Evaluation de la demande initiale d'essai clinique</i>	105
4)	<i>Validation de la demande d'essai clinique</i>	106
5)	<i>Documents rendus publics</i>	106
a)	Protection des données à caractère personnel	106
ii.	Cas des données sur les investigateurs	106
iii.	Cas des données sur les participants à l'essai clinique	107
iv.	Règlement Général Européen pour la Protection des Données	107
v.	Méthode de référence MR001 et MR003 : Traitement des données en France	108
b)	Protection des informations confidentielles à caractère commercial	109
CONCLUSION		111

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : RECAPITULATIF DES DEMARCHES REGLEMENTAIRES EN FONCTION DU PROJET (SOURCE INSERM)	27
FIGURE 2 : PROCEDURE D'AEC EN FRANCE SELON LA DIRECTIVE 2001/20/CE.....	31
FIGURE 3 : CALENDRIER DE MISE EN APPLICATION DU REGLEMENT 536/2014.....	37
FIGURE 4 : EVOLUTION DU DELAI MEDIAN D'APPROBATION PAR LE CPP DE 2006 A 2020 (45).....	39
FIGURE 5 : EVOLUTION DU DELAI MEDIAN D'AUTORISATION PAR L'ANSM DE 2008 A 2020 (33-44)	39
FIGURE 6 : LE NOMBRE TOTAL D'ESSAIS CLINIQUES ENREGISTRES SUR CLINICALTRIALS.GOV, PAR AN, DE 2000 A 2020 (45)	42
FIGURE 7 : PORTAIL EUROPEEN CTIS ET SES DIFFERENTES INTERFACES (55).....	49
FIGURE 8 : CALENDRIER DE VALIDATION DE LA DAEC SELON LE REGLEMENT N°536/2014	54
FIGURE 9 : CALENDRIER DE L'EVALUATION DE LA PARTIE SCIENTIFIQUE (PARTIE I) DE LA DEMANDE D'AEC EN L'ABSENCE DE QUESTION SELON LE REGLEMENT N°536/2014	55
FIGURE 10 : CALENDRIER DE L'EVALUATION DE LA PARTIE SCIENTIFIQUE (PARTIE I) DE LA DEMANDE D'AEC EN CAS DE QUESTION SELON LE REGLEMENT N°536/2014	56
FIGURE 11 : CALENDRIER DE L'EVALUATION DE LA PARTIE ETHIQUE (PARTIE II) DE LA DEMANDE D'AEC SELON LE REGLEMENT N°536/2014	57
FIGURE 12 : PROCEDURE D'EVALUATION DOUBLE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION INITIALE D'UN EC SELON LE REGLEMENT N°536/2014 (55).....	58
FIGURE 13 : CALENDRIER DE LA DEMANDE D'EVALUATION D'AUTORISATION D'EC SELON LE REGLEMENT N° 536/2014 (55)	59
FIGURE 14 : CALENDRIER DE LA SOUMISSION D'AMENDEMENT SUBSTANTIEL SELON LE REGLEMENT N°536/2014 (55).....	65
FIGURE 15 : NOMBRE D'ESSAIS CLINIQUES SOUMIS SELON LE REGLEMENT N°536/2014 DANS CTIS (56)	69
FIGURE 16 : NOMBRE D'ESSAIS MONONATIONAUX-MULTINATIONAUX POUR LESQUELS UNE DECISION A ETE RENDUE PAR LES EMC EN VERTU DU REGLEMENT SUR LES EC, VENTILE PAR TYPE DE PROMOTEUR (COMMERCIAL VS NON COMMERCIAL) ET NOMBRE MOYEN D'EMC (56)	70
FIGURE 17 : ESSAIS AVEC UNE DECISION DANS CTIS SELON LE TYPE DE PROMOTEUR ET S'IL EST MONO OU MULTINATIONAL (56)	71
FIGURE 18 : NOMBRE D'ESSAIS CLINIQUES POUR LESQUELS UNE DECISION A ETE RENDUE PAR PHASE SOUS CTR (56).....	72
FIGURE 19 : NOMBRE D'ESSAIS POUR LESQUELS UNE DECISION A ETE RENDUE DANS LE CADRE DU CTR, PAR DOMAINE THERAPEUTIQUE (56)	73
FIGURE 20 : NOMBRE DE DEMANDES D'ESSAIS CLINIQUES AU TITRE DU CTR PAR STATUT D'ESSAI APPLICABLE PENDANT LA PERIODE SELECTIONNEE, VENTILE PAR TYPE DE PROMOTEUR : NON COMMERCIAL/COMMERCIAL (56)	74
FIGURE 21 : NOMBRE DE DEMANDES INITIALES D'ESSAIS CLINIQUES AVEC DOSSIER COMPLET, SOUMISES CONFORMEMENT A L'ARTICLE 5 DU CTR, PAR STATUT D'ESSAI APPLICABLE PENDANT LA PERIODE DE REFERENCE, AU NIVEAU DE L'UE, AU NIVEAU DES EM ET AVEC LES DETAILS DE L'EMS (56)	75
FIGURE 22 : NOMBRE DE DEMANDES INITIALES D'ESSAIS CLINIQUES AVEC DOSSIER COMPLET PAR STATUT APPLICABLE AU NIVEAU DES EMC (56)	76
FIGURE 23 : REPARTITION DE LA NOMINATION DE L'EMR POUR LES DEMANDES D'ESSAIS CLINIQUE SUR LESQUELLES UNE DECISION A ETE RENDUE (56).....	76
FIGURE 24 : MUTATIONS A L'ORIGINE DE L'HEMOPHILIE A ET B SUR LE CHROMOSOME X (64)	80
FIGURE 25 : TRANSMISSION DANS LE CAS D'UN PERE HEMOPHILIE (64)	81
FIGURE 26 : TRANSMISSION DANS LE CAS D'UNE MERE CONDUCTRICE (64)	82
FIGURE 27 : SCHEMA DE LA CASCADE DE LA COAGULATION (65)	84
FIGURE 28 : FORMATION D'UN HEMATOME INTRAMUSCULAIRE COMPRIMANT LES TISSUS ET LES VAISSEAUX VOISINS (64)	87
FIGURE 29 : LOCALISATIONS DANGEREUSES DES HEMATOMES (64).....	87
FIGURE 30 : FORMATION D'UNE HEMARTHROSE (64)	88
FIGURE 31 : LOCALISATIONS DANGEREUSES DES HEMARTHROSES (64).....	88

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : LES DEPENSES, INDIQUEES EN MILLIARDS DE DOLLARS AMERICAINS ET CORRIGEEES DE L'INFLATION, OCCASIONNEES PAR LE DOMAINE DE LA R&D BIOMEDICALE, ENTRE 2007 ET 2012, DANS LES DIVERSES ZONES GEOGRAPHIQUES DU MONDE (50)	41
TABLEAU 2 : EVOLUTION DE LA REPARTITION DES NOUVEAUX ESSAIS CLINIQUES, DANS LES DIFFERENTES REGIONS DU MONDE ENTRE 2006 ET 2012 (45)	44
TABLEAU 3 : LISTE DES DOCUMENTS DU DOSSIER DE DAEC A DEPOSER SUR LE PORTAIL EUROPEEN CTIS	53
TABLEAU 4 : DIFFERENCES ENTRE LA DIRECTIVE 2001/20/CE ET LE REGLEMENT 536/2014	78
TABLEAU 5 : CHRONOLOGIE DE LA SOUMISSION DE L'ETUDE CLINIQUE B7841007 SOUS LE REGLEMENT EUROPEEN N°536/2014	105

INTRODUCTION

Le développement de nouveaux médicaments ou l'amélioration de ces derniers passent par l'expérience clinique. Les essais sur l'homme nécessitent d'être réglementés afin de garantir la sécurité des participants et la robustesse de l'essai.

Depuis le 31 janvier 2022, le nouveau Règlement européen n°536/2014 s'applique en Europe. C'est pourquoi nous allons voir « Comment le nouveau Règlement européen n°536/2014 relatif aux essais cliniques se met en place dans une filiale française d'une entreprise pharmaceutique américaine ? ».

Dans un premier temps, nous verrons le contexte de la réglementation des essais cliniques en Europe qui a amené le nouveau Règlement européen à être publié au Journal Officiel de l'Union Européenne (JOUE) le 27 mai 2014. Nous verrons ensuite en quoi consiste ce Nouveau Règlement avant de voir comment la filiale française de Pfizer le met en place au sein de sa filiale française.

I- CONTEXTE DE LA REGLEMENTATION DES ESSAIS CLINIQUES

A) Historique de la réglementation internationale/en Europe

Les essais sur l'homme ont lieu depuis l'antiquité. La réflexion sur la bioéthique (ensemble de recherches, de discours et de pratiques, généralement pluridisciplinaires, ayant pour objet de clarifier ou de résoudre des questions à portée éthique suscitées par l'avancement et l'application des technosciences biomédicales (1)) a progressivement évolué vers une véritable institutionnalisation. La réglementation des essais sur l'homme et plus précisément la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales a véritablement commencé en Allemagne.

En effet, en 1898, Albert Neisser (connu pour sa découverte du gonocoque) a publié les résultats d'essais de sérothérapie de la syphilis chez des patients hospitalisés pour d'autres raisons que la syphilis et ayant été soumis à leur insu à des contaminations. Il fut poursuivi par le procureur royal et condamné à une sanction disciplinaire. Le parlement prussien demanda alors au gouvernement d'agir pour que le consentement des patients soit recueilli pour toute recherche sans objectif thérapeutique les concernant. Des « **Instructions** » en ce sens furent diffusées en 1900 dans tous les hôpitaux et cliniques du pays. Trente ans plus tard, le 28 février 1931, le gouvernement de Weimar publia à son tour des « **Directives concernant les thérapeutiques nouvelles et l'expérimentation scientifique** », interdisant toute expérimentation sans le consentement éclairé du sujet. Ces textes n'ayant pas valeur de loi, leur impact était donc limité (2).

En réponse aux atrocités perpétrées par les nazis sur les prisonniers pendant la seconde guerre mondiale, s'est tenu un procès afin de condamner les nazis impliqués dans les tortures perpétrées sur ces prisonniers. A l'issue de ce procès, les juges assistés de

conseillers médicaux, publièrent **le Code de Nuremberg**. C'est un ensemble de dix principes centrés sur les droits fondamentaux des participants à la recherche impliquant la personne humaine et les responsabilités des investigateurs. Ces critères définissent les expériences médicales licites constituent une étape importante pour la protection des personnes se prêtant à des recherches médicales. Ces 10 principes ont une vocation universaliste et restent le point de référence pour les essais cliniques (3–5).

- 1) Le consentement volontaire du sujet humain est absolument essentiel. Cela veut dire que la personne concernée doit avoir la capacité légale de consentir ; qu'elle doit être placée en situation d'exercer un libre pouvoir de choix, sans intervention de quelque élément de force, de fraude, de contrainte, de supercherie, de duperie ou d'autres formes sournoises de contrainte ou de coercition ; et qu'elle doit avoir une connaissance et une compréhension suffisantes de ce que cela implique, de façon à lui permettre de prendre une décision éclairée. Ce dernier point demande que, avant d'accepter une décision positive par le sujet d'expérience, il lui soit fait connaître : la nature, la durée, et le but de l'expérience ; les méthodes et moyens par lesquels elle sera conduite ; tous les désagréments et risques qui peuvent être raisonnablement envisagés ; et les conséquences pour sa santé ou sa personne, qui pourraient possiblement advenir du fait de sa participation à l'expérience. L'obligation et la responsabilité d'apprécier la qualité du consentement incombent à chaque personne qui prend l'initiative de, dirige ou travaille à l'expérience. Il s'agit d'une obligation et d'une responsabilité personnelles qui ne peuvent pas être déléguées impunément ;
- 2) L'expérience doit être telle qu'elle produise des résultats avantageux pour le bien de la société, impossibles à obtenir par d'autres méthodes ou moyens d'étude, et pas aléatoires ou superflus par nature ;
- 3) L'expérience doit être construite et fondée de façon telle sur les résultats de l'expérimentation animale et de la connaissance de l'histoire naturelle de la maladie ou autre problème à l'étude, que les résultats attendus justifient la réalisation de l'expérience ;
- 4) L'expérience doit être conduite de façon telle que soient évitées toute souffrance et toute atteinte, physiques et mentales, non nécessaires ;
- 5) Aucune expérience ne doit être conduite lorsqu'il y a une raison *a priori* de croire que la mort ou des blessures invalidantes surviendront ; sauf, peut-être, dans ces expériences où les médecins expérimentateurs servent aussi de sujets ;
- 6) Le niveau des risques devant être pris ne doit jamais excéder celui de l'importance humanitaire du problème que doit résoudre l'expérience ;
- 7) Les dispositions doivent être prises et les moyens fournis pour protéger le sujet d'expérience contre les éventualités, même ténues, de blessure, infirmité ou décès ;
- 8) Les expériences ne doivent être pratiquées que par des personnes scientifiquement qualifiées. Le plus haut degré de compétence professionnelle doit être exigé tout au long de l'expérience, de tous ceux qui la dirigent ou y participent ;

- 9) Dans le déroulement de l'expérience, le sujet humain doit être libre de mettre un terme à l'expérience s'il a atteint l'état physique ou mental dans lequel la continuation de l'expérience lui semble impossible ;
- 10) Dans le déroulement de l'expérience, le scientifique qui en a la charge doit être prêt à l'interrompre à tout moment, s'il a été conduit à croire — dans l'exercice de la bonne foi, de la compétence du plus haut niveau et du jugement prudent qui sont requis de lui — qu'une continuation de l'expérience pourrait entraîner des blessures, l'invalidité ou la mort pour le sujet d'expérience.

Dans la dynamique de l'après-guerre et du code de Nuremberg, **la déclaration universelle des droits de l'homme** est adoptée par l'Assemblée générale des Nations Unies en 1948. L'Assemblée générale proclame la Déclaration universelle des droits de l'homme comme l'idéal commun à atteindre par tous les peuples et toutes les nations. L'Assemblée Générale des Nations Unies veut développer le respect des droits et libertés, en particulier avec l'article 5, concernant le principe d'inviolabilité du corps humain : « Nul ne sera soumis à la torture, ni à des peines ou traitements cruels, inhumains ou dégradants. »(6).

S'ensuit le pacte international relatif aux droits civils et politiques adopté par l'Assemblée générale des Nations Unies le 16 décembre 1966 et plus précisément avec l'article 7 : « Nul ne sera soumis à la torture ni à des peines ou traitements cruels, inhumains ou dégradants. En particulier, il est interdit de soumettre une personne sans son libre consentement à une expérience médicale ou scientifique. » Par cette affirmation, la société énonce la valeur humaine fondamentale devant régir toutes les recherches impliquant des sujets humains comme la protection des droits et du bien-être de tous les sujets humains de l'expérimentation scientifique (7).

A l'échelle internationale, un effort collectif a permis l'adoption de **la Déclaration d'Helsinki** en 1964 par l'Association Médicale Mondiale (World Medical Association (WMA)). Des principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains et tel que l'information et le consentement éclairé ont été énoncés. Il définit les lignes directrices en matière éthique à l'intention des médecins qui effectuent des recherches biomédicales, cliniques ou non (8,9).

La Déclaration d'Helsinki se compose de différentes parties :

- Préambule
- Principes généraux
- Risques, contraintes et avantages
- Populations et personnes vulnérables
- Exigences scientifiques et protocoles de recherche
- Comités d'éthique de la recherche
- Vie privée et confidentialité
- Consentement éclairé
- Utilisation de placebo
- Conditions de l'accès à l'intervention testée après l'essai clinique (EC)

- Enregistrement des recherches, publication et dissémination des résultats
- Interventions non avérées dans la pratique clinique

La déclaration de Manille est venue compléter les précédents textes concernant la réglementation des essais cliniques en 1981. La Déclaration de Manille est un projet commun de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et du Conseil des Organisations Internationales des Sciences Médicales (CIOMS). Il s'agit de directives internationales proposées pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains (10).

La déclaration de Manille se compose en différentes parties :

- Préambule
- Déclarations internationales
- Consentement des sujets
- Enfants
- Femmes enceintes et mères allaitantes
- Malades mentaux et déficients
- Autres groupes sociaux vulnérables
- Sujets dans les communautés
- Recherche au niveau communautaire
- Procédures d'appréciation
- Evaluation de l'innocuité
- Information exigée des chercheurs
- Recherche parrainée de l'extérieur
- Indemnisation des sujets de recherche en cas d'accident
- Caractère confidentiel des données

Les « **Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant les sujets humains** » sont rédigées en 1982, puis révisées en 1993 et en 2003 (11).

Ces lignes directrices traitent de plusieurs sujets :

1. Justification éthique et validité scientifique de la recherche biomédicale impliquant des sujets humains
2. Comités d'éthique
3. Evaluation éthique de la recherche promue par un organisme extérieur
4. Consentement éclairé individuel
5. Obtention du consentement éclairé : Information essentielle pour les sujets pressentis
6. Obtention du consentement éclairé : Obligations des promoteurs et des investigateurs
7. Incitation à participer à la recherche
8. Bénéfices et risques de la participation à l'étude

9. Limitations spécifiques du risque lorsque la recherche implique des personnes incapables de donner un consentement éclairé
10. Recherche auprès de populations et communautés ayant des ressources limitées
11. Choix du témoin dans les essais cliniques
12. Répartition équitable des contraintes et des bénéfices dans le choix des groupes de sujets de recherche
13. Recherche impliquant des personnes vulnérables
14. Recherche impliquant des enfants
15. Recherche impliquant des personnes qui en raison de troubles mentaux ou comportementaux ne sont pas capables de donner un consentement suffisamment éclairé
16. Les femmes en tant que sujets de recherche
17. Les femmes enceintes en tant que sujets de recherche
18. Préserver la confidentialité
19. Droit à traitement et dédommagement des sujets ayant subi un préjudice
20. Renforcement des compétences en matière d'évaluation éthique et scientifique et de recherche biomédicale
21. Obligation éthique des promoteurs extérieurs de fournir des prestations de santé.

35 états signent la **Convention d'Oviedo** de 1997 en Espagne appelée également « Convention pour la protection des droits de l'homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine : convention sur les droits de l'homme et la biomédecine ». Il s'agit dans le domaine biomédical, du seul instrument juridique contraignant international pour la protection des droits de l'homme. La convention d'Oviedo reprend les principes de la déclaration des droits de l'homme. Elle établit les principes fondamentaux relatifs à la pratique de la médecine quotidienne, à la recherche biomédicale, à la génétique et à la transplantation d'organes et de tissus, au consentement éclairé, au droit au respect de la vie privée et au droit à l'information (12).

B) Loi Huriet-Sérusclat, virage dans la réglementation pharmaceutique en France

1) Avant 1988

En France, la loi Huriet-Sérusclat présente un virage dans la réglementation pharmaceutique. Avant cette date, plusieurs lois précèdent ce virage, en priorité la nécessité d'encadrer la mise sur le marché des médicaments et par conséquent la conduite des essais cliniques.

La nécessité d'encadrer la mise sur le marché des médicaments commence avec la mise en place du décret-loi du 11 septembre 1941. En effet, il conditionne la commercialisation du médicament à un visa. Ces demandes de visas sont étudiées par un comité technique de pharmaciens, médecins, de représentants de l'industrie et de l'administration et peuvent s'appuyer sur des expertises externes. Ce visa est accordé si les

critères suivants sont remplis : conformité du produit avec la formule annoncée, innocuité de la formule, conditions de fabrication et conditions de fabrication permettant une qualité irréprochable au produit. Le fabricant devra également apporter la preuve de la nouveauté de son produit (13).

Cette procédure de visa présentait beaucoup de lacunes. Elle fut quelque peu modifiée suite à plusieurs scandales sanitaires par une directive européenne d'harmonisation du 26 janvier 1965 (14).

A la suite de cette directive européenne, le législateur français adopte la procédure d'autorisation de mise sur le marché via une ordonnance du 23 septembre 1967. Elle introduit les critères de qualité, d'efficacité et d'innocuité prouvés par les études cliniques dans les éléments à prendre en considération par la Commission d'AMM (13).

Une autre étape importante dans la réglementation des essais cliniques est l'obligation de la rédaction d'un protocole pour la réalisation d'un EC. La rédaction d'un protocole relatif aux essais cliniques ne devient obligatoire qu'avec l'arrêté du 16 mai 1972. Il se borne cependant à laisser la liberté « aux experts de déterminer les modalités de mise en œuvre qui leur paraîtront les plus adéquates dans chaque cas d'espèce, tout en tenant compte des impératifs éthiques qui gouvernent les essais sur l'homme », sans obliger les promoteurs à suivre une quelconque méthodologie (15).

Ensuite, les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC), inspirée des Good Clinical Practices (GCP) américaines, rédigées en 1987 représentent une étape clé dans l'avancée de la réglementation des essais cliniques.

Elles ont pour but de :

- Garantir l'authenticité des données de recherche
- Rendre le plus fiable et reproductible possible les données issues des essais cliniques
- Et d'assurer la totale protection des personnes participants à des essais en préservant leurs droits et leur sécurité et la confidentialité des informations qui les concerne.

En France, les modalités des essais cliniques sont soumises avant toute action au Comité de Protection des Personnes. Les BPC s'appliquent à toutes les études cliniques de médicaments, y compris les études de pharmacocinétique, de biodisponibilité et de bioéquivalence sur volontaires sains, ainsi qu'aux essais cliniques de phase II à IV. Le respect de ses recommandations est une responsabilité partagée par le promoteur, l'attachée de recherche clinique moniteur et le médecin investigateur (16).

2) A partir de 1988

Dans le contexte des « affaires d'Amiens » (en 1988, un médecin du CHR d'Amiens avait fait inhaler, à titre expérimental, un produit hautement toxique, le protoxyde d'azote à un patient en état de mort cérébral ayant causé la mort de ce dernier), la volonté de réguler les essais cliniques de médicaments a émergé dans l'industrie pharmaceutique. Quelques

pharmacologues avaient rédigé un avant-projet de loi portant sur «Les essais chez l'homme d'une substance à visée thérapeutique ou diagnostique destinée à faire l'objet d'une demande d'AMM» (9).

Contacté et informé par une association loi 1901 « Association pour la législation des essais cliniques sans but thérapeutique » créée par H. Albin et P. Jaillon, le sénateur Huriet ainsi que le sénateur Franck André Sérusclat s'est emparé du sujet et a assuré le parcours parlementaire de la loi qui portera son nom, et qui traitera de la « protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales» (9).

La loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 (modifiée par les lois n°90-86 du 23 janvier 1990, n°91-73 du 18 janvier 1991, n°92-1336 du 16 décembre 1992, n°93-5 du 4 janvier 1993 et n°94-630 du 25 juillet 1994) est la première loi en France qui encadre la recherche sur la personne. Elle définit le promoteur comme la personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale et l'oblige à contracter une assurance et à déclarer à l'administration l'intention de la recherche. Les protocoles seront soumis à un CCPPRB (comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale) où l'investigateur doit défendre son projet de recherche devant un comité consultatif comprenant des personnes de la société civile non médicale. Quelque soient les recherches (avec ou sans bénéfice individuel direct), il est désormais obligatoire d'informer les sujets avant le début d'une étude et d'obtenir leur consentement écrit. Les personnes sont désormais protégées et des sanctions pénales peuvent être prononcées en cas de non-respect (17).

3) Loi de Santé Publique

La loi de Santé Publique n°2004-806 du 9 août 2004 est la transposition dans la loi française de la directive européenne 2001/20/CE (18) et facilite certains types de recherche.

Ainsi la loi de Santé Publique n°2004-806 du 9 août 2004 est publiée. Elle est très importante car elle définit les types de recherche et permet d'amorcer une harmonisation des aspects administratifs de la recherche.

Cette loi est intégrée dans la première partie du Code de la Santé Publique (CSP) intitulée Protection générale de la santé (19).

La loi de Santé Publique (20) distingue deux types de recherches :

- Les recherches interventionnelles constituées des recherches biomédicales et des recherches visant à évaluer les soins courants
- et les recherches non interventionnelles pour lesquelles la stratégie thérapeutique n'est pas définie à l'avance par un protocole et relève de la pratique courante.

Les recherches non interventionnelles ainsi que les recherches évaluant les soins courants qui ne portent pas sur des médicaments ne font pas partie du champ d'application

de la loi. Par ailleurs, il n'y a plus de distinction faite entre les recherches avec ou sans finalité thérapeutique directe qui était source d'ambiguïté pour les médecins.

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

4) Loi Jardé

La loi Jardé, loi relative à la « recherche impliquant la personne humaine » (RIPH) votée en 2012 vient remplacer la loi de Santé Publique qui ne définissait pas correctement la notion de « soins courants ». Cette loi modifie à la fois les aspects réglementaires de la recherche interventionnelle et non interventionnelle (21).

i. Différentes catégories de recherches impliquant la personne humaine

La loi Jardé classe les recherches impliquant la personne humaine (recherches interventionnelles et recherches non interventionnelles) en plusieurs catégories présentées dans la figure 1 en fonction de leurs niveaux de risque et du degré d'intervention pour les participants.

La catégorie 1, présentée à gauche de la figure 1 contient les recherches interventionnelles comportant une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle, dite anciennement « recherche biomédicale ». Ce sont donc toutes les recherches qui nécessitent l'administration d'un médicament expérimental, la réalisation d'actes expérimentaux etc. Une assurance souscrite par le promoteur est également obligatoire.

La catégorie 2, présentée au centre de la figure 1 ci-dessous est relative aux recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales, anciennement dénommées « soins courants ». Les arrêtés de 2018 donnent une liste précise des interventions correspondant à cette catégorie. De plus, ils complètent la liste des critères qui permettent de qualifier la recherche comme étant « à risques et contraintes minimales ». Les recherches interventionnelles incluses dans cette catégorie sont non médicamenteuses et ne comportent que des risques et des contraintes minimales pour les participants. L'intervention peut être par exemple une prise de sang effectuée spécifiquement pour la recherche, des questionnaires avec modification de la prise en charge etc. Depuis la loi Jardé, une assurance souscrite par le promoteur pour les personnes participant à ces recherches est également obligatoire pour cette catégorie.

La catégorie 3, présentée à droite de la figure 1 ci-dessous concerne les recherches non interventionnelles prospectives, anciennement dénommées « observationnelles prospectives ». Dans le cadre de ces recherches, tous les actes pratiqués ainsi que les

produits utilisés, le sont dans le cadre habituel pour le patient. L'intervention ne modifie pas la prise en charge des participants à l'étude.

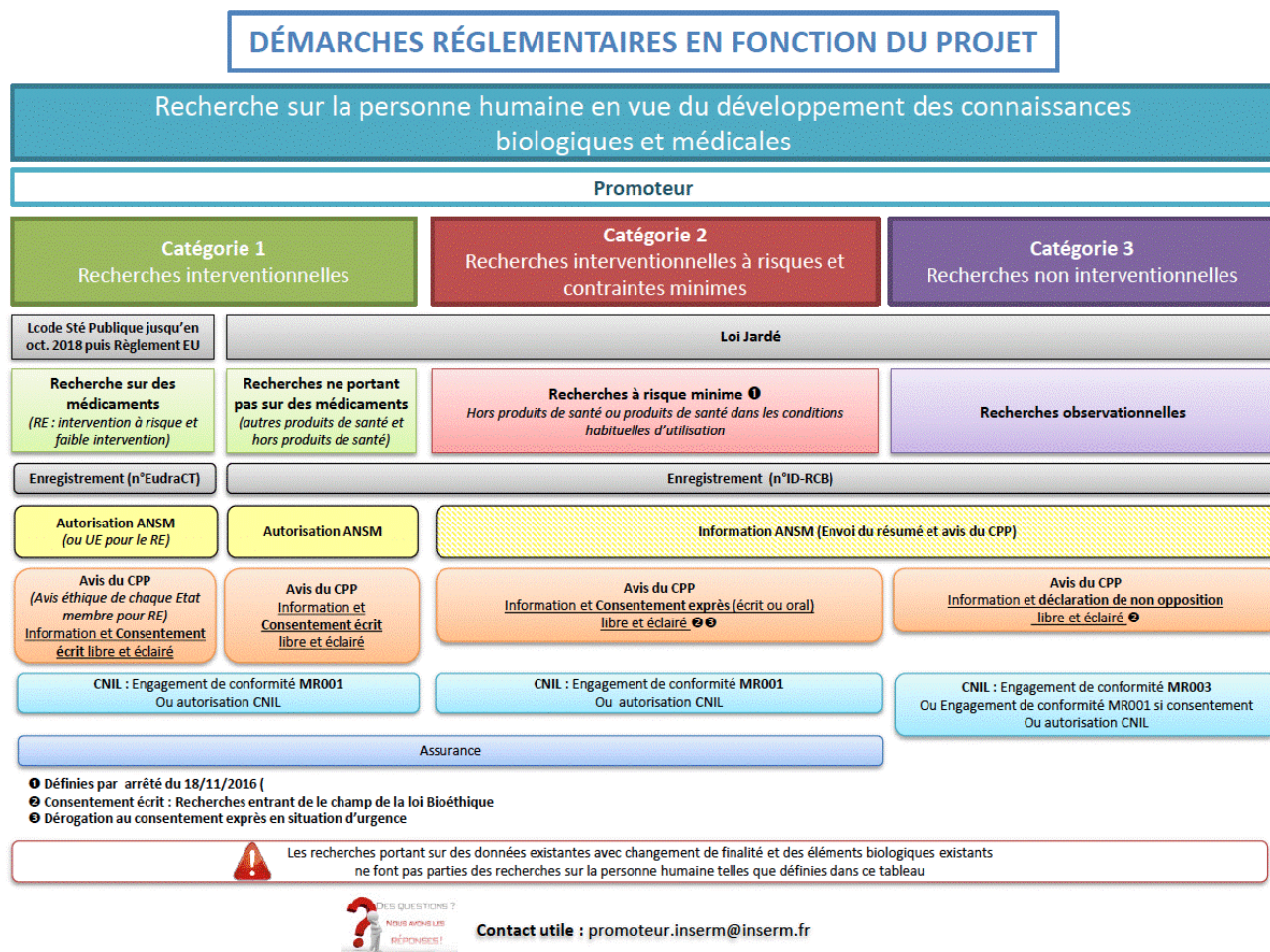


Figure 1 : Récapitulatif des démarches réglementaires en fonction du projet (source INSERM)

ii. Avis éthique obligatoire (auprès du comité de protection des personnes : CPP)

Indépendamment de la catégorie, toute étude doit obtenir l'accord du comité de protection des personnes (CPP). Celui-ci doit être composé de personnes issues de cinq disciplines différentes : biomédical, éthique, sociologie, psychologie et juridique. Ce jury a pour objectif d'assurer la protection des participants et d'assurer le bon respect de la législation. Depuis la loi Jardé, les CPP ne sont plus sélectionnés en fonction de la région de l'investigateur coordonnateur, mais sont tirés aléatoirement.

iii. Obligation de déclaration du traitement des données lors de l'essai clinique à la CNIL

Toutes ces études doivent obtenir l'accord de la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) mais avec des méthodologies de référence (MR) différentes en fonction de la catégorie. La CNIL a pour but de veiller à la protection des données personnelles des participants.

iv. Autorisation de l'ANSM

Enfin, les recherches de catégorie 1 doivent obtenir l'autorisation de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), tandis que les recherches de catégorie 2 et 3 doivent seulement tenir l'ANSM informée de l'étude pour le côté scientifique.

v. Vigilance des essais cliniques

La loi Jardé a également entraîné des changements dans la vigilance. La vigilance regroupe maintenant deux notions : les événements indésirables graves inattendus et depuis la loi Jardé, les « faits nouveaux » qui sont définis par « 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 ». Avant l'application de la loi, seules les recherches de catégorie 1 étaient concernées par la vigilance. Elle s'étend maintenant aux recherches de catégorie 2.

Pour conclure, la loi Jardé a entraîné de nombreuses modifications afin d'encadrer au mieux les différentes recherches. Elle permet ainsi d'assurer une meilleure protection des personnes participant aux diverses études avec des catégories plus claires et un renforcement de la vigilance et des démarches à réaliser. Cependant le cadre législatif et réglementaire français reste incomplet car la loi ne s'applique qu'aux recherches ayant pour finalité « le développement des connaissances biologiques ou médicales ». Ainsi, de nombreuses recherches rencontrent encore des problématiques éthiques.

C) Directive 2001/20/CE

1) Objectifs

Afin de fixer les mêmes objectifs à atteindre par tous les Etats 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 l'état dans lequel ils se déroulent.

Cela implique qu'en plus de devoir être conformes aux bonnes pratiques cliniques internationales et à la Déclaration d'Helsinki (22), les essais cliniques doivent être conformes à la directive 2001/20/CE (23).

La directive 2001/20/CE, datée du 4 avril 2001 (23) est d'une importance capitale dans le processus d'harmonisation. En effet, elle rapproche les dispositions législatives, réglementaires et administratives de tous les Etats membres relatives à **l'application des 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 EC. Ce dernier est défini comme « toute investigation menée chez l'homme, afin de déterminer ou de confirmer les effets cliniques, pharmacologiques et/ou autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs traitements expérimentaux, et/ou de mettre en évidence tout effet indésirable (EI) d'un ou plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou d'étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination d'un ou plusieurs médicaments expérimentaux, dans le but de s'assurer de leur innocuité et/ou efficacité » (24).

De plus, elle renforce la **protection des participants** à la recherche clinique, notamment ceux considérés comme vulnérables, incapables de donner leur consentement éclairé ainsi que les mineurs (24) (25).

Cette nouvelle législation européenne renforce la **responsabilité des promoteurs et des Etats membres de l'espace économique européen (EEE)** dans les essais cliniques et partage certaines responsabilités entre les comités d'éthique et les autorités compétentes. Le promoteur unique dans l'UE est obligé d'être couvert par une assurance de responsabilité civile pour les dommages liés à l'étude subis par les participants. Il doit désormais soumettre une demande d'autorisation d'EC (DAEC) à l'autorité nationale compétente et en parallèle une demande d'avis favorable au(x) comité(s) d'éthique (24).

Renforçant le **principe de transparence**, cette directive prévoit grâce à des procédures communautaires : la surveillance des essais cliniques et des effets indésirables survenus au cours de la recherche. De ce fait, une base de données pour l'identification des études (EudraCT) a été ajoutée à la base des données EudraVigilance sur une section spéciale pour les essais cliniques dans le but de faciliter le passage d'informations (25) (24).

Comme indiqué par l'article 9, paragraphe 8, de la directive 2001/20/CE (23), la Commission européenne formule des indications détaillées portant sur :

- la demande présentée aux autorités compétentes en vue d'obtenir l'autorisation de procéder à l'EC d'un médicament à usage humain,
- la notification de modifications substantielles
- la déclaration de fin de l'EC.

Un rectificatif 2011/C 148/08 a été appliqué à la communication de la Commission portant sur ces indications dites « CT-1 ».

Cette directive est rentrée en vigueur le 1^{er} mai 2001 et a dû être transposée en droit national avant le 1^{er} mai 2003. En France, la directive 2001/20/CE a été transposée en droit national par la loi du 9 août 2004, les décrets d'application ont été publiés en 2006.

2) Procédure (26)

a) Procédure d'autorisation de l'essai clinique en 60 jours

La transposition dans les 27 Etats Membres de la Directive conduit à des procédures similaires mais pouvant cependant être différentes selon l'état dans lequel l'EC est conduit.

i. Soumission de la demande

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

Une Autorité Compétente (AC) en matière de médicament (l'ANSM pour la France) : elle évalue la sécurité des participants inclus dans l'essai en particulier la qualité (par les études pharmaceutiques) et la sécurité (par les pré-requis non cliniques) des médicaments administrés pendant l'EC, appelés dès lors « médicaments expérimentaux », le protocole de l'EC et les brochures investigateurs (BI).

L'AC possède également un pouvoir de police sanitaire, c'est-à-dire qu'elle peut suspendre ou interdire un essai ou demander à ce que des modifications soient apportées à la recherche.

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

Le dossier de DAEC est composé :

- Du dossier administratif comprenant une lettre de demande d'autorisation, le formulaire de demande et une attestation d'assurance ;
- Du dossier de l'EC comprenant le protocole (au format ICH, international Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use), le résumé du protocole, le consentement et la note d'information au patient ainsi que la BI;
- Du dossier médicament expérimental (DME) qui comprend les données portant sur la qualité chimique ou biologique et pharmaceutique, les données non cliniques et toxicologiques ainsi que les données cliniques.

Remarque: En France et contrairement aux autres états membres de l'UE, le consentement et la note d'information au patient n'est pas soumise à l'autorité de santé (l'ANSM) mais seulement au(x) comité(s) d'éthique.

ii. Evaluation de la demande

L'évaluation de la demande se fait par 2 entités différentes comme présentée dans la figure 2. Pour évaluer la demande, les deux autorités émettent un avis, en 60 jours maximum, sur l'EC en se basant sur la réglementation en vigueur et le respect des bonnes pratiques cliniques par le promoteur. Si l'AC et le CE émettent un avis favorable, l'EC qui est référencé sous un numéro d'identification peut commencer.

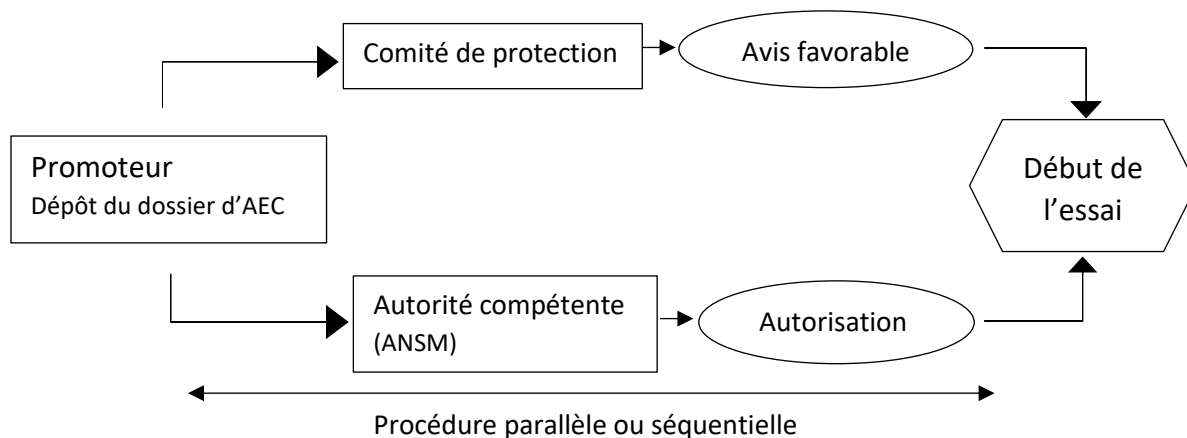


Figure 2 : Procédure d'AEC en France selon la Directive 2001/20/CE

b) Procédure d'autorisation d'une modification substantielle (MS)

La demande d'autorisation d'une MS est évaluée par les autorités compétentes et par le comité d'éthique (CE) en 60 jours, de la même façon que pour le dossier initial. Le promoteur soumet alors une lettre de demande d'amendement substantiel, le formulaire ainsi que les documents modifiés.

3) Faiblesses

La directive 2001/20/CE est une étape cruciale dans le processus d'harmonisation de la gestion des essais cliniques en Europe. Cependant, elle comporte quelques faiblesses dans le processus d'harmonisation, notamment en ce qui concerne la forme juridique.

a) Forme juridique

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

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

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

Seule la forme juridique du règlement permet aux EM de s'appuyer sur un seul et même texte pour la demande initiale d'autorisation d'EC, les amendements, les notifications relatives à la sécurité, contraintes d'étiquetage des médicaments expérimentaux et tout ce qui est mentionné dans le règlement.

La plupart des pays de l'espace économique européen disposaient déjà de leur propres législations et pratiques avant l'adoption de la directive. L'interprétation de la Directive 2001/20/CE et les changements apportés à la législation nationale furent fortement dépendants du cadre législatif préexistant. Par conséquent, l'objectif d'harmonisation ne fut que partiellement réussi pour les essais cliniques portant sur le médicament. Les principales différences d'interprétation concernent les comités d'éthique, essentiellement leur nombre et leur rôle, 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 ou non l'étude à un (ou plusieurs) conseil(s) de protection des données personnelles.

L'application de la directive dans les différents EM a engendré des textes de transposition nationaux « similaires mais différents », créant des difficultés de coopération. De plus, les EM ont utilisé le processus de transposition pour instaurer des obligations procédurales supplémentaires ou pour préserver des pratiques antérieures à la transposition de la Directive 2001/20/CE (23).

C'est pourquoi la forme juridique du règlement constitue une importante source d'harmonisation et de simplification. Ce règlement permet aux promoteurs de planifier et de réaliser des essais cliniques y compris multinationaux sur la base d'un seul cadre réglementaire au lieu de 27 cadres nationaux définis par les lois de transpositions des différents EM.

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

c) Harmonisation incomplète entre les Etats membres de l'espace économique européen

i. Compétences des AC variables

L'application de la directive 2001/20/CE a généré des différences en matière de compétences des autorités compétentes. En effet, 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 innovante) 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 AC selon les Etats membres (27).

ii. Différences en termes d'avis du(es) comité(s) d'éthique

En outre, l'impact de la directive sur le CE 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 Etats membres. Parfois, l'avis unique exige de multiples soumissions d'informations et d'examens ainsi que des délais prolongés. A la suite de la directive, il n'y a pas eu de réelle tentative structurée d'alignement des systèmes de comités d'éthique et de leurs procédures d'approbation dans les différents états. Dans certains Etats Membres, 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 états, comme l'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 CE 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. Pour résumer, la directive exige un avis unique mais les procédures d'émission de cet avis sont parfois complexes et peuvent faire intervenir un ou plusieurs organismes, selon les pays (28).

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. Cependant, la composition, la formation, les rémunérations, l'indépendance, le nombre et l'activité des comités d'éthique présentent des divergences majeures entre les états. 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 états. Chaque état est libre de décider du nombre de membres, de leur mode de désignation et des qualifications requises. Selon l'état, les comités d'éthique peuvent compter 7 à 25 membres.

De plus, nous observons une même disparité 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'AC y participe dans d'autres états.

iii. Coordination entre les AC et les CE

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'AC. La Pologne fait exception à la règle. La Hongrie utilise une

approche de guichet où l'AC (et non le promoteur) interagit avec le CE central. 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 par leurs remarques aux comités d'éthique. De même, la décision finale de l'AC n'est transmise au(x) comité(s) d'éthique que dans 4 pays sur 20. L'Espagne a un dispositif unique en Europe. En effet, elle dispose d'un site web permettant des échanges constants entre le CE et l'AC espagnole pendant le processus d'examen du dossier, jusqu'à l'obtention d'une décision définitive. Ces collaborations, variables d'un état à l'autre, entraînent des différences significatives dans les procédures de demande d'essais cliniques (28).

iv. Définitions du médicament expérimental

Il existe aussi 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 (27).

v. Champ d'application

Etant donné que la directive 2001/20/CE est centrée sur les essais cliniques de médicaments, uniquement, les études cliniques ne portant pas sur le médicament sont régies uniquement par le droit national. Ce qui explique que les pays européens ont parfois choisi d'inclure dans leur réglementation les essais cliniques n'incluant pas les médicaments alors que d'autres non, ce qui constitue une source supplémentaire de divergence (27).

d) Gestion des essais cliniques complexe

Les différences de gestion des essais cliniques dans les pays européens rendent la planification et l'exécution des essais cliniques multinationaux, difficile à gérer. D'autant plus que les essais cliniques multinationaux sont très répandus car ils permettent de garantir l'usage de méthodologies adéquates et un nombre de participants suffisamment important. Avec la directive, le promoteur devait avoir une connaissance détaillée des exigences nationales de chaque état en matière d'évaluation et d'approbation d'essais cliniques par les autorités compétentes et comités d'éthique nationaux. Le promoteur devait intégrer toutes les exigences nationales de chaque état de l'essai au protocole et au DME, en vue des demandes d'autorisation d'EC multinational, effectuées en parallèle, auprès des instances de chaque état participant (27) (29).

Afin de garantir les mêmes normes de qualité pour tous les types d'essais cliniques portant sur des médicaments, les exigences s'appliquent à tous les essais cliniques portant sur les médicaments. La directive ne fait aucune distinction entre la recherche menée par des promoteurs industriels et celle menée par des promoteurs académiques. Que les études aient pour but de développer des traitements innovants ou qu'elles comparent les stratégies de traitement et les combinaisons utilisant des médicaments commercialisés ou explorant le potentiel des nouvelles indications, les requis sont les mêmes. L'utilisation des mêmes règles

quel que soit le type d'étude entrave la recherche académique (27). La charge administrative a augmenté sans accroître la sécurité des patients ou la valeur scientifique de la recherche. L'augmentation des exigences a entraîné une diminution globale du nombre d'essais et du nombre de patients participants à la recherche clinique (30). A titre d'exemple, la chute du nombre d'essais clinique non commerciaux initiés en Europe les deux années suivant la mise en place de la directive est estimée entre 30 et 50%. Les deux années suivant l'application de la directive, 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%) (31).

L'augmentation des responsabilités et des tâches des promoteurs due à la mise en œuvre de la directive 2001/20/CE, a été un obstacle particulièrement important pour les petites entreprises ainsi que pour les chercheurs universitaires. En effet, les plus petites entreprises ont des difficultés à agir en tant que promoteur unique au niveau européen pour leurs essais commerciaux, en particulier pour les essais de preuve de concept précoce. En outre, dans différents Etats 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.

e) Charge de travail importante et coûts importants

Cette complexité dans la gestion des essais cliniques s'accompagne d'une hausse des tâches administratives. Cela se traduit par la nécessité d'accroître les ressources humaines avec les coûts que cela implique. En conséquence, la préparation et la réalisation des études cliniques sont retardées. Il en est de même pour la protection des participants à l'essai qui peut être réduite en raison de l'embolisation administrative des comités d'éthique, qui les empêche d'assumer pleinement leurs responsabilités.

Quelque 4400 demandes d'autorisation relatives à des essais cliniques sont déposées chaque année au sein de l'Union Européenne (UE) et de l'Espace Economique Européen (32).

Depuis le code de Nuremberg, la réglementation des essais cliniques en France a beaucoup évolué en France et en Europe. La protection des personnes se livrant aux essais cliniques s'est améliorée avec l'adoption des différents textes internationaux.

En France, la loi Huriet-Sérusclat représente un véritable virage pour la réglementation des essais cliniques car elle définit la fonction du promoteur, institue l'obligation d'assurance et de consentement écrit.

Pour harmoniser la législation des essais cliniques dans l'espace économique européen, l'Europe s'est dotée de la directive 2001/20/CE. Elle représente une première étape d'harmonisation. Cependant, elle présente certaines faiblesses telles que la forme juridique, une harmonisation incomplète, une gestion complexe et une augmentation de la charge de travail et des coûts.

C'est pourquoi la Commission Européenne a organisé deux consultations publiques ainsi qu'une analyse d'impact. Plusieurs réunions ont ensuite été organisées avec les parties intéressées afin de recueillir leur opinion au sujet du fonctionnement de la Directive sur les essais cliniques et de débattre de l'incidence des différentes options stratégiques envisageables.

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

Il permettrait également de renforcer la reconnaissance du rôle des patients et la transparence dans le cadre de la conduite d'essais cliniques sur le territoire dès l'autorisation jusqu'à la publication de leurs résultats.

II- LE NOUVEAU REGLEMENT

Le nouveau Règlement Européen n°536/2014 a été publié au JOUE le 27 mai 2014. Il s'applique aux essais cliniques portant sur des médicaments conduits dans l'UE y compris les médicaments de thérapie innovante (MTI) et ne s'applique pas aux études non interventionnelles, aux essais cliniques portant sur des produits autres que les médicaments (dispositifs médicaux, produits cosmétiques) ni aux essais « hors produit de santé ».

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

L'entrée en application de ce Règlement dans les différents Etats Membres de l'UE initialement prévue le 28 mai 2016, n'est devenue effective qu'avec la mise à disposition du portail européen unique et de la base de données européenne. Le 31 janvier 2022, il abroge la Directive européenne 2001/20/CE.

Le Règlement est applicable aux 27 Etats membres de l'UE auxquels s'ajoutent l'Islande, le Liechtenstein et la Norvège en tant que pays signataires du traité de l'EEE.

Afin de permettre une transition fluide entre les dispositions de la Directive 2001/20/CE et celles du Règlement Européen n°536/2014, le modèle de la Directive et celui du Règlement cohabiteront pendant trois ans du 31 janvier 2022 au 31 janvier 2025 notamment pour les essais qui auront été autorisés avant la date de mise en application du règlement comme présenté dans la figure 3.

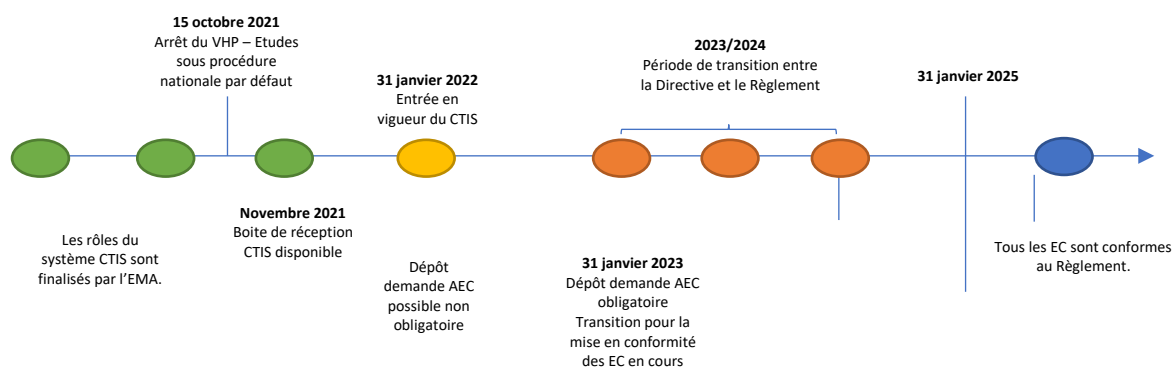


Figure 3 : Calendrier de mise en application du Règlement 536/2014

Les rôles du système CTIS (Clinical Trials Information System) ont été finalisés par l'EMA jusqu'en 2021. Au 15 octobre 2021, la procédure VHP (Voluntary Harmonisation Procedure) qui avait été mise en place pour préparer la mise en place du nouveau Règlement a pris fin. Les études cliniques initiées sont désormais nationales (sous la Directive 2001/20/CE) par défaut. Depuis novembre 2021, la boîte de réception CTIS est disponible. Le système CTIS est entré en vigueur le 31 janvier 2022. Il est désormais possible de déposer une demande initiale d'EC selon le nouveau Règlement mais ce n'est pas obligatoire. Il est encore possible de déposer une demande d'EC selon la Directive. Ce ne sera qu'à partir du 31 janvier 2023 que le dépôt de DAEC selon le Règlement européen sera obligatoire. Il y aura ensuite une période de transition entre la Directive et le Règlement où les essais initiés selon la Directive devront être transposés selon le Règlement de façon à ce qu'au 31 janvier 2025, tous les essais cliniques soient conformes.

Par ailleurs, le Nouveau Règlement est applicable directement dans tous les EM sans nécessité de transposition nationale dans chaque état.

A) Objectifs

1) Relance des essais cliniques

Depuis la publication de la directive 2001/20/CE, l'Europe se trouve menacée par la progression de zones géographiques telles que l'Amérique du Nord, l'Asie et les pays de l'Europe de l'Est en matière de recrutement et de productivité de la recherche clinique.

a) Baisse de l'attractivité de la France

Cette baisse d'attractivité de la France ressort à travers les enquêtes concernant la recherche clinique en France réalisées par le Leem.

Dès les premières enquêtes en 2006 (33), la France souffre d'une mauvaise perception en ce qui concerne sa productivité : elle se trouve devancée par plusieurs pays sur le nombre de patients recrutés par essai et par centre ainsi que sur sa vitesse de recrutement. Malgré le fait que le nombre de patients inclus est rapporté au nombre d'habitants, la France reste bien positionnée.

La part d'études de phases II et III proposées aux filiales françaises a augmenté entre 2010 et 2014 (34–36). Toutefois, le nombre d'études effectivement réalisées augmenté dans une moindre mesure du fait de non-faisabilité de certains protocoles : refus des autorités, faible potentiel de recrutement ou besoin thérapeutique discutable par rapport aux traitements déjà disponibles. Depuis 2015, le nombre d'essais initiés en Europe diminue chaque année. Cette baisse est d'autant plus importante en France.

La diminution des essais cliniques en France est en partie due à la perception des procédures administratives françaises par les maisons mères qui n'a cessé de se dégrader depuis 2002. Les procédures d'autorisation initialement perçues comme un véritable atout pour la France (première position pour cet indicateur en 2002), elles représentent aujourd'hui le point faible du pays (septième position en 2016). En effet, depuis plusieurs années, les délais de mise en place des essais cliniques ne cessent d'augmenter (33–44). Ce phénomène est accentué pour les évaluations des accès précoces (40).

Comme le décrit la figure 4 représentant l'évolution des délais de 2006 à 2020 ci-dessous, le délai médian d'approbation des essais cliniques par le CPP augmente depuis 2008. Ainsi, entre 2008 et 2018, ce délai a augmenté de plus de 58% en 10 ans.

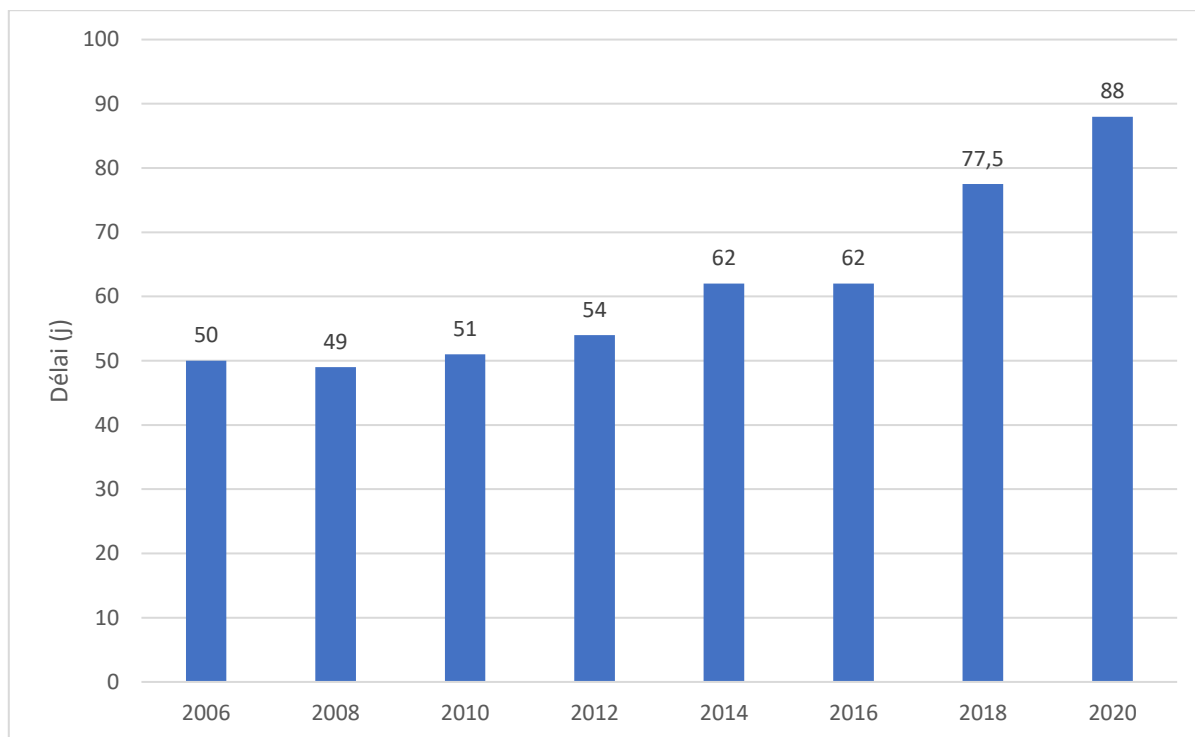


Figure 4 : Evolution du délai médian d'approbation par le CPP de 2006 à 2020 (45)

De plus, le délai d'autorisation des études par l'ANSM présenté dans la figure 5 augmente de 19% sur cette même période et est croissant depuis 2012.

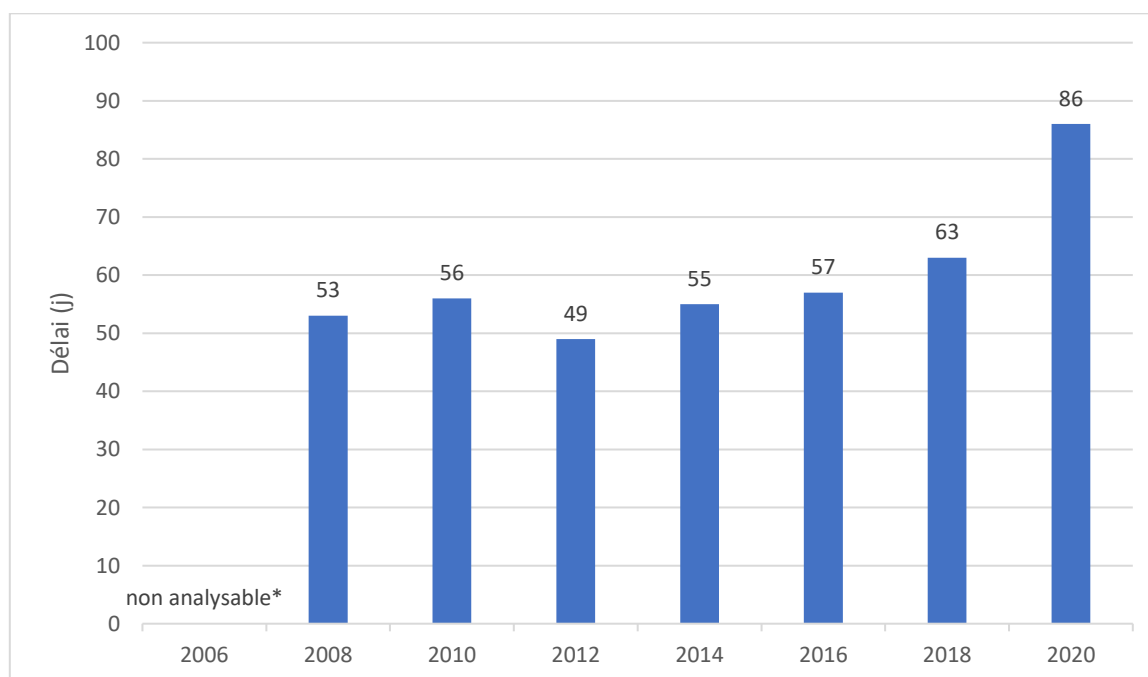


Figure 5 : Evolution du délai médian d'autorisation par l'ANSM de 2008 à 2020 (33-44)

**Les délais ne sont pas disponibles en 2006 car la loi Huriet s'appliquait, avec une simple déclaration de l'essai à l'Afssaps.*

Les premières victimes d'une baisse de participation de la France aux essais cliniques sont les patients. Les essais cliniques constituent un moyen d'accès précoce aux innovations thérapeutiques et représentent parfois la seule opportunité pour les patients en échec thérapeutique ou atteints de maladies rares de bénéficier d'un traitement efficace.

Une diminution du nombre d'essais cliniques conduits en France pourrait par ailleurs avoir un impact économique. La recherche clinique représente environ 18 000 emplois en France (46) et des milliers d'emplois seraient ainsi menacés à long terme si la baisse des essais clinique continue. De plus, la recherche clinique génère près de 550 millions de chiffre d'affaires annuel (47) et représente une source d'activité et de financement importante pour les établissements hospitaliers (48). Les essais cliniques participent également à la formation des équipes investigatrices, à l'amélioration de la qualité des soins et ont un impact positif sur la notoriété de la recherche publique et privée (49). Ainsi, une baisse d'exercice pourrait entraîner une baisse de la formation continue des équipes de recherche clinique et une perte de savoir-faire des médecins français qui perdraient l'opportunité d'être à la pointe de la recherche au niveau mondial.

La Directive 2001/20/CE est appliquée différemment dans les Etats Membres de l'EEE. Ce manque d'harmonie dans l'application nationale soulève des inquiétudes sur l'attractivité de l'Union Européenne et par conséquent de la France, dans le contexte de mondialisation de la recherche clinique où émergent des centres investigateurs en Asie-Pacifique.

b) Progression de zones géographiques émergentes en matière de recherche clinique

Comme présenté dans le tableau 1, 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 (50).

Parallèlement, à cette même période, comme présenté dans la figure 6 ci-dessous 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 Clinicaltrial.gov où 349 159 essais cliniques conduits dans le monde y sont recensés à ce jour (27). 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

Tableau 1 : 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 (50)

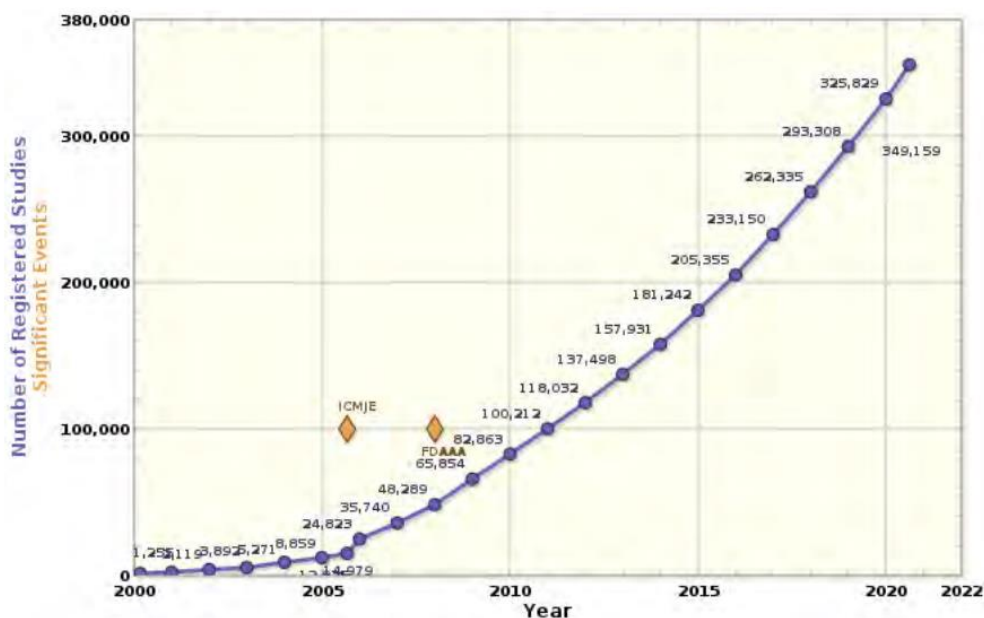


Figure 6 : Le nombre total d'essais cliniques enregistrés sur ClinicalTrials.gov, par an, de 2000 à 2020 (45)

Nous pouvons noter sur la figure 6 représentant le nombre total d'essais cliniques enregistrés sur ClinicalTrials.gov entre 2000 et 2020, deux évènements :

- L'évènement international Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) qui exige l'enregistrement des essais comme condition de publication en septembre 2005.
- L'évènement Food and Drug Administration Amendments Act (FDAAA) indique que les exigences d'enregistrement ont été mises en œuvre sur ClinicalTrials.gov en décembre 2007 (45).

Pourtant, l'inflation de la recherche clinique n'est pas homogène dans toutes les parties du monde comme présenté dans le tableau 2. En effet, à partir de 2012, sa croissance est plus grande dans certaines régions, principalement l'Asie, et décélère en Europe, en comparaison à 2006. 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 (51).

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 (51).

En premier lieu, la **réduction des coûts** est une motivation majeure de la délocalisation des essais cliniques. L'économie engendrée peut être substantielle grâce à la conduite d'essais cliniques dans les pays en développement, comme certains pays d'Asie. Cette différence de coûts s'explique en partie par l'infériorité des salaires du personnel investigateur, par rapport aux pays plus développés d'autant plus que la masse salariale

représente une part importante du coût engendré par la recherche clinique. Par exemple, un centre médical universitaire de premier plan en Inde demande environ 1 500 à 2 000 dollars américains, ce qui correspond à moins du dixième du coût dans un centre de deuxième catégorie aux Etats-Unis.

D'une part, les pays d'Asie représentent un **potentiel de recrutement de sujets intéressant**. Couplée à des coûts moins élevés, la forte croissance démographique offre l'opportunité d'accélérer le recrutement et donc de limiter la durée d'un EC.

D'autre part, **l'environnement règlementaire est moins contraignant**. Contrairement aux pays plus développés, les demandes d'AMM se heurtent à peu d'obstacles, grâce à un environnement règlementaire moins exigeant. Ainsi, les médicaments testés peuvent atteindre plus rapidement et plus facilement la mise sur le marché.

Qui plus est, la délocalisation des essais donne **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.

Par ailleurs, **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 définis. 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 (52).

Pour finir, **l'usage courant de l'anglais comme la langue internationale** permet d'inclure n'importe quelle région du monde quelle que soit la langue nationale des pays participants (51).

	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

Tableau 2 : Evolution de la répartition des nouveaux essais cliniques, dans les différentes régions du monde entre 2006 et 2012 (45)

Le Règlement Européen a été mis en place afin d'améliorer l'efficacité de l'évaluation des essais cliniques. Pour cela, le Règlement harmonise les pratiques d'évaluation dans les états de l'EEE.

2) Harmonisation

La législation relative aux essais cliniques de médicaments à usage humain est établie depuis 2001 et jusqu'en 2022 sous la forme d'une directive, nécessitant ainsi la transposition de ses principes dans le droit national de chaque EM. Avant la parution de la Directive, la plupart des pays de l'Espace économique européen disposaient déjà de leurs propres législations et pratiques. A la parution de cette Directive, l'interprétation de la Directive a été influencée par la législation nationale déjà en place. En conséquence, l'objectif d'harmonisation fut partiellement manqué pour les essais cliniques portant sur le médicament.

Les principales différences d'interprétation concernent :

- **Les compétences variables des autorités compétentes**

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 technologie 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 AC selon les Etats membres.

- **Le processus conduisant à l'avis favorable éthique unique**

En outre, l'impact de la directive sur le CE 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 Etats membres, et souvent, l'avis unique exige encore de multiples soumissions d'informations et d'examen ainsi que des délais prolongés.

- **Le nombre des comités d'éthique**

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. Cependant, la composition, la formation, les rémunérations, l'indépendance, le nombre et l'activité des comités d'éthique présentent des différences majeures entre les pays. En effet, selon la directive, le comité doit être composé d'un nombre égal d'experts scientifiques et les membres issus de la société civile, mais cela n'est pas appliqué dans tous les états. Chaque état est libre de décider du nombre de membres, de leur mode de désignation et des qualifications requises. Selon l'état, les comités d'éthique peuvent compter 7 à 25 membres.

- **Le rôle des comités d'éthique**

De plus, il y a une forte 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'AC y participe dans d'autres pays.

- **L'interaction entre les autorités compétentes et les comités d'éthique**

Les échanges entre les autorités compétentes et les comités d'éthique diffèrent 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'AC, la Pologne faisant exception à la règle. La Hongrie utilise une approche de guichet unique où l'AC, et non le promoteur, interagit avec le CE 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. De même, la décision finale de l'AC 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 demandes d'essais cliniques.

- **Les variations dans l'interprétation de la définition du médicament expérimental**

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 (SUSAR), l'étiquetage et l'approvisionnement par le promoteur.

- **Le champ de la législation relative à la recherche clinique**

Le champ 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 Etats membres de l'UE ont alors choisi d'appliquer un champ plus large que celui présenté par la directive. 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.

La forme juridique du Règlement ne nécessite pas de transposition dans le droit national des pays membres. Il s'applique directement, il n'y a plus de possibilité de différences d'interprétation.

3) Centralisation

En plus de l'objectif d'harmonisation, le règlement a également une volonté de centraliser l'évaluation au sein de l'Union européenne. Cela aura pour but de gagner en efficacité. En effet, un seul Etat Membre Rapporteur (EMR) se chargera de coordonner l'évaluation scientifique (partie I du dossier) avec les autres Etats Membres Concernés (EMC).

4) La reconnaissance du rôle des patients

Le Règlement européen n°536/2014 prévoit la reconnaissance du rôle des patients dans les essais cliniques. C'est pourquoi, il est désormais obligatoire pour le promoteur de retranscrire le protocole ainsi que les résultats dans un résumé écrit dans un langage clair et compréhensible par tous.

Les résumés sont accessibles à tous mais s'adressent essentiellement aux patients ayant participé à l'essai et à leurs aidants. C'est pour cette raison qu'un vocabulaire adapté à des personnes non spécialisées dans le domaine médical est employé. Avec la directive 2001/20/CE, les résultats étaient publiés dans la base EudraCT seulement dans un langage technique.

Dans les résumés en langage simple, on y retrouve :

- 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'EC.

Ils ne contiennent pas d'informations commercialement confidentielles (par exemple, les données relatives à la fabrication du médicament expérimental), de données personnelles (toute information relative à une personne identifiée ou identifiable, i.e. l'adresse électronique ou le numéro de téléphone des investigateurs), de communications confidentielles entre les états membres de l'EEE.

***Remarque :** Pour les essais cliniques pédiatriques, une version du résumé vulgarisé axée sur l'enfant est élaborée. Celle-ci est adaptée aux enfants. En effet, elle est complétée d'illustrations pour s'adresser au mieux à des enfants et les aider à comprendre les résultats de l'EC.*

En outre, l'avis de personnes de profession non médicale, notamment des patients ou des associations de patients, devra être pris en compte pour l'émission de l'avis du CE, nécessaire au lancement et à la poursuite d'essais cliniques. Cette exigence vise à intégrer l'avis du patient comme une preuve de l'implication du patient dans le processus d'autorisation d'un EC. Le règlement européen n°536/2014 introduit également la possibilité d'impliquer les patients ou leurs représentants dans la conception de l'EC (53).

5) Une volonté de transparence

Afin d'améliorer la transparence dans le domaine des essais cliniques et d'en maintenir un degré suffisant, l'ensemble des informations accessibles au public sont publiées sur CTIS dès la décision rendue, que l'essai soit accepté ou non.

Cette transparence instaurée par le nouveau règlement répond à la fois aux associations de patients qui font référence à un certain nombre de cas où un processus d'enregistrement 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. Cette transparence doit aussi tenir compte de la nécessité de protection industrielle. Bien que les partenaires industriels aient reconnu la nécessité d'un processus plus transparent, ils soulignent également de protéger les informations commerciales confidentielles afin d'éviter la menace d'une concurrence déloyale qui pourrait rendre le marché européen moins attrayant (54).

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 EC par des EMC.

Remarque: 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.

Le promoteur transmet un résumé des résultats de l'EC à la base de données de l'Union dans un délai d'un an après la fin de l'EC. Il est obligatoire de rendre public les résultats des études cliniques, que ces résultats soient positifs ou négatifs. Cela permettra l'accès aux données recueillies tout au cours de la recherche clinique. Cette disposition présente un intérêt évident d'un point de vue scientifique, en particulier pour la réalisation de méta-analyses (techniques d'analyses 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 tendre 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, en réalisant 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.

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.

Grâce au nouveau Règlement, l'accès aux informations sur les essais cliniques publiées sur la plateforme CTIS a 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 (53).

B) Portail européen CTIS

La base de données de l'Union, présentée dans la figure 7 est constituée et gérée par l'EMA, en collaboration avec les Etats membres et avec la Commission européenne, pour rationaliser et faciliter le flux d'informations (entre les promoteurs et les Etats membres de l'EEE ainsi qu'entre les Etats membres). Lors des mises à jour de ce registre, l'Agence Européenne des Médicaments veille à éviter les doubles emplois inutiles entre cette dernière et les bases de données EudraCT et Eudravigilance.

Cette 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 contient toutes les informations concernant l'EC communiquées via le portail de l'Union. Afin de faciliter la recherche d'informations spécifiques, toutes les données y sont consignées sous une forme facilement consultable grâce :

- Au numéro UE essai, qui reliera les données apparentées,
- Aux liens hypertextes, qui associeront les données et les documents afférents.

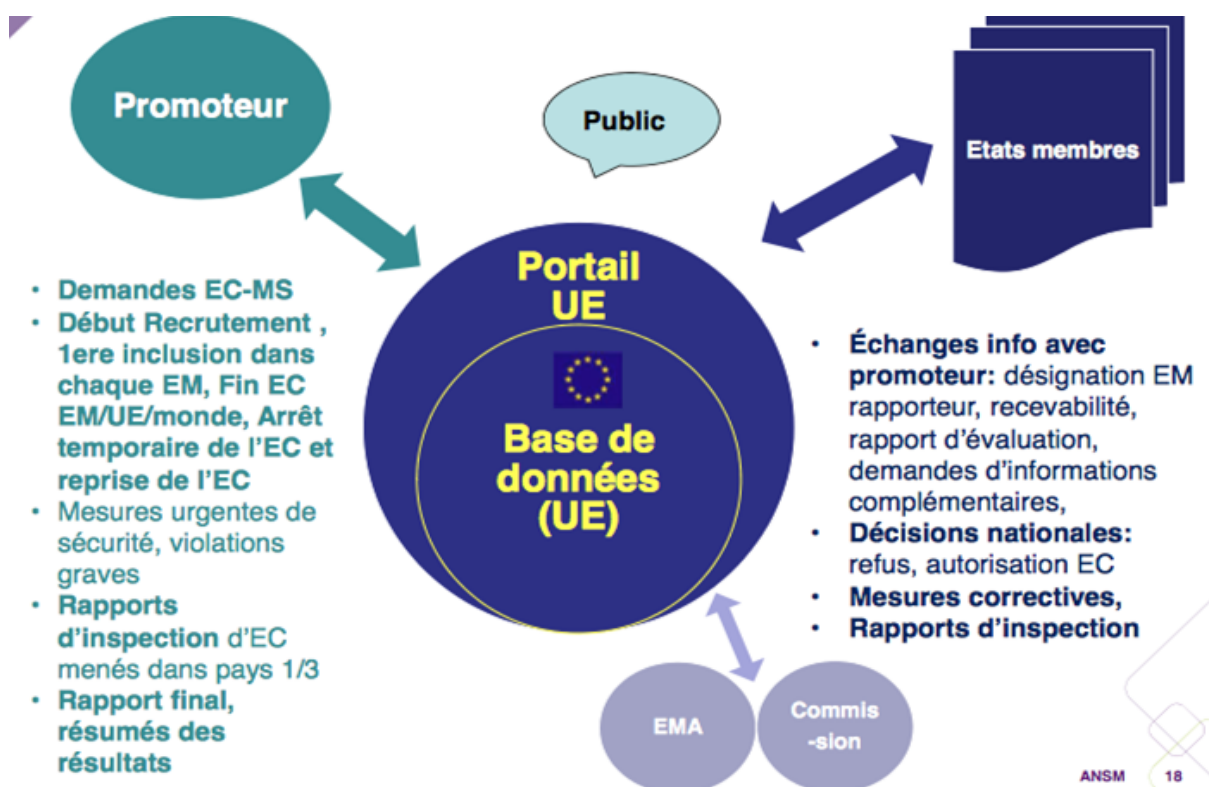


Figure 7 : Portail Européen CTIS et ses différentes interfaces (55)

1) Objectifs du portail européen

a) Digitalisation et amélioration de l'efficacité (56)

Le CTIS est le point d'entrée unique pour les informations relatives aux essais cliniques dans l'UUE et dans l'EEE. Le portail comprend un dossier unique de demande d'EC, couvrant les demandes d'EC soumises aux états membres de l'UE/EEE (y compris la soumission aux autorités nationales compétentes (ANC) et aux comités d'éthique) et l'enregistrement de l'EC dans un registre public, le tout en une seule soumission intégrée.

Le CTIS fournit des procédures de demande électronique harmonisées et simplifiées sur le cycle de vie des essais cliniques dans l'UE/EEE.

Le CTIS n'est toutefois pas un système de gestion des essais cliniques. Les promoteurs ne peuvent y stocker des informations sur un EC. Bien que CTIS fournisse des archives numériques sécurisées de documents, de décisions et d'informations sur un EC, les promoteurs doivent tout de même conserver leur propre système de gestion de l'information pour stocker les informations nécessaires à des fins de conformité. L'échange d'informations entre les promoteurs et les Etats membres est entièrement électronique dans le CTIS. Dans le CTIS, les EM collaboreront et se coordonneront entre eux pour l'évaluation et la supervision des essais cliniques, ce qui aboutit à une seule décision par Etat membre concerné.

Les documents peuvent être téléchargés mais pas créés dans le CTIS.

b) Augmentation de la transparence (56)

Le CTIS offre des informations consultables sur les essais cliniques aux patients, aux professionnels de la santé et au grand public. Les résultats des essais cliniques sont disponibles sous la forme d'un résumé technique et en langage non spécialisé, courant. Les informations peuvent être extraites en recherchant un essai particulier ou plusieurs essais pour des détails liés au traitement.

c) Amélioration de la sécurité des patients (56)

La sécurité des patients dans les essais cliniques est améliorée car le CTIS fournit une solution électronique pour la sécurité des essais.

Le CTIS facilite une évaluation harmonisée de la sécurité en Europe, soutenue par des modèles de rapports d'évaluation convenus d'évaluation.

Le module d'essais cliniques d'EudraVigilance permet la déclaration électronique des effets indésirables graves inattendus et suspectés. Le module d'EC d'EudraVigilance permettra aux promoteurs de déclarer par voie électronique les SUSAR et de les réacheminer vers les Etats Membres.

Le CTIS fournit un référentiel électronique des rapports annuels de sécurité (RAS).

d) Encourager l'innovation et la recherche (56)

Le CTIS est un outil intuitif unique qui facilite la soumission des demandes d'essais cliniques, y compris pour les essais multinationaux, ce qui facilite l'étude des maladies rares, par exemple. Il permet également de soutenir les travaux universitaires innovants. Le CTIS permet de rechercher et d'exporter des données structurées sur les essais cliniques afin de permettre aux scientifiques d'établir des rapports efficaces. Un EC peut être étendu à plusieurs Etats membres, par exemple pour améliorer les taux de recrutement.

2) Côté promoteur (56)

Les promoteurs peuvent sur le portail européen CTIS :

- Gérer les utilisateurs et les rôles d'utilisateur
- Compiler les demandes d'essais cliniques initiales et amendements substantiels d'EC
- Cross-reference vers les documents d'autres essais cliniques
- Soumettre des demandes d'EC pour évaluation par les Etats membres
- Recevoir des alertes et des notifications pour les essais en cours dans CTIS
- Répondre aux demandes d'information et consulter les dates limites
- Rechercher et accéder aux essais cliniques
- Emettre des notifications relatives aux étapes clés du cycle de vie de l'essai (par exemple, début du recrutement, fin du recrutement)
- Enregistrer les résultats des essais cliniques
- Soumettre des rapports annuels sur l'innocuité

Les informations qui s'y retrouvent sont les demandes d'essais cliniques et les demandes de modifications substantielles. Il y a aussi les informations concernant le début du recrutement, la première inclusion dans chaque EM, la fin de l'EC dans chaque EM, dans l'UE et dans le monde, l'éventuel arrêt temporaire de l'essai et la reprise de l'essai. Les mesures urgentes de sécurité ainsi que les violations graves sont également présente dans le CTIS. Les rapports d'inspections de l'essai menés dans les pays sont également présents sur le portail. Il y a également le rapport final et les résumés des résultats.

3) Côté Etats membres (56)

Du côté des Etats Membres, il y a plusieurs fonctionnalités :

- Gérer les utilisateurs et les rôles d'utilisateur
- Consulter les dossiers de demande d'EC
- Gérer les tâches liées à l'évaluation des essais cliniques
- Collaborer avec l'ensemble des Etats Membres
- Recevoir les alertes et les notifications pour les essais en cours dans le CTIS
- Télécharger les documents soumis par les promoteurs d'essais cliniques
- Enregistrer les inspections des sites et les essais cliniques
- Effectuer des contrôles dans l'Union
- Evaluer les rapports annuels de sécurité

Ont accès à l'espace EM, les autorités compétentes des EM, les comités d'éthiques, l'EMA et la commission européenne.

Le portail CTIS regroupe donc les échanges des informations avec les promoteurs : désignation de l'EM rapporteur, la recevabilité, le rapport d'évaluation et les demandes d'informations complémentaires. Il y a également les décisions nationales (refus et autorisation des essais cliniques), les mesures correctives et les rapports d'inspection.

4) Partie publique (56)

Sur la partie publique, les informations publiées sont :

- Rapports d'évaluation de la partie I et II (en même temps que la décision rendue sur l'EC): report de la publication possible sur justification du promoteur
- N° UE de l'EC,
- Nom et adresse du promoteur,
- Nom de l'investigateur, résumé de son CV, adresse du lieu de recherche,
- Type d'EC (par exemple, EC de bioéquivalence chez des volontaires sains),
- Nature et date de la décision sur l'EC,
- Date de début d'EC, date de début et fin de recrutement, date de fin d'EC dans les EMC et globale y compris date d'arrêt prématuré,
- Déclaration de l'établissement où se déroule l'EC à propos des lieux de recherche,
- Déclaration à propos de tout élément pouvant influencer l'impartialité des investigateurs tels que les intérêts économiques ou les appartenances institutionnelles.
- Le protocole
- La note d'information des participants
- Le dossier du médicament (sauf la partie relative à la qualité du médicament)
- La BI
- Résumé des résultats de l'EC
- Rapports d'inspections, contrôle par l'UE, informations concernant des violations graves
- Déclarations d'EI graves et inattendus, d'autres événements inattendus, de mesures urgentes de sécurité, arrêt de l'EC pour raison de sécurité

Les patients, leurs aidants, les associations de patients ainsi que toute personne intéressée par l'essai peuvent y avoir accès.

C) Demande initiale d'autorisation d'essai clinique (57)

La DAEC se déroule en plusieurs étapes qui sont décrites ci-après.

1) Constitution du dossier de demande

Le dossier de demande initiale comporte les documents obligatoires suivants, présentés dans le tableau 3 :

- La lettre d'accompagnement qui doit comporter en plus du numéro EudraCT, un numéro universel d'essai (universal trial number). Des informations supplémentaires sont requises à l'instar de la justification du positionnement de l'essai en EC à faible niveau d'intervention. De plus, dans le cas d'une re-soumission, il doit être spécifié comment les questions non résolues lors de la première soumission ont été traitées.
- Le formulaire de demande de l'Union
- Le protocole, le résumé du protocole en français

- La BI qui doit toujours être élaborée selon les réglementations internationales actuelles
- Le DME
- Le contenu de l'étiquetage des médicaments expérimentaux
- Les modalités de recrutement
- La lettre d'information des participants
- Le formulaire et procédure de consentement
- L'aptitude des investigateurs
- L'adéquation des équipements
- L'attestation d'assurance
- Les dispositions financières
- La preuve de la conformité du traitement des données avec le RGPD

Documents du dossier de demande d'AEC	
Lettre d'accompagnement	Partie I du dossier Destiné à l'EMR
Formulaire de demande de l'Union	
Protocole	
BI	
Documents relatifs au respect des BPF pour le ME	
DME	
Dossier du médicament auxiliaire	
Avis scientifique et plan d'investigation pédiatriques	
Contenu de l'étiquetage pour les ME	
Modalités de recrutement	Partie II du dossier Destiné à chaque ME concerné
Information des participants, formulaire de consentement éclairé et procédure de consentement éclairé	
Aptitude de l'investigateur	
Adéquation des équipements	
Preuve d'affiliation à une assurance ou à un mécanisme d'indemnisation	
Dispositions financières et autres	
Preuves du paiement de droits	
Preuve de conformité du traitement des données avec la législation de l'Union sur la protection des données	

Tableau 3 : Liste des documents du dossier de DAEC à déposer sur le portail européen CTIS

***Remarque :** Le DME pour les placebos n'est plus détaillé car il est précisé qu'aucun document additionnel n'est requis si le placebo a la même composition que le médicament expérimental (à l'exception de la substance active) et s'il est produit par le même fabricant.*

2) Dépôt du dossier sur le portail européen CTIS

Le promoteur dépose le dossier de demande d'AEC sur le portail européen. Le portail européen permet de coordonner le processus d'évaluation entre le promoteur et les différents Etats impliqués dans l'essai soumis.

3) Validation de la demande

La validation de la demande et le choix de l'EMR sont renseignés dans l'article 5 du règlement. Comme présenté dans la figure 8, le promoteur doit en premier lieu déposer le dossier de demande d'AEC via le portail de l'Union et proposer un Etat Membre rapporteur. Si l'EM choisi comme rapporteur par le promoteur refuse de jouer le rôle de rapporteur, les autres Etats concernés peuvent émettre le souhait d'assurer ce rôle. L'EMR sera choisi par concertation entre les Etats membres concernés. Si aucun accord n'est conclu, l'EM proposé initialement deviendra rapporteur. Dans un délai de 6 jours, l'EMR confirme son statut au promoteur et aux EM via le portail. Puis dans un délai de 10 jours à compter du dépôt, l'EMR valide la demande. Si l'EMR ne notifie rien au promoteur dans les délais impartis, le dossier de demande est réputé valide. Si le dossier est incomplet, le promoteur dispose de 10 jours additionnels pour compléter sa demande et l'EMR a alors 5 jours pour notifier la validation du dossier.

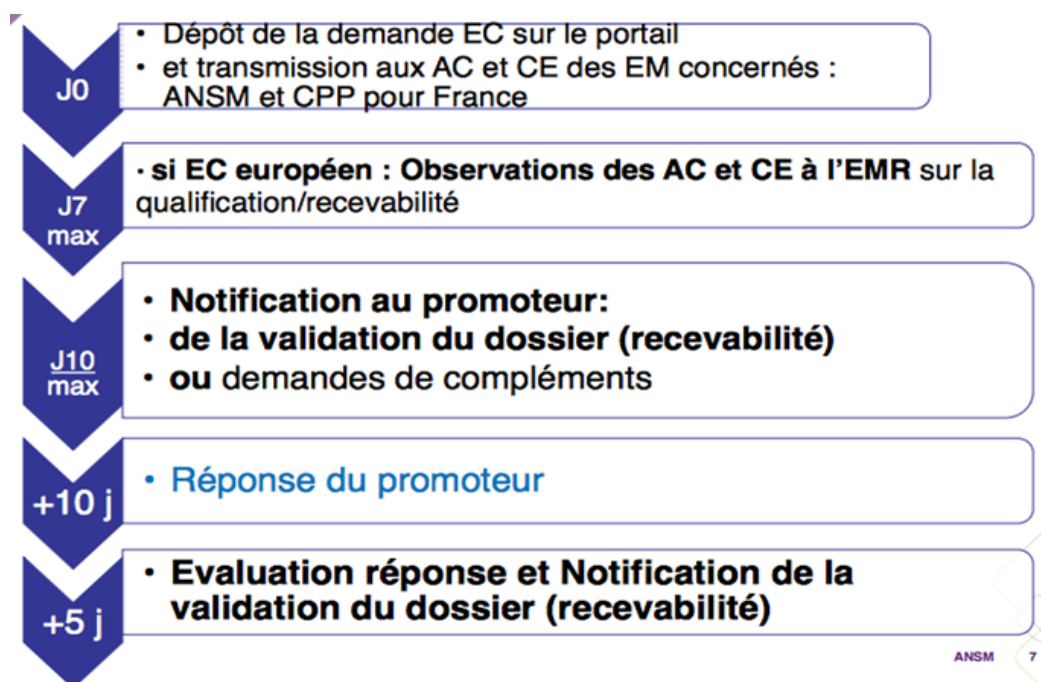


Figure 8 : Calendrier de validation de la DAEC selon le Règlement n°536/2014

4) Evaluation de la demande

Le processus d'évaluation, décrit dans le deuxième chapitre du règlement (23), est double : évaluation scientifique et évaluation éthique.

a) Partie scientifique, partie I (article 6)

L'évaluation de la partie scientifique se fait de manière coordonnée entre EM pour les EC multi-Etats ou par EM concerné si l'essai se déroule dans un seul pays. L'évaluation est effectuée par les autorités compétentes. Le rapport d'évaluation de cette partie I conclut uniquement sur les documents attenants à cette partie. L'EMR rédige le rapport de cette partie en évaluant :

- Le choix de la classification de l'EC ;
- Les aspects concernant les bénéfices attendus sur le plan thérapeutique et de la santé publique ;
- Les risques et les inconvénients inhérents à l'inclusion du participant dans l'essai ;
- Le respect des BPF, des conditions d'importation et des exigences d'étiquetage ;
- La BI

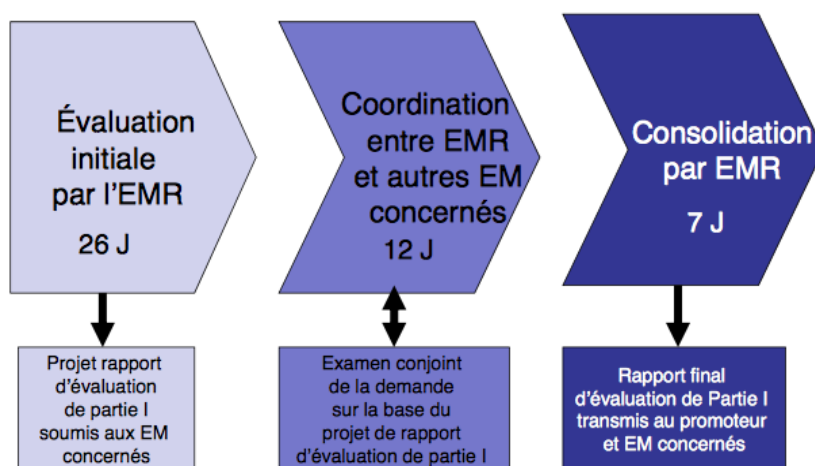


Figure 9 : Calendrier de l'évaluation de la partie scientifique (partie I) de la demande d'AEC en l'absence de question selon le Règlement n°536/2014

Cette étape dure 45 à 76 jours selon les informations complémentaires demandées ou non au promoteur et peut se décomposer en trois phases (si plus d'un EM est impliqué dans la procédure) comme présenté sur la figure 9. Pendant la phase d'évaluation initiale (J10 à J26), l'EMR a 26 jours à compter de la date de validation pour élaborer un projet de rapport d'évaluation scientifique et l'envoyer aux EM concernés. Ensuite, durant la phase d'examen coordonné (J26 à J38), les EM concernés ont 12 jours pour examiner et commenter le projet de rapport. Enfin, la phase de consolidation (J38 à J45) laisse 7 jours à l'EMR pour finaliser le rapport en prenant en compte les observations des EM.

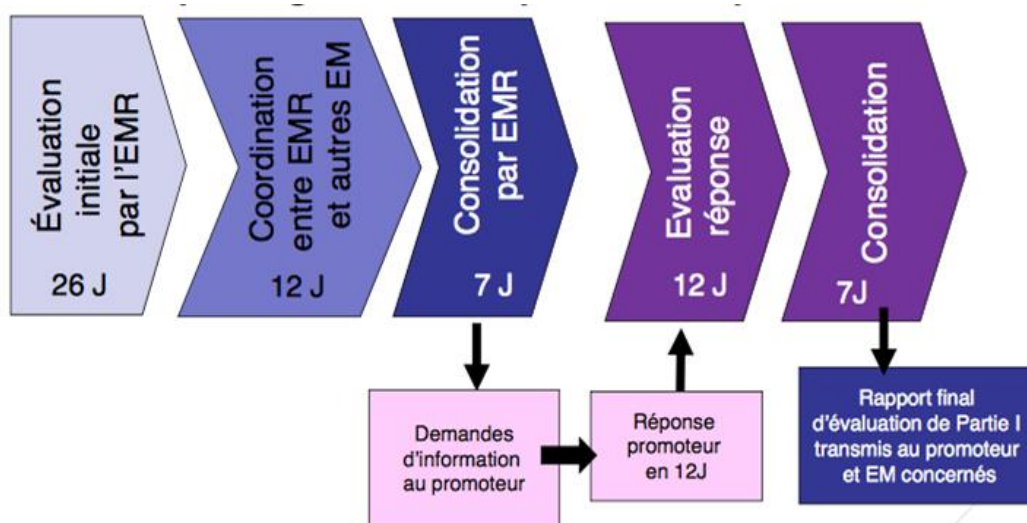


Figure 10 : Calendrier de l'évaluation de la partie scientifique (partie I) de la demande d'AEC en cas de question selon le Règlement n°536/2014

Si des informations complémentaires sont requises, il est prévu que des questions puissent être posées au promoteur mais seulement par l'EMR. Comme nous pouvons le voir sur la figure 10, le promoteur aura alors 12 jours pour répondre, puis l'EMR et les EM auront à leur tour 12 jours pour examiner et mettre en commun leurs commentaires. L'EMR sous 7 jours rédigera le rapport final.

b) Partie éthique, partie II (article 7)

L'évaluation de la partie éthique se déroule en parallèle de l'évaluation de la partie I avec des délais similaires (45 à 76 jours) comme présenté en figure 11. L'évaluation de la partie éthique s'effectue au niveau national par chaque EM et n'est donc pas coordonnée par l'EMR. Elle est examinée par l'ensemble des comités d'éthique qui jugent essentiellement de la protection des personnes. Comme pour la partie I, le rapport d'évaluation de cette seconde partie doit donner des conclusions uniquement sur les documents cités ci-dessous. Les comités d'éthique s'attacheront à déterminer si cette partie est conforme :

- Aux exigences relatives au consentement éclairé ;
- Aux modalités d'indemnisation ou de compensation et de recrutement des participants ;
- A la gestion des échantillons biologiques ;
- Et à la pertinence du choix des participants et des sites d'EC selon les objectifs de l'étude.

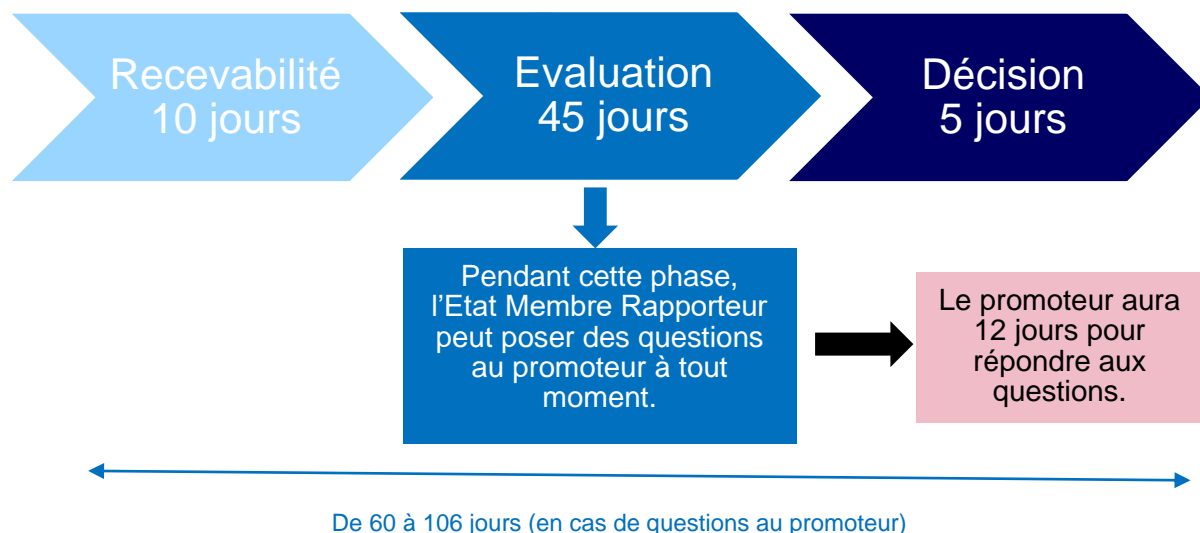


Figure 11 : Calendrier de l'évaluation de la partie éthique (partie II) de la demande d'AEC selon le Règlement n°536/2014

Cette étape dure également 45 à 76 jours, la validité de la durée étant due à la demande d'informations complémentaires ou non au promoteur. Le CE a 45 jours pour rédiger le rapport d'évaluation de la partie II. Si des informations complémentaires sont requises, le promoteur aura 12 jours pour répondre, et les comités d'éthique auront alors 19 jours pour émettre le rapport final.

Cette partie II peut ne pas être soumise en même temps que le dépôt initial de la partie I et donc ne pas être évaluée en parallèle. En effet, selon l'article 11, à la demande du promoteur, la partie II peut être déposée dans les deux ans suivants la publication des conclusions de la partie I.

5) Notification de la décision

Au terme du processus, une décision unique par EM sera rendue, qui inclura la décision de l'AC et celle du CE.

La réponse de la partie scientifique (partie I) peut être de trois natures :

- Acceptable
- Acceptable sous condition (conditions qui, de par leur nature, ne peuvent pas être remplies au moment de cette autorisation)
- Non acceptable,

Jointe à la conclusion de l'évaluation de la partie II qui peut être uniquement de deux sortes, à savoir favorable ou défavorable.

Cet ensemble constitue le rapport d'évaluation. Cette décision devra être émise dans les 5 jours suivants la dernière conclusion publiée par notification via le portail de l'Union.

Si les conclusions de la partie I et de la partie II sont acceptables dans l'ensemble des pays, l'AEC est approuvée dans l'ensemble des EM concernés.

Au contraire, si la conclusion de la partie I (émise par l'EMR) n'est pas acceptable, l'AEC est refusé dans l'ensemble des EM. De plus, si la conclusion de la partie I est acceptable mais qu'un EM concerné n'est pas d'accord avec la décision de l'EMR, c'est-à-dire est en désaccord avec le rapport d'évaluation de la partie I : cet EM communique son désaccord et envoie ses justifications à la Commission européenne, aux autres EM concernés et au promoteur via le portail de l'Union. Ce désaccord peut être de trois sortes, soit :

- Il considère que la participation d'un participant à l'EC lui donnerait accès à un traitement de qualité inférieure par rapport à la pratique clinique normale dans l'EM considéré ;
- Il constate une violation de la législation nationale ;
- L'EM estime que la sécurité des participants ou la fiabilité et la robustesse des données sont contestables (article 8.2 du règlement).

De même, si la conclusion de la partie I est acceptable, mais que la partie II est jugée non conforme par un CE, l'AEC est refusé dans cet EM. Cependant, le règlement prévoit une procédure d'appel en cas d'un tel refus.

6) Calendrier

Une fois déposée sur le portail européen par le promoteur (cf. figure 13), l'instruction d'une demande initiale d'AEC se déroule comme vu précédemment en 3 étapes (validation, évaluation et notification de la décision).

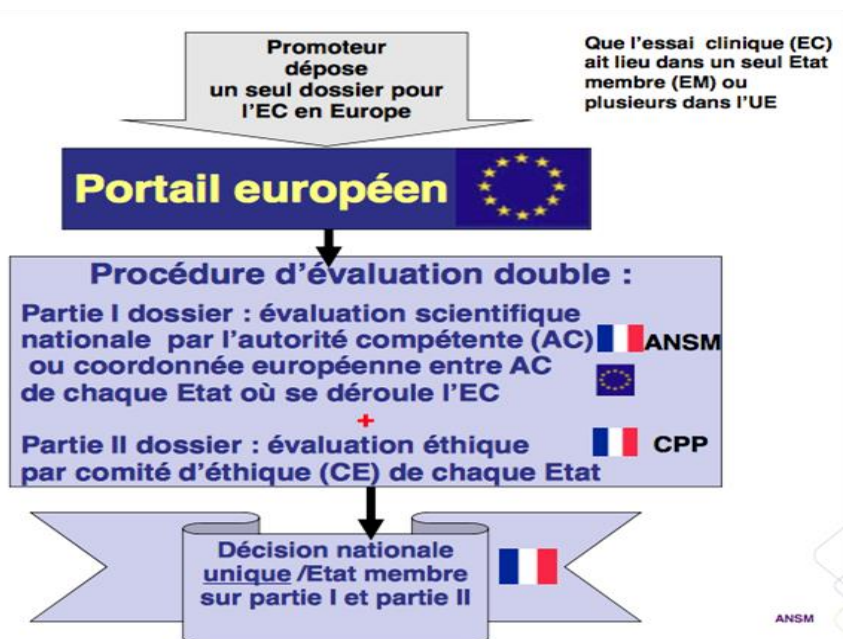


Figure 12 : Procédure d'évaluation double d'une demande d'autorisation initiale d'un EC selon le Règlement n°536/2014 (55)

Selon le calendrier d'évaluation en figure 13, la décision pourra être rendue en 60 jours minimum et 106 jours maximum dans le cas de questions (si les étapes d'évaluation scientifique et éthique sont évaluées en parallèle). Dans le cas des médicaments de thérapie innovante (MTI), un délai additionnel de 50 jours est accordé aux EM afin qu'ils puissent consulter des experts (57).

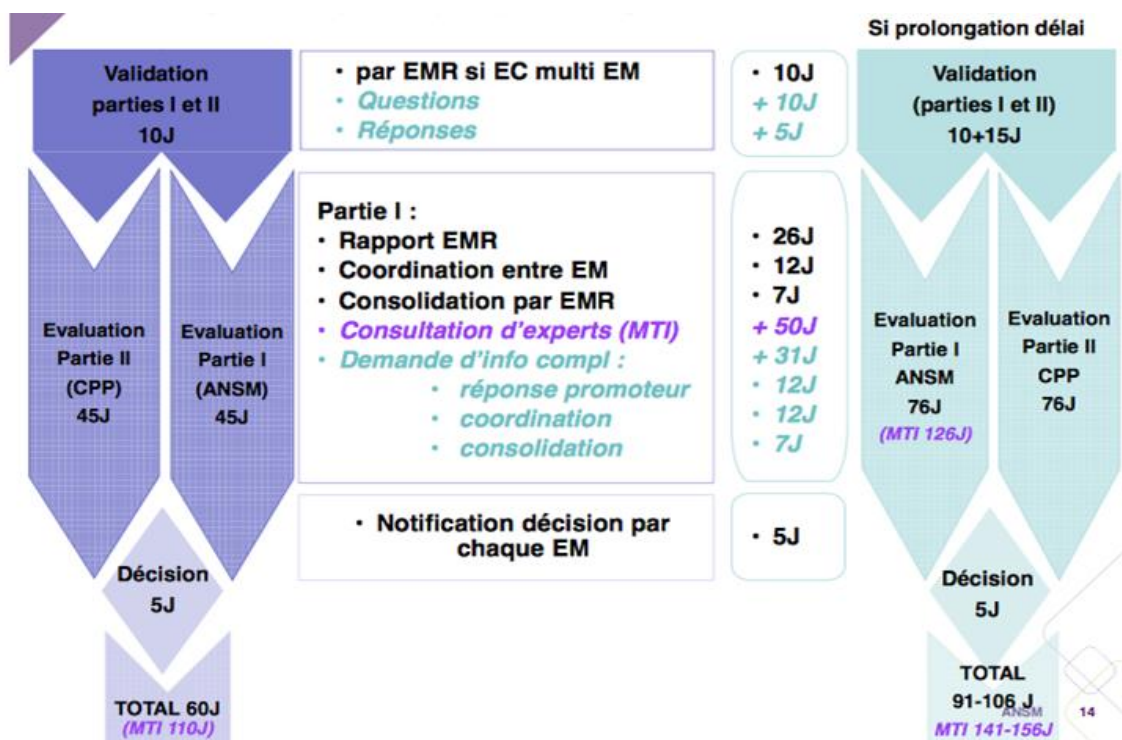


Figure 13 : Calendrier de la demande d'évaluation d'autorisation d'EC selon le Règlement n° 536/2014 (55)

Remarques :

- Si un EM ne notifie pas sa décision au promoteur dans les délais impartis, la conclusion de la partie I fait aussi décision pour cet EM (accord tacite).
- Lorsque le promoteur ne fournit pas les informations complémentaires dans les délais qui sont dus, la demande devient caduque (article 5 du règlement).
- L'AEC deviendra également caduque dans un EM s'il n'y a pas d'inclusion de patient dans ce pays dans les deux ans suivant l'approbation (article 8.9 du règlement). Une prolongation peut toutefois être demandée.
- En France, selon la directive 2001/20/CE, le délai était d'un an à la suite de l'autorisation (une prorogation est néanmoins possible sur justification). Contrairement aux EM, le promoteur peut décider de retirer sa demande pendant l'évaluation mais le fera alors dans l'ensemble des EM concernés (article 12 du règlement).
- A la suite du retrait ou du rejet d'une demande d'autorisation, le promoteur est libre de redéposer une nouvelle demande dans les mêmes pays ou dans d'autres pays. Elle

sera jugée comme une nouvelle demande pour un essai distinct sans prise en compte de la première demande (article 13 du règlement). Comme cela a été vu précédemment en analysant le processus d'évaluation, les comités d'éthique ne peuvent pas conclure à un avis favorable sous condition contrairement aux autorités compétentes.

D) L'ajout d'Etats membres

Un mécanisme est prévu pour déployer l'EC dans des EM additionnels suite à l'autorisation initiale. La soumission de la demande d'AEC dans de nouveaux pays se fait par l'intermédiaire du portail de l'Union. Les EM ayant déjà autorisé l'EC lors de la soumission initiale n'ont pas besoin d'être impliqués dans cette nouvelle évaluation, excepté l'EMR.

L'EMR reste le même que lors de la procédure initiale.

Concernant l'évaluation de la partie I, si l'EMR juge la demande d'AEC acceptable, il soumet ses conclusions sur la partie I du rapport d'évaluation via le portail au promoteur. Si le nouvel EM a des commentaires, il a 47 jours pour informer l'EMR. L'EMR pourra alors demander des informations complémentaires au promoteur, ce qui allongera la procédure de 31 jours maximum (idem que pour la procédure initiale).

Pour l'évaluation de la partie II, le nouvel EM a 52 jours pour notifier sa décision au promoteur. S'il a besoin d'informations complémentaires venant du promoteur, celui-ci aura 12 jours pour communiquer ses informations et le nouvel EM aura alors 19 jours pour finaliser son évaluation (article 14 du règlement).

Cet EM additionnel peut décider de se retirer de la procédure d'évaluation dans des conditions identiques à celle de la procédure de demande initiale. Par ailleurs, le promoteur ne peut pas soumettre un AEC dans un EM additionnel si la décision initiale de l'autorisation n'a pas été rendue (article 14.1 du règlement) ou si une procédure est en cours (i.e. MS) (article 14.12 du règlement).

E) Pouvoirs des autorités compétentes

Un EM concerné peut décider de révoquer, suspendre ou demander au promoteur de modifier son EC s'il considère que les exigences du règlement ne sont pas respectées. Ces mesures s'appliquent uniquement à son territoire mais il doit informer tous les autres EM concernés via le portail immédiatement après avoir pris une de ces mesures. Il peut consulter les autres EM préalablement à sa décision. Excepté si une action immédiate est requise, le promoteur et/ou l'investigateur disposent d'un délai de 7 jours pour émettre leur avis (article 77 du règlement).

Des inspections sont menées par les EM pour veiller au respect du règlement. Elles sont conduites par des inspecteurs désignés par les EM qui doivent justifier des qualifications adaptées et d'une formation adéquate. Les Etats notifient leur intention de mener des inspections aux autres EM, à la Commission et à l'EMA sur le portail de l'Union et y publient

les résultats de ces inspections. Grâce à cette disposition, l'EMA peut coordonner la coopération entre les différents EM et ainsi éviter des inspections simultanées dans les EM ou les pays tiers (article 78 du règlement).

F) Fonctions des promoteurs et investigateurs

Les fonctions de promoteurs et d'investigateurs sont conservés et leurs responsabilités restent similaires par rapport à la Directive 2001/20/CE. Dans le Règlement, il y a possibilité d'avoir plusieurs promoteurs pour un même essai (article 72 du Règlement). Celui-ci peut déléguer tout ou partie des tâches qui lui incombent à un tiers (personne, entreprise, institution ou organisation) par le biais d'un contrat écrit conformément aux BPC. Sa responsabilité demeure pour autant engagée notamment à l'égard de la sécurité des sujets. Il est établi que le promoteur et l'investigateur peuvent être la même personne (article 71 du règlement) (58).

Dans le cas de « co-promotion », un même essai aura plusieurs promoteurs qui seront tous solidairement responsables. Ils auront tout de même la possibilité de désigner un co-promoteur qui sera responsable de la soumission des demandes d'AEC sera le point de contact pour les participants, les investigateurs et les EM. Il sera également chargé de mettre en place les mesures correctives exigées par un EM.

Si le promoteur est établi en dehors de l'Union, il lui est imposé de recourir à un représentant légal qui est établi au sein de l'UE. Le respect des obligations du promoteur est assuré par ce représentant et toute communication avec ce dernier vaut communication avec le promoteur (article 74 du règlement) (58).

Les responsabilités civiles et pénales du promoteur et de l'investigateur restent inchangées et régies par le droit de l'Union ou le droit national (article 95 du règlement) (58).

G) Reconnaissance du rôle des patients

Comme évoqué précédemment, les promoteurs ont l'obligation de publication d'un résumé écrit dans un langage clair et d'une manière compréhensible au grand public. De plus, l'avis des patients et des associations de patients doit être pris en compte pour l'émission de l'avis du CE. La possibilité d'implication des patients ou leurs représentants dans la conception de l'EC est introduite dans le règlement.

Concernant la protection des participants et le consentement, des nuances sont apportées par le règlement en comparaison avec la directive 2001/20/CE mais sans changements majeurs. L'Article 28 du règlement (58) définit les règles générales s'appliquant.

Premièrement, le promoteur peut demander au participant ou à son représentant légal d'accepter que ses données soient utilisées en dehors de l'essai exclusivement à des fins

scientifiques. Ainsi, à son inclusion, le participant donnera un consentement général ou « broad consent » et non un consentement limité à l'essai en question.

De plus, un participant peut se retirer à tout moment d'un essai en révoquant son consentement, comme cela était déjà le cas sous le régime de la directive à la nuance près que ce retrait est sans incidence sur les activités déjà menées et sur l'utilisation des données obtenues. Selon la Directive 2001/20/CE, lorsqu'un patient quitte une étude avant sa fin, il est exigé de solliciter son accord pour garder ses données et il est au courant que ses données collectées soient supprimées. Or, cette suppression porte atteinte à la validité et la robustesse des résultats. Ce processus apparaît donc à présent simplifié et devrait renforcer la robustesse des résultats.

1) « Essais en grappes »

Une nouvelle catégorie d'essai est créée afin d'encadrer les « essais en grappes ». Pour les EC par grappes qui sont réalisés sur des groupes de patients dans un endroit donné à l'échelle d'un hôpital ou d'une ville par exemple, des moyens simplifiés de consentement éclairé sont créés (article 30 du règlement) (58). En effet, pour ce type d'essai un Etat peut déroger à certaines contraintes, à condition que les sujets aient accès aux informations adéquates et qu'ils aient la possibilité de se retirer de l'étude. Il peut être contesté que cela restreint le droit des participants, néanmoins, leur mise en place est restrictive et sera limité aux essais à faible niveau d'intervention impliquant des médicaments autorisés et utilisés conformément à leur AMM.

2) Majeurs sous tutelle ou curatelle et mineurs

Le recueil du consentement dans le cas des EC menés chez des majeurs sous tutelle ou curatelle (article 31 du règlement) (58) ou des mineurs (article 32 du règlement) (58) reste assez similaire à ce qui était défini par la directive. Un changement est à noter : si le mineur atteint l'âge majeur pendant le déroulement de la recherche, il devra donner son consentement avant de poursuivre cette dernière.

3) Femmes enceintes et allaitantes

Un article est créé pour préciser le cadre de la participation des femmes enceintes ou allaitantes à un EC. Elles peuvent être incluses dans un essai uniquement si :

- Un bénéfice direct est potentiellement attendu, pour la femme ou son embryon, fœtus ou l'enfant après sa naissance, supérieur aux risques encourus et aux contraintes ;
- Il n'y a pas de bénéfice direct pour la mère ou son enfant mais l'essai ne peut être réalisé que sur des femmes enceintes ou allaitantes. Les résultats de cet essai pourront être profitables à d'autres femmes et il ne présente qu'un risque prévisible et une contrainte minime.

Cette spécificité est déjà encadrée en France par l'article L 1121-5 du CSP.

4) Situation d'urgence

En situation d'urgence, comme en cas de détresse respiratoire du patient (article 35 du règlement), le consentement peut être sollicité après l'hospitalisation uniquement si un certain nombre de conditions est respecté. En France, cette disposition existe déjà depuis 1988 et est définie à l'article L 1122-1-2 du CSP (59). Cependant, le règlement est plus précis puisqu'il limite cette exemption aux essais qui instaurent un risque minimal et une contrainte minimale pour le participant en comparaison avec le traitement standard (de référence) utilisé dans sa pathologie. Dès que possible, l'intéressé est informé et son consentement éclairé doit être obtenu pour poursuivre sa participation. S'il refuse le consentement, il peut s'opposer à l'utilisation des données recueillies dans le cadre de cette recherche.

5) Autre situation

Enfin, les EM peuvent maintenir des mesures nationales supplémentaires (article 34 du règlement) (58) pour certaines catégories de personnes comme les personnes privées de liberté (ce qui existait déjà en France également).

En résumé, le Règlement limite les différences de transposition variables entre les Etats Membres même si les Etats disposent tout de même d'une marge de manœuvre. Par exemple, la détermination du représentant légal du patient restera hétérogène.

H) Médicaments expérimentaux et auxiliaires

La définition des médicaments n'est pas modifiée par le Règlement. Cependant, la notion de médicaments auxiliaires (définis comme les médicaments non expérimentaux selon la directive) est introduite. Les médicaments auxiliaires sont définis comme des « médicaments utilisés pour les besoins d'un EC conformément au protocole, mais non comme médicament expérimental ». La notion de médicament autorisé est également introduite. Par conséquent, seuls les médicaments auxiliaires autorisés peuvent être utilisés lors des essais. Il est donc obligatoire de justifier dans le protocole, l'utilisation d'un médicament auxiliaire non autorisé si le promoteur est contraint d'y recourir.

La fabrication des médicaments expérimentaux reste identique à ce qui s'applique selon la directive, c'est-à-dire que le respect des BPF demeure la règle et s'applique désormais également aux médicaments auxiliaires.

La personne qualifiée voit sa responsabilité augmentée (article 62 du règlement) (58). Ipso facto, en plus de devoir s'assurer que chaque lot de médicament expérimental est conforme aux BPF, il doit vérifier également qu'il soit conforme aux exigences fixées par le Règlement (article 63 du règlement). Elle doit également tenir à disposition du promoteur le dossier de certification de chaque médicament de l'essai (qui permet leur libération) en cas de demande par un EM concerné, ce qui n'était pas le cas auparavant.

I) Procédure d'évaluation de modification substantielle (57)

1) Déroulé de l'instruction de la demande de modification substantielle

Le processus d'évaluation des amendements substantiels est similaire à celui de la demande d'AEC et est défini dans le troisième chapitre du règlement.

La demande de MS comprend :

- Lettre d'accompagnement
- Formulaire de demande de modification
- Description de la modification (une version avec le suivi de modifications, une version présentant uniquement la nouvelle version et une explication des changements) + un tableau énumérant les modifications apportées au document
- Nouvelle version du document identifiée avec la date et le numéro de la nouvelle version
- Informations justificatives complémentaires le cas échéant, tels que :
 - Le résumé de données
 - L'évaluation globale actualisée du rapport risques/bénéfices
 - Les conséquences éventuelles pour les sujets déjà inclus dans l'EC
 - Les conséquences éventuelles pour l'évaluation des résultats
 - Les documents ayant trait à toute modification apportée aux informations fournies aux participants ou à leurs représentants désignés légalement, à la procédure de consentement éclairé, aux formulaires de consentement éclairé, aux notices d'information ou aux lettres d'invitation et une justification des changements visés dans la demande de MS
- Mise à jour du formulaire de demande de l'Union si l'une des modifications substantielles implique des changements dans les données saisies de ce formulaire.

La demande se fait via le portail de l'Union et se décompose en 3 étapes tout comme la demande d'autorisation initiale :

- La validation de la demande (6 à 21 jours)
- L'évaluation de la demande (38 à 69 jours) : l'évaluation est différenciée selon que le changement affecte un aspect relevant de la partie I ou de la partie II du rapport d'évaluation.
- La notification de la décision (5 jours).

L'EMR est le même que celui de la demande initiale (article 17.1 du règlement).

Ce processus dure de 49 à 95 jours selon la durée de la validation de la demande et de la présence d'un « clock-stop » afin que le promoteur puisse répondre aux questions soulevées. Dans le cadre de la directive 2001/20/CE, le délai était de 35 jours (et plus long en cas de questions), il est donc quelque peu allongé avec le règlement pour permettre une évaluation coordonnée par l'ensemble des EM concernés par l'essai.

L'évaluation coordonnée des amendements substantiels comme pour l'évaluation initiale, efface les problèmes de classification divergente entre EM pour déterminer si l'amendement est substantiel ou non. La procédure de soumission d'amendement substantiel ne permet plus de soumettre un amendement substantiel dans un seul pays. L'état d'enregistrement sera le même dans tous les pays, ce qui améliore la qualité des essais.

2) Calendrier

L'évaluation d'une demande de MS présentée en figure 14 se fait en 3 étapes tout comme la demande initiale : validation (de 6 à 11 jours), l'évaluation des parties I et II (de 38 à 69 jours) et la décision (5 jours). Tout comme pour l'évaluation de la demande initiale, le délai est rallongé de 50 jours pour les demandes d'essais de médicaments de thérapie innovante.

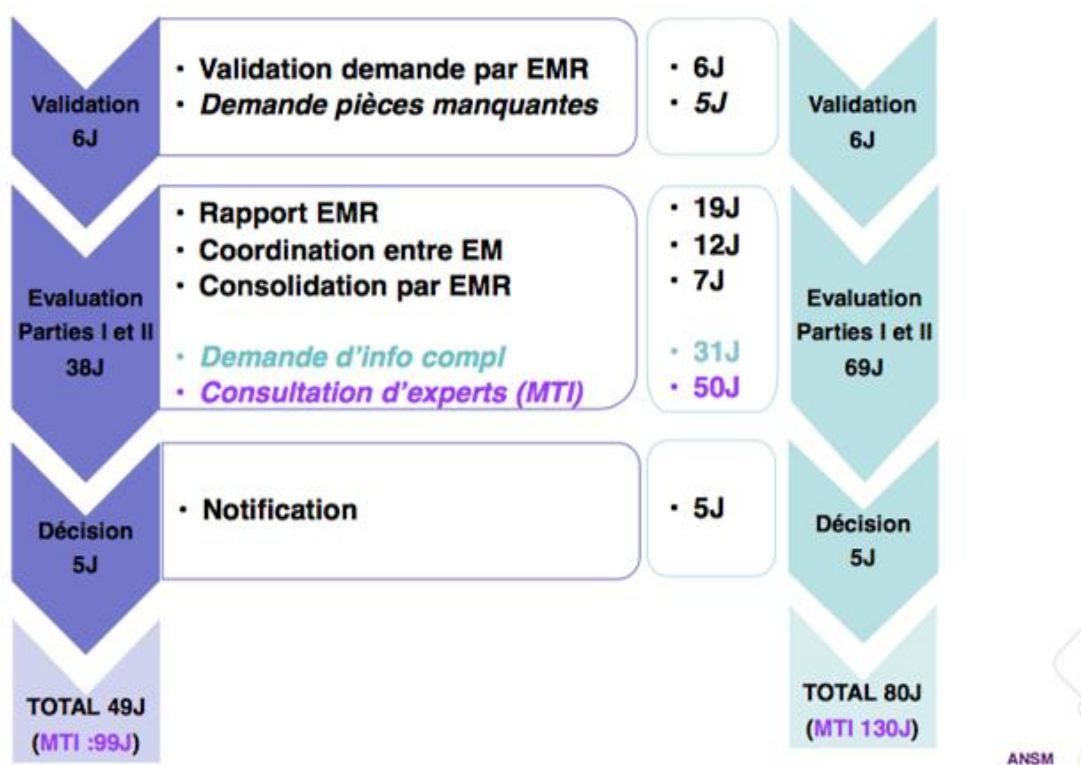


Figure 14 : Calendrier de la soumission d'amendement substantiel selon le Règlement n°536/2014 (55)

J) Redéfinition de la recherche clinique

La définition actuelle d'EC, telle qu'elle est décrite dans la directive 2001/20/CE, est imprécise et constitue une source de divergences d'interprétation effectuée par les Etats membres. Pour remédier à ces divergences, le Règlement définit les différentes catégories d'essais cliniques :

Une « étude clinique » est définie comme toute investigation en rapport avec l'homme destinée :

- A mettre en évidence ou à vérifier les effets cliniques, pharmacologiques ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs médicaments ;
- A identifier tout EI d'un ou de plusieurs médicaments ;
- A 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 ;

Un « essai clinique » est défini comme une étude clinique remplissant l'une des conditions suivantes :

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

Un « essai clinique à faible niveau d'intervention » est un essai clinique obéissant à l'ensemble des conditions suivantes :

- Les médicaments expérimentaux, à l'exclusion des placebos, sont autorisés ;
- Selon le protocole de l'étude clinique :
 - o Les médicaments expérimentaux sont utilisés conformément aux conditions de l'autorisation de mise sur le marché ; ou
 - o L'utilisation des médicaments expérimentaux est fondée sur des données probantes et étayée par des publications scientifiques concernant la sécurité et l'efficacité de ces médicaments expérimentaux dans l'un des Etats membres concernés ; et
- Les procédures supplémentaires de diagnostic ou de surveillance impliquent au plus un risque ou une contrainte supplémentaire minimale pour la sécurité des participants par rapport à la pratique clinique normale dans tout Etat membre concerné ;

Une « étude non interventionnelle » est définie comme une étude clinique autre qu'un essai clinique ; »

Ainsi, l'EC 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 du faible risque supplémentaire encouru pour les participants, les essais cliniques à faible niveau d'intervention seront soumis à des règles moins strictes afin de faciliter leur conduite.

K) Enjeux du Règlement européen n°536/2014

1) Comités d'éthique marginalisés

Etant donné que l'éthique est étroitement liée à la culture et à l'histoire, chaque pays conserve sa structure de validation éthique afin de pouvoir se prononcer en fonction de ses habitudes et traditions. Ainsi, le fonctionnement, le domaine de compétences et les avis des comités d'éthique restent liés à des considérations nationales (53).

Du fait de cette liberté laissée aux EM, l'harmonisation est incomplète et ne permet pas une évaluation avec des normes et des critères précis (60).

De plus, l'examen par le CE peut englober des aspects mentionnés dans la partie I du rapport d'évaluation pour l'autorisation d'un EC, et dans la partie II dudit rapport d'évaluation. 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 EM.

De ce fait, l'évaluation des risques et des bénéfices n'est pas reconnue comme un élément crucial de l'examen éthique. De plus, les parties I et II sont étroitement liées. En effet, l'évaluation scientifique reprend les aspects méthodologiques de l'essai (inclus dans le protocole), point évalué par les CPP français. C'est pourquoi, certains pays tels que le Danemark, l'Allemagne, la Belgique et l'Espagne se sont engagés à appliquer un modèle d'évaluation éthique complète (non restreinte à la partie II du rapport d'évaluation du DAEC) (61).

2) Vagues exigences en matière de qualification 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 à la différence de la Directive 2001/20/CE 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 éclairer sur la qualification des investigateurs :

- Le paragraphe 45 du préambule stipule : « Les personnes participant à la conduite d'un EC, notamment les investigateurs et les autres professionnels de la santé, devraient être suffisamment qualifiés pour s'acquitter de leurs tâches, et les établissements dans lesquels doit se dérouler un EC devraient être adaptés à la conduite dudit EC. » (Préambule – paragraphe 45)
- Le paragraphe 65 de l'Annexe I 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 EC 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.

L) Retours d'expériences

1) Nombre d'essais cliniques soumis selon le Règlement n°536/2014 dans CTIS

Entre le 31 janvier 2022, date de lancement du portail européen CTIS et le 28 juillet 2022, il y a eu 195 demandes d'EC soumises dans CTIS au cours des 6 premiers mois, dont 188 sont des demandes initiales d'EC, 4 sont des demandes de MS et 3 correspondent à l'ajout d'un nouvel État membre concerné.

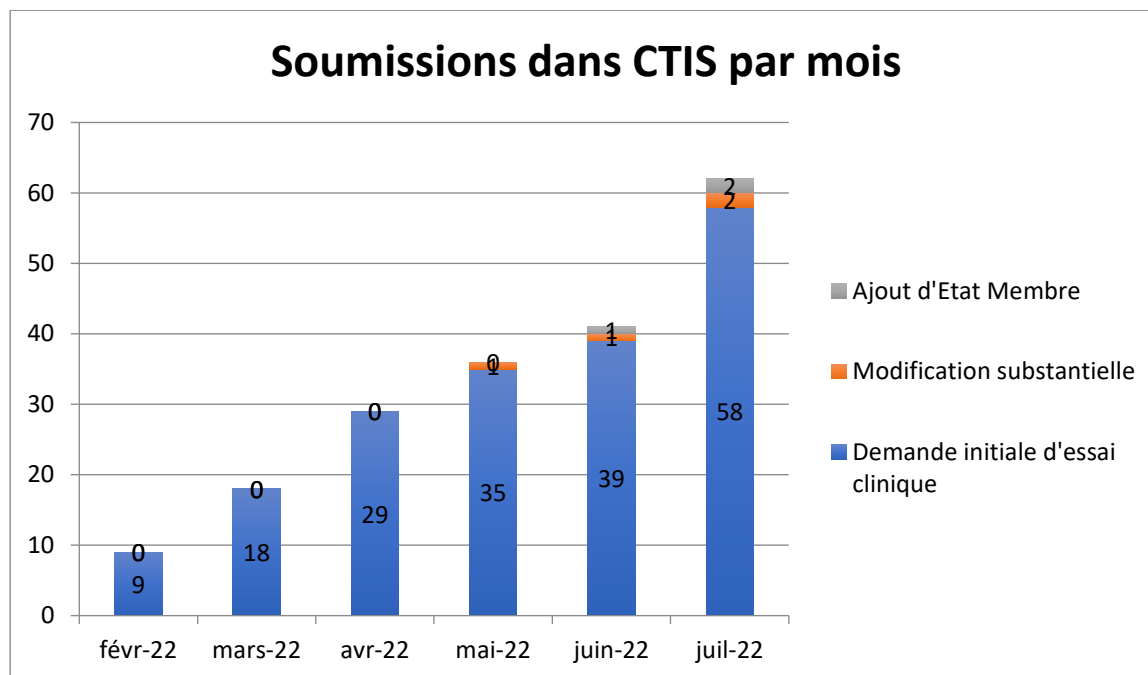


Figure 15 : Nombre d'essais cliniques soumis selon le Règlement n°536/2014 dans CTIS (56)

La figure 15 montre le nombre cumulé de demandes d'essais cliniques qui ont été soumises dans CTIS depuis son lancement le 31 janvier 2022. Plus précisément, les demandes soumises en juin 2022 comprennent des demandes initiales d'essais cliniques, une MS et l'ajout d'un nouvel état membre concerné.

Parmi les demandes soumises en juillet 2022, 6 sont des resoumissions, 4 des demandes rendues caduques et 2 des demandes retirées.

2) Nombre d'essais ongoing

Trois essais cliniques ont été signalés comme étant « ongoing » avec un recrutement commencé au 30 juin 2022. Le terme « ongoing » fait référence aux essais cliniques qui ont été autorisés dans au moins un EM concerné lorsque le recrutement des patients a commencé sur les sites des investigateurs cliniques.

3) Nombre d'essais pour lesquels une décision a été rendue dans le cadre du CTR avec/sans report du protocole

Il y avait 9 essais cliniques pour lesquels une décision a été émise en juillet 2022, avec des reports du protocole, donc les protocoles n'ont pas été publiés.

- 4) **Nombre d'essais mononationaux-multinationaux pour lesquels une décision a été rendue par les EMC en vertu du règlement sur les EC, ventilé par type de promoteur (commercial vs non commercial) et nombre moyen d'EMC.**

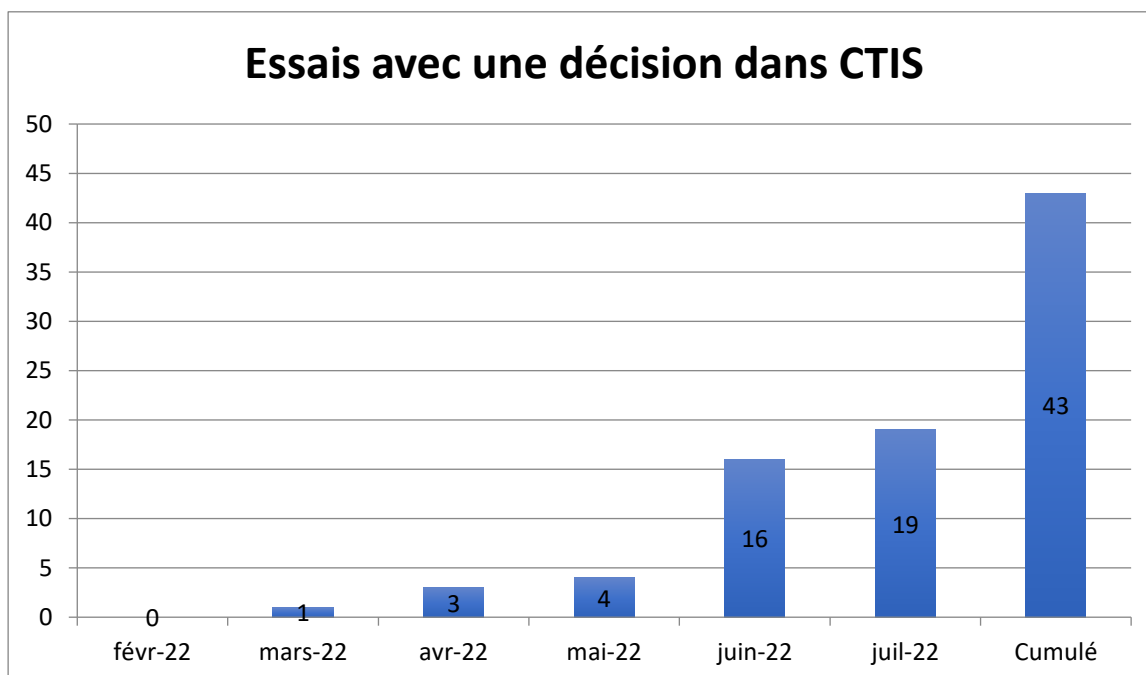


Figure 16 : Nombre d'essais mononationaux-multinationaux pour lesquels une décision a été rendue par les EMC en vertu du Règlement sur les EC, ventilé par type de promoteur (commercial vs non commercial) et nombre moyen d'EMC (56)

La figure 16 montre le nombre d'essais pour lesquels une décision a été rendue dans CTIS par l'État membre concerné, par mois, depuis le 31 janvier 2022. Les essais reflétés dans le graphique ci-dessus ont été autorisés, autorisés sous conditions et non autorisés.

5) Essais avec une décision dans CTIS selon le type de promoteur et s'il est mono ou multinational

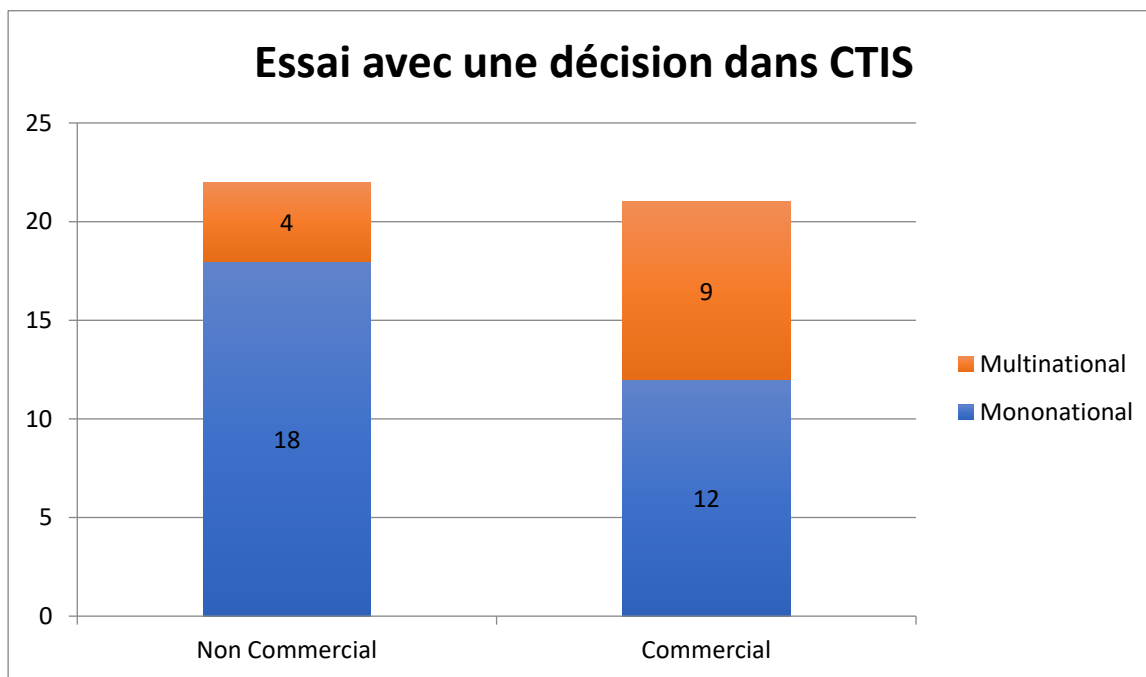


Figure 17 : Essais avec une décision dans CTIS selon le type de promoteur et s'il est mono ou multinational (56)

Sur la figure 17, nous pouvons remarquer qu'actuellement, 13 essais cliniques multinationaux font l'objet d'une décision dans CTIS, avec une moyenne de 6 Etats Membres Concernés.

6) Nombre d'essais cliniques pour lesquels une décision a été rendue par phase (c'est-à-dire I, II, III, IV, ainsi que CT premier chez l'homme ou phases combinées précoces (I et II)) sous CTR

La figure 18 montre le nombre d'essais cliniques pour lesquels une décision a été rendue, ventilé par phase d'essai.

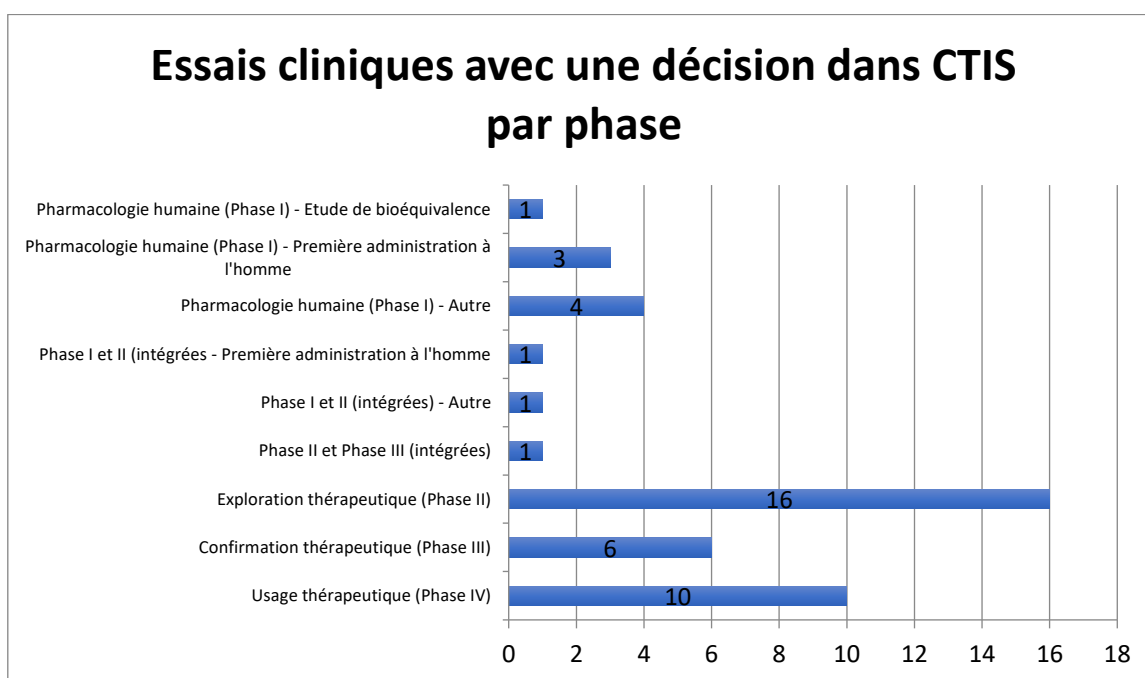


Figure 18 : Nombre d'essais cliniques pour lesquels une décision a été rendue par phase sous CTR (56)

7) Nombre d'essais pour lesquels une décision a été rendue dans le cadre du CTR, par domaine thérapeutique

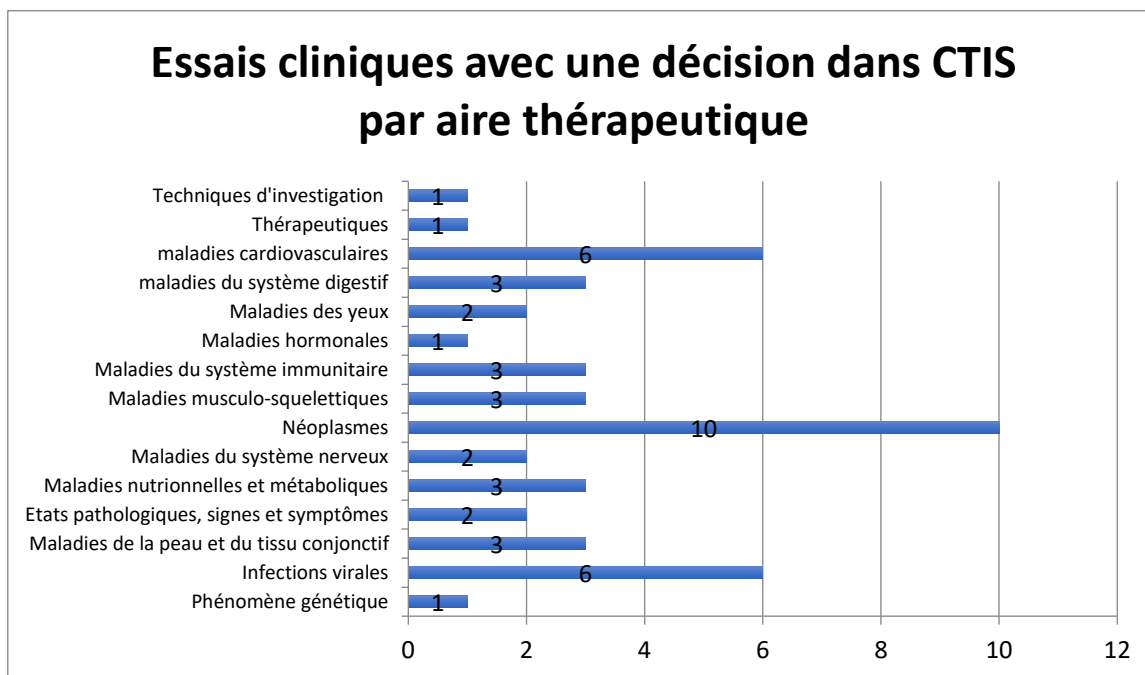


Figure 19 : Nombre d'essais pour lesquels une décision a été rendue dans le cadre du CTR, par domaine thérapeutique (56)

La figure 19 montre le nombre d'essais cliniques pour lesquels une décision a été rendue dans le cadre du CTR (Clinical Trial Register), ventilé par domaine thérapeutique (56).

8) Nombre d'essais pour lesquels une décision a été rendue sur des médicaments de thérapie innovante (MTI) dans le cadre du CTR

L'un des essais cliniques pour lesquels une décision a été rendue dans le portail européen CTIS au cours de la période sélectionnée comprend un produit médicamenteux de thérapie innovante dans le domaine de la thérapie par ingénierie tissulaire.

9) Nombre d'essais pour lesquels une décision a été rendue, avec des ATMP (Médicaments de thérapie génique) de type "thérapie génique", "thérapie cellulaire somatique" et "thérapie par ingénierie tissulaire" dans le CTR

L'un des essais cliniques pour lesquels une décision a été rendue dans le portail européen CTIS au cours de la période sélectionnée comprend un produit médicamenteux de thérapie innovante dans le domaine de la thérapie par ingénierie tissulaire.

10) Nombre de demandes d'essais cliniques au titre du CTR par statut d'essai applicable pendant la période sélectionnée, ventilé par type de promoteur : non commercial/commercial.

La figure 20 montre le nombre de demandes initiales d'essais cliniques, par statut d'essai global applicable et les informations sur le type de promoteur soumises dans le portail européen CTIS depuis le 31 janvier 2022.

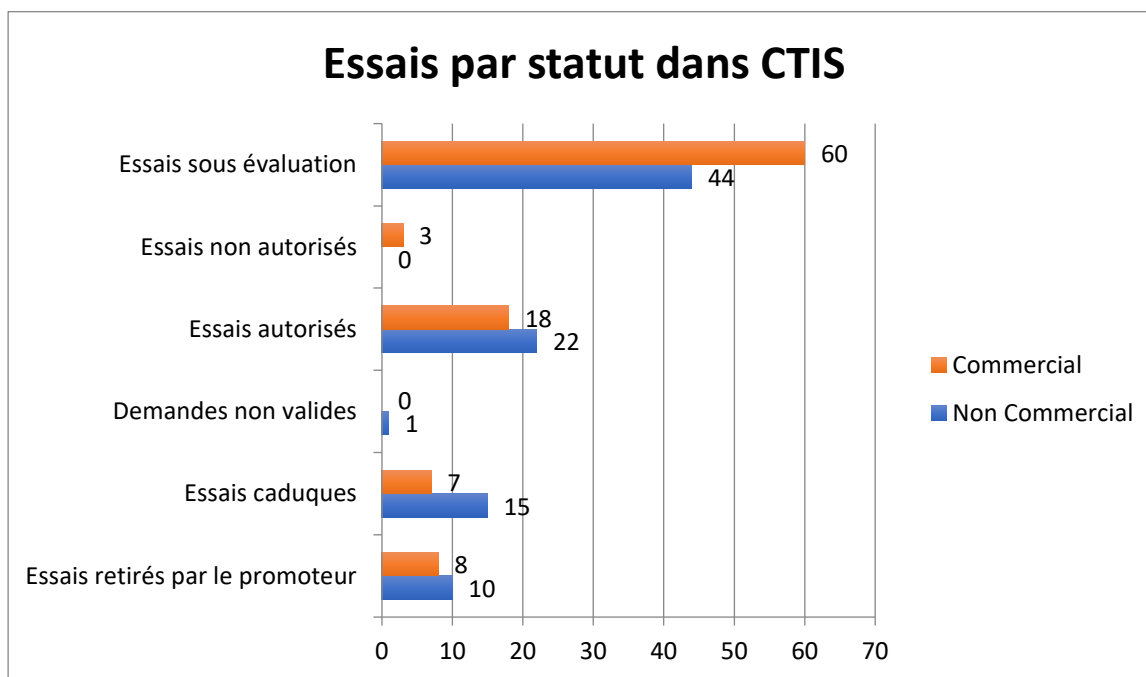


Figure 20 : Nombre de demandes d'essais cliniques au titre du CTR par statut d'essai applicable pendant la période sélectionnée, ventilé par type de promoteur : non commercial/commercial (56)

11) Demandes au titre de l'article 14 : (re)soumission, autorisation, rejet, dossiers périmés et retirés.

Au 31 juillet 2022, 2 demandes d'essais cliniques ont été soumises dans le portail européen CTIS pour l'ajout d'un nouveau MSC, prévu par l'article 14 du règlement (UE) n° 536/2014.

12) Nombre de demandes initiales d'essais cliniques avec dossier complet, soumises conformément à l'article 5 du CTR, par statut d'essai applicable pendant la période de référence, au niveau de l'UE, au niveau des États membres et avec les détails de l'État membre déclarant (EMS).

La figure 21 montre le nombre de demandes initiales d'essais cliniques avec dossier complet, soumises conformément à l'article 5 du CTR depuis le 31 janvier 2022, par statut global applicable au niveau de l'UE.

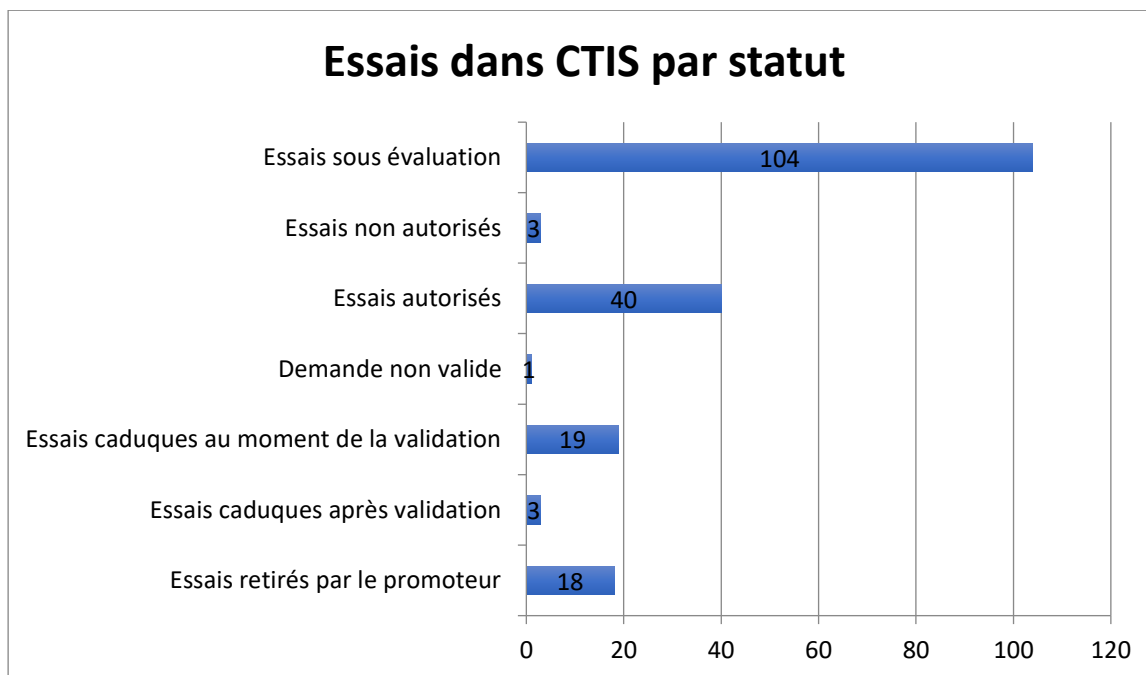


Figure 21 : Nombre de demandes initiales d'essais cliniques avec dossier complet, soumises conformément à l'article 5 du CTR, par statut d'essai applicable pendant la période de référence, au niveau de l'UE, au niveau des EM et avec les détails de l'EMS (56)

On peut noter une augmentation de 25% des demandes d'essais cliniques en cours d'évaluation et l'autorisation des demandes d'essais cliniques a presque doublé par rapport à la période de rapport précédente.

La figure 22 montre le nombre de demandes initiales d'essais cliniques avec dossier complet, soumises conformément à l'article 5 du CTR depuis le 31 janvier 2022, par statut applicable au niveau des États membres concernés.

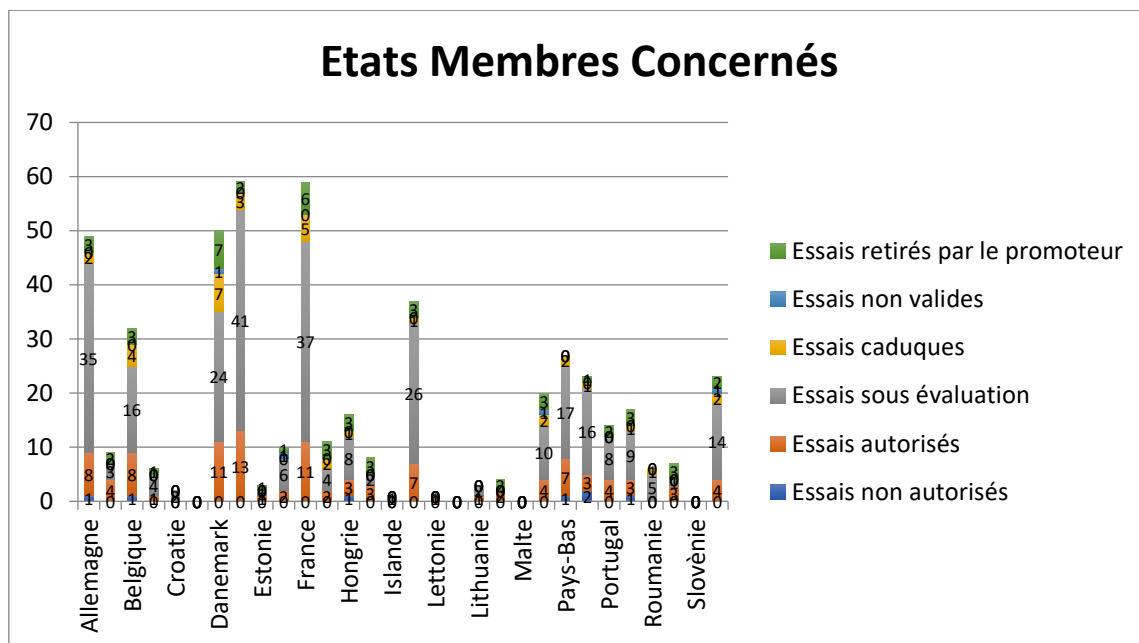


Figure 22 : Nombre de demandes initiales d'essais cliniques avec dossier complet par statut applicable au niveau des EMC (56)

La figure 23 montre la répartition de la nomination de l'État membre déclarant (EMS), parmi les États membres concernés, pour les demandes d'essais cliniques sur lesquelles une décision a été rendue.

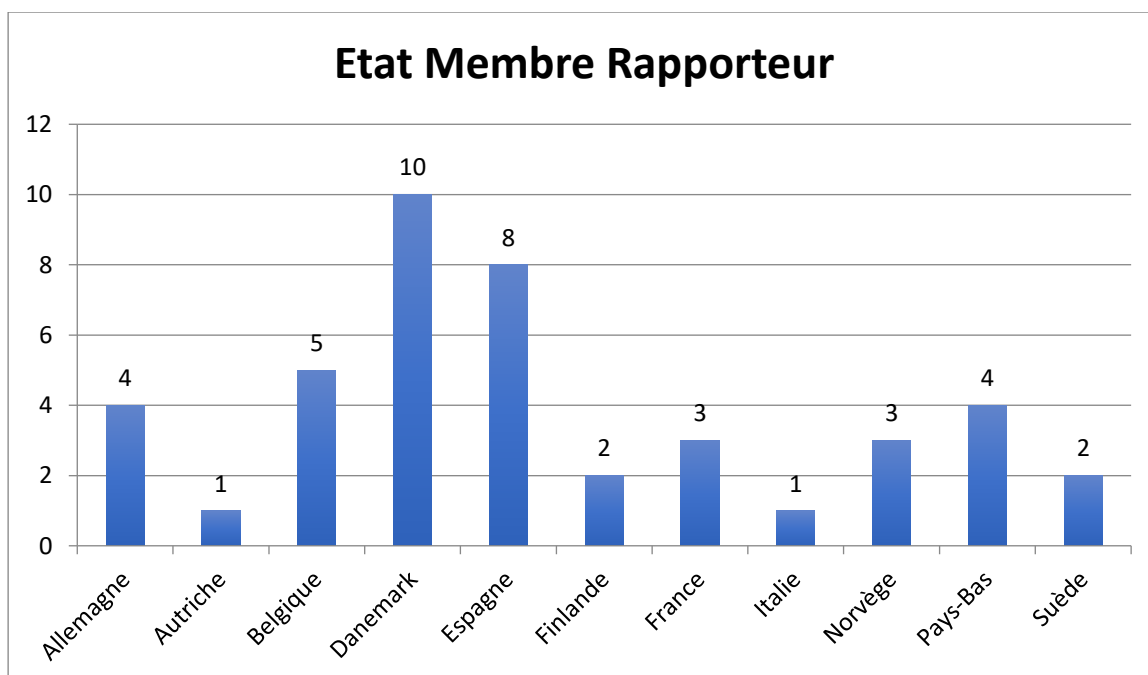


Figure 23 : Répartition de la nomination de l'EMR pour les demandes d'essais clinique sur lesquelles une décision a été rendue (56)

13) Nombre de CTA Article 11 du CTR [demandes initiales de dossier partiel avec soumission ultérieure de la partie II] par statut d'essai applicable pendant la période de déclaration, au niveau de l'UE et des EM.

Les demandes initiales partielles soumises au CTIS conformément aux exigences de l'article 11 du règlement (UE) n° 536/2014 seront prises en compte pour les futurs rapports.

14) Délai moyen entre la soumission et la date de déclaration (article 11 et article 5 du RCT), et la première décision (article 5 du RCT) pour les demandes initiales et les modifications substantielles partie I ou partie I et II.

En moyenne, il a fallu 74 jours civils pour rendre une décision, au cours de la période sélectionnée, pour les 43 demandes initiales d'essais cliniques. De plus amples détails figurent à l'annexe I.

15) Nombre de demandes de modification substantielle (MS) soumises, validées, autorisées, rejetées, caduques et retirées, relatives aux parties I / II / I et II, par type de promoteur

Il y avait 2 demandes dans le CTIS liées à la soumission de modifications substantielles comme prévu au chapitre II du règlement (UE) n° 536/2014. Ces demandes étaient toutes deux en cours d'évaluation au 31 juillet 2022.

16) Nombre de substances actives (SA) dans les essais CTR UE (SA mononationales et multinationales).

Au cours de la période de référence, des saMS22 ont été nommés pour les 7 substances actives suivantes : Adalimumab, Bemcentinib, Infliximab, Risankizumab, Tacrolimus, Ustekinumab, Vedolizumab.

17) Nombre d'États membres évaluant la sécurité (EMS) par EM

Le rôle de l'État membre concerné par l'évaluation de la sécurité (EMAS) ne sera applicable que pour les essais cliniques multinationaux. Au cours de la période de référence sélectionnée, 5 EMAS (Belgique, Finlande, Italie, Pays-Bas et Slovaquie) ont été désignés pour les substances actives énumérées au point 1.20 ci-dessus.

M) Comparaison entre le Règlement et la Directive

Les changements par rapport à la Directive 2001/20/CE sont résumées sous le tableau 4.

Directive 2001/20/CE	Règlement n°536/2014
Points communs	
Responsabilités de l'AC et des CPP inchangées	
Contenu général des dossiers de soumission	
Pouvoir de l'AC	
Différences	
Une soumission et une approbation par pays	Une seule application via CTIS pour tous les Etats Membres Concernés et une seule décision par EMC basé sur la base : <ul style="list-style-type: none"> - Partie I (partie scientifique) – Rapport d'évaluation par le RMS (avec la contribution de tous les EMC) - Partie II (partie éthique) – rapport d'évaluation par EMC séparément
Une soumission et un avis éthique rendu par pays individuellement	La soumission et l'avis éthique intégrés au processus d'évaluation Un seul CE attribué aléatoirement par pays (arrêt de la double évaluation par un comité central et un local)
Délais de réponse aux RFI variables en fonction des pays	Délai de réponse à un RFI fixé à 12 jours calendaires sinon la soumission devient caduque
Méthode de soumission et de communication spécifique par pays	Soumission et communication uniquement via CTIS
Possibilité de MS (amendement au protocole, d'ajout de sites investigateurs et d'Etats participant à l'essai) en parallèle d'autres modifications en cours d'évaluation dans un processus parallèle et indépendant des autres soumissions de modification en cours	Soumission de MS (amendement au protocole, d'ajout de sites investigateurs et d'Etats participant à l'essai) suspendue pendant l'évaluation d'une autre modification de l'essai
Procédures d'évaluation et délais variables selon les pays	Procédures et délais d'évaluation identiques pour toutes les soumissions
	+ de transparence

Tableau 4 : Différences entre la Directive 2001/20/CE et le Règlement 536/2014

Pour conclure, le nouveau Règlement n°536/2014 promet de répondre au besoin d'harmonisation entre les pays de l'Espace économique européen puisque chaque soumission est évaluée de la même façon quel que soit le pays. Cependant, il reste l'évaluation éthique qui reste différente selon les différents Etats membres. L'harmonisation des délais devrait aussi permettre d'accélérer le processus d'évaluation et in fine relancer les

essais cliniques en Europe et plus particulièrement en France. La place du patient est plus importante d'une part, par le fait que l'avis des patients et associations de patients sont désormais requis pour l'émission de l'avis du CE mais d'autre part par le fait que le résumé du protocole est publié dans un langage adapté à des personnes de profession non médicale. De plus, beaucoup plus d'informations sont disponibles au public que selon la directive. Le patient a donc accès à plus d'informations et son rôle est plus reconnu.

III- APPLICATION : SOUMISSION D'UN ESSAI CLINIQUE SELON LE NOUVEAU REGLEMENT

Le nouveau Règlement est entré en vigueur le 31 janvier 2022. Pfizer a soumis sa première demande initiale d'AEC selon ce Règlement le 30 mai 2022 : il s'agit d'un essai d'extension en ouvert du marstacimab chez des patients atteints d'hémophilie avec ou sans inhibiteurs dans quatre pays : la Croatie, la France, l'Italie et l'Espagne.

L'Espagne a été choisie comme EMR. La Croatie, la France et l'Italie sont les Etats Membres Concernés. Ce sera donc l'AEMPS (Agence Espagnole des Médicaments et des Produits de Santé) qui coordonne l'évaluation scientifique avec les autorités de santé croates, françaises et italiennes.

A) Présentation du marstacimab

Le médicament expérimental testé dans cet essai est le marstacimab (PF-06741086). Cet anticorps monoclonal humain IgG1 cible le domaine Kunitz du TFPI. Le marstacimab est actuellement en phase III de développement en tant que traitement prophylactique visant à prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les personnes atteintes d'hémophilie A sévère ou d'hémophilie B modérément sévère à sévère (définie comme une activité du FVIII <1% ou une activité du FIX $\leq 2\%$, respectivement) âgées de 12 à < 75 ans avec ou sans inhibiteurs.

B) Présentation de la pathologie

1) Définition

L'hémophilie est une maladie héréditaire grave, se traduisant par une impossibilité pour le sang de coaguler. La coagulation est un processus complexe mobilisant plusieurs protéines, les facteurs de coagulation, qui s'activent en cascade.

2) Différents types d'hémophilie

Il existe deux types de d'hémophilie prédominants :

- L'hémophilie A est la plus fréquente (un garçon sur 6 000 naissances) (62). Elle se caractérise par un déficit du facteur de coagulation VIII.

- L'hémophilie B, plus rare (un garçon sur 30 000 naissances) (62), est liée quant à elle à un déficit du facteur de coagulation IX.
- ⇒ Il y a environ 8 000 patients atteints d'hémophilie en France (63).

Selon la nature de la mutation génétique qui est à l'origine de la maladie, le facteur de la coagulation affecté peut être totalement absent de l'organisme du patient, ou présent mais sous une forme dysfonctionnelle. Ces différences se traduisent par des degrés variables de sévérité de la maladie. En fonction de l'importance du déficit en facteur VIII ou en facteur IX, on pourra classer la maladie :

- Taux <1% = hémophilie sévère
- Taux entre 1 et 5% = hémophilie modérée
- Taux entre 6 et 40% = hémophilie mineure

Remarque : On retrouve une bonne corrélation entre l'intensité du déficit et la sévérité clinique dans l'hémophilie à l'inverse de la maladie de Willebrand.

3) Héritéité de l'hémophilie

L'hémophilie est une maladie génétique et héréditaire qui se transmet selon le mode récessif lié au chromosome X.

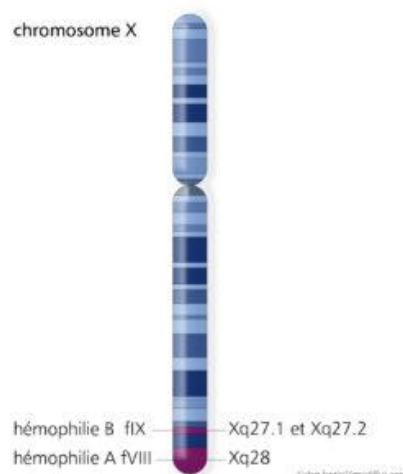


Figure 24 : Mutations à l'origine de l'hémophilie A et B sur le chromosome X (64)

Les garçons portent un chromosome X provenant de leur père et un chromosome X par leur mère, tandis que les filles reçoivent 2 chromosomes X, l'un provenant de leur père et l'autre de leur mère, X et Y étant les chromosomes sexuels.

Les gènes du facteur VIII et du facteur IX sont portés par l'un des chromosomes sexuels : le chromosome X, comme sur la figure 24.

Ces gènes peuvent être absents (délétion) ou endommagés (mutation), ce qui provoque l'absence ou le déficit du facteur de la coagulation. Chez les filles, qui ont deux chromosomes X, l'anomalie du gène situé sur un chromosome X est en général compensée complètement ou partiellement par l'autre chromosome X, sain. Elles ne seront pas malades mais conductrices de la maladie. Les garçons ne peuvent pas compenser l'anomalie du gène situé sur le chromosome X, puisqu'il est unique. Ils manifestent donc la maladie.

4) Transmission

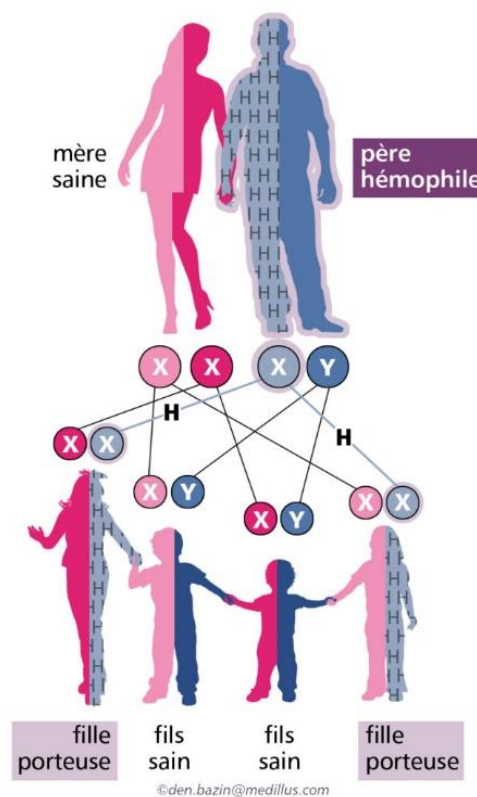


Figure 25 : Transmission dans le cas d'un père hémophile (64)

L'hémophilie se transmet selon un mode d'hérédité appelée « liée à l'X ». Comme présenté sur la figure 25, un homme hémophile ne peut pas transmettre la maladie à un garçon, mais il va transmettre le gène altéré à toutes ses filles qui pourront le transmettre à leur tour.

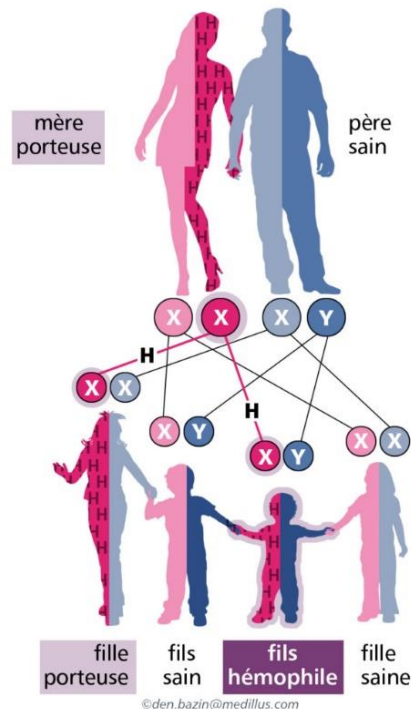


Figure 26 : Transmission dans le cas d'une mère conductrice (64)

Comme présenté sur la figure 26, une femme porteuse du gène altéré – appelée « conductrice » pourra le transmettre, avec un risque de 50%, aussi bien à ses garçons, qui seront atteints, et à ses filles qui seront conductrices.

Dans de très rares cas, le gène altéré de la mère conductrice s'exprime (prend le pas sur le chromosome du père) s'il se produit ce qu'on appelle un défaut d'«inactivation du chromosome X ». Dans ces cas, la fille sera hémophile.

Dans 30% des cas, il n'y a pas d'antécédents familiaux d'hémophilie : on parle alors d'une néo-mutation. Cette mutation nouvellement apparue peut avoir lieu dans l'ovule de la mère ou dans le spermatozoïde du père, ou plus tard chez le fœtus lui-même. Cette mutation est transmissible à la descendance.

5) Déficit en facteurs VIII et IX = perturbation du processus de coagulation

L'hémophilie est une maladie génétique rare caractérisée par l'incapacité du sang à coaguler correctement. Elle est due à un déficit en facteur de la coagulation VIII (hémophilie A) ou IX (hémophilie B) pouvant entraîner des saignements.

En cas de brèche dans la paroi du vaisseau, une fuite de sang survient. Plusieurs mécanismes interviennent physiologiquement pour arrêter le saignement :

- **Vasoconstriction**

Les vaisseaux sanguins se contractent de façon à restreindre l'apport sanguin vers la zone lésée.

- **Adhésion et agrégation plaquettaire**

Les plaquettes adhèrent aux parois des vaisseaux sanguins endommagés. Elles changent de forme pour s'étaler contre la paroi des vaisseaux. C'est le phénomène d'adhésion plaquettaire.

Ces plaquettes étendues au maximum libèrent des substances qui activent d'autres plaquettes avoisinantes, de sorte qu'elles s'agglomèrent au siège de la lésion pour former un bouchon = le clou plaquettaire. Ce processus constitue l'agrégation plaquettaire.

- **Coagulation**

Les protéines de la coagulation qui circulent dans le sang sont activées à la surface des plaquettes pour former un caillot de fibrine qui a l'aspect d'un filet et qui a pour objectif de renforcer le clou plaquettaire. Ces protéines (les facteurs I, II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, ainsi que le facteur de von Willebrand et le facteur tissulaire) fonctionnent à la façon de dominos, dans une réaction en chaîne. C'est ce que l'on appelle les réactions en cascade de la coagulation.

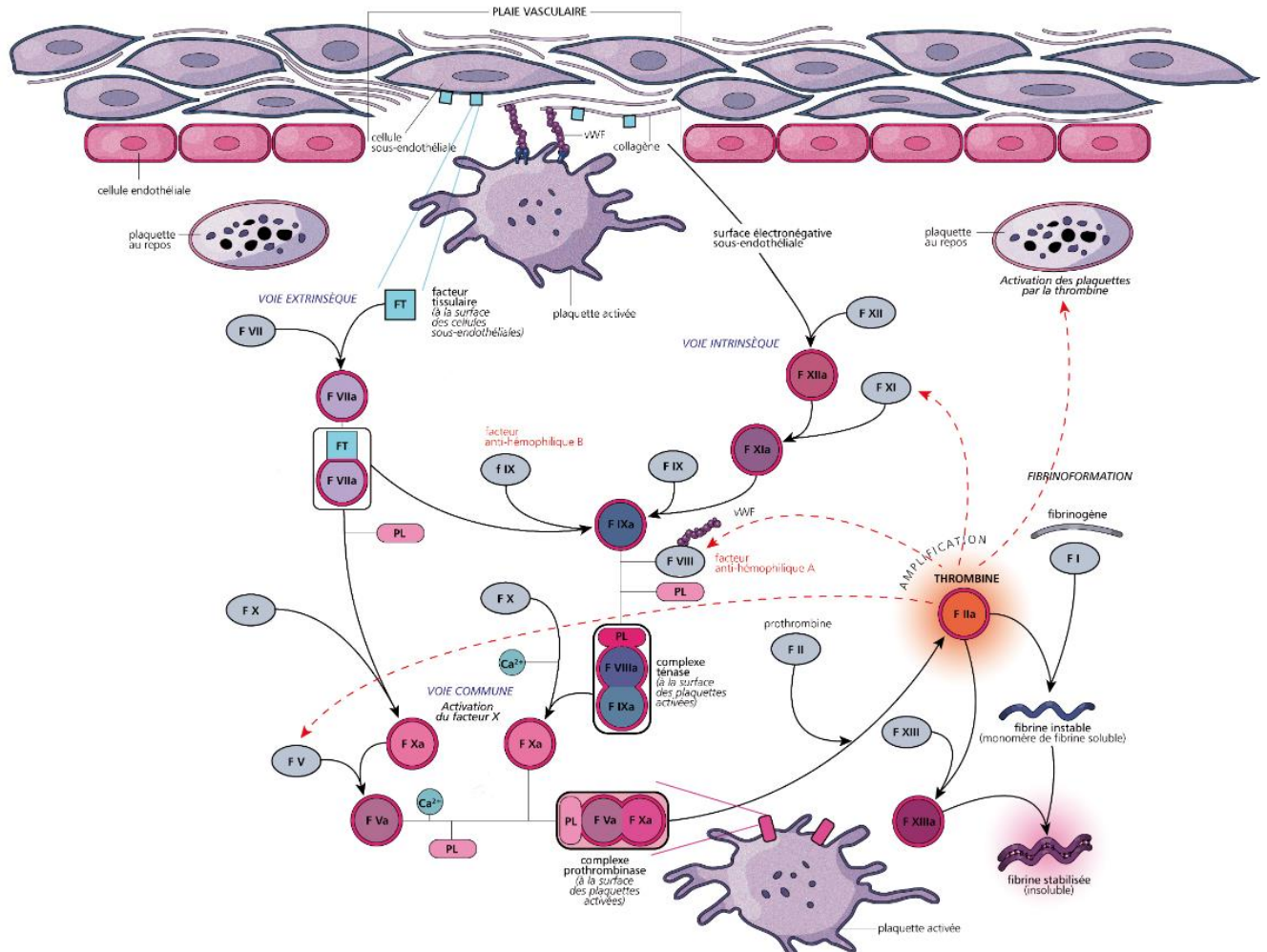


Figure 27 : Schéma de la cascade de la coagulation (65)

La cascade de la coagulation schématisée sur la figure 27 ci-dessus commence par la formation du clou plaquettaire qui sera consolidée par la fibrine sous la forme d'un filet. La fibrine est formée lors de la coagulation plasmatique. Elle provient de la transformation du fibrinogène en fibrine. Le sang se gélifie par la transformation du fibrinogène en soluble en fibrine insoluble par l'action de la thrombine. La thrombine (FIIa) ne peut circuler dans le sang que sous sa forme enzymatique et existe donc sous une forme inactive, la prothrombine (FII). L'activation de la thrombine résulte d'une série d'activation d'autres molécules enzymatiques (facteurs de la coagulation) qui circulent dans le sang sous forme inactive = CASCADÉ DE COAGULATION.

Le déclenchement de la coagulation survient lorsque le sang circulant rentre en contact avec du facteur tissulaire (FT). Ce FT est uniquement présent au niveau du sous endothélium et ne circule pas. Le FT est en contact avec le sang lorsqu'il y a une brèche vasculaire. Le FT se fixe au facteur VII (FVII) de la coagulation qui est activé en FVIIa. Le complexe FT/FVIIa va, en présence de phospholipides (PL) et de calcium, former un complexe enzymatique qui active un autre facteur circulant, le facteur X en facteur X activé (FXa). Ces phospholipides proviennent des cellules vasculaires lésées et des plaquettes activées. A son tour, le facteur Xa se regroupe avec le facteur V sur les PL pour former le complexe prothrombinase qui active la prothrombine en thrombine toujours en présence de calcium. La thrombine va alors transformer le fibrinogène soluble en fibrine insoluble.

Le complexe FT/Facteur VII activé est également capable d'activer le facteur IX (ou facteur anti-hémophilique B). Le Facteur IXa se fixe à la surface des PL en présence de facteur VIII (facteur anti-hémophilique A) pour former un complexe enzymatique activateur du FX qui rejoint la voie de la coagulation initiée par le FT. Dans la circulation le facteur von Willebrand transporte le FVIII et le protège de la dégradation enzymatique.

Remarque : En cas d'hémophilie, ce sont un de ces deux facteurs qui sont absents ou en quantité insuffisante.

Le Facteur X peut également être activé par d'autres voies d'activation. Lorsque le sang est au contact d'une surface électronégative, la coagulation se déclenchera sans faire appel au FT. Cette surface est capable d'activer le facteur XII qui lui-même activera le facteur XI et ce dernier activera le Facteur IX. Le facteur IX activé en présence de facteur VIII de PL et de calcium pourra activer le Facteur X en Facteur Xa.

La formation de la thrombine (thrombinoformation) permet d'amplifier la cascade de la coagulation et donc sa propre formation. De plus la thrombine active les plaquettes et favorise l'étape de l'hémostase primaire.

- **Inhibition de la coagulation**

Tout système d'activation, comme celui de la coagulation, possède un système naturel inhibiteur afin d'éviter son emballement. L'inhibition de la coagulation a lieu principalement grâce à 4 inhibiteurs. L'antithrombine qui comme son nom l'indique inhibe la thrombine mais également la plupart des facteurs activés (enzymes) de la coagulation. Le couple de la protéine C et de la protéine S qui inhibent les facteurs VIII et V de la coagulation et enfin le TFPI (inhibiteur de la voie du FT) qui inhibe le facteur VIIa couplé au facteur tissulaire.

Dans le cas de l'hémophilie, un de ces facteurs : le VIII ou le IX est absent ou présent en quantité insuffisante. La cascade de la coagulation est alors interrompue empêchant la formation d'un caillot solide et l'arrêt du saignement.

6) Manifestations cliniques de l'hémophilie congénitale :

a) Age de la découverte de l'hémophilie

En l'absence d'antécédents familiaux, la découverte de la maladie se fera généralement durant la première année de vie de l'enfant, pour la forme sévère. La découverte survient lorsque l'enfant va commencer à se déplacer avec l'apparition de saignements superficiels tels que les ecchymoses et les hématomes.

Pour les formes modérées et mineures, les premiers symptômes peuvent être plus tardifs ou diagnostiqués avant une intervention chirurgicale.

b) Sévérité de l'hémophilie

Les manifestations de l'hémophilie sont des accidents hémorragiques plus ou moins importants au niveau du corps.

Selon la sévérité de la maladie les manifestations seront différentes :

- **Hémophilie sévère** : saignements « spontanés » (sans cause identifiée) au niveau des articulations (hémarthroses) ou des muscles (hématomes) saignements traumatiques, liés à un choc ou une chirurgie
- **Hémophilie modérée** : les saignements sont moins spontanés et le plus souvent traumatiques, liés à une chirurgie
- **Hémophilie mineure** : les saignements sont traumatiques ou liés à une intervention chirurgicale

c) Symptômes de l'hémophilie

- **Ecchymoses ou « bleus »** : présence de sang en petite quantité sous la peau, fréquents chez les enfants mais souvent sans gravité.
- **Hématomes musculaires** : saignements au niveau des muscles, présentés sur la figure 28. Ils peuvent apparaître sur tout le corps, forment une « boule/bosse » et sont généralement douloureux. Selon leur localisation, les hématomes peuvent être plus ou moins dangereux en raison du risque de compression vasculo-nerveuse (au niveau de la main, de l'avant-bras, du quadriceps et du mollet...).

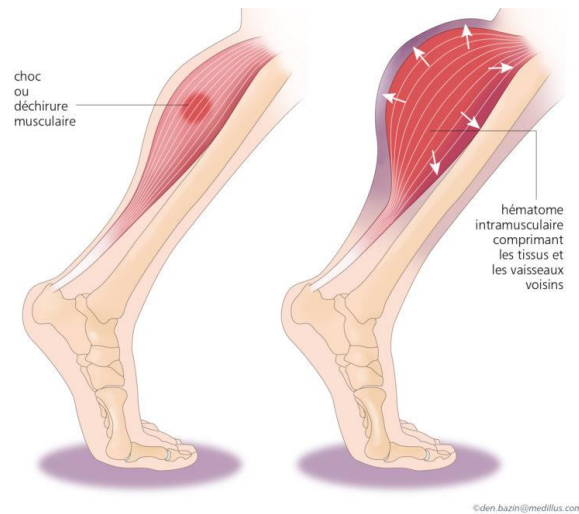


Figure 28 : Formation d'un hématome intramusculaire comprimant les tissus et les vaisseaux voisins (64)

Certaines localisations des hématomes présentées sur la figure 29 peuvent être dangereuses comme la tête, les yeux, la bouche, la nuque, le dos, l'aisselle, le ventre, le poignet, la main, l'aîne, la cuisse, le tibia, le rein, la hanche, la fesse, l'arrière du genou et le mollet.

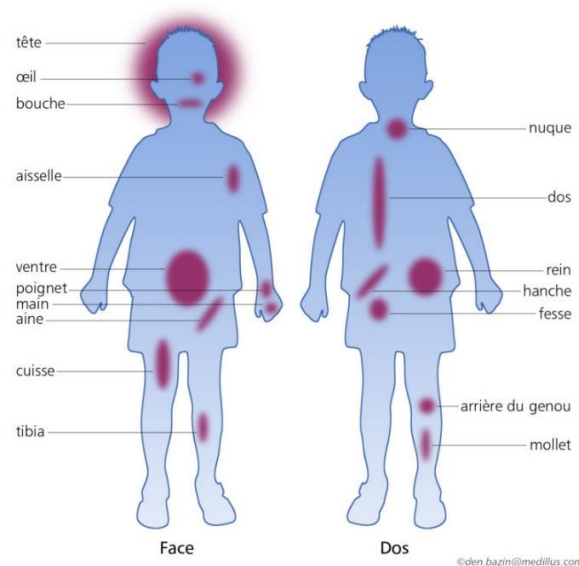


Figure 29 : Localisations dangereuses des hématomes (64)

- **Hémarthroses** : saignements au niveau des articulations, présentées sur la figure 30. Elles peuvent être spontanées (dans les formes sévères de la maladie et parfois les formes modérées) ou traumatiques (pour les formes modérées et mineures). Toutes les articulations peuvent être touchées mais certaines sont plus fréquentes comme les genoux, les chevilles, les coudes ; d'autres comme l'hémarthrose de hanche sont

moins fréquentes mais plus à risque de complications. Les signes d'une hémarthrose sont une sensation de compression, un gonflement de l'articulation, une douleur et une gêne à la mobilité de cette articulation. La précocité du traitement permettra une résorption plus rapide de l'hémarthrose et de limiter les complications qui peuvent en découler. Les hémarthroses peuvent survenir à plusieurs reprises sur une même articulation (= articulation cible) (définir articulation cible) et peuvent évoluer vers une arthropathie.

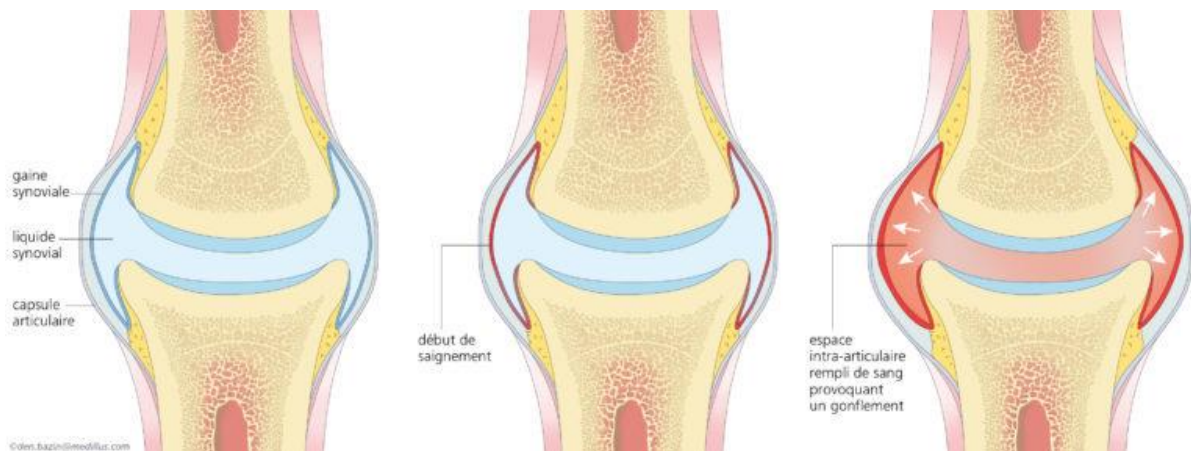


Figure 30 : Formation d'une hémarthrose (64)

Certaines localisations des hémarthroses présentées sur la figure 31 peuvent être dangereuses comme l'épaule, le coude, le poignet, la hanche, le genou et la cheville.

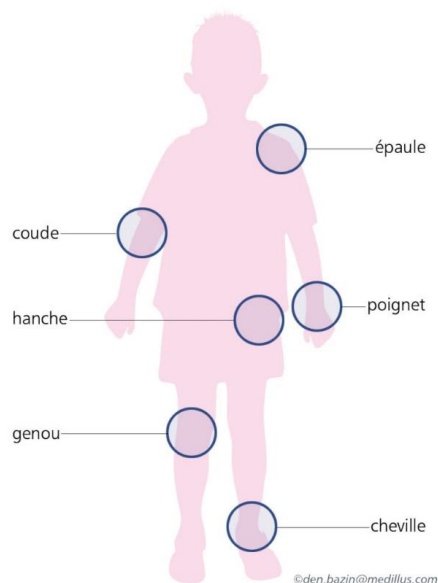


Figure 31 : Localisations dangereuses des hémarthroses (64)

- **Arthropathie hémophilique** : les saignements répétés sur une même articulation entraînent une accumulation de fer contenu dans le sang au sein de la membrane synoviale (mince paroi très vascularisée tapissant l'intérieur de l'articulation) et une augmentation de la pression intra-articulaire. Celles-ci conduisent à l'inflammation de la membrane synoviale et à une destruction du cartilage. L'hyper vascularisation induite dans la membrane synoviale provoque alors une répétition des hémarthroses sur l'articulation cible, ainsi le saignement articulaire devient un cercle vicieux. Plus l'articulation est endommagée, plus les saignements augmentent. Cette arthropathie se traduit par une diminution des mouvements, un handicap fonctionnel et une douleur à la mobilisation, voire au repos.

Les complications articulaires liées aux hémarthroses répétées peuvent conduire à des interventions chirurgicales qui ont pour but de stabiliser ou de remplacer l'articulation abîmée.

- **Hémorragies des cavités naturelles** :
 - **Hématuries** : les hématuries sont des événements fréquents, spontanés chez les hémophiles. Le plus souvent, ces hématuries n'ont pas de cause particulière mais il est conseillé de rechercher systématiquement la cause en cas d'hématurie récidivante, d'infection urinaire, de lithiase, d'hypertrophie de la prostate, voire de tumeur.
 - **Hémorragies buccales** : ces hémorragies sont les plus fréquentes chez l'enfant (hémorragie du frein de la langue ou de la lèvre supérieure, plaie de la muqueuse, morsure de la langue).
 - **Rectorragies** : Les rectorragies résultent de la présence de sang dans les selles, signe généralement d'une hémorragie digestive basse.
 - **Hématémèses** : Ce sont des hémorragies extériorisées par vomissements et résultent d'une hémorragie digestive haute.
 - **Hémorragies du système nerveux central** : elles sont le plus souvent liées à un traumatisme crânien et nécessitent une prise en charge rapide avec injection d'un traitement anti-hémophilique en urgence.

7) Diagnostic de l'hémophilie

Le premier test réalisé pour diagnostiquer l'hémophilie est celui de l'allongement du TCA. Le TCA est allongé lors d'un déficit en facteur VIII ou en facteur IX. Les facteurs VIII, IX et XI sont être dosés dans un deuxième temps dans le but de définir le type d'hémophilie et sa sévérité.

N.B. : En cas d'hémophilie, le TQ, le fibrinogène, le numéro de plaquettes sont normaux.

La présence d'anticoagulants circulants, absent dans les débuts et un dosage spécifique des facteurs XI et XII sera effectué.

Lors d'un déficit en facteur VIII, la mesure du facteur Willebrand (Ag) et de l'activité du cofacteur de la ristocétine sera effectuée de façon systématique.

Le facteur de Willebrand protège le facteur VIII de la dégradation enzymatique, il est donc important de doser ce dernier lors d'un diagnostic de l'hémophilie.

8) Traitements actuels sur le marché

Actuellement, il n'existe pas de traitement pour guérir l'hémophilie, mais il existe des traitements efficaces pour prévenir et traiter les accidents hémorragiques. Les traitements à utiliser dépendent d'une part de la sévérité de l'hémophilie et d'autre part du contexte de leur utilisation.

a) Le traitement des hémophiles sévères et des hémophiles modérés

Le traitement consiste en l'injection par voie intra veineuse du facteur manquant (facteur VIII pour l'hémophile A et facteur IX pour l'hémophilie B). Ces médicaments sont fabriqués à partir de dérivés de sang humain (facteurs plasmatiques) ou par génie génétique (facteur recombinant).

Il est proposé 2 schémas thérapeutiques :

La prophylaxie, utilisée de préférence pour les hémophiles sévères ainsi que les hémophiles modérés à symptomatologie sévère, consiste à injecter le facteur manquant de manière préventive par 1, 2 ou 3 injections par semaine selon les besoins. Le but est de transformer l'hémophilie sévère en hémophilie modérée sans que le facteur VIII ou IX ne revienne à son niveau de base, et ainsi de limiter les accidents hémorragiques. Le traitement en prophylaxie est le plus couramment utilisé dans les formes sévères de la maladie.

Il est généralement débuté chez l'enfant :

- en prévention primaire, avant 2 ans, au moment de l'acquisition de la marche, avant ou dès le premier saignement,
- ou en prévention secondaire, après l'âge de 2 ans, suite à la survenue de plus de 2 accidents hémorragiques importants (hématomes ou hémarthrose).

Le traitement à la demande, utilisé de préférence pour les hémophiles modérés et pour le traitement des saignements de l'hémophilie sévère consiste en l'injection du facteur manquant le plus rapidement possible lors d'un accident hémorragique afin de prévenir au mieux les séquelles.

Une ou plusieurs injections peuvent être nécessaires pour stopper le saignement.

b) Le traitement des hémophiles mineurs

Le traitement se fait essentiellement lors d'un évènement hémorragique ou avant la réalisation d'un geste chirurgical.

La desmopressine (ou acétate de desmopressine DDAVP), forme synthétique de la vasopressine est utilisée dans le cas de l'hémophilie A. Elle permet de libérer le facteur VIII de son lieu de stockage dans l'organisme permettant d'augmenter le taux du facteur VIII sans avoir à utiliser un facteur de coagulation.

Ex :

- En injection intraveineuse (Minirin®)
- En pulvérisation nasale (Octim®)

En cas d'une hémophilie B modérée ou mineure, il n'existe pas de traitement dont les propriétés favorisent l'augmentation du taux de facteur IX. La prise en charge thérapeutique d'un évènement hémorragique est donc réalisée par l'injection de facteur IX (plasmatique ou recombinant).

c) Les autres traitements

Les saignements du nez et de la bouche liés ou non à une extraction ou un soin dentaire ainsi que les saignements menstruels peuvent être prévenus et/ou traités à l'aide de deux médicaments qui contribuent à favoriser la stabilité d'un caillot : l'acide tranexamique (Exacyl®) et l'acide aminocaproïque. Ce traitement peut être complété selon le cas par une injection de facteur VIII ou IX.

d) Le traitement lors des chirurgies en urgence et programmées

En cas d'intervention chirurgicale d'urgence ou programmée, des injections de facteurs VIII ou IX sont administrées à des taux variables en fonction du risque hémorragique de la chirurgie.

9) Inhibiteurs

a) Développement des inhibiteurs

La complication la plus grave du traitement de l'hémophilie est le développement d'inhibiteurs contre un facteur de la coagulation.

Un inhibiteur est une réponse immunitaire de l'organisme qui produit un anticorps dirigé contre le facteur VIII ou le facteur IX injecté lors du traitement anti-hémophilique conduisant à la suppression de l'action du facteur de coagulation.

Elle apparaît dans la majorité des cas chez de jeunes enfants dans les 50 premiers jours d'exposition au traitement encore appelés JCPA (journées cumulées de présence de

l'antigène). Généralement ceci correspond aux 50 premières injections de traitement. 15 à 30% des hémophiles A développent un inhibiteur contre environ 5% des hémophiles B.

Certains facteurs de risque, tels que les facteurs génétiques, peuvent exercer une influence sur le développement des inhibiteurs.

Parmi les facteurs de risque génétique, le type de mutation touchant le gène du FVIII doit être pris en compte. La situation apparaît différente selon le degré de sévérité de l'hémophilie. L'influence exercée par le type de concentré de F VIII est également citée cependant elle reste un sujet largement discuté.

b) Diagnostic de l'inhibiteur

La présence d'un inhibiteur est découverte :

- Lorsque le traitement devient moins efficace.
- Lors du suivi biologique comprenant le titrage de l'inhibiteur (en unités Bethesda). Ce titrage est fait en systématique environ toutes les 5 injections jusqu'au 50ème jour d'exposition, puis une fois par trimestre jusqu'au 150ème jour d'exposition.

c) Traitement de l'inhibiteur

L'inhibiteur peut être neutralisé avec la mise en place d'une induction de tolérance immune (ITI) qui consiste à injecter le traitement anti-hémophilique habituel à de fortes doses de manière répétée et souvent quotidiennement afin de provoquer un essoufflement de la production de l'inhibiteur par l'organisme.

Le traitement des accidents hémorragiques consiste en l'administration de fractions coagulantes activées qui contournent l'action du facteur VIII ou du facteur IX en activant une autre voie dans la cascade de coagulation.

Le choix du traitement se fait selon l'avis du centre de traitement de l'hémophilie en fonction du patient et du titre de son inhibiteur.

d) Le cas de l'hémophilie acquise

L'hémophilie acquise est une pathologie auto-immune rare avec une prévalence d'environ 1 à 1,5 cas/million d'individu par an). Elle survient généralement après l'âge de 50 ans et touche à la fois les hommes et les femmes. Le système immunitaire se dérègle et entraîne la diminution brutale du facteur de la coagulation VIII détruit par des anticorps anti-facteur VIII. Dans la moitié des cas, la cause de ce dérèglement survient sans raison particulière et dans l'autre moitié des cas, la cause est souvent reliée à une maladie auto-immune, à une tumeur ou à la suite d'une grossesse.

10) Etat des lieux de la recherche clinique

La recherche sur les traitements de l'hémophilie est très active ces dernières années.

Les objectifs des médicaments actuellement en développement sont :

- La réduction de la fréquence des injections par la mise à disposition de médicaments à demi-vie prolongée. Ces traitements dont l'efficacité thérapeutique est au moins identique aux molécules conventionnelles permettront d'espacer les injections intraveineuses de façon très significative pour le facteur IX (jusqu'à 1 injection toutes les 2 semaines) et de façon moins marquante pour le facteur VIII (jusqu'à 1 injection par semaine).
- La thérapie génique : Plusieurs essais cliniques de thérapie génique sont en cours, utilisant une seule injection intraveineuse d'un adénovirus associé, un vecteur viral recombinant véhiculant le gène du facteur VIII ou du facteur IX. L'injection a permis aux hémophiles B sévères d'obtenir un taux de facteur circulant d'un hémophile jusqu'à 80% et pour les hémophiles A sévères jusqu'à plus de 200%, et ainsi de passer d'un profil d'hémophile sévère à hémophile mineur pour les sujets les plus efficacement traités.
- La modification de la voie d'administration du médicament en abordant la voie sous-cutanée par de nouvelles approches :
 - Le remplacement du facteur de coagulation manquant par un anticorps monoclonal qui reproduit l'effet normal du facteur VIII activé dans la cascade de la coagulation. Ce médicament destiné aux hémophiles A avec et sans inhibiteur permet d'aboutir à une bonne coagulation en cas de saignement et à une amélioration de la qualité de vie.
 - La régulation du système de coagulation par l'inhibiteur physiologique le plus puissant : l'antithrombine.
 - La régulation du système de coagulation en inhibant l'activité du TFPI ou INFT (Tissue Factor Pathway Inhibitor ou Inhibiteur de la Voie du Facteur Tissulaire), inhibiteur de la coagulation circulant dans le plasma, par un anticorps monoclonal humanisé.

C) Présentation de l'essai

L'étude d'extension en ouvert (2022-500470-33-00) (66) fait l'objet d'une demande d'AEC selon le nouveau Règlement n°536/2014 est une étude d'extension en ouvert visant à évaluer l'innocuité à long terme, la tolérance et l'efficacité de la prophylaxie par marstacimab chez des patients atteints d'hémophilie A sévère (activité du facteur de coagulation <1%) avec ou sans inhibiteurs ou des patients atteints d'hémophilie B modérément sévère à sévère (activité du facteur de coagulation $\leq 2\%$ avec ou sans inhibiteurs).

1) Etude d'extension

Un essai d'extension est une étude qui permet de continuer à administrer un produit expérimental, s'il est bien supporté ou s'il est bien supporté ou s'il est efficace, à des patients qui participent à un essai (67). L'objectif de cette étude est d'évaluer l'innocuité à long terme, la tolérance et l'efficacité du traitement prophylactique par marstacimab chez les participants qui ont terminé avec succès l'étude de phase 3, B7841005 (66).

2) Sous-étude

Dans l'essai d'extension en ouvert 2022-500470-33-00, une sous-étude facultative est réalisée en ouvert et à bras unique. Le stylo injecteur pré-rempli (PFP = prefilled pen) est administré aux 20 premiers participants de l'essai 2018-003660-31 qui acceptent de participer à la sous-étude. Cette sous-étude est mise en œuvre au début du traitement par marstacimab dans le cadre de cet essai afin d'évaluer si les participants de la sous-étude ou leur(s) soignant(s) peuvent administrer le marstacimab de manière sûre et efficace avec le dispositif PFP du promoteur. Quelle que soit la participation à la sous-étude, tous les participants utiliseront le PFP pour l'administration de marstacimab dans l'essai d'extension en ouvert 2022-500470-33-00, à l'exception des pays participants où le PFP ne sera pas commercialisé, ou à la discrétion de l'investigateur (par exemple, le participant a des difficultés à utiliser le PFP), le PFS sera alors fournie pour être utilisée pendant la participation à l'essai (66).

3) Nombre de patients

Environ 145 patients sont inclus pour poursuivre le médicament à l'étude, après leur participation à l'étude B7841005 (66).

Remarque : Par patient « inclus » on entend tout patient ayant accepté ou dont le représentant légal a accepté de participer à une étude clinique à l'issue du processus de consentement éclairé. Un participant est considéré comme inclus si le consentement éclairé n'est pas retiré avant sa participation à une activité de l'étude.

4) Objectifs de l'étude

a) Objectif principal : innocuité et tolérance

L'objectif principal de l'étude est de déterminer l'innocuité et la tolérance d'un traitement à long terme par marstacimab dans l'hémophilie A sévère ou l'hémophilie B modérément sévère à sévère (activité du FVIII < 1 % ou activité du FIX ≤ 2 %, respectivement) chez des patients âgés de 12 à < 75 ans avec ou sans inhibiteurs (66).

Pour cela, les critères d'évaluation de l'innocuité sont :

- EI et effet indésirable grave (EIG)
- Incidence et sévérité des événements thrombotiques

- Incidence et sévérité des microangiopathies thrombotiques
- Coagulation intravasculaire disséminée/coagulopathie de consommation
- Immunogénicité (incidence de l'AAM et persistance cliniquement significative de l'AcN (anticorps) dirigé contre le marstacimab)
- Incidence et sévérité des réactions au site d'injection
- Modifications des signes vitaux
- Incidence des anomalies biologiques cliniquement significatives
- Incidence des réactions d'hypersensibilité et anaphylactiques graves

Pour cela, on estime :

- L'estimation de l'innocuité des EI/EIG tient compte de toutes les données d'innocuité recueillies, indépendamment de l'utilisation des médicaments de secours, de la modification de la dose et/ou du traitement préventif des actes médicaux/dentaires (plus 72 heures). Plus précisément, toutes les données recueillies lors du consentement éclairé ou après son obtention sont incluses dans l'analyse.
- Toutes les autres évaluations de la sécurité prennent en compte une évaluation « pendant le traitement », indépendamment de l'utilisation du médicament de secours, de la modification de la dose et/ou du traitement préventif pour les procédures médicales/dentaires (plus 72 heures). Plus précisément, toutes les données recueillies lors du consentement éclairé ou après son obtention sont incluses dans l'analyse.

b) Objectifs secondaires :

i. Efficacité à long terme

Secondairement à l'objectif d'évaluation de l'innocuité, on évalue l'efficacité à long terme du traitement par marstacimab dans l'hémophilie A sévère ou l'hémophilie B modérément sévère à sévère (activité du FVIII < 1 % ou activité du FIX \leq 2 %, respectivement) chez des patients âgés de 12 à < 75 ans avec ou sans inhibiteurs.

Les critères d'efficacité suivants sont rapportés pour chaque année de participation (année 1, année 2, etc.) :

- Taux annualisé des épisodes hémorragiques traités.
- Consommation totale de facteurs de coagulation ou d'agents de dérivation.
- Incidence des saignements articulaires.
- Incidence des saignements spontanés.
- Incidence des saignements des articulations cibles.
- Incidence des saignements au total (traités et non traités).
- Pourcentage de patients sans épisodes hémorragiques.
- Modification des articulations telle que mesurée par le HJHS.
- Nombre d'articulations cibles.

L'estimation pour tous les critères d'efficacité secondaires liés au taux de saignement est le TAH moyen à intervalle annuel chez les patients atteints d'hémophilie sévère traités par marstacimab, indépendamment de l'utilisation du médicament de secours et de la modification de la dose. Les observations faites après l'arrêt du traitement, si elles ont été recueillies, ou pendant le traitement préventif des actes médicaux/dentaires (plus 72 heures) ne sont pas incluses.

La consommation totale de facteur de coagulation ou de produit de dérivation, le pourcentage de participants sans épisodes hémorragiques et le nombre d'articulations cibles seront résumés à l'aide de statistiques descriptives par intervalles d'un an pendant la période de traitement par marstacimab, indépendamment de l'utilisation du médicament de secours et de la modification de la dose. Les observations après l'arrêt du traitement, si elles ont été recueillies, ou pendant le traitement préventif des actes médicaux/dentaires (plus 72 heures) ne sont pas incluses.

Les modifications des articulations seront résumées à l'aide de statistiques descriptives au cours de la période de traitement par marstacimab, indépendamment de l'utilisation du médicament de secours et de la modification de la dose. Les observations faites après l'arrêt du traitement, si elles sont recueillies, ne seront pas incluses.

ii. Effets sur la QVLS

Pour évaluer les effets du marstacimab sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS), on prend comme critères :

- Haem-A-QoL (≥ 17 ans)/Haemo-QoL (adolescents âgés de 12 à < 17 ans).
- Mesure des services de santé (EQ-5D-5L).

Estimations :

Les mesures de la qualité de vie seront résumées à l'aide de statistiques descriptives pendant la période de traitement par marstacimab, indépendamment de l'utilisation du médicament de secours et de la modification de la dose. Les observations faites après l'arrêt du traitement, si elles sont recueillies, ne sont pas incluses.

5) Evaluation du rapport bénéfices/risques

a) Bénéfices potentiels

Les bénéfices potentiels de la participation à l'étude pour les participants atteints d'hémophilie A ou B (avec ou sans inhibiteurs) incluent une prophylaxie efficace par marstacimab selon un calendrier hebdomadaire d'administration SC qui réduit considérablement le fardeau des soins associés au traitement prophylactique, n'a pas besoin de perfusions intraveineuses fréquentes, évite la nécessité de poser des cathéters veineux centraux à demeure et réduit ou élimine le traitement aigu des épisodes hémorragiques par

FVIII ou FIX (ou agents de dérivation), réduisant ainsi l'exposition antigénique au FVIII ou au FIX.

b) Risques potentiels

Les patients peuvent présenter des risques ou des gênes au niveau du site anatomique d'injection SC du marstacimab. Les réactions au site d'injection, qui peuvent inclure douleur, gonflement, ecchymoses, induration et hématome, sont considérées comme des effets indésirables du marstacimab.

Les risques potentiels du traitement par marstacimab sont le thrombus ou l'embolie. En fonction de l'emplacement et de la gravité, les thrombi ou les embolies peuvent engager le pronostic vital ou être mortels. Le marstacimab étant un IgG1 entièrement humain sans contrepartie endogène, l'apparition d'AAM devrait avoir une incidence principalement sur la pharmacocinétique, l'efficacité et/ou la mesure du marstacimab. L'hypersensibilité induite par les AAM représente un risque potentiel supplémentaire d'immunogénicité. Par conséquent, les personnes ayant un diagnostic ou des antécédents de maladie thrombotique ou ischémique (y compris un infarctus du myocarde, une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire), les personnes atteintes d'une maladie coronarienne et les personnes allergiques aux protéines de hamster doivent être exclues de la participation à l'étude.

6) Population de l'étude

Remarque : Les patients qui poursuivent leur participation à partir de l'étude B7841005, dans un délai de 14 jours suivant leur dernière visite (achèvement de l'étude) de l'étude précédente et le Jour 1 de l'étude B7841007, sont éligibles pour participer.

a) Critères d'inclusion

Les patients sont éligibles à participer à l'étude uniquement s'ils satisfont à l'ensemble des critères suivants.

Âge et sexe :

1. Les participants qui poursuivent après l'étude B7841005 auront satisfait aux critères d'âge de l'étude B7841005.

Type de patient et caractéristiques de la maladie :

2. Les patients sont disposés et aptes à se conformer à toutes les visites prévues, au plan de traitement, aux tests de laboratoire et aux autres procédures de l'étude.

Poids :

3. Tous les patients auront un poids corporel minimum de 35 kg.

Consentement éclairé et accord :

4. L'investigateur, ou une personne désignée par l'investigateur, obtiendra le consentement éclairé écrit/signé électroniquement et l'accord de chaque participant à l'étude ou tuteur légal du participant et l'accord du participant, le cas échéant, avant de réaliser toute activité spécifique à l'étude. Tous les tuteurs légaux doivent être pleinement informés, et les participants doivent être informés dans toute la mesure du possible, de l'étude dans la langue et les termes qu'ils sont en mesure de comprendre. L'investigateur conservera l'exemplaire original du document de consentement/d'accord signé de chaque patient.

Autres inclusions :

5. Les participants qui ont achevé avec succès leur participation à l'étude B7841005, c'est-à-dire, n'ayant pas nécessité de « fin prématurée » pour l'étude B7841005.

b) Critères d'exclusion

Les participants sont exclus de l'étude s'ils remplissent l'un des critères suivants :

Affections médicales :

1. Traitement antérieur ou en cours ou antécédents de coronaropathie, thrombose veineuse ou artérielle (critères de terminologie communs pour les événements indésirables [CTCAE1] de grade > 3), ou maladie ischémique (à l'exception du traitement d'une thrombose sur cathéter).

2. Fonction rénale anormale telle que définie par le DFG_e (estimation du débit de filtration glomérulaire) < 30 ml/min/1,73 m² (voir la section 10.2.1 du protocole pour les formules utilisées dans le calcul du DFG_e).

- Les déterminations antérieures du DFG_e jusqu'à 90 jours avant la visite du jour 1 de la PTA1 peuvent être utilisées pour déterminer l'éligibilité.

3. Intervention chirurgicale planifiée connue au cours de la période d'étude prévue.

- Les participants potentiels devant subir une intervention chirurgicale prévue pendant la période d'étude peuvent être éligibles pour une participation ; la décision sera prise au cas par cas, uniquement après consultation entre l'investigateur et le moniteur médical de Pfizer.

4. Autre pathologie médicale ou psychiatrique, notamment idées ou comportements suicidaires récents (au cours de l'année écoulée) ou actifs, ou anomalies biologiques pouvant accroître le risque associé à la participation à l'étude ou qui, de l'avis de l'investigateur, rendent la participation du patient à cette étude inappropriée.

- Fonction hépatique instable déterminée par l'évaluation clinique de l'investigateur et l'examen des résultats de laboratoire les plus récents du patient, ce qui rendrait la participation du patient à cette étude inappropriée.
- Pour les participants connus comme étant positifs au VIH, aggravation de l'état de la maladie, déterminée par l'évaluation clinique de l'investigateur et l'examen des résultats de laboratoire les plus récents du patient, qui incluront la numération récente des CD4 localement disponible (si disponible), ce qui rendrait la participation du patient à cette étude inappropriée.

Traitements antérieurs/concomitants :

5. Traitement concomitant régulier par immunomodulateurs (par exemple, immunoglobuline IV [IgIV] et corticostéroïdes systémiques de routine, rituximab).
6. Utilisation en cours ou prévue de l'induction de la tolérance immunitaire ou d'une prophylaxie par FVIII ou FIX de substitution pendant l'étude.

Participation antérieure/simultanée à une étude clinique :

7. Participation à d'autres études portant sur un ou plusieurs médicaments expérimentaux dans les 30 jours (ou tel que déterminé par les exigences locales) ou les 5 demi-vies qui précèdent l'entrée dans l'étude ou pendant la participation à l'étude, à l'exception de la participation à l'étude B7841005.

Autres exclusions :

8. Le personnel du centre investigateur ou les employés de Pfizer directement impliqués dans la conduite de l'étude, le personnel du centre par ailleurs supervisé par le médecin investigateur et les membres de leurs familles respectives.

7) Durée de l'essai

Chaque participant à l'essai d'extension en ouvert 2022-500470-33-00 peut poursuivre cet essai jusqu'à 7 ans après son entrée dans l'essai ou jusqu'à ce que le marstacimab soit disponible dans le commerce dans son pays.

D) Demande d'autorisation d'essai clinique

1) Préparation du dossier

La maison mère prépare le dossier de demande initiale d'AEC appelé Core Package. Celui-ci est ensuite adapté au niveau local conformément aux spécificités nationales par le Responsable Affaires Réglementaires de chaque filiale ou le Country Trial Manager, selon les documents.

Avec le nouveau règlement, les documents requis de la Partie I sont communs à tous les EM tandis que les documents de la Partie II présentent des spécificités par EM. La préparation de la Partie II est donc réalisée au niveau local sur la base du Core Package. Cette activité peut être réalisée par l'équipe Recherche Clinique ou déléguée à une CRO (Contract Research Organization). Pour l'essai d'extension en ouvert 2022-500470-33-00, une CRO a complété les documents de la partie II en lien avec les sites investigateurs.

Le Responsable Affaires Réglementaires de chaque filiale s'assure que l'ensemble des documents de la Partie II sont présents dans le dossier et correctement complétés selon les requis réglementaires.

Les documents requis par la direction générale de la santé (68) sont les suivants :

a) Modalités de recrutement (correspondant au point 1.K de l'annexe 1 du CTR)

i. Formulaire européen « Recuitment and Informed consent procedure template »

Le formulaire type « Recuitment and Informed consent procedure template » élaboré par le CTEG (Clinical Trial Expert Group) est soumis complété en français, y compris si toutes les informations figurent dans le protocole en anglais.

- Au point 1.3 du formulaire : L'objectif est de démontrer que le Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) est respecté. Il convient que le promoteur démontre que seules les personnes autorisées ont accès aux données identifiantes et que la conception du système le permet.
Le devenir des données des personnes identifiées, sélectionnées et non incluses, doit être spécifié.
La réponse peut être que les procédures liées au recrutement sont faites dans le respect de la MR-001.
S'il n'y a pas de dispositif particulier mis en place par le promoteur pour la recherche de patients potentiels et que celle-ci est faite par les centres investigateurs eux-mêmes par leur propres moyens (en général, une recherche de patients dans leurs fichiers patients), l'investigateur ayant accès au dossier médical du patient et ces données médicales restant confidentielles sans que le promoteur n'y ait accès, alors il n'y a pas de requis particulier à respecter par le promoteur.
- Au point 1.10 du formulaire : il n'y a pas de recommandations nationales relatives à d'autres informations à transmettre au CE concernant l'information du participant et le recueil de son consentement.
Concernant la note d'information en elle-même, il est recommandé de se référer à la note d'information simplifiée publiée sur le site de la Commission Nationale des recherches impliquant la personne humaine (CNRIPH).

- Au point 3.3 du formulaire, le règlement renvoyant à la loi nationale, c'est le code civil qui s'applique pour déterminer le ou les représentants légaux d'un participant mineur.
- Au point 6, le recueil du consentement par moyen simplifié est possible en France.

ii. Document additionnel version 1 du 10 janvier 2022

Le document additionnel pour la soumission d'un EC de médicament en France est rempli en français, signé du promoteur ou de la CRO si c'est la CRO qui soumet le dossier, indiquant si la participation à l'essai entraîne une interdiction de participer simultanément à un autre essai et si la période d'exclusion prévue.

Il est possible dans ce document additionnel de renvoyer au(x) document(s) du dossier en français si les informations demandées y figurent (y compris les justifications de l'existence d'une période d'exclusion et de sa durée), en précisant l'intitulé du/des documents et le numéro de page.

Exigences linguistiques : formulaire européen en anglais complété en français, nouveau document additionnel en français, matériel et documents de recrutement en version française.

b) Information des participants, formulaire de consentement éclairé et procédure de consentement éclairé (correspondant au point 1.L de l'annexe 1 du CTR)

i. Formulaire européen « Recruitment and Informed consent procedure template »

Concernant le document d'information destiné aux personnes qui se prêtent à la recherche, il est recommandé de se référer à la note d'information simplifiée publiée sur le site de la CNRIPH.

Si le médicament expérimental dispose d'une autorisation de mise sur le marché en France, le dossier comprend une comparaison et, le cas échéant, la description et la justification des divergences pertinentes en termes de sécurité des personnes entre le document d'information destiné aux personnes qui se prêtent à la recherche et la notice prévue au Règlement 5121-148 du CSP, au regard des contre-indications graves ou des mises en garde ou précaution d'emploi particulières.

ii. Le formulaire de recueil du consentement des personnes se prêtant à la recherche

Exigences linguistiques : Le formulaire européen, fourni en anglais, doit être complété en français, fiche d'information et formulaire de recueil du consentement en version française.

c) Aptitude de l'investigateur (correspondant au point 1.M de l'annexe 1 du CTR)

i. Liste des sites et des investigateurs principaux

Un document (ou la saisie des informations dans le CTIS) fournit la liste des sites d'essais cliniques prévus, avec pour chaque site le nom et la fonction des investigateurs principaux ainsi que le nombre de participants prévus sur les sites (Dans l'attente d'éventuelles futures recommandations du CTEG, fournir le nombre de participants site par site).

Le document peut être un tableau et peut mentionner la référence de l'autorisation de lieu de recherche le cas échéant, ainsi que la référence du formulaire « Site suitability template » rempli pour chaque site.

ii. CV formation aux bonnes pratiques cliniques (BPC)

Les CV des investigateurs principaux sont fournis en utilisant le modèle de CV type élaboré par le CTEG. Ils sont complétés en français ou en anglais, signés, actualisés et de toute façon datés de moins de 1 an. Ils mentionnent une formation aux BPC de moins de 3 ans.

A défaut, pour des études internationales, il est possible d'utiliser un autre modèle de CV à la condition qu'il reprenne à minima l'ensemble des informations listées sur le formulaire européen du CTEG, qu'il soit adapté à la recherche soumise et à la publication via le CTIS, et qu'il respecte les éléments listés à la phrase précédente (à défaut, le dossier pourrait être considéré non recevable).

iii. Le formulaire européen « Declaration of Interest Template »

Le formulaire type « Declaration of Interest Template » élaboré par le CTEG (ou à défaut un formulaire établi par le promoteur contenant *a minima* les informations du formulaire européen) est transmis pour chaque investigateur principal.

Exigences linguistiques: formulaire européen « Declaration of Interest Template » en anglais complété en français. CV en français ou en anglais.

d) Adéquation des équipements (correspondant au point 1.N de l'annexe 1 du CTR)

i. Le formulaire européen « Site Suitability Template »

Le formulaire type « Site Suitability Template » est complété en français pour chaque site, y compris si le lieu bénéficie de l'autorisation mentionnée à l'article L.1121-13 du code de la santé publique français.

Il est signé du responsable de la structure ou de l'établissement.

ii. Autorisation de lieu

La copie de l'autorisation de lieu mentionnée à l'article L.n1121-13 du CSP est fournie dans les cas prévus à cet article.

La référence d'autorisation peut être mentionnée dans un tableau transmis pour fournir la liste des sites.

Exigences linguistiques : formulaire européen en anglais complété en français.

e) Preuve d'affiliation à une assurance ou à un mécanisme d'indemnisation (correspondant au point 1.O de l'annexe 1 du CTR)

i. Attestation d'assurance

La copie de l'attestation d'assurance est conforme à l'article L. 1121-10 et aux articles R.1121-4 à R.1121-9 du code de la santé publique français.

Elle couvre *a minima* la période courant de la date de première inclusion en France à la date de dernière visite du dernier patient français.

L'attestation peut être annuelle et doit mentionner la date de fin de la recherche et les coordonnées du représentant légal dans l'union européenne.

Pour mémoire :

- En France, l'article L.1124-1 prévoit que les essais cliniques de médicaments sont interdits sur une personne qui n'est pas affiliée à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime.
- L'assureur des essais cliniques doit être localisé dans l'Union Européenne (cf. articles L310-2 et L310-10 du code des assurances).

f) Dispositions financières et autres (correspondant au point 1.P de l'annexe 1 du CTR)

i. Document additionnel version 1 du 10 janvier 2022

Comme mentionnée au point 1 ci-dessus, le document additionnel pour la soumission d'un EC de médicament en France est rempli en français, signée du promoteur ou de la CRO si c'est la CRO qui soumet le dossier, indiquant les dispositions prévues pour le financement des sites et des investigateurs.

Les informations concernant les indemnités versées aux participants sont prévues au point 10 du présent document.

Exigences linguistiques : document additionnel en français.

g) Preuve de la conformité du traitement des données avec la législation de l'union sur la protection des données (correspondant au point 1.R du CTR)

Si le promoteur revendique la conformité à une Méthodologie de Référence (MR) :

- Le récépissé émis par la CNIL à réception de la déclaration de conformité à la méthodologie homologuée de référence par la commission nationale de l'informatique et des libertés (voir arrêté du 2 décembre 2016 NOR : AFSP1635663A). Cette déclaration doit porter sur une méthodologie de référence établie en 2016 ou plus tard. La CNIL ne demande pas une nouvelle déclaration de conformité en cas de changement de version de la MR.
- L'engagement du promoteur sur le fait que la recherche considérée est conforme à la MR revendiquée indiquée dans le récépissé. L'engagement du promoteur figure dans le document additionnel pour la soumission d'un EC de médicament en France, qui rappelle également les points essentiels à respecter pour information.

Si la recherche n'est pas conforme à une MR :

Il convient de préciser dans le document additionnel que l'engagement de conformité à une MR est non applicable. L'autorisation de la CNIL étant postérieure à l'avis du CPP, celui-ci émettra un avis conditionné à la réception de cette autorisation.

Exigences linguistiques : document additionnel en français

h) Conformité avec les règles applicables en matière de collecte, de conservation et d'utilisation future des échantillons biologiques du participant (en vue de l'application du point 1.H de l'article 7 du CTR)

Formulaire européen « Compliance with Member State applicable rules for the collection, storage and future use of human biological samples (Article 7.1h) »

A la question 2.3, en France un nouveau consentement est nécessaire en cas de changement de finalité dans l'utilisation de la collection.

La question 4.8 n'est pas applicable en France, l'avis d'un comité de protection des personnes n'est pas requis dans cette situation selon la réglementation nationale.

Ce document ne remplace pas l'autorisation d'export des échantillons biologiques donnée par le ministère de la Recherche.

Exigences linguistiques : formulaire en anglais complété en français

2) Dépôt sur le portail CTIS

Le Regional CTA (clinical trial application) submission manager dépose le dossier (Partie I et II) sur la plateforme CTIS. Il informe ensuite les Responsables Affaires Réglementaires des filiales concernées.

3) Evaluation de la demande initiale d'essai clinique

A la date de soumission, il est possible d'établir le calendrier d'évaluation théorique de la demande initiale de l'EC. Le Responsable Affaires Réglementaires de chaque filiale est informé par le Regional CTA Submission Manager de chaque étape de l'évaluation, et notamment la recevabilité, les observations/questions des AC et EC et réponses apportées. Il est à noter que les Responsables Affaires Réglementaires des filiales concernées n'interviennent pas dans les étapes de questions/réponses.

Pour l'essai d'extension en ouvert 2022-500470-33-00, le tableau 5 présente le calendrier prévisionnel de dépôt, validation et d'évaluation :

Frise chronologique	Dates théoriques	Etapes de la soumission
Validation		
J0	30 mai 2022	Dépôt de la demande EC sur le portail et transmission aux AC et CE des EM concernés
J7	7 juin 2022	Observations des AV et CE à l'EMR sur la qualification/ recevabilité
J10	10 juin 2022	Notification au promoteur : demandes de compléments
J20	20 juin 2022	Réponse du promoteur
J25	25 juin 2022	Evaluation réponse et Notification de la validation du dossier (recevabilité)
Evaluation		
J51	20 juillet 2022	Début de l'évaluation initiale par l'EMR
J63	1 ^{er} août 2022	Fin de l'évaluation initiale par l'EMR
J70	8 août 2022	Fin de la coordination entre EMR en autre EM concernés
J82	20 août 2022	Fin de la consolidation par EMR
J94	1 ^{er} septembre 2022	Fin de l'évaluation réponse
J101	8 septembre 2022	Fin de la consolidation
Validation		
J106	13 septembre 2022	Notification de la décision par chaque EM

Tableau 5 : Chronologie de la soumission de l'étude clinique B7841007 sous le Règlement européen n°536/2014

Des questions ont été posées lors de la validation le 10 juin 2022, conformément au calendrier prévisionnel. D'autres questions ont été posées lors de la phase d'évaluation le 9 août 2022. Les réponses ont été soumises 12 jours après, le 22 août 2022. La phase

d'examen coordonné a lieu jusqu'au 1^{er} septembre 2022, les EM concernés ont 12 jours pour examiner et commencer le projet de rapport d'évaluation rédigé par l'EMR. Ensuite, la phase de consolidation se déroulera. L'EMR aura 7 jours (jusqu'au 8 septembre) pour finaliser le rapport d'évaluation en prenant en compte les observations des EM.

4) Validation de la demande d'essai clinique

L'EMR (l'AEMPS) a rendu le résultat de l'évaluation de la partie I (partie scientifique) le 2 septembre 2022. Parallèlement, l'ANSM a émis un avis favorable quant à l'évaluation de la partie II (partie éthique) le 1^{er} septembre 2022. L'essai a donc été autorisé en France le 6 septembre 2022, soit dans les 5 jours suivant l'approbation.

S'en sont suivies les autorisations par les autorités espagnoles le 9 septembre 2022, les autorités italiennes le 13 septembre 2022 et les autorités croates le 16 septembre 2022 (66).

Une fois approuvé, les documents prévus par le Règlement européen n°536/2014 pour être rendus publics sont publiés et accessibles par le grand public sur la plateforme CTIS.

5) Documents rendus publics

a) Protection des données à caractère personnel

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

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

ii. Cas des données sur les investigateurs

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

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

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

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

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

iii. Cas des données sur les participants à l'essai clinique

Le Règlement prévoit qu'aucune donnée à caractère personnel sur les participants ne soit pas soumise dans la base de données de l'Union. Cette règle s'applique notamment aux rapports de fin d'étude clinique devant être soumis par les demandeurs d'AMM.

En effet, le Règlement prévoit que, pour les EC supportant une demande d'AMM, le rapport d'EC soit transmis à la base de données de l'Union pour publication sous un délai de 30 jours à compter de la date de fin d'instruction de la demande d'AMM. Or, un des appendices d'un rapport clinique correspond aux données individuelles des participants. Ainsi, cet appendice ne devra pas être déposé. Pour les autres données de participant contenues dans les rapports, les mêmes règles d'anonymisation telles que décrites précédemment s'appliquent. Pour les promoteurs souhaitant rendre publique les données individuelles des participants, des règles définissant le format et les modalités de partage devraient être publiées par la Commission Européenne.

iv. Règlement Général Européen pour la Protection des Données

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

Les objectifs apportés par cette réglementation sont multiples :

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

En France, ces principes ne sont pas nouveaux. En effet, la CNIL fixe depuis 1978 un cadre à la collecte et au traitement de ces données. Ce Règlement abroge la loi informatique et libertés et consacre de nouvelles dispositions dans la continuité des principes existants.

v. Méthode de référence MR001 et MR003 : Traitement des données en France

Pour alléger les formalités liées aux traitements de données réalisées dans les recherches dans le domaine de la santé, la CNIL a adopté des méthodologies de référence adaptées au cadre juridique en matière de données de santé.

Ces méthodologies visent à créer un cadre protecteur des personnes concernées favorable à la recherche, à l'innovation et la compétitivité.

- **MR-001**

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

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

La MR-001 permet de regrouper en un seul dossier la déclaration du traitement des données pour l'ensemble des essais réalisés par un promoteur. Cette méthodologie porte sur plusieurs aspects de l'essai :

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

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

- **MR-003**

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

Cette méthodologie reprend mot pour mot les conditions de traitement de données, les destinataires, l'origine des données, les conditions de transfert et de durée de conservation de la MR-001 ainsi que les objectifs de simplifications. Le responsable de traitement s'engage à ne collecter que les données pertinentes, adéquates et limitées à ce qui est nécessaire au regard des finalités pour lesquelles elles sont traitées. La nécessité de leur traitement doit être justifiée scientifiquement dans le protocole de recherche. La liste des catégories de données de patients et des données des professionnels de santé pouvant être traités est limitative et énumérée dans la méthodologie de référence. Les données de santé des patients, leur âge, leur situation familiale ou leurs habitudes de vie peuvent, par exemple, être collectées.

b) Protection des informations confidentielles à caractère commercial

Le Règlement prévoit que les éléments archivés dans la base de données de l'Union soient accessibles au public en préservant les informations à caractère commercial (ICC). Ainsi, certaines données telles que celles relatives à la fabrication du médicament expérimental ne seront pas rendues publiques, d'autres données quant à elles rendues publiques seront retardée.

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

La détermination des ICC est notamment basée sur :

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

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

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

Selon la catégorie de l'essai, le délai de mise à disposition des données archivées dans la base de données archivées dans la base de données de l'Union est différent.

Ainsi, selon les éléments rendus public, les délais varieront comme suit :

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

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

CONCLUSION

Le nouveau Règlement n°536/2014 promet de répondre au besoin d'harmonisation entre les pays de l'Espace économique européen puisque la partie scientifique (partie I) du dossier de demande d'AEC est commune entre les EM pour les EC multi-Etats et est donc évaluée de manière coordonnée pour les pays concernés. Il reste néanmoins la partie éthique (partie II) qui est évaluée au niveau national de chaque EM concerné et qui est donc différente d'un pays à un autre. L'harmonisation des délais devrait aussi permettre d'accélérer le processus d'évaluation et *in fine* relancer les essais cliniques en Europe et plus particulièrement en France.

Le nouveau Règlement accorde aussi une place plus importante au patient, puisque l'avis des patients et des associations de patients sont désormais requis pour l'émission de l'avis du CE, que le résumé du protocole est publié dans un langage adapté à des personnes de profession non médicale et qu'enfin beaucoup plus d'informations sont disponibles pour le grand public que sous la Directive.

Pour les maisons mères, le nouveau Règlement facilite la préparation des dossiers de soumission. En effet, le dossier de la partie scientifique est le même pour tous les pays. Il n'y a pas plus de spécificités par pays. Il ne reste des spécificités uniquement pour la partie éthique. De plus, les délais d'évaluation étant fixes, il est plus facile de prévoir et d'anticiper les périodes de questions/réponses et la date d'approbation finale.

A ce jour, 2 essais ont été soumis selon le nouveau Règlement chez Pfizer France. L'un a été approuvé (celui sur le marstacimab) et l'autre est en cours d'évaluation. Nous pouvons constater que la mise en place du Règlement a modifié le rôle et l'organisation du département Affaires Règlementaires. En effet, sous la Directive, le département avait la charge de préparer, revoir et soumettre le dossier de demande d'AEC à l'ANSM. Sous le Règlement n°536/2014, l'activité est différente puisqu'elle consiste à revoir la partie scientifique (partie I) du dossier lorsque la France est EMR et la partie éthique (partie II) nécessitant de nouvelles connaissances dans ce domaine. Reste à savoir comment le service conservera son rôle de point de contact privilégié avec les Autorités Compétentes françaises.

BIBLIOGRAPHIE

1. Parizeau MH. Liminaire. Laval Théologique Philos. 1998;54(2):221.
2. Ducruet J. Protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. Laennec. 2008;56(3):6-24.
3. Guerre M de. Code de Nuremberg - Memoires de guerre [Internet]. Mémoires de Guerre. [cité 11 juill 2022]. Disponible sur: <http://www.memoiresdeguerre.com/article-code-de-nuremberg-111271757.html>
4. Procès de Nuremberg : les criminels nazis devant la justice - Geo.fr [Internet]. [cité 11 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.geo.fr/histoire/proces-de-nuremberg-les-criminels-nazis-devant-la-justice-202232?msclkid=db41e703b4bd11eca0a2b53f5339fe1b>
5. Le code de Nuremberg, un socle de principes bioéthiques. La Croix [Internet]. 31 janv 2022 [cité 11 juill 2022]; Disponible sur: <https://www.la-croix.com/Sciences-et-ethique/Le-code-Nuremberg-socle-principes-bioethiques-2022-01-31-1201197762>
6. Déclaration universelle des droits de l'Homme de 1948 [Internet]. justice.gouv.fr. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: <http://www.textes.justice.gouv.fr/textes-fondamentaux-10086/droits-de-lhomme-et-libertes-fondamentales-10087/declaration-universelle-des-droits-de-lhomme-de-1948-11038.html>
7. La peine de mort en termes de droits humains [Internet]. Amnistie internationale Abolition de la Peine de mort. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.amnistiepdm.org/droits-humains.html>
8. DECLARATION OF HELSINKI. :6.
9. Jaillon P, Demarez JP. L'histoire de la genèse de la loi Huriot-Sérusclat de décembre 1988: Loi sur la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. médecine/sciences. mars 2008;24(3):323-7.
10. Manille 1981 : déclaration - Espace Bioéthique Aquitain [Internet]. [cité 11 juill 2022]. Disponible sur: <http://www.espacebioethiqueaquitain.fr/histoire-et-definitions/histoire/article/manille-1981-declaration?msclkid=7e0f3c7db57e11ec9d0ef0453409362b>
11. Goussard C. Éthique dans les essais cliniques: Principes fondateurs, lignes directrices internationales, rôles et responsabilités des comités d'éthique. médecine/sciences. août 2007;23(8-9):777-81.
12. genedit19. Ratification de la Convention d'Oviedo : un minimum de repères éthiques [Internet]. Genethique. 2011 [cité 11 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.genethique.org/ratification-de-la-convention-doviedo-un-minimum-de-reperes-ethiques/>

13. Urfalino P. L'autorisation de mise sur le marché du médicament : une décision administrative à la fois sanitaire et économique. Rev Fr Aff Soc. 2001;(4):85-90.
14. Aulois-Griot M. LE DOSSIER D'A.M.M. : HISTORIQUE ET EVOLUTION.
15. Recherche clinique : législation sur les essais cliniques en France [Internet]. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.test-clinique.fr/recherche/legislation-essai-clinique>
16. Aspects réglementaires - Bonnes pratiques cliniques (BPC) [Internet]. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: <https://icorc1f2.inserm.fr/recherche-clinique-et-en-sante/recherche-sur-les-personnes/aspects-reglementaires/bonnes-pratiques-cliniques-bpc>
17. Loi Huriet - Que dit la loi ? [Internet]. Figaro Santé. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: <https://sante.lefigaro.fr/social/sante-publique/loi-huriet/que-dit-loi>
18. Snapshot [Internet]. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/clinical-trials/clinical-trials-directive-200120ec_en
19. Première partie : Protection générale de la santé (Articles L1110-1 à L1545-4) - Légifrance [Internet]. [cité 29 juill 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006125345/#LEGISCTA000006125345
20. La loi relative à la politique de santé publique : objectifs de santé, plans et programmes d'action. Santé Publique. 2004;16(4):587-95.
21. HERON AM. La loi Jardé en 4 minutes [Internet]. SoEpidemio. 2020 [cité 27 juill 2022]. Disponible sur: <https://soepidemio.com/2020/01/22/la-loi-jarde-en-4-minutes/>
22. EMA. Research and development [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development>
23. EUR-Lex - 32001L0020 - FR [Internet]. Journal officiel n° L 121 du 01/05/2001 p. 0034 - 0044; [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX%3A32001L0020>
24. Règlement Essais cliniques et transparence : une avancée majeure à confirmer (9/2014) [Internet]. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.prescrire.org/Fr/1/507/49270/3768/3395/SubReportDetails.aspx>
25. Clinical trials - Directive 2001/20/EC [Internet]. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/clinical-trials/clinical-trials-directive-200120ec_en
26. Essais cliniques : procédures pour la constitution et le traitement des demandes de RIPH1 portant sur le médicament (Loi Jardé) - ANSM [Internet]. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/essais-cliniques-procedure-standard-pour-la-constitution-et-le-traitement-des-demandes-pour-les-medicaments>

27. Impact on Clinical Research of European Legislation | ICREL Project | Fact Sheet | FP7 | CORDIS | European Commission [Internet]. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: <https://cordis.europa.eu/project/id/201002/fr>
28. Bilbault P, Belorgey C, Zannad F, Golinelli D, Pletan Y, Abiteboul M, et al. Clinical Trials Legislation - Preparing for the Revision of the European Directive Scheduled for 2011. *Therapies*. juill 2010;65(4):301-8.
29. Gluud C, Kubiak C, Whitfield K, Byrne J, Huemer KH, Thirstrup S, et al. Typical investigational medicinal products follow relatively uniform regulations in 10 European Clinical Research Infrastructures Network (ECRIN) countries. *Trials*. déc 2012;13(1):27.
30. Report of the 1st Meeting of the « Vienna Initiative to Save European Academic Research (VISEAR) ». *Wien Klin Wochenschr*. avr 2006;118(S1):1-12.
31. Hoey R. The EU Clinical Trials Directive: 3 years on. *The Lancet*. mai 2007;369(9575):1777-8.
32. Network EDJ. Registre des essais cliniques de l'UE [Internet]. European Data Journalism Network. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.europeandatajournalism.eu/fr/Outils/La-mine-a-donnees/Registre-des-essais-cliniques-de-l-UE>
33. 850.pdf [Internet]. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/850.pdf>
34. 1523_0.pdf [Internet]. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: https://www.leem.org/sites/default/files/1523_0.pdf
35. Enquete-Attractivite-2012.pdf [Internet]. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/Enquete-Attractivite-2012.pdf>
36. slides Soizic Courcier.pdf [Internet]. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/slides%20Soizic%20Courcier.pdf>
37. 9ème enquête « Attractivité de la France pour la recherche clinique » [Internet]. calameo.com. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.calameo.com/read/002049284c898e2c747b8>
38. 1377.pdf [Internet]. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/1377.pdf>
39. Attractivite-des-essais-cliniques- dossier-consolide.pdf [Internet]. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/Attractivite-des-essais-cliniques-%20dossier-consolide.pdf>
40. Complet_Enquete-2021_recherche-clinique_Leem.pdf [Internet]. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: https://www.leem.org/sites/default/files/2021-12/Complet_Enquete-2021_recherche-clinique_Leem.pdf

41. Complète-etude-essaiscliniques_20201014.pdf [Internet]. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: https://www.leem.org/sites/default/files/2020-10/Compl%C3%A8te-etude-essaiscliniques_20201014.pdf
42. Enquete attractivité 2021 - Recherche clinique Leem [Internet]. calameo.com. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.calameo.com/read/002049284067dfd8320c7>
43. Leem_Rapport_SituationEmploi_2019 presentation.pdf [Internet]. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: https://www.leem.org/sites/default/files/2020-01/Leem_Rapport_SituationEmploi_2019%20presentation.pdf
44. Rapport Leem Enquete Attractivité 2014 [Internet]. calameo.com. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.calameo.com/read/00204928466387fe2f059>
45. Home - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 18 juill 2022]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/>
46. Snapshot [Internet]. [cité 27 juill 2022]. Disponible sur: <http://biopharmanalyses.fr/chiffres-cles-de-la-recherche-clinique-en-france/>
47. Essais cliniques : l'attractivité de la France fragilisée [Internet]. Les Echos. 2017 [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.lesechos.fr/2017/03/essais-cliniques-lattractivite-de-la-france-fragilisee-156871>
48. France Biotech tire le signal d'alarme : les essais cliniques fuient la France ! [Internet]. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.boursier.com/actualites/economie/france-biotech-tire-le-signal-d-alarme-les-essais-cliniques-fuient-la-france-37642.html>
49. 134000417.pdf [Internet]. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/sites/default/files/rapport/pdf/134000417.pdf>
50. Chakma J, Sun GH, Steinberg JD, Sammut SM, Jaggi R. Asia's Ascent — Global Trends in Biomedical R&D Expenditures. *N Engl J Med*. 2 janv 2014;370(1):3-6.
51. Decline of Clinical Trials in Central and Eastern Europe: Fluctuation or Trend? [Internet]. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.appliedclinicaltrialsonline.com/view/decline-clinical-trials-central-and-eastern-europe-fluctuation-or-trend>
52. Glickman SW, McHutchison JG, Peterson ED, Cairns CB, Harrington RA, Califf RM, et al. Ethical and Scientific Implications of the Globalization of Clinical Research. *N Engl J Med*. 19 févr 2009;360(8):816-23.
53. Scavone C, di Mauro G, Pietropaolo M, Alfano R, Berrino L, Rossi F, et al. The European clinical trials regulation (No 536/2014): changes and challenges. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2 nov 2019;12(11):1027-32.
54. Negrouk A, Horgan D, Gorini A, Cutica I, Leyens L, Schee genannt Halfmann S, et al. Clinical Trials, Data Protection and Patient Empowerment in the Era of the New EU Regulations. *Public Health Genomics*. 2015;18(6):386-95.

55. Reglement europeen essais cliniques pour resp admin CPP sept 2019.pdf.
56. EMA. Clinical Trials Information System [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-information-system>
57. Essais cliniques : procédures pour la constitution et le traitement des demandes relevant du règlement européen sur les essais cliniques de médicament - ANSM [Internet]. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/essais-cliniques-procedures-pour-la-constitution-et-le-traitement-des-demandes-relevant-du-reglement-europeen-sur-les-essais-cliniques-de-medicament>
58. PDF.pdf [Internet]. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=OJ:L:2014:158:FULL&from=FR>
59. Article L1122-1-2 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 18 juill 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000032722929
60. Westra AE, Bos W, Cohen AF. New EU clinical trials regulation. BMJ. 5 juin 2014;348(jun05 6):g3710-g3710.
61. Gefenas E, Cekanauskaite A, Lekstutiene J, Lukaseviciene V. Application challenges of the new EU Clinical Trials Regulation. Eur J Clin Pharmacol. juill 2017;73(7):795-8.
62. Qu'est-ce que l'hémophilie ? - Définition et explications - AFH [Internet]. [cité 4 août 2022]. Disponible sur: <https://afh.asso.fr/je-minforme/comprendre-les-maladies-hemorragiques/hemophilie/quest-ce-que-lhemophilie/>
63. Handicap.fr. Hémophilie, 8 000 Français touchés : et pas que les hommes! [Internet]. Handicap.fr. [cité 5 août 2022]. Disponible sur: <https://informations.handicap.fr/a-hemophilie-8000-francais-touche-pas-que-hommes-30705.php>
64. L'hémophilie [Internet]. MHEMO. [cité 4 août 2022]. Disponible sur: <https://mhemmo.fr/les-pathologies/lhemophilie/>
65. Physiologie de l'hémostase - MHEMO MHEMO [Internet]. [cité 4 août 2022]. Disponible sur: <https://mhemmo.fr/les-pathologies/physiologie-de-lhemostase/>
66. View Clinical Trial - EMA [Internet]. [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: https://euclinicaltrials.eu/view-clinical-trial?p_p_id=emactview_WAR_emactpublicportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&number=2022-500470-33-00
67. Lexique de recherche clinique [Internet]. Ligue contre le cancer. 2022 [cité 4 août 2022]. Disponible sur: https://www.ligue-cancer.net/article/37914_lexique-de-recherche-clinique
68. documents_attendus_en_france_concernant_la_partie_ii_de_cta_2022_02_02.pdf [Internet]. [cité 27 août 2022]. Disponible sur: <https://solidarites->

sante.gouv.fr/IMG/pdf/documents_attendus_en_france_concernant_la_partie_ii_de_cta_2022_02_02.pdf

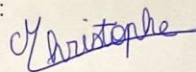
ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) ...Mathilde CHRISTOPHE.....

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (Décret n°92-657 du 13 juillet 1992)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : **21500666**

N° Thèse : **8**

Nom et Prénom : **CHRISTOPHE Mathilde**

Sujet : **Mise en place du nouveau Règlement n°536/2014 relatif aux essais cliniques dans une filiale française d'une entreprise pharmaceutique**

Tours, le : **23 mars**


Le(s) Directeur(s) de Thèse :

L. Douzrech 

**Vu et Transmis :
Le Doyen**

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



CHRISTOPHE Mathilde	N°8
<p align="center">TITRE DE LA THESE</p> <p>Comment le service Affaires Règlementaire de la filiale française de Pfizer met en place le Règlement européen n°536/2014 relatif aux essais cliniques ?</p>	
<p align="center">RESUME DE LA THESE</p> <p>Le nouveau Règlement européen n°536/2014 relatif aux essais cliniques est entré en vigueur le 31 janvier 2022. Il s'applique dans les 27 pays européens et 3 pays européens (Islande, Liechtenstein et Norvège). Le Règlement a pour objectif la relance des essais cliniques en Europe, l'harmonisation entre les différents états, une plus grande reconnaissance du rôle du patient et une plus grande transparence des essais. Il présente les conditions des évaluations des soumissions de demandes et de modifications des essais et présente le portail européen CTIS. La soumission du premier essai clinique sous le Règlement est ensuite décrit. L'Espagne étant l'Etat Membre Rapporteur, sera chargée de coordonner l'évaluation de la partie scientifique. L'évaluation éthique est réalisée par chaque Etat Membre car l'éthique est dépendante du cadre culturel et législatif national. Le dossier de demande est préparé par l'équipe globale. Les Affaires Règlementaires de Pfizer France s'assurent que les documents spécifiques à la France sont présents et correctement complétés.</p>	
<p>MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY</p> <p># essais cliniques # Europe # Règlement # Evaluation # Portail européen # CTIS # modification substantielle</p>	
<p align="center"><u>JURY</u></p> <p>PRESIDENTE : Pr Claire POUPLARD, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier Tours - faculté de Pharmacie de Tours</p> <p>MEMBRES : Dr Laurence DOUZIECH EYROLLES, Pharmacien, enseignant-chercheur de la faculté de Pharmacie de Tours Pr Francis BARIN, Pharmacien, Professeur émérite de la faculté de Pharmacie de Tours Dr Sophie de BUTTET, Pharmacien, Pharmacien associé à la transformation – Guerbet - Villepinte</p>	
<p>DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : Vendredi 10 février 2023 à Tours</p>	